

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201892508 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.12.30

(51) Int. Cl. *C08B 37/16* (2006.01)
A61K 47/40 (2006.01)
C07H 15/04 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2013.10.21

(54) КОМПОЗИЦИИ АЛКИЛИРОВАННОГО ЦИКЛОДЕКСТРИНА И СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 61/716,819; 61/871,234

(32) 2012.10.22; 2013.08.28

(33) US

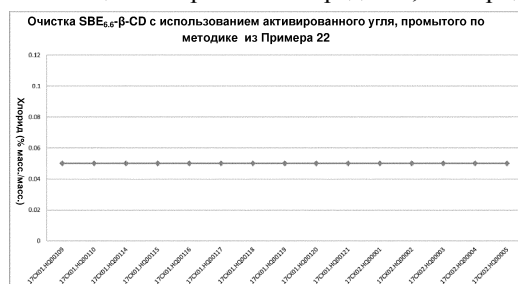
(62) 201590617; 2013.10.21

(71) Заявитель:
СИДЕКС ФАРМАСЬЮТИКАЛС,
ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Антл Винсент Д. (US), Лопес Альваро,
Монтейро Даниэль (PT)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к композициям алкилированного циклодекстрина с низким содержанием хлорида, а также способам их получения и применения. Способы согласно настоящему изобретению обеспечивают алкилированные циклодекстрины с низким содержанием агентов, разлагающих лекарственное средство, и хлорида.



A1

201892508

201892508

A1

КОМПОЗИЦИИ АЛКИЛИРОВАННОГО ЦИКЛОДЕКСТРИНА И СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США 61/716819, поданной 22 октября 2012 г, и 61/871234, поданной 28 августа 2013 г, содержание которых во всей полноте включено в настоящее описание посредством ссылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Область техники

[0002] Настоящее изобретение относится к композициям, содержащим композиции алкилированного циклодекстрина с низким содержанием хлорида, и способам их получения и применения.

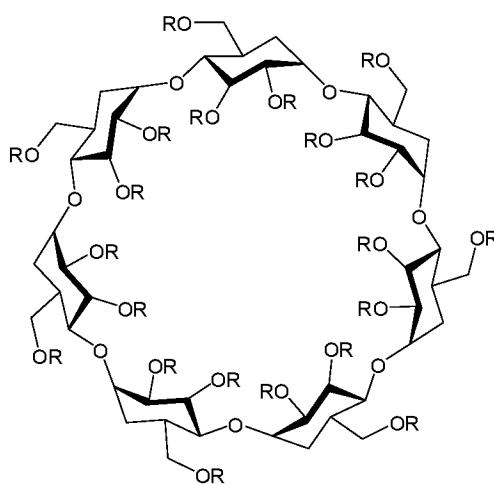
Уровень техники

[0003] Разработаны гидрофобные, гидрофильные, полимеризованные, ионизированные, неионизированные и множество других производных циклодекстринов, которые находят применение в различных отраслях промышленности. В целом, дериватизацию циклодекстрина осуществляют посредством реакций, в которых группы -ОН в положениях 2-, 3- и/или 6- амилозных колец циклодекстрина замещают другими группами. Заместители включают нейтральные, анионные и/или катонные функциональные группы.

[0004] Известные производные циклодекстринов, такие как алкилированные циклодекстрины, включают, но не ограничиваются ими, сульфоалкильные эфиры циклодекстринов, алкильные эфиры циклодекстринов (например, метиловые, этиловые и пропиловые эфиры циклодекстринов), гидроксиалкильные циклодекстрины, тиаалкильные эфиры циклодекстринов, карбоксилированные циклодекстрины (например, сукцинил-β-циклодекстрин, и тому подобные), сульфатированные циклодекстрины, и тому подобные. Также известны алкилированные циклодекстрины, содержащие более одного вида функциональных групп, например, сульфоалкильные эфиры- алкильные эфиры - циклодекстринов (см., например, WO 2005/042584 и US 2009/0012042, каждая из которых во всей полноте включена в настоящее описание посредством ссылки). В частности,

алкилированные циклодекстрины, содержащие 2-гидроксипропильные группы и/или сульфоалкильные эфирные группы используют в фармацевтических составах.

[0005] Сульфобутилэфирное производное β -циклодекстрина ("SBE- β -CD") было запущено в производство компанией CyDex Pharmaceuticals, Inc. в виде Captisol® и Advasep®. Анионный сульфобутилэфирный заместитель повышает растворимость в воде и безопасность исходного β -циклодекстрина, который может обратимо образовывать комплексы с активными фармацевтическими агентами, повышая растворимость активных фармацевтических агентов и, в некоторых случаях, повышать стабильность активных фармацевтических агентов в водном растворе. Captisol® имеет химическую структуру согласно формуле X:



X,

где R представляет собой $(-H)_{21-n}$ или $((-CH_2)_4-SO_3^-Na^+)_n$, и n представляет собой от 6 до 7,1.

[0006] Сульфоалкилэфирные производные циклодекстринов (такие как, Captisol®) получают с использованием периодических способов, описанных, например, в патентах США №№ 5134127, 5376645 и 6153746, описание каждого из которых во всей полноте включено в настоящее описание посредством ссылки.

[0007] Сульфоалкильные эфиры циклодекстринов и другие дериватизированные циклодекстрины можно также получать согласно способам, описанным в следующих патентах и опубликованных заявках на патенты: US 3426011, US 3453257, US 3,453259, 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 и WO 01/40316, а также в следующих непатентных публикациях: 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 u Templates for Supramolecular Chemistry* (C.J. Easton *et al.* eds., Imperial College Press, London, UK, 1999), *New Trends in Cyclodextrins u Derivatives* (Dominique Duchene ed., Editions de Santé, Paris, FR, 1991), *Comprehensive Supramolecular Chemistry 3* (Elsevier Science Inc., Tarrytown, NY), полные описания которых включены в настоящее описание посредством ссылки.

[0008] Примеси, содержащиеся в композиции алкилированного циклодекстрина, могут сократить срок годности и эффективность композиции активного агента. Примеси могут быть удалены из композиции алкилированного циклодекстрина под действием активированного угля (например, путем смешивания с ним). Обработка активированным углем водных растворов и суспензий, содержащих циклодекстрин, известна. См., например, патенты США №№ 4738923, 5393880 и 5569756. Тем не менее, существует постоянная потребность в композициях алкилированного циклодекстрина более высокой чистоты.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0009] В настоящем изобретении предложен способ получения композиции алкилированного циклодекстрина, содержащей алкилированный циклодекстрин, включающий: (a) смешивание циклодекстрина с алкилирующим агентом с получением реакционной среды, содержащей алкилированный циклодекстрин, один или более нежелательных компонентов и одну или более примесей, разлагающих лекарственное средство; (b) проведение одного или более разделений с удалением указанного одного или более нежелательных компонентов из указанной реакционной среды с получением частично очищенного раствора, содержащего указанный алкилированный циклодекстрин и указанную одну или более примесей, разлагающих лекарственное средство, где указанное одно или более разделений представляют собой ультрафильтрацию, диафильтрацию, центрифугирование, экстракцию, осаждение с растворителем или диализ; (c) получение бесфосфатного активированного угля, имеющего остаточную проводимость 10 мкСм или менее, посредством способа, включающего воздействие на активированный уголь первым способом промывки угля, включающим добавление воды, пропитку угля в воде и слив воды; и (d) обработку указанного частично очищенного раствора указанным бесфосфатным активированным углем, имеющим остаточную проводимость 10 мкСм или менее, и получение указанного алкилированного циклодекстрина, где указанная композиция алкилированного циклодекстрина имеет оптическую

плотность менее 0,5 Е.П., обусловленную агентом, разлагающим лекарственное средство, измеренную с помощью спектрофотометрии в УФ/видимой области в диапазоне длин волн от 245 нм до 270 нм для водного раствора, содержащего 300 мг указанной композиции SAE-CD на мл раствора, в кювете с толщиной поглощающего слоя 1 см.

- [0010]** Согласно некоторым вариантам реализации указанный первый способ промывки угля включает пропитку угля в воде в течение по меньшей мере 20 минут. Согласно некоторым вариантам реализации указанный первый способ промывки угля включает пропитку угля в воде в течение примерно 30 минут.
- [0011]** Согласно некоторым вариантам реализации указанный первый способ промывки угля включает добавление воды в противоточном направлении.
- [0012]** Согласно некоторым вариантам реализации указанный способ дополнительно включает повторение указанного первого способа промывки угля по меньшей мере два раза.
- [0013]** Согласно некоторым вариантам реализации указанный способ дополнительно включает после указанного первого способа промывки угля второй способ промывки угля, включающий течение воды по углю в прямоточном направлении. Согласно некоторым вариантам реализации указанный второй способ промывки угля включает течение воды по углю в прямоточном направлении в течение по меньшей мере 1 часа. Согласно некоторым вариантам реализации указанный второй способ промывки угля включает течение воды по углю в прямоточном направлении в течение примерно 3 часов.
- [0014]** Согласно некоторым вариантам реализации указанный способ дополнительно включает тестирование остаточной проводимости воды после указанного второго способа промывки угля и, если остаточная проводимость воды составляет больше 10 мкСм, повторение по меньшей мере одного из указанного первого способа промывки угля и указанного второго способа промывки угля до тех пор, пока остаточная проводимость воды будет составлять 10 мкСм или менее.
- [0015]** Согласно некоторым вариантам реализации указанная композиция алкилированного циклодекстрина содержит менее 0,5% (масс./масс.) хлорида. Согласно некоторым вариантам реализации указанная композиция алкилированного циклодекстрина содержит менее 0,1% (масс./масс.) хлорида. Согласно некоторым вариантам реализации указанная композиция алкилированного циклодекстрина дополнительно содержит менее 0,05% (масс./масс.) хлорида.

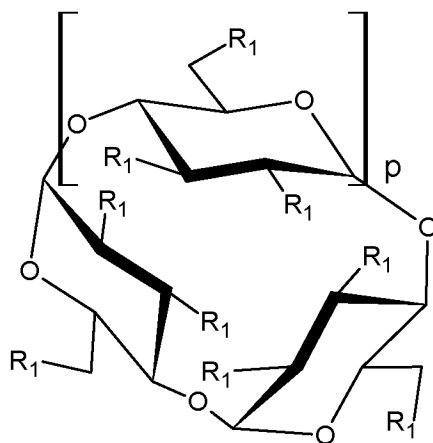
[0016] Также описан способ получения по меньшей мере 9 последовательных партий композиции алкилированного циклодекстрина, содержащей алкилированный циклодекстрин и менее примерно 0,05% (масс./масс.) хлорида, где способ для получения каждой партии включает: (а) смешивание циклодекстрина с алкилирующим агентом с получением реакционной среды, содержащей алкилированный циклодекстрин, один или более нежелательных компонентов и одну или более примесей, разлагающих лекарственное средство; (b) проведение одного или более разделений с удалением указанного одного или более нежелательных компонентов из указанной реакционной среды с получением частично очищенного раствора, содержащего указанный алкилированный циклодекстрин и указанную одну или более примесей, разлагающих лекарственное средство, где указанное одно или более разделений представляют собой ультрафильтрацию, диафильтрацию, центрифугирование, экстракцию, осаждение с растворителем или диализ; и (с) обработку указанного частично очищенного раствора бесфосфатным активированным углем, имеющим остаточную проводимость 10 мкСм или менее, и получение указанного алкилированного циклодекстрина, где указанная композиция алкилированного циклодекстрина имеет оптическую плотность менее 0,5 Е.П., обусловленную агентом, разлагающим лекарственное средство, измеренную с помощью спектрофотометрии в УФ/видимой области в диапазоне длин волн от 245 нм до 270 нм для водного раствора, содержащего 300 мг указанной композиции SAE-CD на мл раствора, в кювете с толщиной поглощающего слоя 1 см.

[0017] Согласно некоторым вариантам реализации получают по меньшей мере 15 последовательных партий. Согласно некоторым вариантам реализации получают по меньшей мере 20 последовательных партий. Согласно некоторым вариантам реализации получают по меньшей мере 30 последовательных партий. Согласно некоторым вариантам реализации указанные последовательные партии получают в течение периода времени в 10 лет. Согласно некоторым вариантам реализации указанные последовательные партии получают в течение периода времени в 5 лет. Согласно некоторым вариантам реализации указанные последовательные партии получают в течение периода времени в 3 года.

[0018] Согласно некоторым вариантам реализации указанная композиция алкилированного циклодекстрина дополнительно содержит менее 500 ppm фосфата. Согласно некоторым вариантам реализации указанная композиция алкилированного циклодекстрина дополнительно содержит менее 125 ppm фосфата.

- [0019]** Согласно некоторым вариантам реализации остаточная проводимость указанного бесфосфатного активированного угля составляет 9 мкСм или менее. Согласно некоторым вариантам реализации остаточная проводимость указанного бесфосфатного активированного угля составляет 8 мкСм или менее.
- [0020]** Согласно некоторым вариантам реализации указанная композиция алкилированного циклодекстрина дополнительно содержит менее 0,01% (масс./масс.) хлорида. Согласно некоторым вариантам реализации указанная композиция алкилированного циклодекстрина дополнительно содержит менее 0,005% (масс./масс.) хлорида. Согласно некоторым вариантам реализации указанная композиция алкилированного циклодекстрина дополнительно содержит менее 0,0001% (масс./масс.) хлорида.
- [0021]** Согласно некоторым вариантам реализации указанная композиция алкилированного циклодекстрина имеет среднюю степень замещения от 2 до 9. Согласно некоторым вариантам реализации указанная композиция алкилированного циклодекстрина имеет среднюю степень замещения от 4,5 до 7,5. Согласно некоторым вариантам реализации указанная композиция алкилированного циклодекстрина имеет среднюю степень замещения от 6 до 7,5.
- [0022]** Согласно некоторым вариантам реализации указанная композиция алкилированного циклодекстрина имеет оптическую плотность менее 0,2 Е.П., измеренную с помощью спектрофотометрии в УФ/видимой области в диапазоне длин волн от 245 нм до 270 нм для водного раствора, содержащего 300 мг указанной композиции алкилированного циклодекстрина на мл раствора, в кювете с толщиной поглощающего слоя 1 см. Согласно некоторым вариантам реализации указанная оптическая плотность обусловлена агентом, разлагающим лекарственное средство.
- [0023]** Согласно некоторым вариантам реализации оптическую плотность определяют с помощью спектрофотометрии в УФ/видимой области в диапазоне длин волн от 245 нм до 270 нм для водного раствора, содержащего 500 мг указанной композиции SAE-CD на мл раствора, в кювете с толщиной поглощающего слоя 1 см.
- [0024]** Согласно некоторым вариантам реализации указанная композиция алкилированного циклодекстрина имеет оптическую плотность менее 1 Е.П., которая измерена с помощью спектрофотометрии в УФ/видимой области в диапазоне длин волн от 320 нм до 350 нм для водного раствора, содержащего 300 мг указанной композиции алкилированного циклодекстрина на мл раствора, в кювете с толщиной поглощающего слоя 1 см. Согласно некоторым вариантам реализации указанная оптическая плотность обусловлена окрашивающим агентом.

- [0025] Согласно некоторым вариантам реализации указанная композиция алкилированного циклодекстрина имеет оптическую плотность менее 0,5 Е.П., которая измерена с помощью спектрофотометрии в УФ/видимой области в диапазоне длин волн от 320 нм до 350 нм для водного раствора, содержащего 300 мг указанной композиции алкилированного циклодекстрина на мл раствора, в кювете с толщиной поглощающего слоя 1 см. Согласно некоторым вариантам реализации указанная оптическая плотность обусловлена окрашивающим агентом.
- [0026] Согласно некоторым вариантам реализации оптическую плотность определяют с помощью спектрофотометрии в УФ/видимой области в диапазоне длин волн от 320 нм до 350 нм для водного раствора, содержащего 500 мг указанной композиции алкилированного циклодекстрина на мл раствора, в кювете с толщиной поглощающего слоя 1 см.
- [0027] Согласно некоторым вариантам реализации указанный бесфосфатный активированный уголь промывают растворителем до достижения элюированным растворителем остаточной проводимости. Согласно некоторым вариантам реализации указанный бесфосфатный активированный уголь промывают водой до достижения элюированной водой остаточной проводимости.
- [0028] Согласно некоторым вариантам реализации, указанный алкилированный циклодекстрин представляет собой сульфоалкильный эфир циклодекстрина формулы (II):



Формула (II)

где p представляет собой 4, 5 или 6, и R_1 независимо в каждом случае выбран из -ОН или $-O-(C_2-C_6 \text{ алкилен})-SO_3^-T$, где T независимо в каждом случае выбран из фармацевтически приемлемых катионов, при условии, что по меньшей мере один R_1 представляет собой -ОН и по меньшей мере один R_1 представляет собой $O-(C_2-C_6 \text{ алкилен})-SO_3^-T$. Согласно некоторым вариантам реализации R_1 независимо в

каждом случае выбран из -ОН или -O-(C₄ алкилен)-SO₃⁻-Т, и -Т в каждом случае представляет собой Na⁺. Согласно некоторым вариантам реализации указанный SAE-CD представляет собой сульфобутиловый эфир циклодекстрина (SBE-CD).

[0029] Согласно некоторым вариантам реализации указанный алкилированный циклодекстрин представляет собой гидроксиалкильный эфир циклодекстрина (HAE-CD). Согласно некоторым вариантам реализации указанный HAE-CD представляет собой гидроксипропиловый эфир циклодекстрина (HPE-CD).

[0030] Согласно некоторым вариантам реализации, указанную композицию алкилированного циклодекстрина комбинируют с одним или более вспомогательными веществами.

[0031] Согласно некоторым вариантам реализации указанную композицию алкилированного циклодекстрина комбинируют с активным агентом.

[0032] Настоящее изобретение также относится к продуктам, полученным согласно способам, описанным в настоящем документе.

[0033] Дополнительные варианты реализации, признаки и преимущества заявленной группы изобретений, а также композиция, структура и принцип действия различных вариантов реализации настоящего изобретения, подробно описаны ниже со ссылкой на прилагаемые чертежи.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0034] Прилагаемые чертежи, включенные в настоящий документ и являющиеся частью описания, иллюстрируют один или несколько вариантов реализации настоящего изобретения и, совместно с описанием, служат для дальнейшего описания принципов изобретения и для того, чтобы помочь специалисту в соответствующей предмету заявки области реализовать и применять настоящее изобретение. Следующие чертежи приводятся только для иллюстрации и, таким образом, не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения.

[0035] На **Фиг. 1** приведено графическое представление результатов сканирования в УФ/видимых спектрах (190 -- 400 нм) растворов, содержащих композицию SAE-CD, после однократной обработки активированным углем при варьировании концентрации сульфоалкильного эфира циклодекстрина от 1% до 60% по массе.

[0036] На **Фиг. 2** приведено графическое представление результатов сканирования в УФ/видимых спектрах (190 - 400 нм) растворов, содержащих композицию SAE-CD, после второй обработки активированным углем при варьировании концентрации сульфоалкильного эфира циклодекстрина от 1% до 60% по массе.

- [0037] На Фиг. 3 приведено графическое представление результатов сканирования в УФ/видимых спектрах (190 - 400 нм) раствора SBE_{6,6}-β-CD после тепловой и щелочной обработки при температуре 60 °С в течение 0, 24, 72, 96 и 168 часов для демонстрации разложения β-циклодекстрина и образования примесей, разлагающих лекарственное средство, с оптической плотностью при длинах волн от 245 нм до 270 нм, и/или окрашивающих компонентов с оптической плотностью при длинах волн от 320 нм до 350 нм.
- [0038] На Фиг. 4 приведено графическое представление результатов сканирования в УФ спектрах (190 - 400 нм) раствора, содержащего SAE-β-CD, после обработки при температуре 70 °С в течение 48 часов с последующей обработкой разными количествами активированного угля.
- [0039] На Фиг. 5 приведено графическое представление воздействия раствора SBE_{6,6}-β-CD с исходной оптической плотности в УФ/видимой области на стабильность активного фармацевтического ингредиента.
- [0040] На Фиг. 6 приведено графическое представление содержания примесей в результате способа получения SBE_{6,6}-β-CD, где примеси измеряют с использованием детектора заряженного аэрозоля.
- [0041] На Фиг. 7 приведено графическое представление уровня концентрации хлорида в результате способа получения SBE_{6,6}-β-CD, где концентрацию хлорида измеряют с использованием детектора заряженного аэрозоля.
- [0042] На Фиг. 8 приведено графическое представление уровня концентрации хлорида для двух партий SBE_{6,6}-β-CD в ходе ультрафильтрации, в конце обработки ультрафильтрацией, на момент 5, 10 и 20 минут после добавления в первую колонку с активированным углем, и на момент 5, 10 и 20 минут после добавления во вторую колонку с активированным углем, измеренных с использованием детектора заряженного аэрозоля.
- [0043] На Фиг. 9 приведено графическое представление уровня остаточных хлорида после (а) первой колонки с активированным углем (помеченная маленькая) и после (b) второй колонки с активированным углем (помеченная большая), измеренного с использованием ионной хроматографии в виде зависимости от уровня остаточной проводимости (помечен ZIC pHILIC % Cl-) конечного продукта SBE_{6,6}-β-CD, измеренного с использованием колонки ZIC pHILIC с применением детектора заряженного аэрозоля (партии № 17CX01.HQ00056 - 17CX01.HQ00064).
- [0044] На Фиг. 10 приведено графическое представление концентрации хлорида натрия (масс./масс.) у образцов SBE_{6,6}-β-CD после двух циклов обработки активированным углем, где указанный активированный уголь промывали до постоянного уровня

проводимости (партии №17CX01.HQ00035 – 17CX01.HQ00079), измеренной с использованием ионной хроматографии. Предел обнаружения для ионной хроматографии составляет 0,05% по массе хлорида.

[0045] На **Фиг. 11** приведено графическое представление концентрации хлорида натрия (масс./масс.) у образцов SBE_{6,6}-β-CD после двух циклов обработки активированным углем, где указанный активированный уголь промывали с использованием процедуры, описанной в Примере 20 (партии № 17CX01.HQ00080 – 17CX01.HQ00108), измеренной с использованием ионной хроматографии. Предел обнаружения для ионной хроматографии составляет 0,05% по массе хлорида.

[0046] На **Фиг. 12** приведено графическое представление концентрации хлорида натрия (масс./масс.) у образцов SBE_{6,6}-β-CD после двух циклов обработки активированным углем, где указанный активированный уголь промывали с использованием процедуры, описанной в Примере 22 (партии № 17CX01.HQ00109 – 17CX02.HQ00005), измеренной с использованием ионной хроматографии. Предел обнаружения для ионной хроматографии составляет 0,05% по массе хлорида.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0047] Изобретение охватывает комбинации и подкомбинации различных аспектов и вариантов реализации, описанных в настоящем документе. Кроме того, когда конкретный признак, структура или характеристика описаны в контексте варианта реализации, следует понимать, что влияние такого признака, структуры или характеристики на другие варианты реализации будет понятно специалисту в данной области техники, независимо от того, описано ли это в явном виде или нет. Эти и другие аспекты настоящего изобретения будут понятны со ссылкой на нижеследующее подробное описание, примеры, формулу изобретения и приложенные чертежи.

[0048] Используемые в настоящем документе проценты относятся к «% по массе» и/или «масс./масс.» (массовая концентрация), если не указано иное.

[0049] Используемые в настоящем документе пространственные характеристики (например, «выше», «ниже», «вверх», «вниз», «верх», «низ» и т.д.) служат только для описания и иллюстрации и не должны трактоваться как ограничивающие по отношению к способам, оборудованию, композициям и продуктам какого-либо способа по настоящему изобретению, которые могут быть пространственно расположены любым образом и в любой ориентации.

Алкилированный циклодекстрин

- [0050]** «Композиция алкилированного циклодекстрина» представляет собой композицию, содержащую алкилированные циклодекстрины, имеющие степень замещения или среднюю степень замещения (ADS) для конкретного заместителя. Композиция алкилированного циклодекстрина имеет распределение по типам алкилированного циклодекстрина, отличающимся по индивидуальной степени замещения конкретными заместителями для каждого типа, где конкретные заместители для каждого типа одинаковые. В настоящем документе «композиция алкилированного циклодекстрина» представляет собой по существу фармацевтически неактивную композицию (т.е., композицию, которая не содержит фармацевтически активного агента). Например, композиция циклодекстрина может содержать по меньшей мере 90% (масс./масс.) циклодекстрина, по меньшей мере 95% (масс./масс.) циклодекстрина, по меньшей мере 97% (масс./масс.) циклодекстрина, по меньшей мере 99% (масс./масс.) циклодекстрина, по меньшей мере 99,9% (масс./масс.) циклодекстрина или по меньшей мере 99,99% (масс./масс.) циклодекстрина.
- [0051]** Алкилированный циклодекстрин может представлять собой водорастворимый алкилированный циклодекстрин, который представляет собой любой алкилированный циклодекстрин, демонстрирующий повышенную растворимость в воде по сравнению с соответствующим недериватизированным исходным циклодекстрином и имеющий молекулярную структуру, основанную на α -, β - или γ -циклодекстрине. Согласно некоторым вариантам реализации дериватизированный циклодекстрин, полученный по способу согласно настоящему изобретению, имеет растворимость в воде 100 мг/мл или выше или растворимость в воде менее 100 мг/мл.
- [0052]** Циклодекстрин может быть дериватизирован нейтральными, анионными или катионными заместителями по положениям C2, C3 или C6 отдельных сахаридов, образующих циклодекстриновое кольцо. Подходящие водорастворимые алкилированные циклодекстрины описаны в настоящем документе. Алкилированный циклодекстрин может также представлять собой водонерастворимый алкилированный циклодекстрин или алкилированный циклодекстрин, имеющий растворимость в воде ниже, чем у соответствующего недериватизированного исходного циклодекстрина.
- [0053]** В настоящем документе «предшественник заместителя» или «алкилирующий агент» относятся к соединению, реагенту, фрагменту или веществу, способному взаимодействовать с группой –ОН, присутствующей в циклодекстрине. Согласно

некоторым вариантам реализации дериватизированный циклодекстрин включает заместитель, такой как сульфоалкилэфирная группа, эфирная группа, алкилэфирная группа, алкенилэфирная группа, гидроксиалкилэфирная группа, гидроксиалкенилэфирная группа, тиаалкилэфирная группа, аминокалкилэфирная группа, меркаптогруппа, аминогруппа, алкиламиногруппа, карбоксильная группа, сложноэфирная группа, нитрогруппа, группа галогена, альдегидная группа, 2,3-эпоксипропильная группа и их комбинации. Согласно некоторым вариантам реализации алкилирующие агенты включают алкилсультон (например, 1,4-бутансультон, 1,5-пентансультон, 1,3-пропансультон, и тому подобные). Алкилированный циклодекстрин представляет собой циклодекстрин, в котором одна или более групп -ОН замещена группой -O-R, где R содержит алкильный фрагмент. Например, группа -O-R может представлять собой алкиловый эфир или сульфоалкиловый эфир.

[0054] Согласно некоторым вариантам реализации алкилированные циклодекстрины, такие как алкилированные циклодекстрины со смешанными эфирными группами включают, например, приведенные в **Таблице 1** ниже.

Таблица 1.

Производное CD со смешанными эфирными группами	Производное CD со смешанными эфирными группами	Производное CD со смешанными эфирными группами
Сульфобутил-гидроксibuтил-CD (SBE-HBE-CD)	Сульфопропил-гидроксibuтил-CD (SPE-HBE-CD)	Сульфозтил-гидроксibuтил-CD (SEE-HBE-CD)
Сульфобутил-гидроксипропил-CD (SBE-HPE-CD)	Сульфопропил-гидроксипропил-CD (SPE-HPE-CD)	Сульфозтил-гидроксипропил-CD (SEE-HPE-CD)
Сульфобутил-гидроксиэтил-CD (SBE-HEE-CD)	Сульфопропил-гидроксиэтил-CD (SPE-HEE-CD)	Сульфозтил-гидроксиэтил-CD (SEE-HEE-CD)
Сульфобутил-гидроксibутенил-CD (SBE-HBNE-CD)	Сульфопропил-гидроксibутенил-CD (SPE-HBNE-CD)	Сульфозтил-гидроксibутенил-CD (SEE-HBNE-CD)
Сульфобутил-этил (SBE-EE-CD)	Сульфопропил-этил (SPE-EE-CD)	Сульфозтил-этил (SEE-EE-CD)
Сульфобутил-метил (SBE-ME-CD)	Сульфопропил-метил (SPE-ME-CD)	Сульфозтил-метил (SEE-ME-CD)
Сульфобутил-пропил (SBE-PE-CD)	Сульфопропил-пропил (SPE-PE-CD)	Сульфозтил-пропил (SEE-PE-CD)
Сульфобутил-бутил (SBE-BE-CD)	Сульфопропил-бутил (SPE-BE-CD)	Сульфозтил-бутил (SEE-BE-CD)
Сульфобутил-карбоксиметил-CD (SBE-CME-CD)	Сульфопропил-карбоксиметил-CD (SPE-CME-CD)	Сульфозтил-карбоксиметил-CD (SEE-CME-CD)

Производное CD со смешанными эфирными группами	Производное CD со смешанными эфирными группами	Производное CD со смешанными эфирными группами
Сульфобутил-карбоксиэтил-CD (SBE-CEE-CD)	Сульфопропил-карбоксиэтил-CD (SPE-CEE-CD)	Сульфозтил-карбоксиэтил-CD (SEE-CEE-CD)
Сульфобутил-ацетат-CD (SBE-AA-CD)	Сульфопропил-ацетат-CD (SPE-AA-CD)	Сульфозтил-ацетат-CD (SEE-AA-CD)
Сульфобутил-пропионат-CD (SBE-PA-CD)	Сульфопропил-пропионат-CD (SPE-PA-CD)	Сульфозтил-пропионат-CD (SEE-PA-CD)
Сульфобутил-бутират-CD (SBE-BA-CD)	Сульфопропил-бутират-CD (SPE-BA-CD)	Сульфозтил-бутират-CD (SEE-BA-CD)
Сульфобутил-метоксикарбонил-CD (SBE-MC-CD)	Сульфопропил-метоксикарбонил-CD (SPE-MC-CD)	Сульфозтил-метоксикарбонил-CD (SEE-MC-CD)
Сульфобутил-этоксикарбонил-CD (SBE-EC-CD)	Сульфопропил-этоксикарбонил-CD (SPE-EC-CD)	Сульфозтил-этоксикарбонил-CD (SEE-EC-CD)
Сульфобутил-пропоксикарбонил-CD (SBE-PC-CD)	Сульфопропил-пропоксикарбонил-CD (SPE-PC-CD)	Сульфозтил-пропоксикарбонил-CD (SEE-PC-CD)
Гидроксibuтил-гидроксibuтенил-CD (HBE-HBNE-CD)	Гидроксипропил-гидроксibuтенил-CD (HPE-HBNE-CD)	Гидроксизтил-гидроксibuтенил-CD (HEE-HBNE-CD)
Гидроксibuтил-этил (HBE-EE-CD)	Гидроксипропил-этил (HPE-EE-CD)	Гидроксизтил-этил (HEE-EE-CD)
Гидроксibuтил-метил (HBE-ME-CD)	Гидроксипропил-метил (HPE-ME-CD)	Гидроксизтил-метил (HEE-ME-CD)
Гидроксibuтил-пропил (HBE-PE-CD)	Гидроксипропил-пропил (HPE-PE-CD)	Гидроксизтил-пропил (HEE-PE-CD)
Гидроксibuтил-бутил (HBE-BE-CD)	Гидроксипропил-бутил (HPE-BE-CD)	Гидроксизтил-бутил (HEE-BE-CD)
Гидроксibuтил-карбоксиметил-CD (HBE-CME-CD)	Гидроксипропил-карбоксиметил-CD (HPE-CME-CD)	Гидроксизтил-карбоксиметил-CD (HEE-CME-CD)
Гидроксibuтил-карбоксиэтил-CD (HBE-CEE-CD)	Гидроксипропил-карбоксиэтил-CD (HPE-CEE-CD)	Гидроксизтил-карбоксиэтил-CD (HEE-CEE-CD)
Гидроксibuтил-ацетат-CD (HBE-AA-CD)	Гидроксипропил-ацетат-CD (HPE-AA-CD)	Гидроксизтил-ацетат-CD (HEE-AA-CD)
Гидроксibuтил-пропионат-CD (HBE-PA-CD)	Гидроксипропил-пропионат-CD (HPE-PA-CD)	Гидроксизтил-пропионат-CD (HEE-PA-CD)
Гидроксibuтил-бутират-CD (HBE-BA-CD)	Гидроксипропил-бутират-CD (HPE-BA-CD)	Гидроксизтил-бутират-CD (HEE-BA-CD)
Гидроксibuтил-метоксикарбонил-CD (HBE-MC-CD)	Гидроксипропил-метоксикарбонил-CD (HPE-MC-CD)	Гидроксизтил-метоксикарбонил-CD (HEE-MC-CD)

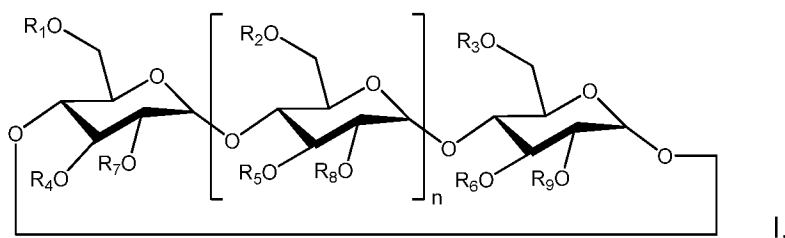
Производное CD со смешанными эфирными группами	Производное CD со смешанными эфирными группами	Производное CD со смешанными эфирными группами
Гидроксibuтил-этоксикарбонил-CD (HBE-EC-CD)	Гидроксипропил-этоксикарбонил-CD (HPE-EC-CD)	Гидроксизтил-этоксикарбонил-CD (HEE-EC-CD)
Гидроксibuтил-пропоксикарбонил-CD (HBE-PC-CD)	Гидроксипропил-пропоксикарбонил-CD (HPE-PC-CD)	Гидроксизтил-пропоксикарбонил-CD (HEE-PC-CD)
Гидроксibuтенил-этил (HBNE-EE-CD)	Гидроксипропенил-этил (HPNE-EE-CD)	Гидроксипентенил-этил (HPTNE-EE-CD)
Гидроксibuтенил-метил (HBNE-ME-CD)	Гидроксипропенил-метил (HPNE-ME-CD)	Гидроксипентенил-метил (HPTNE-ME-CD)
Гидроксibuтенил-пропил (HBNE-PE-CD)	Гидроксипропенил-пропил (HPNE-PE-CD)	Гидроксипентенил-пропил (HPTNE-PE-CD)
Гидроксibuтенил-бутил (HBNE-BE-CD)	Гидроксипропенил-бутил (HPNE-BE-CD)	Гидроксипентенил-бутил (HPTNE-BE-CD)
Гидроксibuтенил-карбоксиметил-CD (HBNE-CME-CD)	Гидроксипропенил-карбоксиметил-CD (HPNE-CME-CD)	Гидроксипентенил-карбоксиметил-CD (HPTNE-CME-CD)
Гидроксibuтенил-карбоксиэтил-CD (HBNE-CEE-CD)-	Гидроксипропенил-карбоксиэтил-CD (HPNE-CEE-CD)	Гидроксипентенил-карбоксиэтил-CD (HPTNE-CEE-CD)
Гидроксibuтенил-ацетат-CD (HBNE-AA-CD)	Гидроксипропенил-ацетат-CD (HPNE-AA-CD)	Гидроксипентенил-ацетат-CD (HPTNE-AA-CD)
Гидроксibuтенил-пропионат-CD (HBNE-PA-CD)	Гидроксипропенил-пропионат-CD (HPNE-PA-CD)	Гидроксипентенил-пропионат-CD (HPTNE-PA-CD)
Гидроксibuтенил-бутират-CD (HBNE-BA-CD)	Гидроксипропенил-бутират-CD (HPNE-BA-CD)	Гидроксипентенил-бутират-CD (HPTNE-BA-CD)
Гидроксibuтенил-метоксикарбонил-CD (HBNE-MC-CD)	Гидроксипропенил-метоксикарбонил-CD (HPNE-MC-CD)	Гидроксипентенил-метоксикарбонил-CD (HPTNE-MC-CD)
Гидроксibuтенил-этоксикарбонил-CD (HBNE-EC-CD)	Гидроксипропенил-этоксикарбонил-CD (HPNE-EC-CD)	Гидроксипентенил-этоксикарбонил-CD (HPTNE-EC-CD)
Гидроксibuтенил-пропоксикарбонил-CD (HBNE-PC-CD)	Гидроксипропенил-пропоксикарбонил-CD (HPNE-PC-CD)	Гидроксипентенил-пропоксикарбонил-CD (HPTNE-PC-CD)

[0055] После реакции, очистки и/или выделения, композиция алкилированного циклодекстрина согласно настоящему изобретению может содержать небольшие количества (например, 1% или менее, 0,5% или менее, 0,1% или менее, 0,05% или менее, 0,01% или менее, 0,005% или менее, 0,001% или менее, 0,0005% или менее, или 0,0001% или менее, по массе) исходного вещества циклодекстрина (например, недериватизированного исходного циклодекстрина).

[0056] Алкилированный циклодекстрин может присутствовать в высокочистой форме. См. патент США № 7635773. Согласно некоторым вариантам реализации алкилированный циклодекстрин представляет собой композицию SAE-CD высокой чистоты, имеющую сниженное количество агента, разлагающего лекарственное средство, по сравнению с известными коммерческими партиями Captisol®. Композиция факультативно содержит сниженное количество фосфата или совсем не содержит фосфат по сравнению с известными коммерческими партиями Captisol®. Композиция факультативно содержит сниженное количество окрашивающего агента по сравнению с известными коммерческими партиями Captisol®. Композиция SAE-CD может также содержать сниженное количество 1,4-бутансультона и 4-гидроксидибутан-1-сульфоновой кислоты по сравнению с известными коммерческими партиями Captisol®.

[0057] Композиция алкилированного циклодекстрина согласно настоящему изобретению имеет неожиданные преимущества по сравнению с другими структурно сходными композициями алкилированного циклодекстрина. Под «структурным сходством» понимают, например, что заместитель алкилированного циклодекстрина в композиции по существу аналогичен заместителю другого алкилированного циклодекстрина, с которым его сравнивают. Примеры преимуществ могут включать повышенную чистоту, пониженное содержание пирогенов, пониженное содержание компонентов, разлагающих лекарственное средство, пониженное содержание окрашивающих агентов, пониженное содержание непрореагировавшего предшественника заместителя и/или пониженное содержание непрореагировавшего исходного вещества циклодекстрина. Пример преимущества также включает сниженное содержание хлорида.

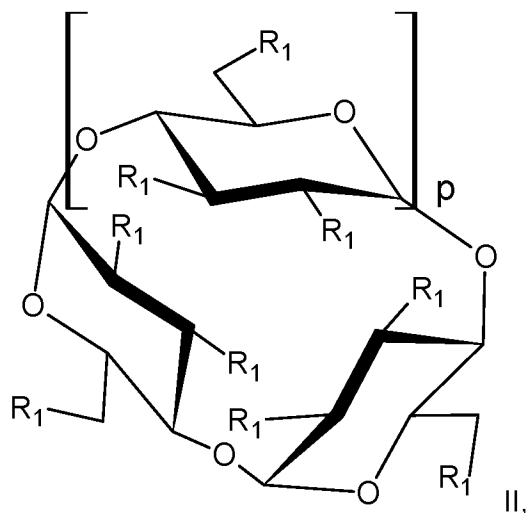
[0058] Композиция водорастворимого алкилированного циклодекстрина может содержать соединение сульфоалкильного эфира циклодекстрина (SAE-CD) или смесь соединений Формулы I:



где: n представляет собой 4, 5 или 6; где R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ и R₉ независимо представляют собой -H, группу C₁-C₈-(алкилен)-SO₃⁻ с линейной или разветвленной цепью или факультативно замещенную C₁-C₆ группу с линейной или разветвленной

цепью; где по меньшей мере один R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 и R_9 представляет собой группу C_1 - C_8 -(алкилен)- SO_3^- с линейной или разветвленной цепью.

[0059] Согласно некоторым вариантам реализации композиция SAE-CD содержит водорастворимый алкилированный циклодекстрин формулы II:



где: p представляет собой 4, 5 или 6;

R_1 независимо в каждом случае выбран из -OH или -SAE-T;

-SAE- представляет собой группу $-O-(C_2-C_6 \text{ алкилен})-SO_3^-$, где по меньшей мере один SAE независимо представляет собой группу $-O-(C_2-C_6 \text{ алкилен})-SO_3^-$, группу $-O-(CH_2)_gSO_3^-$, где g составляет от 2 до 6 или от 2 до 4, (например, $-OCH_2CH_2CH_2SO_3^-$ или $-OCH_2CH_2CH_2CH_2SO_3^-$); и -T независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из фармацевтически приемлемых катионов, включающей, среди прочего, например, H^+ , щелочные металлы (например, Li^+ , Na^+ , K^+), щелочноземельные металлы (например, Ca^{+2} , Mg^{+2}), ионы аммония и катионы амина, такие как катионы (C_1-C_6) -алкиламинов, пиперидин, пиазин, (C_1-C_6) - алканоламин, этилендиамин и (C_4-C_8) -циклоалканоламин; при условии, что по меньшей мере один R_1 представляет собой гидроксильный фрагмент и по меньшей мере один R_1 представляет собой -SAE-T.

[0060] Когда по меньшей мере один R_1 молекулы дериватизированного циклодекстрина представляет собой -SAE-T, полагают, что степень замещения, в пересчете на фрагмент -SAE-T, составляет по меньшей мере один (1). Когда термин -SAE- используют для обозначения сульфоалкил-(алкилсульфоновая кислота)-эфирного фрагмента, следует понимать, что фрагмент -SAE- содержит катион (-T), если не указано иное. Соответственно, термины «SAE» и «-SAE-T» можно, по необходимости, использовать по тексту взаимозаменяемо.

[0061] Поскольку SAE-CD представляет собой полианионный циклодекстрин, он может находиться в различных солевых формах. Подходящие противоионы включают

катионные органические атомы или молекулы и катионные неорганические атомы или молекулы. SAE-CD может включать противоионы одного вида или смесь различных противоионов. Свойства SAE-CD можно модифицировать путем изменения вида присутствующего противоиона. Например, композиция первой солевой формы SAE-CD может иметь больший осмотический потенциал или большую редуцирующую способность в отношении активности воды, чем отличающаяся вторая солевая форма одного и того же SAE-CD.

[0062] Согласно некоторым вариантам реализации сульфоалкильный эфир циклодекстрина образует комплекс с одним или более фармацевтически приемлемыми катионами, выбранными из, например, H^+ , щелочных металлов (например, Li^+ , Na^+ , K^+), щелочноземельных металлов (например, Ca^{+2} , Mg^{+2}), ионов аммония и катионов амина, таких как катионы (C_1 - C_6)-алкиламинов, пиперидина, пиразина, (C_1 - C_6)-алканоламина, этилендиамина и (C_4 - C_8)-циклоалканоламина и т.п., и их комбинаций.

[0063] Дополнительные примеры производных сульфоалкиловых эфиров (SAE)-CD включают:

Таблица 2.

SAE _x - α -CD	SAE _x - β -CD	SAE _x - γ -CD
(Сульфозэтиловый эфир) _x - α -CD	(Сульфозэтиловый эфир) _x - β -CD	(Сульфозэтиловый эфир) _x - γ -CD
(Сульфопропиловый эфир) _x - α -CD	(Сульфопропиловый эфир) _x - β -CD	(Сульфопропиловый эфир) _x - γ -CD
(Сульфобутиловый эфир) _x - α -CD	(Сульфобутиловый эфир) _x - β -CD	(Сульфобутиловый эфир) _x - γ -CD
(Сульфопентиловый эфир) _x - α -CD	(Сульфопентиловый эфир) _x - β -CD	(Сульфопентиловый эфир) _x - γ -CD
(Сульфогексиловый эфир) _x - α -CD	(Сульфогексиловый эфир) _x - β -CD	(Сульфогексиловый эфир) _x - γ -CD

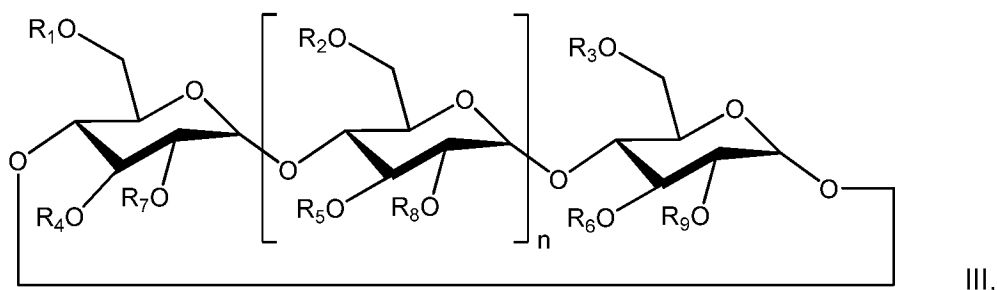
где x обозначает среднюю степень замещения. Согласно некоторым вариантам реализации алкилированные циклодекстрины образованы в виде солей.

[0064] Различные варианты реализации сульфоалкильных эфиров циклодекстрина включают эйкоза-О-(метил)-6G-О-(4-сульфобутил)- β -циклодекстрин, гептакис-О-(сульфометил)-тетрадекакис-О-(3-сульфопропил)- β -циклодекстрин, гептакис-О-[(1,1-диметилэтил)диметилсилил]-тетрадекакис-О-(3-сульфопропил)- β -циклодекстрин, гептакис-О-(сульфометил)-тетрадекакис-О-(3-сульфопропил)- β -циклодекстрин, и гептакис-О-[(1,1-диметилэтил)диметилсилил]-тетрадекакис-О-(сульфометил)- β -циклодекстрин. Другие известные алкилированные циклодекстрины, содержащие сульфоалкильный фрагмент включают сульфоалкилтио и сульфоалкилтиоалкилэфирные производные, такие как октакис-

(S-сульфопропил)-октатио-γ-циклодекстрин, октакис-О-[3-[(2-сульфоэтил)тио]пропил]-β-циклодекстрин] и октакис-S-(2-сульфоэтил)-октатио-γ-циклодекстрин.

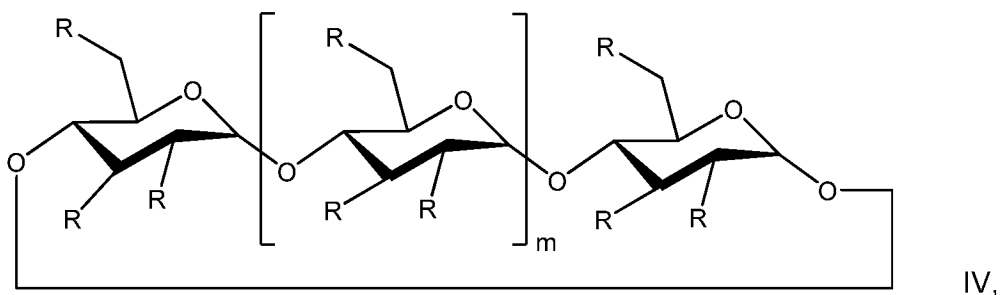
[0065] Согласно некоторым вариантам реализации композиция алкилированного циклодекстрина согласно настоящему изобретению представляет собой композицию сульфоалкильного эфира-β-циклодекстрина, имеющего ADS от 2 до 9, от 4 до 8, от 4 до 7,5, от 4 до 7, от 4 до 6,5, от 4,5 до 8, от 4,5 до 7,5, от 4,5 до 7, от 5 до 8, от 5 до 7,5, от 5 до 7, от 5,5 до 8, от 5,5 до 7,5, от 5,5 до 7, от 5,5 до 6,5, от 6 до 8, от 6 до 7,5, от 6 до 7,1, от 6,5 до 7,1, от 6,2 до 6,9 или 6,5 на алкилированный циклодекстрин, и остальные заместители представляют собой -H.

[0066] Согласно некоторым вариантам реализации алкилированный циклодекстрин представляет собой соединение формулы III:



где n представляет собой 4, 5 или 6, где R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ и R₉ независимо выбраны из: -H, группы C₁-C₈-(алкилен)-SO₃⁻ с линейной или разветвленной цепью, и факультативно замещенной группы C₁-C₆ с линейной или разветвленной цепью.

[0067] Композиция водорастворимого алкилированного циклодекстрина может содержать соединение алкильного эфира (AE)-циклодекстрина или смесь соединений Формулы IV:



где: m представляет собой 4, 5 или 6; R независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из -OH и AE; и AE представляет собой -O-(C₁-C₆ алкил); при условии, что по меньшей мере один R представляет собой -OH; и присутствует по меньшей мере один AE.

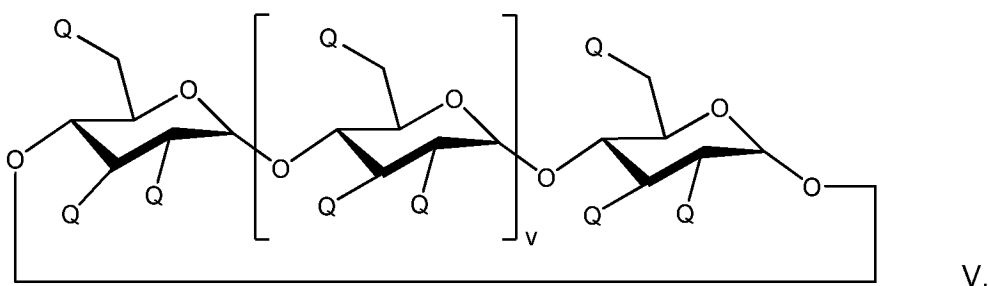
[0068] Дополнительные примеры производных AE-CD включают:

Таблица 3.

(Алкилэфир) _y -α-CD	(Алкилэфир) _y -β-CD	(Алкилэфир) _y -γ-CD
ME _y -α-CD	ME _y -β-CD	ME _y -γ-CD
EE _y -α-CD	EE _y -β-CD	EE _y -γ-CD
PE _y -α-CD	PE _y -β-CD	PE _y -γ-CD
BE _y -α-CD	BE _y -β-CD	BE _y -γ-CD
PtE _y -α-CD	PtE _y -β-CD	PtE _y -γ-CD
HE _y -α-CD	HE _y -β-CD	HE _y -γ-CD

где ME обозначает метиловый эфир, EE обозначает этиловый эфир, PE обозначает пропиловый эфир, BE обозначает бутиловый эфир, PtE обозначает пентильный эфир, HE обозначает гексиловый эфир, и y обозначает среднюю степень замещения.

[0069] Композиция водорастворимого алкилированного циклодекстрина может содержать соединение HAE-циклодекстрина или смесь соединений Формулы V:



где: "v" представляет собой 4, 5 или 6; «Q» независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из -OH, и -HAE; и HAE представляет собой HO(C₁-C₆ алкил)-O-, при условии, что присутствует по меньшей мере один фрагмент -HAE.

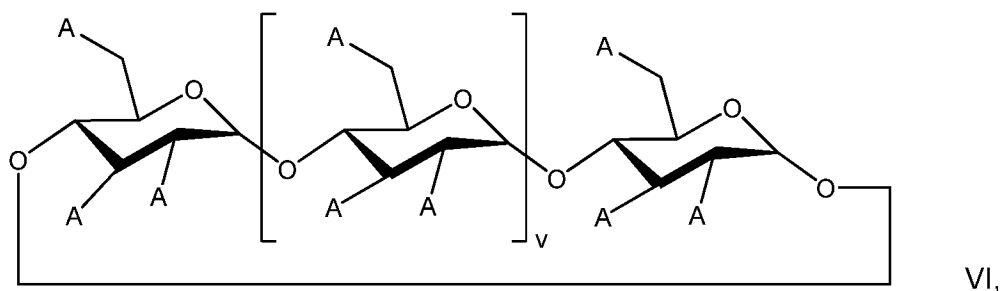
[0070] Дополнительные примеры производных гидроксиалкильного эфира (HAE)-CD включают:

Таблица 4.

(HAE) _z -α-CD	(HAE) _z -β-CD	(HAE) _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

где HME обозначает гидроксиметиловый эфир, HEE обозначает гидроксиэтиловый эфир, HPE обозначает гидроксипропиловый эфир, HBE обозначает гидроксibuтиловый эфир, HPtE обозначает гидроксипентильный эфир, HNE обозначает гидроксигексиловый эфир и z обозначает среднюю степень замещения.

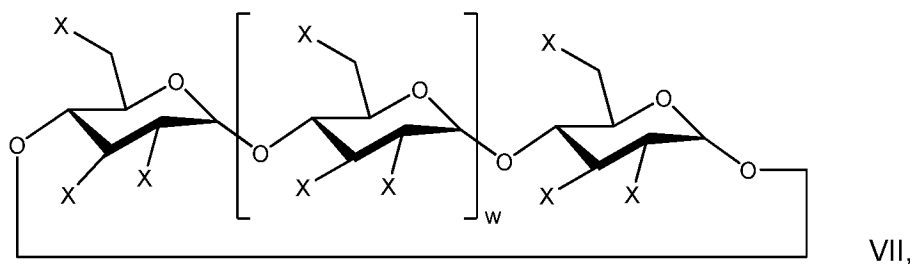
[0071] Композиция водорастворимого алкилированного циклодекстрина может содержать соединение SAE-AE-CD или смесь соединений Формулы VI:



где: «v» представляет собой 4, 5 или 6; «A» независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из -OH, -SAET и -AE; x представляет собой степень замещения для фрагмента SAET и составляет от 1 до $3v + 5$; y представляет собой степень замещения для фрагмента AE и составляет от 1 до $3v + 5$; -SAE представляет собой $-O-(C_2-C_6 \text{ алкилен})-SO_3^-$; T независимо в каждом случае представляет собой катион; и AE представляет собой $-O(C_1-C_3 \text{ алкил})$; при условии, что по меньшей мере один фрагмент -SAET и по меньшей мере один фрагмент -AE присутствуют; и сумма x, y и общее количество групп -OH в алкилированном циклодекстрине составляет $3v + 6$.

[0072] Конкретные варианты реализации производных согласно настоящему изобретению включают такие, где: 1) алкиленовый фрагмент SAE имеет то же количество атомов углерода, что и алкильный фрагмент AE; 2) алкиленовый фрагмент SAE имеет другое количество атомов углерода по сравнению с алкильным фрагментом AE; 3) алкильные и алкиленовые фрагменты независимо выбраны из группы, состоящей из фрагмента с линейной или разветвленной цепью; 4) алкильные и алкиленовые фрагменты независимо выбраны из группы, состоящей из насыщенного или ненасыщенного фрагмента; 5) ADS для группы SAE выше чем или приблизительно равен ADS для группы AE; или 6) ADS для группы SAE меньше, чем ADS для группы AE.

[0073] Композиция водорастворимого алкилированного циклодекстрина может содержать соединение SAE-HAE-CD или смесь соединений Формулы VII:



где: «w» представляет собой 4, 5 или 6; «X» независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из -OH, SAET и HAE; x представляет собой степень замещения для фрагмента SAET и составляет от 1 до $3w + 5$; y представляет собой степень замещения для фрагмента HAE и составляет от 1 до $3w + 5$; -SAE представляет собой $-O-(C_2-C_6 \text{ алкилен})-SO_3^-$; T независимо в каждом случае представляет собой

катион; и HAE представляет собой HO-(C₁-C₆ алкил)-O-; при условии, что по меньшей мере один фрагмент –SAET и по меньшей мере один фрагмент –HAE присутствуют; и сумма x, y и общего количества групп -ОН в алкилированном циклодекстрине составляет $3w + 6$.

[0074] Алкилированный циклодекстрин может включать SAE-CD, HAE-CD, SAE-HAE-CD, HANE-CD, HAE-AE-CD, HAE-SAE-CD, AE-CD, SAE-AE-CD, нейтральный циклодекстрин, анионный циклодекстрин, катионный циклодекстрин, галоген-derivatизированный циклодекстрин, аминокс-derivatизированный циклодекстрин, нитрил-derivatизированный циклодекстрин, альдегид-derivatизированный циклодекстрин, карбоксилат-derivatизированный циклодекстрин, сульфат-derivatизированный циклодекстрин, сульфонат-derivatизированный циклодекстрин, меркапто-derivatизированный циклодекстрин, алкиламино-derivatизированный циклодекстрин или сукцинил-derivatизированный циклодекстрин.

[0075] Внутри заданной композиции алкилированного циклодекстрина заместители алкилированного циклодекстрина(-ов), композицияляющего композицию, могут быть одинаковыми или различными. Например, в каждом случае в композиции алкилированного циклодекстрина фрагменты SAE или HAE могут содержать алкиленовый (алкильный) радикал одного типа или различных типов. В таких вариантах реализации в каждом случае в композиции алкилированного циклодекстрина алкиленовый радикал во фрагменте SAE или HAE может представлять собой этил, пропил, бутил, пентил или гексил.

[0076] Алкилированные циклодекстрины могут различаться степенью замещения функциональными группами, количеством атомов углерода в функциональных группах, их молекулярной массой, количеством глюкопиранозных единиц в исходном циклодекстрине, используемом для образования derivatизированного циклодекстрина, и/или положением замещения. Кроме того, derivatизация циклодекстрина функциональными группами происходит контролируемым образом, хотя и не с полной точностью. По этой причине, степень замещения на самом деле представляет собой число, отражающее среднее количество функциональных групп на молекулу циклодекстрина (например, SBE₇-β-CD имеет в среднем 7 заместителей на молекулу циклодекстрина). Таким образом, средняя степень замещения («ADS») для него составляет 7. Кроме того, региохимия замещения гидроксильных групп циклодекстрина является переменной с точки зрения замещения конкретных гидроксильных групп в гексозном кольце. По этой причине, при производстве derivatизированного циклодекстрина вероятно происходит

замещение разных гидроксильных групп, и конкретный дериватизированный циклодекстрин будет иметь предпочтительную, хотя и не исключительную и не специфичную, схему замещения. Исходя из вышесказанного, молекулярная масса композиции конкретного дериватизированного циклодекстрина может меняться от партии к партии.

[0077] В одной молекуле исходного циклодекстрина присутствуют $3v + 6$ гидроксильных фрагмента, доступных для дериватизации. Когда $v = 4$ (α -циклодекстрин), «у» степень замещения для указанного фрагмента может варьировать в диапазоне значений от 1 до 18. Когда $v = 5$ (β -циклодекстрин), «у» для указанного фрагмента может варьировать в диапазоне значений от 1 до 21. Когда $v = 6$ (γ -циклодекстрин), «у» степень замещения для указанного фрагмента может варьировать в диапазоне значений от 1 до 24. В целом, «у» также варьирует в диапазоне значений от 1 до $3v + g$, где g варьирует в диапазоне значений от 0 до 5. Согласно некоторым вариантам реализации «у» варьирует в диапазоне от 1 до $2v + g$ или от 1 до $1v + g$.

[0078] Степень замещения («DS») для конкретного фрагмента (например, SAE, HAE или AE) является мерой количества заместителей SAE (HAE или AE), присоединенных к отдельной молекуле циклодекстрина, другими словами, количества молей заместителя на моль циклодекстрина. Следовательно, каждый заместитель имеет свою DS для отдельной молекулы алкилированного циклодекстрина. Средняя степень замещения («ADS») для заместителя является мерой общего количества присутствующих заместителей на молекулу циклодекстрина при распределении алкилированных циклодекстринов в композиции алкилированных циклодекстринов согласно настоящему изобретению. Следовательно, $\text{SAE}_4\text{-CD}$ имеет ADS (на молекулу CD), равную 4.

[0079] Некоторые варианты реализации настоящего изобретения включают варианты, где: 1) больше половины гидроксильных фрагментов алкилированного циклодекстрина являются дериватизированными; 2) половина или менее половины гидроксильных фрагментов алкилированного циклодекстрина являются дериватизированными; 3) заместители алкилированного циклодекстрина одинаковые в каждом случае; 4) заместители алкилированного циклодекстрина содержат по меньшей мере два различных заместителя; или 5) заместители алкилированного циклодекстрина содержат один или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из незамещенного алкила, замещенного алкила, галогенида (галгено), галогеналкила, амина (амино), аминокалкила, альдегида, карбонилалкила, нитрила, цианоалкила, сульфолалкила, гидроксилалкила, карбоксилалкила, тиолалкила, незамещенного

алкилена, замещенного алкилена, арила, арилалкила, гетероарила и гетероарилалкила.

[0080] Композиции алкилированного циклодекстрина могут содержать множество отдельных молекул алкилированного циклодекстрина, отличающихся индивидуальной степенью замещения, таким образом, что среднюю степень замещения вычисляют, как описано в настоящем документе, исходя из индивидуальных степеней замещения молекул. В частности, композиция производного SAE-CD может содержать множество молекул SAE-CD, каждая из которых имеет определенную индивидуальную степень замещения по отношению к заместителю SAE. Как следствие, ADS для SAE в композиции производного SAE-CD обозначает среднее значений IDS от множества отдельных молекул в композиции. Например, композиция SAE_{5.2}-CD вмещает набор множества молекул SAE_x-CD, где «x» (DS для групп SAE) может составлять от 1 до 10-11 для отдельных молекул циклодекстрина; однако, совокупность молекул SAE-циклодекстрина такова, что среднее значение «x» (ADS для групп SAE) составляет 5.2.

[0081] Композиции алкилированного циклодекстрина могут иметь ADS от высокой до средней и низкой. Композиции алкилированного циклодекстрина могут также иметь широкий или узкий «разброс», что соответствует количеству разновидностей молекул с индивидуальной DS в композиции алкилированного циклодекстрина. Например, композиция алкилированного циклодекстрина, содержащая одну разновидность молекул алкилированного циклодекстрина с единственной заданной индивидуальной DS имеет разброс, равный единице, и в этом случае индивидуальная DS производного алкилированного циклодекстрина равна ADS композиции алкилированного циклодекстрина. Электрофореграмма, например, алкилированного циклодекстрина с разбросом, равным единице, должна иметь только одну разновидность молекул алкилированного циклодекстрина в отношении DS. Композиция алкилированного циклодекстрина, имеющая разброс, равный двум, содержит два вида разновидностей алкилированного циклодекстрина, отличающихся индивидуальной DS, и ее электрофореграмма, например, покажет наличие двух отличающихся значением DS разновидностей алкилированного циклодекстрина. Аналогично, композиция алкилированного циклодекстрина с разбросом, равным трем, содержит три вида разновидностей алкилированного циклодекстрина, отличающихся их индивидуальной DS. Разброс композиции алкилированного циклодекстрина, как правило, составляет от 5 до 15 или от 7 до 12 или от 8 до 11.

[0082] Исходный циклодекстрин имеет вторичную гидроксильную группу в положениях C-2 и C-3 глюкопиранозных остатков, образующих циклодекстрин и первичный гидроксил в положении C-6 указанных фрагментов. Под действием предшественника заместителя возможно образование производных по каждому из указанных гидроксильных фрагментов. В зависимости от используемой методики синтеза, фрагменты заместителей могут быть распределены случайным образом или в некоторой степени упорядочены по доступным положениям, содержащим гидроксилы. Региоизомерию дериватизации также можно менять при необходимости с помощью заместителя. Региоизомерию каждой композиции выбирают независимо. Например, большая часть присутствующих заместителей может быть расположена на первичной гидроксильной группе или на одной или обеих вторичных гидроксильных группах исходного циклодекстрина. Согласно некоторым вариантам реализации первичное распределение заместителей представляет собой ряд $C-3 > C-2 > C-6$, в то время как согласно другим вариантам реализации первичное распределение заместителей представляет собой $C-2 > C-3 > C-6$. Некоторые варианты реализации настоящего изобретения включают молекулу алкилированного циклодекстрина, в которой меньшая часть фрагментов заместителей расположена в положении C-6, и большая часть фрагментов заместителей расположена в положениях C-2 и/или C-3. Согласно другим вариантам реализации настоящего изобретения включают молекулу алкилированного циклодекстрина, в которой фрагменты заместителей по существу равномерно распределены по позициям C-2, C-3 и C-6.

[0083] Композиция алкилированного циклодекстрина содержит распределение множества разновидностей отдельных молекул алкилированного циклодекстрина, где каждая разновидность имеет индивидуальную степень замещения («IDS»). Содержание каждой разновидности молекул циклодекстрина в конкретной композиции может быть подсчитано с помощью капиллярного электрофореза. Указанный способ анализа (например, капиллярный электрофорез для заряженных алкилированных циклодекстринов) достаточно чувствителен, чтобы отличить композиции, содержащие только 5% одного алкилированного циклодекстрина и 95% другого алкилированного циклодекстрина от исходной композиции, содержащей алкилированный циклодекстрин.

[0084] Указанные выше вариации отдельных разновидностей алкилированных циклодекстринов в распределении могут приводить к изменению константы равновесия комплексообразования $K_{1:1}$, которая в свою очередь влияет на требуемые молярные соотношения дериватизированного циклодекстрина к

активному агенту. Константа равновесия также в некоторой степени зависит от температуры и требуются такие допустимые соотношения, чтобы указанный агент оставался солюбилизованным при колебаниях температуры, которые могут возникнуть в ходе получения, хранения, транспортировки и применения. Константа равновесия может также изменяться в зависимости от pH и требуются такие допустимые соотношения, чтобы указанный агент оставался солюбилизованным при колебаниях pH, которые могут возникнуть в ходе получения, хранения, транспортировки и применения. Константа равновесия может также изменяться в зависимости от присутствия других вспомогательных веществ (например, буферных агентов, консервантов, антиоксидантов). Соответственно, отношение дериватизированного циклодекстрина к активному агенту можно менять относительно соотношений, приведенных в настоящем описании, чтобы внести поправку на упомянутые выше переменные.

[0085] Алкилированные циклодекстрины, полученные по способу согласно настоящему изобретению, можно использовать в композициях, составах, способах и системах, описанных, например, в патентах США №№ 5134127, 5376645, 5914122, 5874418, 6046177, 6133248, 6153746, 6407079, 6869939, 7034013, 7625878, 7629331, и 7635773; публикациях 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, и 61/182560; и международных 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, и PCT/US08/82730, полное описание которых включено в настоящую заявку посредством ссылки. Алкилированные циклодекстрины, полученные по способам, приведенным в настоящем документе, можно также использовать в качестве подходящих заменителей для других известных видов алкилированных циклодекстринов, имеющих те же функциональные группы.

[0086] Согласно некоторым вариантам реализации алкилированный циклодекстрин проявляет большую растворимость в воде, чем соответствующий циклодекстрин, из которого получают композицию алкилированного циклодекстрина согласно настоящему изобретению. Например, согласно некоторым вариантам реализации недериватизированный циклодекстрин используют в качестве исходного материала, например, α -, β - или γ -циклодекстрин, коммерчески доступные от, например, Wacker Biochem Corp. (Adrian, MI), и других источников. Недериватизированные

циклодекстрины имеют ограниченную растворимость по сравнению с композициями алкилированного циклодекстрина согласно настоящему изобретению. Например, недериватизированные α -CD, β -CD, γ -CD имеют растворимость в воде при насыщении примерно 145 г/л, 18,5 г/л, и 232 г/л, соответственно.

[0087] Композицию водорастворимого алкилированного циклодекстрина факультативно обрабатывают для удаления большей части (например, >50%) недериватизированного циклодекстрина или других посторонних веществ.

[0088] В настоящем документе термины «алкилен» и «алкил» (например, в группе $-\text{O}-(\text{C}_2-\text{C}_6\text{-алкилен})\text{SO}_3^-$ или в алкиламинных катионах), включают линейные, циклические и разветвленные, насыщенные и ненасыщенные (т.е., содержащие одну или более двойных связей), двухвалентные алкиленовые группы и одновалентные алкильные группы, соответственно. Например, фрагменты SAE или HAE в каждом случае в композиции алкилированного циклодекстрина могут содержать алкиленовый (алкильный) радикал одного типа или различных типов. Согласно таким вариантам реализации алкиленовый радикал во фрагменте SAE или HAE может представлять собой этил, пропил, бутил, пентил или гексил в каждом случае в композиции алкилированного циклодекстрина.

[0089] Аналогично в данном тексте термин «алканол» тоже включает линейные, циклические и разветвленные, насыщенные и ненасыщенные алкильные компоненты алканольных групп, в которых гидроксильные группы могут быть расположены в любом положении алкильного фрагмента. Термин «циклоалканол» включает незамещенные или замещенные (например, метилом или этилом) циклические спирты.

[0090] Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении предложена композиция алкильного эфира циклодекстрина (AE-CD), содержащая алкильный эфир циклодекстрина, имеющий среднюю степень замещения от 2 до 9, менее 500 ppm фосфата и менее 0,5% (масс./масс.) хлорида, где указанная композиция AE-CD имеет оптическую плотность менее 1 Е.П., измеренную с помощью спектрофотометрии в УФ/видимой области в диапазоне длин волн от 245 нм до 270 нм для водного раствора, содержащего 300 мг указанной композиции AE-CD на мл раствора, в кювете с толщиной поглощающего слоя 1 см. Согласно некоторым вариантам реализации указанная оптическая плотность 1 Е.П. или менее обусловлена агентом, разлагающим лекарственное средство. Согласно некоторым вариантам реализации указанная композиция алкильного эфира циклодекстрина не является композицией сульфобутилового эфира циклодекстрина. Согласно некоторым вариантам реализации алкильный эфир циклодекстрина не является

сульфобутиловым эфиром β -циклодекстрина. Согласно некоторым вариантам реализации указанная композиция AE-CD имеет оптическую плотность 0,5 Е.П. или менее, измеренную с помощью спектрофотометрии в УФ/видимой области в диапазоне длин волн от 245 нм до 270 нм для водного раствора, содержащего 300 мг указанной композиции AE-CD на мл раствора, в кювете с толщиной поглощающего слоя 1 см. Согласно некоторым вариантам реализации указанная оптическая плотность 0,5 Е.П. или менее обусловлена агентом, разлагающим лекарственное средство. Согласно некоторым вариантам реализации указанная композиция AE-CD имеет оптическую плотность 0,2 Е.П. или менее, измеренную с помощью спектрофотометрии в УФ/видимой области в диапазоне длин волн от 245 нм до 270 нм для водного раствора, содержащего 300 мг указанной композиции AE-CD на мл раствора, в кювете с толщиной поглощающего слоя 1 см. Согласно некоторым вариантам реализации указанная оптическая плотность 0,2 Е.П. или менее обусловлена агентом, разлагающим лекарственное средство. Согласно некоторым вариантам реализации указанную оптическую плотность указанной композиции AE-CD определяют с помощью спектрофотометрии в УФ/видимой области в диапазоне длин волн от 245 нм до 270 нм для водного раствора, содержащего 500 мг указанной композиции AE-CD на мл раствора, в кювете с толщиной поглощающего слоя 1 см.

[0091] Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении предложена композиция алкильного эфира циклодекстрина (AE-CD), содержащая алкильный эфир циклодекстрина, имеющий среднюю степень замещения от 2 до 9, менее 500 ppm фосфата и менее 0,5% (масс./масс.) хлорида, где указанная композиция AE-CD имеет оптическую плотность менее 1 Е.П., измеренную с помощью спектрофотометрии в УФ/видимой области в диапазоне длин волн от 320 нм до 350 нм для водного раствора, содержащего 300 мг указанной композиции AE-CD на мл раствора, в кювете с толщиной поглощающего слоя 1 см. Согласно некоторым вариантам реализации указанная оптическая плотность менее 1 Е.П. обусловлена окрашивающим агентом. Согласно некоторым вариантам реализации указанная композиция алкильного эфира циклодекстрина не является композицией сульфобутилового эфира циклодекстрина. Согласно некоторым вариантам реализации алкильный эфир циклодекстрина не является сульфобутиловым эфиром β -циклодекстрина. Согласно некоторым вариантам реализации указанная композиция AE-CD имеет оптическую плотность 0,5 Е.П. или менее, измеренную с помощью спектрофотометрии в УФ/видимой области в диапазоне длин волн от 320 нм до 350 нм для водного раствора, содержащего 300 мг указанной композицию

SAE-CD на мл раствора, в кювете с толщиной поглощающего слоя 1 см. Согласно некоторым вариантам реализации указанная оптическая плотность 0,5 Е.П. или менее обусловлена окрашивающим агентом. Согласно некоторым вариантам реализации композиция AE-CD имеет оптическую плотность 0,2 Е.П. или менее, измеренную с помощью спектрофотометрии в УФ/видимой области в диапазоне длин волн от 245 нм до 270 нм для водного раствора, содержащего 300 мг указанной композиции AE-CD на мл раствора, в кювете с толщиной поглощающего слоя 1 см. Согласно некоторым вариантам реализации указанная оптическая плотность 0,2 Е.П. или менее обусловлена разлагающим лекарственное средство агентом. Согласно некоторым вариантам реализации указанную оптическую плотность указанной композиции AE-CD определяют с помощью спектрофотометрии в УФ/видимой области в диапазоне длин волн от 320 нм до 350 нм для водного раствора, содержащего 500 мг указанной композиции SAE-CD на мл раствора, в кювете с толщиной поглощающего слоя 1 см.

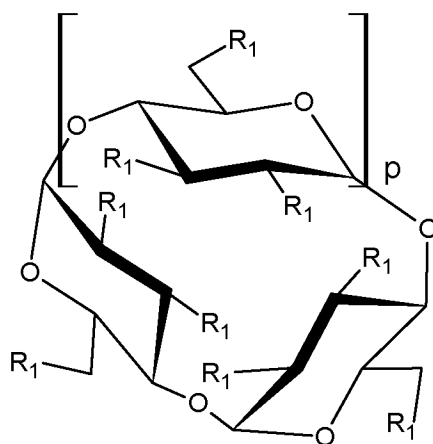
[0092] Согласно некоторым вариантам реализации средняя степень замещения в AE-CD составляет от 4,5 до 7,5. Согласно некоторым вариантам реализации средняя степень замещения в AE-CD составляет от 6 до 7,5. Согласно некоторым вариантам реализации средняя степень замещения в AE-CD составляет от 6,2 до 6,9.

[0093] Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении предложена композиция, содержащая композицию AE-CD и активный агент.

[0094] Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении предложена композиция сульфоалкильного эфира циклодекстрина (SAE-CD), содержащая сульфоалкильный эфир циклодекстрина, имеющий среднюю степень замещения от 2 до 9, менее 500 ppm фосфата и менее 0,5% (масс./масс.) хлорида, причем указанная композиция SAE-CD имеет оптическую плотность менее 1 Е.П., измеренную с помощью спектрофотометрии в УФ/видимой области в диапазоне длин волн от 245 нм до 270 нм для водного раствора, содержащего 300 мг указанной композиции SAE-CD на мл раствора, в кювете с толщиной поглощающего слоя 1 см. Согласно некоторым вариантам реализации указанная оптическая плотность менее 1 Е.П. обусловлена присутствием агента, разлагающего лекарственное средство. Согласно некоторым вариантам реализации композиция сульфоалкильного эфира циклодекстрина не является композицией сульфобутилового эфира циклодекстрина. Согласно некоторым вариантам реализации сульфоалкильный эфир циклодекстрина не является сульфобутиловым эфиром β -циклодекстрина. Согласно некоторым вариантам реализации указанная композиция SAE-CD имеет оптическую плотность 0,5 Е.П. или менее, измеренную с помощью

спектрофотометрии в УФ/видимой области в диапазоне длин волн от 245 нм до 270 нм для водного раствора, содержащего 300 мг указанной композиции SAE-CD на мл раствора, в кювете с толщиной поглощающего слоя 1 см. Согласно некоторым вариантам реализации указанная оптическая плотность 0,5 Е.П. или менее обусловлена присутствием агента, разлагающего лекарственное средство. Согласно некоторым вариантам реализации указанная композиция SAE-CD имеет оптическую плотность 0,2 Е.П. или менее, измеренную с помощью спектрофотометрии в УФ/видимой области в диапазоне длин волн от 245 нм до 270 нм для водного раствора, содержащего 300 мг указанной композиции SAE-CD на мл раствора, в кювете с толщиной поглощающего слоя 1 см. Согласно некоторым вариантам реализации указанная оптическая плотность 0,2 Е.П. или менее обусловлена наличием агента, разлагающего лекарственное средство. Согласно некоторым вариантам реализации указанную оптическую плотность указанной композиции SAE-CD определяют с помощью спектрофотометрии в УФ/видимой области в диапазоне длин волн от 245 нм до 270 нм для водного раствора, содержащего 500 мг указанной композиции SAE-CD на мл раствора, в кювете с толщиной поглощающего слоя 1 см.

[0095] Согласно некоторым вариантам реализации указанный сульфоалкильный эфир циклодекстрина представляет собой соединение формулы (II):



Формула (II)

где p представляет собой 4, 5 или 6, и R_1 независимо в каждом случае выбран из -ОН или -O-(C₂-C₆ алкилен)-SO₃⁻-Т, где Т независимо в каждом случае выбран из фармацевтически приемлемых катионов, при условии, что по меньшей мере один R_1 представляет собой -ОН и по меньшей мере один R_1 представляет собой O-(C₂-C₆ алкилен)-SO₃⁻-Т. Согласно некоторым вариантам реализации R_1 независимо в

каждом случае выбран из -ОН или -O-(C₄ алкилен)-SO₃⁻-Т, и -Т в каждом случае представляет собой Na⁺..

[0096] Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении предложена композиция сульфоалкильного эфира циклодекстрина (SAE-CD), содержащая сульфоалкильный эфир циклодекстрина, имеющий среднюю степень замещения от 2 до 9, менее 500 ppm фосфата и менее 0,5% (масс./масс.) хлорида, где композиция указанная SAE-CD имеет оптическую плотность 1 Е.П. или менее, измеренную с помощью спектрофотометрии в УФ/видимой области в диапазоне длин волн от 320 нм до 350 нм для водного раствора, содержащего 300 мг указанной композиции SAE-CD на мл раствора, в кювете с толщиной поглощающего слоя 1 см. Согласно некоторым вариантам реализации указанная оптическая плотность 1 Е.П. или менее обусловлена наличием окрашивающего агента. Согласно некоторым вариантам реализации указанная композиция сульфоалкильного эфира циклодекстрина не является композицией сульфобутилового эфира циклодекстрина. Согласно некоторым вариантам реализации сульфоалкильный эфир циклодекстрина не является сульфобутиловым эфиром β-циклодекстрина. Согласно некоторым вариантам реализации указанная композиция SAE-CD имеет оптическую плотность 0,5 Е.П. или менее, измеренную с помощью спектрофотометрии в УФ/видимой области в диапазоне длин волн от 320 нм до 350 нм для водного раствора, содержащего 300 мг указанной композиции SAE-CD на мл раствора, в кювете с толщиной поглощающего слоя 1 см. Согласно некоторым вариантам реализации указанная оптическая плотность 0,5 Е.П. или менее обусловлена наличием окрашивающего агента. Согласно некоторым вариантам реализации указанная композиция SAE-CD имеет оптическую плотность 0,2 Е.П. или менее, измеренную с помощью спектрофотометрии в УФ/видимой области в диапазоне длин волн от 245 нм до 270 нм для водного раствора, содержащего 300 мг указанной композиции SAE-CD на мл раствора, в кювете с толщиной поглощающего слоя 1 см. Согласно некоторым вариантам реализации указанная оптическая плотность 0,2 Е.П. или менее обусловлена наличием окрашивающего агента. Согласно некоторым вариантам реализации указанную оптическую плотность указанной композиции SAE-CD определяют с помощью спектрофотометрии в УФ/видимой области в диапазоне длин волн от 320 нм до 350 нм для водного раствора, содержащего 500 мг указанной композиции SAE-CD на мл раствора, в кювете с толщиной поглощающего слоя 1 см.

[0097] Согласно некоторым вариантам реализации средняя степень замещения в SAE-CD составляет от 4,5 до 7,5. Согласно некоторым вариантам реализации средняя

степень замещения в SAE-CD составляет от 6 до 7,5. Согласно некоторым вариантам реализации средняя степень замещения в SAE-CD составляет от 6,2 до 6,9.

[0098] Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении предложена композиция, содержащая композицию SAE-CD и активный агент.

[0099] Настоящее изобретение также относится к способу стабилизации активного агента, включающему обеспечение композиции алкилированного циклодекстрина, содержащей алкилированный циклодекстрин, менее 500 ppm фосфата и менее 0,5% хлорида, причем указанная композиция алкилированного циклодекстрина имеет оптическую плотность менее 1 Е.П., измеренную с помощью спектрофотометрии в УФ/видимой области в диапазоне длин волн от 245 нм до 270 нм для водного раствора, содержащего 300 мг указанной композиции алкилированного циклодекстрина на мл раствора, в кювете с толщиной поглощающего слоя 1 см; и комбинирование указанной композиции алкилированного циклодекстрина с активным агентом. Согласно некоторым вариантам реализации указанная оптическая плотность менее 1 Е.П. обусловлена агентом, разлагающим лекарственное средство.

[00100] Настоящее изобретение также относится к способу стабилизации активного агента, включающему обеспечение композиции алкилированного циклодекстрина, содержащей алкилированный циклодекстрин, менее 500 ppm фосфата и менее 0,5% хлорида, причем указанная композиция алкилированного циклодекстрина имеет оптическую плотность менее 1 Е.П., измеренную с помощью спектрофотометрии в УФ/видимой области в диапазоне длин волн от 245 нм до 270 нм для водного раствора, содержащего 300 мг указанной композиции алкилированного циклодекстрина на мл раствора, в кювете с толщиной поглощающего слоя 1 см; и комбинирование указанной композиции алкилированного циклодекстрина с активным агентом. Согласно некоторым вариантам реализации указанная оптическая плотность менее 1 Е.П. обусловлена окрашивающим агентом.

[00101] В настоящем изобретении предложен способ получения композиции алкилированного циклодекстрина, включающий:

(a) смешивание циклодекстрина с алкилирующим агентом в присутствии подщелачивающего агента с получением реакционной среды, содержащей алкилированный циклодекстрин, один или более нежелательных компонентов и одну или более примесей, разлагающих лекарственное средство;

(b) проведение одного или более разделений с удалением одного или более нежелательных компонентов из указанной реакционной среды с получением

частично очищенного раствора, содержащего указанный алкилированный циклодекстрин и указанную одну или более примесей, разлагающих лекарственное средство, где указанное одно или более разделений представляют собой ультрафильтрацию, диафильтрацию, центрифугирование, экстракцию, осаждение с растворителем или диализ;

(с) обработку указанного частично очищенного раствора бесфосфатным активированным углем, имеющим проводимость 10 мкСм или менее и получение указанного алкилированного циклодекстрина.

[00102] В настоящем документе термины «партия» или «серия» относятся к периодическому производственному циклу или циклу обработки от начала цикла обработки до конца цикла обработки. Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении предложен способ получения более одной серии (партии) композиции алкилированного циклодекстрина, содержащей алкилированный циклодекстрин, включающий: (а) смешивание циклодекстрина с алкилирующим агентом с получением реакционной среды, содержащей алкилированный циклодекстрин, один или более нежелательных компонентов и одну или более примесей, разлагающих лекарственное средство; (b) проведение одного или более разделений с удалением указанного одного или более нежелательных компонентов из указанной реакционной среды с получением частично очищенного раствора, содержащего указанный алкилированный циклодекстрин и указанную одну или более примесей, разлагающих лекарственное средство, где указанное одно или более разделений представляют собой ультрафильтрацию, диафильтрацию, центрифугирование, экстракцию, осаждение с растворителем или диализ; (с) обработку указанного частично очищенного раствора бесфосфатным активированным углем, имеющим остаточную проводимость 10 мкСм или менее и получение партии алкилированного циклодекстрина; и (d) повторение (а)-(с) с получением другой партиикомпозиции алкилированного циклодекстрина.

[00103] Согласно некоторым вариантам реализации указанные более одной партии композиции алкилированного циклодекстрина представляют собой по меньшей мере 4 партии, по меньшей мере 5 партий, по меньшей мере 6 партий, по меньшей мере 7 партий, по меньшей мере 8 партий, по меньшей мере 9 партий, по меньшей мере 10 партий, по меньшей мере 11 партий, по меньшей мере 12 партий, по меньшей мере 13 партий, по меньшей мере 14 партий, по меньшей мере 15 партий, по меньшей мере 16 партий, по меньшей мере 17 партий, по меньшей мере 18 партий, по меньшей мере 19 партий, по меньшей мере 20 партий, по меньшей мере 30 партий, по меньшей мере 40 партий, по меньшей мере 50 партий, по меньшей

мере 60 партий, по меньшей мере 70 партий, по меньшей мере 80 партий, по меньшей мере 90 партий или по меньшей мере 100 партий. Согласно некоторым вариантам реализации указанные более одной партии композиции алкилированного циклодекстрина представляют собой по меньшей мере 3 партии. Согласно некоторым вариантам реализации указанные более одной партии композиции алкилированного циклодекстрина представляют собой от 4 до 100 партий, от 10 до 100 партий, от 20 до 100 партий, от 30 до 100 партий, от 40 до 100 партий, от 50 до 100 партий, от 10 до 20 партий, от 10 до 30 партий, от 10 до 40 партий или от 10 до 50 партий. Согласно некоторым вариантам реализации указанные более одной партии композиции алкилированного циклодекстрина представляют собой от 3 до 100 партий.

[00104] Согласно некоторым вариантам реализации указанные более одной партии композиции алкилированного циклодекстрина получают в течение периода времени в 6 месяцев, в течение периода времени в 1 год, в течение периода времени в 2 года, в течение периода времени в 3 года, в течение периода времени в 4 года, в течение периода времени в 5 лет, в течение периода времени в 6 лет, в течение периода времени в 7 лет, в течение периода времени в 8 лет, в течение периода времени в 9 лет, в течение периода времени в 10 лет, в течение периода времени в 15 лет или в течение периода времени в 20 лет.

[00105] Согласно некоторым вариантам реализации указанную композицию алкилированного циклодекстрина получают периодически в количестве по меньшей мере 10 килограмм, периодически в количестве по меньшей мере 50 килограмм, периодически в количестве по меньшей мере 100 килограмм, периодически в количестве по меньшей мере 200 килограмм, периодически в количестве по меньшей мере 300 килограмм, периодически в количестве по меньшей мере 400 килограмм, периодически в количестве по меньшей мере 500 килограмм, периодически в количестве по меньшей мере 600 килограмм, периодически в количестве по меньшей мере 700 килограмм, периодически в количестве по меньшей мере 800 килограмм, периодически в количестве по меньшей мере 900 килограмм, периодически в количестве по меньшей мере 1000 килограмм, периодически в количестве по меньшей мере 1500 килограмм, или периодически в количестве по меньшей мере 2000 килограмм.

[00106] Согласно некоторым вариантам реализации 50% или более партий указанной композиции алкилированного циклодекстрина имеют содержание хлорида менее 0,1% (масс./масс.), 65% или более партий указанной композиции алкилированного циклодекстрина имеют содержание хлорида менее 0,1%

[illegible]

алкилированного циклодекстрина имеют содержание хлорида менее 0,05% (масс./масс.).

[00107] Согласно некоторым вариантам реализации партии указанной композиции алкилированного циклодекстрина получают последовательно.

[00108] Согласно некоторым вариантам реализации партии указанной композиции алкилированного циклодекстрина получают в последовательном порядке. Например, согласно некоторым вариантам реализации указанные более одной партии композиции алкилированного циклодекстрина представляют собой по меньшей мере 4 последовательных партии подряд, по меньшей мере 5 последовательных партий подряд, по меньшей мере 6 последовательных партий подряд, по меньшей мере 7 последовательных партий подряд, по меньшей мере 8 последовательных партий подряд, по меньшей мере 9 последовательных партий подряд, по меньшей мере 10 последовательных партий подряд, по меньшей мере 11 последовательных партий подряд, по меньшей мере 12 последовательных партий подряд, по меньшей мере 13 последовательных партий подряд, по меньшей мере 14 последовательных партий подряд, по меньшей мере 15 последовательных партий подряд, по меньшей мере 16 последовательных партий подряд, по меньшей мере 17 последовательных партий подряд, по меньшей мере 18 последовательных партий подряд, по меньшей мере 19 последовательных партий подряд, по меньшей мере 20 последовательных партий подряд, по меньшей мере 30 последовательных партий подряд, по меньшей мере 40 последовательных партий подряд, по меньшей мере 50 последовательных партий подряд, по меньшей мере 60 последовательных партий подряд, по меньшей мере 70 последовательных партий подряд, по меньшей мере 80 последовательных партий подряд, по меньшей мере 90 последовательных партий подряд, по меньшей мере 100 последовательных партий подряд. Согласно некоторым вариантам реализации указанные более одной партии композиции алкилированного циклодекстрина представляют собой по меньшей мере 3 последовательных партии подряд. Согласно некоторым вариантам реализации указанные более одной партии композиции алкилированного циклодекстрина представляют собой от 4 до 100 последовательных партий подряд, от 10 до 100 последовательных партий подряд, от 20 до 100 последовательных партий подряд, от 30 до 100 последовательных партий подряд, от 40 до 100 последовательных партий подряд, от 50 до 100 последовательных партий подряд, от 10 до 20 последовательных партий подряд, от 10 до 30 последовательных партий подряд, от 10 до 40 последовательных партий подряд, или от 10 до 50 последовательных партий подряд. Согласно некоторым вариантам реализации указанные более одной

партии композиции алкилированного циклодекстрина представляют собой от 3 до 100 последовательных партий подряд.

[00109] Согласно некоторым вариантам реализации указанные более одной последовательных партий подряд композиции алкилированного циклодекстрина получают в течение периода времени в 6 месяцев, в течение периода времени в 1 год, в течение периода времени в 2 года, в течение периода времени в 3 года, в течение периода времени в 4 года, в течение периода времени в 5 лет, в течение периода времени в 6 лет, в течение периода времени в 7 лет, в течение периода времени в 8 лет, в течение периода времени в 9 лет, в течение периода времени в 10 лет, в течение периода времени в 15 лет или в течение периода времени в 20 лет.

[00110] Согласно некоторым вариантам реализации 50% или более указанных последовательных партий композиции алкилированного циклодекстрина имеют содержание хлорида менее 0,1% (масс./масс.), 65% или более указанных последовательных партий композиции алкилированного циклодекстрина имеют содержание хлорида менее 0,1% (масс./масс.), 75% или более указанных последовательных партий композиции алкилированного циклодекстрина имеют содержание хлорида менее 0,1% (масс./масс.), 80% или более указанных последовательных партий композиции алкилированного циклодекстрина имеют содержание хлорида менее 0,1% (масс./масс.), 85% или более указанных последовательных партий композиции алкилированного циклодекстрина имеют содержание хлорида менее 0,1% (масс./масс.), 90% или более последовательных партий композиции алкилированного циклодекстрина имеют содержание хлорида менее 0,1% (масс./масс.), 95% или более указанных последовательных партий композиции алкилированного циклодекстрина имеют содержание хлорида менее 0,1% (масс./масс.), 98% или более указанных последовательных партий композиции алкилированного циклодекстрина имеют содержание хлорида менее 0,1% (масс./масс.), 50% или более указанных последовательных партий композиции алкилированного циклодекстрина имеют содержание хлорида менее 0,08% (масс./масс.), 65% или более указанных последовательных партий композиции алкилированного циклодекстрина имеют содержание хлорида менее 0,08% (масс./масс.), 75% или более указанных последовательных партий композиции алкилированного циклодекстрина имеют содержание хлорида менее 0,08% (масс./масс.), 80% или более указанных последовательных партий композиции алкилированного циклодекстрина имеют содержание хлорида менее 0,08% (масс./масс.), 85% или более указанных последовательных партий композиции

алкилированного циклодекстрина имеют содержание хлорида менее 0,08% (масс./масс.), 90% или более указанных последовательных партий композиции алкилированного циклодекстрина имеют содержание хлорида менее 0,08% (масс./масс.), 95% или более указанных последовательных партий композиции алкилированного циклодекстрина имеют содержание хлорида менее 0,08% (масс./масс.), 98% или более указанных последовательных партий композиции алкилированного циклодекстрина имеют содержание хлорида менее 0,08% (масс./масс.), 50% или более указанных последовательных партий композиции алкилированного циклодекстрина имеют содержание хлорида менее 0,05% (масс./масс.), 65% или более указанных последовательных партий композиции алкилированного циклодекстрина имеют содержание хлорида менее 0,05% (масс./масс.), 75% или более указанных последовательных партий композиции алкилированного циклодекстрина имеют содержание хлорида менее 0,05% (масс./масс.), 80% или более указанных последовательных партий композиции алкилированного циклодекстрина имеют содержание хлорида менее 0,05% (масс./масс.), 85% или более указанных последовательных партий композиции алкилированного циклодекстрина имеют содержание хлорида менее 0,05% (масс./масс.), 90% или более указанных последовательных партий композиции алкилированного циклодекстрина имеют содержание хлорида менее 0,05% (масс./масс.), 95% или более указанных последовательных партий композиции алкилированного циклодекстрина имеют содержание хлорида менее 0,05% (масс./масс.), или 98% или более указанных последовательных партий композиции алкилированного циклодекстрина имеют содержание хлорида менее 0,05% (масс./масс.).

Получение композиции алкилированного циклодекстрина

[00111] В настоящем изобретении описаны несколько способов получения композиции алкилированного циклодекстрина. В целом, исходный материал недериватизированного циклодекстрина подвергается воздействию предшественника заместителя в от нейтральной до щелочной водной среде. Предшественник заместителя можно добавлять постепенно или за один раз; кроме того, предшественник заместителя можно добавлять до, во время или после воздействия на исходный циклодекстрин факультативно щелочной водной среды. Для поддержания pH в требуемом диапазоне, по мере необходимости, возможно добавление дополнительного количества щелочного или буферирующего вещества. Реакцию получения производных можно проводить при температуре от

температуры окружающей среды до повышенных температур. После того, как дериватизация прошла в требуемой степени, ее можно гасить путем добавления кислоты. Реакционную среду подвергают дополнительной обработке (например, осаждению с растворителями, фильтрованию, центрифугированию, упариванию, концентрированию, высушиванию, хроматографии, диализу и/или ультрафильтрации) для удаления нежелательных веществ и получения целевой композиции. После завершения обработки композиция может находиться в форме твердого вещества, жидкости, полутвердого вещества, геля, сиропа, пасты, порошка, комплекса, гранул, пеллет, прессованного материала, восстанавливаемого разведением твердого вещества, суспензии, стекловидной, кристаллической массы, аморфной массы, дисперсных частиц, дробинки, эмульсии или влажной массы.

[00112] В настоящем изобретении предложен способ получения композиции алкилированного циклодекстрина, содержащей алкилированный циклодекстрин, который факультативно может иметь заданную степень замещения, включающий: комбинирование исходного материала незамещенного циклодекстрина с алкилирующим агентом в количестве, достаточном для достижения заданной степени замещения, в присутствии гидроксида щелочного металла; проведение алкилирования указанного циклодекстрина при pH от 9 до 11 до тех пор, пока не останется менее 0,5% по массе или менее 0,1%, непрореагировавшего циклодекстрина; добавление дополнительного количества гидроксида в количестве, достаточном для достижения указанной степени замещения и позволяющем реакции алкилирования пройти до конца; и добавление дополнительного количества гидроксида для разрушения любых остатков алкилирующего агента.

[00113] Добавление дополнительного количества гидроксида может быть проведено с использованием такого количества гидроксида и при таких условиях (т.е. дополнительного количества добавляемого гидроксида, температуры, времени проведения гидролиза алкилирующего агента), которые обеспечивают снижение количества остаточного алкилирующего агента в неочищенном водном продукте до уровня менее 20 ppm или менее 2 ppm.

[00114] Существует возможность, что указанная реакционная среда или указанный частично очищенный водный раствор будет содержать непрореагировавший алкилирующий агент. Алкилирующий агент может быть разложен *in situ* путем добавления дополнительного количества подщелачивающего агента или путем нагревания раствора, содержащего указанный агент. Разложение избытка алкилирующего агента потребуется в случае, если после прекращения

перемешивания в реакционной среде присутствует недопустимое количество указанного алкилирующего агента. Алкилирующий агент может быть разложен *in situ* путем добавления дополнительного количества подщелачивающего агента или путем нагревания раствора, содержащего указанный агент.

[00115] Разложение можно проводить путем: воздействия на указанную реакционную среду высокой температурой - по меньшей мере 60 °C, по меньшей мере 65 °C или от 60 °C до 85 °C, от 60 °C до 80 °C или от 60 °C до 95 °C, в течение по меньшей мере 6 ч, по меньшей мере 8 ч, от 8 ч до 12 ч, от 6 ч до 72 ч или от 48 ч до 72 ч, что вызывает разложение алкилирующего агента *in situ* и снижение количества или удаление алкилирующего агента из водной среды.

[00116] После проведения реакции как описано в настоящем документе, водную среду, содержащую алкилированный циклодекстрин, можно нейтрализовать до pH 7 с целью гашения реакции. Затем раствор может быть разбавлен водой для снижения вязкости, особенно если требуется провести дальнейшую очистку. Дальнейшую очистку можно проводить различными методами, включая следующие методы, но не ограничиваясь ими: диафильтрация на установке для ультрафильтрации для освобождения раствора от побочных продуктов реакции, таких как соли (например, NaCl, если в качестве основания использовали гидроксид натрия) и другие низкомолекулярные побочные продукты. Продукт может быть дополнительно концентрирован путем ультрафильтрации. Затем раствор продукта может быть обработан активированным углем для улучшения цвета, снижения содержания биологических компонентов и удаления существенной доли одной или более примесей, разлагающих лекарственное средство. Продукт может быть выделен подходящим методом сушки, таким как лиофилизация, распылительная сушка или сушка с помощью вакуумного барабана.

[00117] Реакционную смесь изначально можно получать путем растворения исходного незамещенного α -, β - или γ -циклодекстрина в водном растворе основания, обычно гидроксида, в частности, гидроксида лития, натрия или калия. Основание используют в каталитическом количестве (т.е. при мольном отношении к циклодекстрину менее 1:1), которое выбирают так, чтобы получить заданную или требуемую степень замещения. То есть, основание присутствует в количестве менее одного мольного экв. на каждый гидроксил, подлежащий дериватизации в молекуле циклодекстрина. Поскольку растворимость циклодекстринов в водных растворах увеличивается при повышении температуры, для обеспечения полноты растворения водную реакционную смесь, содержащую основание и циклодекстрин,

необходимо нагреть до температуры 50 °С. Как правило, в ходе реакции алкилирования используют перемешивание.

[00118] После завершения растворения вводят алкилирующий агент, чтобы начать реакцию алкилирования. Общее количество алкилирующего агента, вводимого в ходе реакции, как правило, превышает стехиометрическое количество, требуемое для завершения реакции, относительно количества циклодекстрина, поскольку некоторая часть алкилирующего агента гидролизуетс~~я~~ и/или разрушается/разлагается другим образом в ходе реакции и за счет этого становится недоступна для использования в реакции алкилирования. Точное количество алкилирующего агента, которое необходимо использовать для достижения требуемой степени замещения, можно определить в пробных экспериментах. Полное количество алкилирующего агента, требуемое для полного завершения реакции, может быть введено до начала реакции. Поскольку используют водную систему, реакцию, как правило, проводят при температуре между 50 °С и 100 °С. Реакцию можно проводить при температуре менее 100 °С, чтобы не возникала необходимость использовать специальное оборудование для работы под давлением. В целом, подходят температуры от 65 °С до 95 °С.

[00119] На начальной фазе реакции (называемой далее фазой с контролем pH) следует тщательно следить за величиной pH и поддерживать ее по меньшей мере в области основных значений, либо в диапазоне pH от 8 до 11. Следить за величиной pH можно традиционными методами с использованием стандартного pH-метра. Корректировку pH можно осуществлять путем добавления водного раствора гидроксида, например, 10-15% раствора. В ходе начальной фазы с контролем pH непрореагировавший циклодекстрин взаимодействует в такой степени, что в растворе остается менее 0,5% по массе или менее 0,1% по массе, непрореагировавшего циклодекстрина. Таким образом, по существу все исходное количество циклодекстрина вступает в реакцию будучи частично замещенным, но со степенью замещения меньшей, чем требуемая заданная степень замещения. Количество остаточного циклодекстрина можно отслеживать на протяжении этой начальной фазы, например, с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), как описано ниже, до достижения требуемой конечной точки, составляющей менее 0,5% или менее 0,1% остаточного исходного циклодекстрина. Значение pH можно поддерживать и/или повышать путем непрерывного или отдельными небольшими порциями добавления концентрированного раствора гидроксида к реакционной среде. Особо рекомендуется проводить добавление отдельными небольшими порциями.

[00120] После стандартизации или оптимизации процедуры алкилирования, когда уже известно, какие конкретно количества реагентов можно сочетать в процедуре для получения требуемой степени замещения наряду с низким содержанием остаточного циклодекстрина, тогда процедуру достаточно контролировать после его завершения, а не в начале или в процессе начальной стадии с контролем pH, чтобы гарантировать достижение низкого уровня остаточного (непрореагировавшего) исходного циклодекстрина. В следующей таблице описана связь между количеством бутансультона, загружаемого в реактор, и получаемой в результате средней степенью замещения SAE-CD.

Количество загруженного бутансультона (приблизительное количество экв. БС на моль циклодекстрина)	Соответствующая приблизительная заданная величина ADS для образовавшегося SAE-CD
2	2
3	3
4	4
5	5
6	5 – 5,5
7	от 5,5 до 6,5
8	от 6,5 до 7
9	7-8
12	8-9

[00121] Следует отметить, что исходное значение pH реакционной среды может превышать 11, например, после комбинирования исходного загруженного количества исходного циклодекстрина и основания, но до добавления алкилирующего агента. Однако после добавления алкилирующего агента и начала реакции pH быстро снижается, что приводит к необходимости добавления основания для поддержания основного значения pH от 8 до 11.

[00122] После достижения требуемого уровня остаточного непрореагировавшего циклодекстрина, например, ниже 0,5 масс.%, в ходе фазы с контролем pH, значение pH можно увеличить выше 11, например до уровня выше 12, путем добавления дополнительного количества основания, чтобы заставить реакцию пройти до конца. Значение pH может быть по меньшей мере 12, чтобы реакция протекала с приемлемой скоростью, но не таким высоким, чтобы непрореагировавший алкилирующий агент быстро гидролизировался, вместо того чтобы реагировать с циклодекстрином. В ходе этой последней фазы реакции происходит дополнительное замещение молекулы циклодекстрина, пока не будет достигнута заданная степень замещения. Суммарное количество гидроксида, добавляемого в ходе реакции, как правило, составляет порядка требуемого по стехиометрии плюс

10-20%-ный мольный избыток относительно количества используемого алкилирующего агента. Возможно также добавление более чем 10-20%-ного избытка. Как упоминалось выше, конечную точку реакции можно определять с помощью ВЭЖХ. Подходящая температура составляет от 65 °С до 95 °С. В системе ВЭЖХ обычно используется анионообменная аналитическая колонка с регистрацией в режиме импульсной амперометрии (PAD). Элюирование можно проводить с использованием градиента в системе из двух растворителей, например, растворитель А - 25 мМ (миллимолярный) водный раствор гидроксида натрия, растворитель Б - 1 М раствор нитрата натрия в 250 мМ растворе гидроксида натрия.

[00123] После завершения реакции алкилирования и достижения конечной точки с низким остаточным содержанием циклодекстрина можно добавлять дополнительное количество гидроксида для разрушения и/или разложения любого остатка алкилирующего агента. Дополнительный гидроксид обычно добавляют в количестве от 0,5 до 3 мольных экв. относительно циклодекстрина; нагрев реакционной смеси продолжают при 65 °С - 95 °С, как правило, в течение 6-72 часов.

[00124] После разложения остаточного алкилирующего агента полученный неочищенный продукт можно дополнительно обработать с получением конечного продукта путем разбавления, диафильтрации для уменьшения количества или очистки продукта от низкомолекулярных компонентов, таких как соли, концентрирования, обработки углем и высушивания.

[00125] Изначально контролируется pH, чтобы в процессе протекания реакции алкильной дериватизации значение pH оставалось в диапазоне от 8 до 11. На этой начальной стадии гидроксид, предназначенный для облегчения реакции алкилирования, можно добавлять поэтапно или порциями. Контролирование pH реакции гарантирует, что данная реакция контролируется таким образом, что практически весь исходный циклодекстрин прореагирует, давая, в среднем, степень замещения по меньшей мере одно замещение алкильной группой на молекулу циклодекстрина. Таким образом, реагент циклодекстрина полностью расходуется в начале процесса, так что уровень остаточного (непрореагировавшего) циклодекстрина в неочищенном продукте оказывается мал по сравнению с его содержанием в неочищенном продукте, получаемом с помощью процесса, характеризующегося изначальным смешиванием стехиометрического или избыточного количества основания с циклодекстрином и алкилирующим агентом, а также неконтролируемым протеканием реакции. После того, как весь исходный загруженный циклодекстрин частично прореагировал, можно добавить оставшийся гидроксид для доведения реакции до конца, с тем чтобы получить заданную

требуемую степень замещения алкилом. После того, как исходное загруженное количество циклодекстрина израсходовано на первой фазе с контролем pH, скорость дальнейшего добавления гидроксида уже не существенна. Таким образом, гидроксид можно вводить (например, в виде раствора) непрерывно или отдельными порциями. Кроме того, pH реакционной среды необходимо поддерживать на уровне около 12, чтобы скорость реакции была приемлемой с коммерческой точки зрения.

Снижение количества и удаление примесей в композиции циклодекстрина

[00126] Контроль pH на начальной фазе позволяет уменьшить количество некоторых побочных продуктов в реакционной смеси. Например, в результате алкилирования выделяется кислота, и pH реакционной смеси снижается (т.е. становится более кислой) по мере протекания реакции. С одной стороны, поддерживают основность реакционной среды, поскольку если реакционная среда становится кислой, реакция существенно замедляется или прекращается. Соответственно, pH реакционной среды следует поддерживать на уровне по меньшей мере 8 путем добавления по мере необходимости водного раствора гидроксида. С другой стороны, если допустить возрастание pH выше некоторого уровня, например, выше 12, реакция может приводить к образованию большого количества побочных продуктов, например, 4-гидроксиалкилсульфоната и бис-сульфоалкильного эфира, что приводит к расходованию исходного алкилирующего агента. Путем контроля pH реакционного раствора и поддержания pH в пределах 8-12, либо 8 - 11, реакция протекает с образованием относительно небольшого количества побочных продуктов, приводя к получению относительно чистой реакционной смеси, содержащей относительно небольшое количество указанных выше побочных продуктов.

[00127] Сделанное выше упоминание о том, что реагент используется в количестве, «стехиометрически достаточном» и т.п., относится к количеству реагента, необходимому для полной дериватизации рассматриваемого циклодекстрина до требуемой степени замещения. В настоящем документе «гидроксид щелочного металла» относится к LiOH, NaOH, KOH и т.п. Если требуется получить продукт, подходящий для парентерального введения, можно использовать NaOH.

[00128] Степень замещения можно контролировать путем использования соответственно меньшего или большего количества алкилирующего агента в зависимости от того, требуется ли более низкая или более высокая степень замещения. В целом, в среднем можно достичь степени замещения от 4,5 до 7,5, от 5,5 до 7,5 или от 6 до 7,1.

[00129] Неочищенный продукт процесса, описываемого в настоящем документе, т.е. продукт, получаемый после разрушения остаточного алкилирующего агента, содержит более низкое количество остаточного циклодекстрина по сравнению с продуктом, полученным в процессе, при котором основание добавляют в начале одной порцией, что является еще одним отличительным признаком настоящего изобретения. Указанный неочищенный продукт, получаемый с помощью способа согласно настоящему изобретению, как правило, содержит менее 0,5 масс.% или менее 0,1%, остаточного циклодекстрина. Как объясняется ниже, указанный неочищенный продукт также обладает тем преимуществом, что содержит очень низкое количество остаточного алкилирующего агента.

[00130] Как правило, водный раствор неочищенного продукта циклодекстрина, полученный после разложения остаточного алкилирующего агента, очищают посредством ультрафильтрации, процесса, при котором неочищенный продукт приводят в контакт с полупроницаемой мембраной, способной пропускать низкомолекулярные примеси. Молекулярная масса примесей, пропускаемых через мембрану, зависит от предела пропускания мембраны. Для данного изобретения обычно используют мембрану с пределом пропускания 1000 Дальтонов («Да»). Диафильтрацию и/или ультрафильтрацию можно проводить при помощи фильтрующих мембран с пределом пропускания 500 — 2000 Да, 500 - 1500 Да, 750 - 1250 Да или 900 - 1100 Да или около 1000 Да. Требуемый продукт, содержащийся в концентрате, затем подвергают дальнейшей обработке активированным углем для по существу полного удаления примесей, разлагающих лекарственное средство. Неочищенный водный раствор продукта циклодекстрина (т.е. раствор, получаемый после разрушения остаточного алкилирующего агента, но до очистки) обладает тем преимуществом, что он содержит менее 2 ppm остаточного алкилирующего агента в пересчете на массу раствора или менее 1 ppm, или менее 250 ppb. Неочищенный раствор может также по существу не содержать остаточного алкилирующего агента.

[00131] Конечный товарный продукт может быть выделен на данном этапе, например, путем фильтрования для удаления активированного угля с последующим упариванием воды (например, посредством отгонки, распылительной сушки, лиофилизации и т.п.). Преимуществом конечного продукта, получаемого согласно настоящему изобретению, является очень низкое остаточное содержание алкилирующего агента, например, менее 2 ppm в пересчете на массу сухого (т.е. содержащего менее 10% воды по массе) конечного продукта или менее 1 ppm, или менее 250 ppb, или по существу полное отсутствие остаточного алкилирующего агента. Конечный продукт, содержащий менее 250 ppb алкилирующего агента,

соответственно является дополнительным отличительным признаком настоящего изобретения. После завершения алкилирования до достижения требуемой степени замещения алкилирующий агент восстанавливают путем щелочного гидролиза, как описано выше, т.е. путем дополнительного добавления гидроксида в количестве и при условиях, достаточных для снижения количества непрореагировавшего алкилирующего агента в сухом продукте до требуемого уровня ниже 2 ppm, ниже 1 ppm или ниже 250 ppb.

[00132] Активированный уголь, подходящий для использования в способе согласно настоящему изобретению, может не содержать фосфатов, а также может быть порошкообразным или гранулированным, или представлять собой суспензию или кашицеобразную смесь, приготовленную из такого угля. В целом, не содержащий фосфатов активированный уголь представляет собой уголь, не подвергавшийся активированию либо другого вида воздействию фосфорной кислотой.

[00133] Источники исходного сырья для активированного угля могут представлять собой углеродсодержащие материалы такие, как ореховая скорлупа, торф, древесина, кокосовое волокно, лигнит и остатки от переработки нефти. Эти исходные материалы подвергают или физической, или химической активации.

[00134] Физическая активация исходного материала осуществляется посредством использования газов и происходит через карбонизацию, активацию/окисление или их комбинацию. При карбонизации исходный материал подвергают пиролизу при температурах от 600 до 900 °C в отсутствие кислорода (например, в инертной атмосфере аргона или азота). При активации/окислении исходный материал подвергают воздействию окисляющей атмосферы (например, диоксида углерода, кислорода или пара) при температурах выше 250 °C (например, при температурах от 600 до 1200 °C).

[00135] Химическая активация осуществляется перед карбонизацией, в ходе которой исходный материал пропитывают химическим реагентом. Согласно некоторым вариантам реализации указанный химический реагент представляет собой кислоту, сильное основание или соль. Согласно некоторым вариантам реализации указанный активирующий химический реагент представляет собой фосфорную кислоту, гидроксид калия, гидроксид натрия, хлорид кальция или хлорид цинка. Согласно некоторым вариантам реализации после химической активации исходный материал подвергают карбонизации при более низкой температуре, чем обычно используют в случае исходного материала, который не подвергали химической активации. Согласно некоторым вариантам реализации после химической активации исходный материал подвергают карбонизации при 450-900 °C.

[00136] Существует широкий ассортимент активированных углей. Например, компания Norit-Americas промышленно выпускает более 150 различных сортов и разновидностей активированного угля под товарными знаками Darco®, Hydrodarco®, Norit®, Bentonorit®, Petrodarco® и Sorbonorit®. Указанные угли различаются по размеру частиц, области применения, методу активации и функциональности. Например, некоторые активированные угли оптимизированы для удаления окраски и/или запаха. Другие активированные угли оптимизированы для удаления белков, фрагментов минеральных кислот и/или аминокислот, либо для осветления растворов.

[00137] Для использования в настоящем изобретении подходят, но не ограничиваются ими, следующие активированные угли: гранулированный уголь Darco® 4x12, 12x20 или 20x40 из лигнита, активированный паром (Norit Americas, Inc., Amersfoort, NE); Darco® S 51 HF (из лигнита, активированный паром, порошок), а также Shirasagi® DC- 32, порошкообразный или гранулированный уголь из древесины, активированный хлоридом цинка (Takeda Chemical Industries, Ltd., Osaka, JP).

[00138] Угли, активированные фосфорной кислотой, как использовавшиеся в уровне техники для очистки алкильных эфиров циклодекстрина, как правило, не подходят для использования в настоящем изобретении; к ним относятся: Darco® KB- G, Darco® KB-B и Darco® KB-WJ, а также Norit® CASP и Norit® CN1.

[00139] В настоящем изобретении предложен способ получения композиции алкилированного циклодекстрина, содержащей алкилированный циклодекстрин, включающий: (a) смешивание циклодекстрина с алкилирующим агентом с получением реакционной среды, содержащей алкилированный циклодекстрин, один или более нежелательных компонентов и одну или более примесей, разлагающих лекарственное средство; (b) проведение одного или более разделений с удалением указанного одного или более нежелательных компонентов из указанной реакционной среды с получением частично очищенного раствора, содержащего указанный алкилированный циклодекстрин и указанную одну или более примесей, разлагающих лекарственное средство, где указанное одно или более разделений представляют собой ультрафильтрацию, диафильтрацию, центрифугирование, экстракцию, осаждение с растворителем или диализ; и (c) обработку указанного частично очищенного раствора бесфосфатным активированным углем и получение указанного алкилированного циклодекстрина, где указанный бесфосфатный активированный уголь не был активирован с использованием хлорида цинка или пара.

[00140] В настоящем изобретении также предложен способ получения композиции алкилированного циклодекстрина, содержащей алкилированный циклодекстрин, включающий: (a) смешивание циклодекстрина с алкилирующим агентом с получением реакционной среды, содержащей алкилированный циклодекстрин, один или более нежелательных компонентов и одну или более примесей, разлагающих лекарственное средство; (b) проведение одного или более разделений с удалением указанного одного или более нежелательных компонентов из указанной реакционной среды с получением частично очищенного раствора, содержащего указанный алкилированный циклодекстрин и указанную одну или более примесей, разлагающих лекарственное средство, где указанное одно или более разделений представляют собой ультрафильтрацию, диафильтрацию, центрифугирование, экстракцию, осаждение с растворителем или диализ; и (c) обработку указанного частично очищенного раствора бесфосфатным активированным углем, имеющим остаточную проводимость 10 мкСм или менее, и получение указанного алкилированного циклодекстрина, где указанный бесфосфатный активированный уголь не был активирован с использованием хлорида цинка или пара.

[00141] Согласно некоторым вариантам реализации содержание фосфатов в указанной композиции алкилированного циклодекстрина составляет менее 200 ppm, менее 150 ppm, менее 125 ppm, менее 100 ppm, менее 95 ppm, менее 90 ppm, менее 85 ppm, менее 80 ppm, менее 75 ppm, менее 70 ppm, менее 65 ppm, менее 60 ppm, менее 55 ppm, менее 50 ppm, менее 45 ppm, менее 40 ppm, менее 35 ppm, менее 30 ppm, менее 25 ppm, менее 20 ppm, менее 15 ppm, менее 10 ppm или менее 5 ppm. Согласно некоторым вариантам реализации содержание фосфатов в указанной композиции алкилированного циклодекстрина композицияляет от 200 ppm до 5 ppm, от 150 ppm до 5 ppm, от 125 ppm до 5 ppm, от 100 ppm до 5 ppm, от 75 ppm до 5 ppm, от 50 ppm до 5 ppm, от 150 ppm до 10 ppm, от 125 ppm до 10 ppm, от 100 ppm до 10 ppm или от 75 ppm до 10 ppm.

[00142] Относительное количество загружаемого активированного угля, в конечном счете, зависит от количества или концентрации алкилированного циклодекстрина, окрашивающих агентов и примесей, разлагающих лекарственные средства, а также от физических свойств используемого активированного угля. В целом, массовое соотношение циклодекстрина к активированному углю на каждом цикле обработки составляет от 5:1 до 10:1, от 6:1 до 9:1, от 7:1 до 9:1, от 8:1 до 9:1, от 8,3:1 до 8,5:1, от 8,4:1 до 8,5:1 или 8,44:1 по массе.

[00143] Используемый в настоящем документе термин «цикл обработки» относится к приведению в контакт заданного количества композиции циклодекстрина с

заданным количеством активированного угля. Цикл обработки можно осуществлять в виде однократной обработки или многократной (с рециркуляцией) проточной обработки.

[00144] В примерах, приводимых в настоящем документе, подробно описаны процедуры, используемые для оценки и сравнения эффективности различных сортов, партий, источников и типов активированного угля при удалении одной или более примесей, разлагающих лекарственные средства, и одного или более окрашивающих компонентов, присутствующих в реакционной среде или в растворе SAE-CD. В целом, технологическую среду или раствор обрабатывают активированным углем при перемешивании в течение 120 мин. Если используется сыпучий, мелкодисперсный или порошкообразный активированный уголь, он может быть удален путем фильтрования жидкости, содержащей уголь, через фильтрующий материал с получением осветленного раствора.

[00145] Фильтрующие мембраны могут быть изготовлены из нейлона, тефлона (Teflon®), поливинилиденфторида (PVDF) или другого совместимого материала. Размер пор в фильтрующей мембране при необходимости можно варьировать в зависимости от размера или молекулярной массы частиц, отделяемых от раствора, содержащего SAE- CD.

[00146] В приводимых в настоящем документе примерах подробно описаны методики одного или более процессов разделения и/или очистки водной реакционной среды согласно настоящему изобретению. Реакционный раствор разбавляют водным раствором и подвергают диафильтрации, во время которой объем концентрата поддерживают по существу постоянным. Диафильтрацию можно проводить через фильтр на 1000 Да, так чтобы один или более нежелательных компонентов проходили через фильтр, но основная часть алкильного эфира, присутствующего в композиции алкилированного циклодекстрина, оставалась в концентрате, а не проходила через фильтр вместе с фильтратом. Затем проводят ультрафильтрацию, при которой объем концентрата уменьшается, а концентрация в концентрате тем самым увеличивается. Фильтр с пределом пропускания по молекулярной массе около 1000 Да можно также использовать для ультрафильтрации. Концентрат содержит алкилированный циклодекстрин, который затем может быть подвергнут обработке активированным углем, как описано в настоящем документе.

[00147] Указанные один или более нежелательных компонентов могут включать, не ограничиваясь ими, низкомолекулярные примеси (т.е. примеси с молекулярной массой 500 Да или менее), водорастворимые и/или водонерастворимые ионы (т.е.

соли), гидролизированный алкилирующий агент, 5-(гидроксиметил)-2-фураальдегид, непрореагировавший исходный циклодекстрин, продукты разложения циклодекстрина (например, продукты разложения и/или разрыва колец, образующиеся из непрореагировавшего циклодекстрина, частично прореагировавшего циклодекстрина и/или SAE-CD), непрореагировавший алкилирующий агент (например, 1,4- бутансультон) и их комбинации.

[00148] Согласно некоторым вариантам реализации композиции согласно настоящему изобретению по существу не содержат один или более агентов, разлагающих лекарственное средство. Присутствие одного или более агентов, разлагающих лекарственное средство, можно определить, *inter alia*, с помощью спектрофотометрии в УФ/видимой области («УФ/вид. обл.»). В настоящем документе «агент, разлагающий лекарственное средство» или «примесь, разлагающая лекарственное средство» относится к молекуле, фрагменту, и тому подобному, которая разлагает некоторые активные компоненты в водном растворе. Следует понимать, что агент, разлагающий лекарственное средство, может разлагать не все лекарственные средства, с которыми можно комбинировать композицию алкилированного циклодекстрина, в зависимости от химической структуры лекарственного средства и механизма его разложения. Согласно некоторым вариантам реализации молекула, разлагающая лекарственное средство, имеет оптическую плотность в УФ/видимой области спектра, например, максимум оптической плотности при длине волны от 245 нм до 270 нм.

[00149] Присутствие агентов, разлагающих лекарственное средство, в композиции алкилированного циклодекстрина можно измерить в единицах поглощения (Е.П.) в УФ/видимой области спектра. Согласно некоторым вариантам реализации указанная композиция алкилированного циклодекстрина имеет оптическую плотность менее 1 Е.П., менее 0,9 Е.П., менее 0,8 Е.П., менее 0,7 Е.П., менее 0,6 Е.П., 0,5 Е.П., менее 0,4 Е.П., менее 0,3 Е.П., менее 0,2 Е.П. или менее 0,1 Е.П.

[00150] Оптическая плотность раствора является линейной функцией концентрации согласно формуле:

$$A = \epsilon lc$$

где

A = оптическая плотность

ϵ = коэффициент поглощения

l = толщина поглощающего слоя (длина оптического пути)

c = мольная концентрация.

[00151] Присутствие агента, разлагающего лекарственное средство, в композиции алкилированного циклодекстрина можно измерять с помощью спектрофотометрии в УФ/видимой области в диапазоне длин волн 245 до 270 нм с использованием кюветы, имеющей толщину поглощающего слоя 1 см. Согласно некоторым вариантам реализации указанная композиция алкилированного циклодекстрина имеет оптическую плотность менее 1 Е.П. при длине волны от 245 нм до 270 нм для водного раствора, содержащего 200 мг указанной композиции алкилированного циклодекстрина на мл раствора, менее 1 Е.П. при длине волны от 245 нм до 270 нм для водного раствора, содержащего 300 мг указанной композиции алкилированного циклодекстрина на мл раствора, менее 1 Е.П. при длине волны от 245 нм до 270 нм для водного раствора, содержащего 400 мг указанной композиции алкилированного циклодекстрина на мл раствора, менее 1 Е.П. при длине волны от 245 нм до 270 нм для водного раствора, содержащего 500 мг указанной композиции алкилированного циклодекстрина на мл раствора, 0,9 Е.П. или менее при длине волны от 245 нм до 270 нм для водного раствора, содержащего 200 мг указанной композиции алкилированного циклодекстрина на мл раствора, 0,9 Е.П. или менее при длине волны от 245 нм до 270 нм для водного раствора, содержащего 300 мг указанной композиции алкилированного циклодекстрина на мл раствора, 0,9 Е.П. или менее при длине волны от 245 нм до 270 нм для водного раствора, содержащего 400 мг указанной композиции алкилированного циклодекстрина на мл раствора, 0,9 Е.П. или менее при длине волны от 245 нм до 270 нм для водного раствора, содержащего 500 мг указанной композиции алкилированного циклодекстрина на мл раствора, 0,8 Е.П. или менее при длине волны от 245 нм до 270 нм для водного раствора, содержащего 200 мг указанной композиции алкилированного циклодекстрина на мл раствора, 0,8 Е.П. или менее при длине волны от 245 нм до 270 нм для водного раствора, содержащего 300 мг указанной композиции алкилированного циклодекстрина на мл раствора, 0,8 Е.П. или менее при длине волны от 245 нм до 270 нм для водного раствора, содержащего 400 мг указанной композиции алкилированного циклодекстрина на мл раствора, 0,8 Е.П. или менее при длине волны от 245 нм до 270 нм для водного раствора, содержащего 500 мг указанной композиции алкилированного циклодекстрина на мл раствора, 0,7 Е.П. или менее при длине волны от 245 нм до 270 нм для водного раствора, содержащего 200 мг указанной композиции алкилированного циклодекстрина на мл раствора, 0,7 Е.П. или менее при длине волны от 245 нм до 270 нм для водного раствора, содержащего 300 мг указанной композиции алкилированного циклодекстрина на мл раствора, 0,7 Е.П. или менее при длине волны от 245 нм до 270 нм для водного раствора,

[illegible]

при длине волны от 245 нм до 270 нм для водного раствора, содержащего 500 мг указанной композиции алкилированного циклодекстрина на мл раствора, 0,2 Е.П. или менее при длине волны от 245 нм до 270 нм для водного раствора, содержащего 200 мг указанной композиции алкилированного циклодекстрина на мл раствора, 0,2 Е.П. или менее при длине волны от 245 нм до 270 нм для водного раствора, содержащего 300 мг указанной композиции алкилированного циклодекстрина на мл раствора, 0,2 Е.П. или менее при длине волны от 245 нм до 270 нм для водного раствора, содержащего 400 мг указанной композиции алкилированного циклодекстрина на мл раствора или 0,2 Е.П. или менее при длине волны от 245 нм до 270 нм для водного раствора, содержащего 500 мг указанной композиции алкилированного циклодекстрина на мл раствора.

[00152] Присутствие окрашивающего агента в указанной композиции алкилированного циклодекстрина можно измерять с использованием спектрофотометрии в УФ/видимой области в диапазоне длин волн от 320 нм до 350 нм с использованием кюветы, имеющей толщину поглощающего слоя 1 см. Согласно некоторым вариантам реализации указанная композиция алкилированного циклодекстрина имеет оптическую плотность менее 1 Е.П. при длине волны от 320 нм до 350 нм для водного раствора, содержащего 200 мг указанной композиции алкилированного циклодекстрина на мл раствора, менее 1 Е.П. при длине волны от 320 нм до 350 нм для водного раствора, содержащего 300 мг указанной композиции алкилированного циклодекстрина на мл раствора, менее 1 Е.П. при длине волны от 320 нм до 350 нм для водного раствора, содержащего 400 мг указанной композиции алкилированного циклодекстрина на мл раствора, менее 1 Е.П. при длине волны от 320 нм до 350 нм для водного раствора, содержащего 500 мг указанной композиции алкилированного циклодекстрина на мл раствора, 0,9 Е.П. или менее при длине волны от 320 нм до 350 нм для водного раствора, содержащего 200 мг указанной композиции алкилированного циклодекстрина на мл раствора, 0,9 Е.П. или менее при длине волны от 320 нм до 350 нм для водного раствора, содержащего 300 мг указанной композиции алкилированного циклодекстрина на мл раствора, 0,9 Е.П. или менее при длине волны от 320 нм до 350 нм для водного раствора, содержащего 400 мг указанной композиции алкилированного циклодекстрина на мл раствора, 0,9 Е.П. или менее при длине волны от 320 нм до 350 нм для водного раствора, содержащего 500 мг указанной композиции алкилированного циклодекстрина на мл раствора, 0,8 Е.П. или менее при длине волны от 320 нм до 350 нм для водного раствора, содержащего 200 мг указанной композиции алкилированного циклодекстрина на мл раствора, 0,8 Е.П. или менее

[illegible]

алкилированного циклодекстрина на мл раствора, 0,4 Е.П. или менее при длине волны от 320 нм до 350 нм для водного раствора, содержащего 400 мг указанной композиции алкилированного циклодекстрина на мл раствора, 0,4 Е.П. или менее при длине волны от 320 нм до 350 нм для водного раствора, содержащего 500 мг указанной композиции алкилированного циклодекстрина на мл раствора, 0,3 Е.П. или менее при длине волны от 320 нм до 350 нм для водного раствора, содержащего 200 мг указанной композиции алкилированного циклодекстрина, 0,3 Е.П. или менее при длине волны от 320 нм до 350 нм для водного раствора, содержащего 300 мг указанной композиции алкилированного циклодекстрина на мл раствора, 0,3 Е.П. или менее при длине волны от 320 нм до 350 нм для водного раствора, содержащего 400 мг указанной композиции алкилированного циклодекстрина на мл раствора, 0,3 Е.П. или менее при длине волны от 320 нм до 350 нм для водного раствора, содержащего 500 мг указанной композиции алкилированного циклодекстрина на мл раствора, 0,2 Е.П. или менее при длине волны от 320 нм до 350 нм для водного раствора, содержащего 200 мг указанной композиции алкилированного циклодекстрина на мл раствора, 0,2 Е.П. или менее при длине волны от 320 нм до 350 нм для водного раствора, содержащего 300 мг указанной композиции алкилированного циклодекстрина на мл раствора, 0,2 Е.П. или менее при длине волны от 320 нм до 350 нм для водного раствора, содержащего 400 мг указанной композиции алкилированного циклодекстрина на мл раствора или 0,2 Е.П. или менее при длине волны от 320 нм до 350 нм для водного раствора, содержащего 500 мг указанной композиции алкилированного циклодекстрина на мл раствора.

[00153] Не будучи связанными конкретной теорией, полагают, что агент, вещество или фрагмент, разлагающие лекарственные средства, может включать одно или более низкомолекулярных веществ (например, вещество с молекулярной массой менее 1000 Да), в том числе, не ограничиваясь ими, вещества, образующиеся как побочный продукт и/или продукт разложения в реакционной смеси. В частности, к веществам, разлагающим лекарственные средства, относятся, не ограничиваясь ими, гликозидный фрагмент, молекула циклодекстрина с раскрытым кольцом, восстанавливающий сахар, продукт разложения глюкозы (например, 3,4-дидеоксиглюкозон-3-ен, карбонилсодержащие разлагающие вещества, такие как 2-фуральдегид, 5-гидроксиметил-2-фуральдегид и т.п.), а также их комбинации.

[00154] Согласно некоторым вариантам реализации композиция алкилированного циклодекстрина содержит менее 1 масс.%, менее 0,5 масс.%, менее 0,2 масс.%, менее 0,1 масс.%, менее 0,08 масс.% или менее 0,05 масс.% галдной соли щелочного металла.

[00155] Согласно некоторым вариантам реализации указанная композиция алкилированного циклодекстрина содержит менее 1 масс.%, менее 0,5 масс.%, менее 0,25 масс.%, менее 0,1 масс.%, менее 0,08 масс.% или менее 0,05 масс.% гидролизованного алкилирующего агента.

[00156] Согласно некоторым вариантам реализации указанная композиция алкилированного циклодекстрина содержит менее 500 ppm, менее 100 ppm, менее 50 ppm, менее 20 ppm, менее 10 ppm, менее 5 ppm, менее 2 ppm, менее 1 ppm, менее 500 ppb или менее 250 ppb алкилирующего агента.

[00157] Согласно некоторым вариантам реализации указанная композиция алкилированного циклодекстрина содержит менее 0,5 масс.%, менее 0,2 масс.%, менее 0,1 масс.% или менее 0,08 масс.% недериватизированного циклодекстрина.

[00158] Под термином «комплексный» понимают «являющийся частью клатрата или комплекса включения с», т.е. «комплексное» лекарственное средство является частью клатрата или комплекса включения с алкилированным циклодекстрином. Термин «большая часть» означает 50% или больше по массе или от количества вещества в молях. Таким образом, композиция согласно настоящему изобретению может содержать активный агент, более 50 масс.% которого входит в комплекс с алкилированным циклодекстрином, Фактическая процентная доля комплексного активного агента варьируется в зависимости от константы равновесия комплексообразования, характеризующей процесс комплексообразования конкретного циклодекстрина с конкретным активным агентом. Настоящее изобретение также включает варианты реализации, в которых активный агент не образует комплекс с циклодекстрином или в которых лишь незначительная доля активного агента образует комплекс с алкилированным циклодекстрином. Следует отметить, что алкилированный циклодекстрин может образовывать одну или несколько ионных связей с положительно заряженным соединением. Такая ионная ассоциация может иметь место независимо от того, связано ли положительно заряженное вещество в комплекс включения с циклодекстрином.

[00159] Как показано на ФИГ. 6, после ультрафильтрации неочищенного продукта SBE-CD, в нем присутствуют примеси, такие как β -циклодекстрин и 4-гидроксипутан-1-сульфоновая кислота (4-HBSA). После второй колонки с активированным углем, количество примесей β -циклодекстрина и 4-гидроксипутан-1-сульфоновой кислоты было снижено. Однако как показано на ФИГ. 6, после двух колонок в продукте присутствуют большие количества хлорида.

[00160] В процессе очистки с использованием активированного угля, несмотря на то, что количество агентов, разлагающих лекарственное средство, снижено, в продукте

алкилированного циклодекстрина присутствуют большие количества хлорида. Это большое количество хлорида в продукте алкилированного циклодекстрина может взаимодействовать с активным агентом и приводить к разложению активного агента. Следовательно, необходимо снижать содержание хлорида в продукте алкилированного циклодекстрина, особенно если активный агент чувствителен к хлориду.

[00161] Определение того, чувствительно ли активное вещество к хлориду, может быть осуществлено специалистом в данной области техники с использованием известных методов.

[00162] Как показано на **ФИГ. 7**, после ультрафильтрации уровень остаточного хлорида падает приблизительно до нуля. После дальнейшей очистки с использованием двух колонок активированного угля, содержание хлорида восстанавливается в растворе SBE-CD.

[00163] В ходе очистки активированным углем, вода проходит через колонку активированного угля до установления проводимости на постоянном уровне перед добавлением раствора SBE-CD. В следующей Таблице приведены подробные данные по количеству воды и полученных уровнях проводимости, измеренных для колонок с активированным углем. Как видно в Таблице, даже в партиях, в которых использовали 70000 литров воды для промывки активированного угля перед добавлением раствора SBE-CD, примесь хлорида была обнаружена в конечном растворе SBE-CD.

№ партии	Вода (л)	Колонка 1 Проводимость (мкСм)	Колонка 2 Проводимость (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

[00164] Более обширное исследование обработки перед и в ходе циркуляции с активированным углем показало, что самое большое добавление хлорида происходит в первые несколько минут циркуляции раствора SBE-CD через слой активированного угля. Как показано на **ФИГ. 8**, содержание примеси хлорида у двух коммерческих партий SBE-CD равно приблизительно нулю после ультрафильтрации и значительно возрастает после обработки активированным углем в течение первых 5 минут с падением содержания через 10 и 20 минут.

[00165] Как показано на **ФИГ. 9**, существует прямая корреляция между уровнем хлорида, перенесенного в раствор SBE-CD, и уровнем проводимости водного смыва. На **ФИГ. 9** измеряли уровень проводимости в первой колонке с активированным углем и во второй колонке с активированным углем. Было обнаружено, что уровни проводимости соотносятся с уровнем остаточного хлорида в конечном твердом веществе SBE-CD, как измерено с помощью метода ZIC pHILIC для измерения содержания остаточного хлорида. Следовательно, данные измерения проводимости, полученные в конце процесса промывки, соотносятся с уровнем остаточного хлорида в конечном продукте SBE-CD.

[00166] Уровень хлорида в композиции алкилированного циклодекстрина может быть определен с использованием любого способа, обычно используемого специалистами в данной области техники. Согласно некоторым вариантам реализации уровень хлорида измеряют с использованием детектора заряженного аэрозоля (CAD).

[00167] Согласно некоторым вариантам реализации уровень хлорида, измеренный в пересчете на массовое соотношение (масс./масс.), в композиции алкилированного циклодекстрина составляет 1% или менее, 0,9% или менее, 0,8% или менее, 0,7% или менее, 0,6% или менее, 0,5% или менее, 0,4% или менее, 0,3% или менее, 0,2% или менее, 0,1% или менее, 0,09% или менее, 0,08% или менее, 0,07% или менее, 0,06% или менее, 0,05% или менее, 0,04% или менее, 0,03% или менее, 0,02% или менее или 0,01% или менее. Согласно некоторым вариантам реализации уровень хлорида в композиции алкилированного циклодекстрина составляет от 1 % до 0,01%, от 0,9% до 0,01%, от 0,8% до 0,01%, от 0,7% до 0,01%, от 0,6% до 0,01%, от 0,5% до 0,01%, от 0,4% до 0,01%, от 0,3% до 0,01%, от 0,2% до 0,01%, от 0,1% до

0,01%, от 0,09% до 0,01%, от 0,08% до 0,01%, от 0,07% до 0,01%, от 0,06% до от 0,01%, от 0,05% до 0,01%, от 0,04% до 0,01% или от 0,03% до 0,01%.

[00168] В настоящем документе термин «проводимости» относится к способности водного раствора проводить электрический ток между двумя электродами при определенной температуре. Ток течет посредством ионного переноса. Следовательно, при увеличении количества ионов, присутствующих в водном растворе, раствор будет иметь более высокую проводимость. Согласно некоторым вариантам реализации температура, при которой проводят измерения проводимости, может составлять от 4° С до 37 °С. Согласно некоторым вариантам реализации температура, при которой проводят измерения проводимости, может составлять от 15 °С до 25 °С. Согласно некоторым вариантам реализации температура, при которой проводят измерения проводимости составляет 25 °С.

[00169] Единица измерения проводимости представляет собой микросименс на сантиметр (мкСм/см).

[00170] Проводимость водного смыва активированного угля может быть определена с использованием любого способа, обычно используемого специалистами в данной области техники. Согласно некоторым вариантам реализации проводимость измеряют с использованием измерителя проводимости. Согласно некоторым вариантам реализации проводимость измеряют с использованием ионной хроматографии.

[00171] Согласно некоторым вариантам реализации проводимость водного смыва бесфосфатного активированного угля измеряют перед добавлением частично очищенного раствора алкилированного циклодекстрина. Согласно некоторым вариантам реализации проводимость водного смыва активированного угля перед добавлением частично очищенного раствора алкилированного циклодекстрина составляет менее 35 мкСм, менее 34 мкСм, менее 33 мкСм, менее 32 мкСм, менее 31 мкСм, менее 30 мкСм, менее 29 мкСм, менее 28 мкСм, менее 27 мкСм, менее 26 мкСм, менее 25 мкСм, менее 24 мкСм, менее 23 мкСм, менее 22 мкСм, менее 21 мкСм, менее 20 мкСм, менее 19 мкСм, менее 18 мкСм, менее 17 мкСм, менее 16 мкСм, менее 15 мкСм, менее 14 мкСм, менее 13 мкСм, менее 12 мкСм, менее 11 мкСм, менее 10 мкСм, менее 9 мкСм, менее 8 мкСм, менее 7 мкСм, менее 6 мкСм, менее 5 мкСм, менее 4 мкСм, менее 3 мкСм, менее 2 мкСм или менее 1 мкСм. Согласно некоторым вариантам реализации проводимость водного смыва активированного угля перед добавлением частично очищенного раствора алкилированного циклодекстрина составляет от 10 мкСм до 15 мкСм, от 5 мкСм до

15 мкСм, от 5 мкСм до 10 мкСм, от 4 мкСм до 10 мкСм, от 3 мкСм до 10 мкСм или от 4 мкСм до 8 мкСм.

[00172] Согласно некоторым вариантам реализации активированный уголь промывают 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 раз перед добавлением частично очищенного раствора алкилированного циклодекстрина. Согласно некоторым вариантам реализации активированный уголь промывают 1 или более, 2 или более, 3 или более, 4 или более, 5 или более, 6 или более, 7 или более, 8 или более, 9 или более или 10 или более раз перед добавлением частично очищенного раствора алкилированного циклодекстрина.

[00173] Даже когда активированный уголь в колонке промывают водой, может иметь место неполное смачивание активированного угля. При осуществлении процедуры промывки невозможно контролировать каналирование в слое угля. Полагают, что более тщательная промывка угля до начала циркуляции раствора алкилированного циклодекстрина, приведет к снижению или предотвращению всех дальнейших добавлений остаточного хлорида из продукта композиции алкилированного циклодекстрина.

[00174] Согласно некоторым вариантам реализации активированный уголь добавляют в специальную систему емкостей с перемешивающим устройством и системой сит. Активированный уголь загружают с последующим промыванием несколькими порциями воды при заданной скорости перемешивания в течение заданного периода времени. После промывки водой слой воды удаляют из указанной специальной емкости и проводят дополнительное промывание водой. После дополнительных промывок водой определяют проводимость активированного угля и когда значение проводимости становится ниже заданного уровня, уголь суспендируют в воде и закачивают в камеру для угля. После этого активированный уголь будет готов для добавления раствора алкилированного циклодекстрина. Заданный уровень проводимости может составлять, например, менее 35 мкСм, менее 34 мкСм, менее 33 мкСм, менее 32 мкСм, менее 31 мкСм, менее 30 мкСм, менее 29 мкСм, менее 28 мкСм, менее 27 мкСм, менее 26 мкСм, менее 25 мкСм, менее 24 мкСм, менее 23 мкСм, менее 22 мкСм, менее 21 мкСм, менее 20 мкСм, менее 19 мкСм, менее 18 мкСм, менее 17 мкСм, менее 16 мкСм, менее 15 мкСм, менее 14 мкСм, менее 13 мкСм, менее 12 мкСм, менее 11 мкСм, менее 10 мкСм, менее 9 мкСм, менее 8 мкСм, менее 7 мкСм, менее 6 мкСм, менее 5 мкСм, менее 4 мкСм, менее 3 мкСм, менее 2 мкСм или менее 1 мкСм.

[00175] Перемешивание может быть измерено в оборотах в минуту (об/мин). Согласно некоторым вариантам реализации скорость перемешивания может

составлять, например, от 5 об/мин до 300 об/мин. Например, скорость перемешивания может составлять 5 об/мин, 10 об/мин, 20 об/мин, 30 об/мин, 40 об/мин, 50 об/мин, 60 об/мин, 70 об/мин, 80 об/мин, 90 об/мин или 100 об/мин. Время перемешивания может составлять от 1 минуты до 5 суток. Время перемешивания может составлять, например, 5 минут, 10 минут, 20 минут, 30 минут, 40 минут, 50 минут, 60 минут, 2 часа, 3 часа, 4 часа, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 24 часов, 2 суток, 3 суток или 4 суток. Согласно некоторым вариантам реализации время перемешивания составляет от 5 минут до 1 часа, от 5 минут до 2 часов, от 5 минут до 3 часов, от 5 минут до 4 часов, от 5 минут до 5 часов, от 10 минут до 1 часа, от 10 минут до 2 часов, от 10 минут до 3 часов, от 10 минут до 4 часов, от 20 минут до 1 часа, от 20 минут до 2 часов, от 20 минут до 3 часов, от 20 минут до 4 часов, от 30 минут до 1 часа, от 30 минут до 2 часов, от 30 минут до 3 часов или от 30 минут до 4 часов.

[00176] Согласно некоторым вариантам реализации в системе емкостей поддерживают комнатную температуру (25 °C) в ходе промывки водой. Согласно некоторым вариантам реализации систему емкостей можно нагревать в ходе процесса промывки водой. Согласно некоторым вариантам реализации температура может составлять, например, от 30 °C до 100 °C. Например, температура охлаждения может составлять 30 °C, 40 °C, 50 °C, 60 °C, 70 °C, 80 °C, 90 °C или 100 °C. Время нагревания может составлять от 1 минуты до 5 суток. Время нагревания может составлять, например, от 5 минут до 4 суток, от 5 минут до 60 минут, от 10 минут до 50 минут, от 20 минут до 40 минут, от 30 минут до 60 минут, от 2 часов до 24 часов, от 3 часов до 12 часов, от 4 часов до 10 часов, от 5 часов до 9 часов, от 6 часов до 8 часов, от 2 суток до 4 суток или от 3 суток до 4 суток. Согласно некоторым вариантам реализации время нагревания составляет от 5 минут до 1 часа, от 5 минут до 2 часов, от 5 минут до 3 часов, от 5 минут до 4 часов, от 5 минут до 5 часов, от 10 минут до 1 часа, от 10 минут до 2 часов, от 10 минут до 3 часов, от 10 минут до 4 часов, от 20 минут до 1 часа, от 20 минут до 2 часов, от 20 минут до 3 часов, от 20 минут до 4 часов, от 30 минут до 1 часа, от 30 минут до 2 часов, от 30 минут до 3 часов или от 30 минут до 4 часов.

[00177] Согласно некоторым вариантам реализации активированный уголь промывают в камере для угля до достижения определенного уровня проводимости. После этого активированный уголь будет готов для добавления раствора алкилированного циклодекстрина.

[00178] Согласно некоторым вариантам реализации активированный уголь промывают до достижения постоянного уровня проводимости с последующим

добавлением известного количества раствора алкилированного циклодекстрина через активированный уголь, который отбрасывают перед добавлением дополнительного раствора алкилированного циклодекстрина.

[00179] Согласно некоторым вариантам реализации фраза «постоянная проводимость» означает, что проводимость воды после контакта с активированным углем является приблизительно одинаковой в два различных момента времени. Таким образом, активированный уголь можно промыть до «постоянной проводимости», если проводимость воды после контакта с активированным углем не изменилась более чем на определенный процент за определенное количество времени. Определенный процент может быть в диапазоне от 1 до 25%, например, 10% и определенное количество времени может быть в диапазоне от 10 минут до 2 часов, например 1 часа. Специалистам в данной области техники будет понятно, что определенный процент и определенное количество времени могут варьироваться по сравнению с описанными значениями при необходимости. Согласно другим вариантам реализации фраза «постоянная проводимость» может означать, что проводимость воды до контакта с активированным углем является приблизительно одинаковой с проводимостью воды после контакта с активированным углем.

[00180] Согласно некоторым вариантам реализации активированный уголь подвергают первому способу промывки угля, включающему добавление воды, пропитку активированного угля в воде и слив воды. Воду можно подавать в прямоточном направлении, например, сверху вниз, или в противоточном направлении, например, снизу вверх. В одном из вариантов реализации активированный уголь оставляют пропитываться в течение определенного количества времени до слива воды. Например, активированный уголь можно замачивать в течение по меньшей мере 10 минут, 20 минут, 30 минут, 40 минут, 50 минут, 60 минут, 70 минут, 80 минут, 90 минут, 100 минут, 110 минут, 120 минут, 150 минут, 180 минут, 210 минут, 240 минут, 270 минут, 300 минут, 330 минут, 360 минут, 390 минут, 420 минут, 450 минут, 480 минут или более. Согласно одному из вариантов реализации активированный уголь оставляют пропитываться в течение примерно 30 минут. Первый способ промывки угля можно повторять любое количество раз. Например, первый способ промывки угля можно повторять 1, 2, 3, 4, 5 или более раз. Согласно одному из вариантов реализации первый способ промывки угля повторяют 3-4 раза.

[00181] Согласно некоторым вариантам реализации активированный уголь можно подвергать второму способу промывки угля после первого способа промывки угля.

Второй способ промывки угля может включать течение воды по активированному углю. Согласно некоторым вариантам реализации воду пропускают по активированному углю в том же направлении, в котором подавали воду в первом способе промывки угля. Согласно другим вариантам реализации воду пропускают по активированному углю в другом направлении, по сравнению с направлением, в котором подавали воду в первом способе промывки угля. Например, воду можно подавать в первом способе промывки угля в противоточном направлении и воду можно подавать по активированному углю во втором способе промывки угля в прямоточном направлении. Воду можно подавать по активированному углю в течение определенного количества времени. Например, воду можно подавать по активированному углю в течение по меньшей мере 10 минут, 20 минут, 30 минут, 40 минут, 50 минут, 60 минут, 70 минут, 80 минут, 90 минут, 100 минут, 110 минут, 120 минут, 150 минут, 180 минут, 210 минут, 240 минут, 270 минут, 300 минут, 330 минут, 360 минут, 390 минут, 420 минут, 450 минут, 480 минут или более. Например, воду можно подавать по активированному углю в течение примерно 1 часа, примерно 2 часов, примерно 3 часов, примерно 4 часов или примерно 5 часов. Воду можно подавать по активированному углю при расходе по меньшей мере 50 литров в час, 100 литров в час, 150 литров в час, 200 литров в час, 250 литров в час, 300 литров в час, 350 литров в час, 400 литров в час, 450 литров в час, 500 литров в час или более. Например, воду можно подавать по активированному углю при расходе примерно 100 литров в час, примерно 200 литров в час, примерно 300 литров в час, примерно 400 литров в час, примерно 500 литров в час, примерно 600 литров в час, примерно 700 литров в час, примерно 800 литров в час, примерно 900 литров в час, или примерно 1000 литров в час. Второй способ промывки угля можно повторять любое количество раз. Например, второй способ промывки угля можно повторять 1, 2, 3, 4, 5 или более раз. Согласно одному из вариантов реализации второй способ промывки угля можно повторять 3-4 раза.

[00182] Согласно некоторым вариантам реализации остаточную проводимость воды тестируют после второго способа промывки угля. Согласно одному из вариантов реализации если остаточная проводимость составляет менее или равна требуемому количеству, способ промывки угля считают завершенным, но если остаточная проводимость выше, чем требуемое количество, по меньшей мере один из первого способа промывки угля и второго способа промывки угля повторяют один или более раз. Требуемое количество остаточной проводимости может составлять 10 мкСм или менее, 9 мкСм или менее, 8 мкСм или менее, 7 мкСм или менее, 6 мкСм или менее или 5 мкСм или менее.

[00183] Конечный выход алкилированного циклодекстрина (в выделенной и/или очищенной или частично очищенной форме), полученного после завершения процесса будет варьироваться. Конечный выход алкилированного циклодекстрина в пересчете на исходный циклодекстрин может составлять от 10% до 95%, от 15% до 90%, от 20% до 85%, от 30% до 85%, от 35% до 85%, от 40% до 85%, от 45% до 80%, от 50% до 80%, от 55% до 80%, от 60% до 80%, от 50% до 90%, от 55% до 90%, от 60% до 90%, от 70% до 90%, от 80% до 90%, от 60% до 98%, от 70% до 98%, от 80% до 98% или от 90% до 98%. Согласно некоторым вариантам реализации конечный выход алкилированного циклодекстрина в пересчете на исходный циклодекстрин составляет 80% или больше, 85% или больше, 90% или больше или 95% или больше.

Применения композиций алкилированного циклодекстрина

[00184] Помимо других способов применения, композицию алкилированного циклодекстрина согласно настоящему изобретению можно использовать для солюбилизации и/или стабилизации широкого спектра различных материалов и для получения составов для различных способов применения. Настоящая композиция алкилированного циклодекстрина может обеспечивать повышенную растворимость и/или повышенную химическую, термохимическую, гидролитическую и/или фотохимическую стабильность других компонентов в композиции. Например, композицию алкилированного циклодекстрина можно использовать для стабилизации активного агента в водной среде. Композицию алкилированного циклодекстрина можно также использовать для повышения растворимости активного агента в водной среде.

[00185] Указанная композиция алкилированного циклодекстрина согласно настоящему изобретению может включать один или более активных агентов. Указанные один или более активных агентов, содержащиеся в композиции согласно настоящему изобретению, могут сильно различаться по растворимости в воде, биодоступности и гидрофильности. К активным агентам, для которых особенно целесообразно использовать настоящее изобретение, относятся следующие: нерастворимые в воде, плохо растворимые в воде, малорастворимые в воде, умеренно растворимые в воде, растворимые в воде, очень хорошо растворимые в воде, гидрофобные и/или гидрофильные терапевтические агенты. Как будет понятно специалисту в данной области техники, один или более активных агентов, содержащихся в композиции согласно настоящему изобретению, в каждом случае независимо выбирают среди любых известных активных агентов, а также среди

компонентов, раскрываемых в настоящем документе. Необязательно, чтобы указанные один или более активных агентов образовывали комплекс с алкилированным циклодекстрином или образовывали ионный ассоциат с алкилированным циклодекстрином.

[00186] Композиции, содержащие алкилированный циклодекстрин и один или более активных агентов, могут быть получены путем комбинирования алкилированного циклодекстрина, полученного согласно любому из способов, описанных в настоящем документе, и одного или более активных агентов. Согласно некоторым вариантам реализации комбинирование включает растворение алкилированного циклодекстрина и одного или более активных агентов в одном и том же растворителе. Согласно некоторым вариантам реализации растворитель представляет собой воду. Некоторые варианты реализации дополнительно включают высушивание раствора, содержащего алкилированный циклодекстрин и один или более активных агентов. Раствор можно высушить с использованием любых подходящих средств, включая, но не ограничиваясь ими, сублимационную сушку (лиофилизацию), сушку распылением и распылительную сушку в псевдооживленном слое. Другие варианты реализации включают сухое смешивание алкилированного циклодекстрина и одного или более активных агентов.

[00187] К активным агентам, в целом, относятся физиологически или фармакологически активные вещества, оказывающие системное или местное воздействие, либо воздействие нескольких видов, на животных и человека. Активные агенты также включают пестициды, гербициды, инсектициды, антиоксиданты, инициаторы роста растений, средства стерилизации, катализаторы, химические реагенты, пищевые продукты, питательные вещества, косметические препараты, витамины, ингибиторы стерильности, инициаторы плодородия, микроорганизмы, ароматизаторы, подсластители, очищающие средства, фармацевтически эффективные активные агенты и другие подобные соединения для применения в фармацевтике, ветеринарии, садоводстве, домашнем хозяйстве, пищевой отрасли, кулинарии, сельском хозяйстве, косметике, промышленности, при чистке, в кондитерских изделиях и в качестве ароматизаторов. Активный агент может присутствовать в нейтральной, ионной, солевой, основной, кислотной, природной, синтетической, диастереомерной, изомерной, энантиомерно чистой, рацемической, гидратной, хелатной форме, а также в виде производного, аналога или другой присущей формы.

[00188] Типичные фармацевтически эффективные активные агенты включают питательные вещества и агенты, гематологические агенты, эндокринные и

метаболические агенты, сердечно-сосудистые агенты, почечные и мочеполовые агенты, респираторные агенты, агенты центральной нервной системы, желудочно-кишечные агенты, фунгицидные агенты, противомикробные агенты, биологические и иммунологические агенты, дерматологические агенты, офтальмические агенты, антинеопластические агенты, диагностические средства. К примерам питательных веществ и агентов относятся минеральные вещества, микроэлементы, аминокислоты, липотропные вещества, ферменты и хелатообразующие агенты. Примерами гематологических агентов являются кровообразующие агенты, антитромбоцитарные агенты, антикоагулянты, производные кумарина и инданона, коагулянты, тромболитические средства, агенты против серповидно-клеточной анемии, гемореологические агенты, антигемофильные агенты, кровоостанавливающие агенты, плазмозаменители и гемины. Примерами эндокринных и метаболических агентов являются половые гормоны, агенты маточного сокращения, бисфосфонаты, противодиабетические агенты, агенты для повышения содержания глюкозы, кортикостероиды, адренокортикальные стероиды, паратиреоидный гормон, лекарства для лечения щитовидной железы, гормоны роста, гормоны задней доли гипофиза, октреотида ацетат, имиглуцераза, кальцитонин лосося, натрия фенилбутират, бетаин безводный, цистеина битарат, натрия бензоат и натрия фенилацетат, бромкриптин мезилат, каберголин, агенты от подагры, антидоты. К фунгицидным агентам, подходящим для использования в сочетании с композицией алкилированного циклодекстрина согласно настоящему изобретению, относятся, но не ограничиваются ими, посаконазол, вориконазол, клотримазол, кетоконазол, оксиконазол, сертаконазол, тетконазол, флуконазол, итраконазол и миконазол. К нейрорепаративным средствам, подходящим для использования в сочетании с композицией алкилированного циклодекстрина согласно настоящему изобретению, относятся, но не ограничиваются ими, клозапин, прохлорперазин, гатоперидол, тиоридазин, тиотиксен, рисперидон, трифлуоперазина гидрохлорид, хлорпромазин, арипипразол, локсапин, локситан, оланзапин, кветиапина фумарат, рисперидон и зипрасидон.

[00189] Примеры сердечно-сосудистых агентов включают ноотропные агенты, противоаритмические агенты, блокаторы кальциевых каналов, сосудорасширяющие средства, антиадренергические/симпатолитические средства, антагонисты системы ренин-ангиотензин, комбинации антигипертензивных агентов, агенты против феохромоцитомы, агенты для гипертонических кризов, агенты против гиперлипидемии, комбинации агентов против гиперлипидемии, сосудосуживающие

агенты для использования при шоке, смолы для удаления калия, динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты, кардиоплегические растворы, агенты для использования при незаращении Боталлова протока, склерозирующие агенты. Примеры почечных средств и средств для мочеполовой системы включают: внутритканевые агенты против цистита, фосфат целлюлозы натрия, агенты против импотенции, ацетогидроксамовую кислоту (aha), агенты для ирригации мочеполовой системы, агенты для снижения содержания цистина, подщелачиватели мочи, подкислители мочи, антихолинергические средства, мочевые холинергические средства, полимерные реагенты для связывания фосфатов, вагинальные препараты и диуретики. Примерами респираторных агентов являются бронхолитические средства, антагонисты лейкотриеновых рецепторов, ингибиторы образования лейкотриенов, средства для ингаляции, агенты против заложенности носа, дыхательные ферменты, легочные ПАВ, антигистаминные препараты, ненаркотические противокашлевые средства и отхаркивающие средства. Примерами агентов для центральной нервной системы являются стимуляторы ЦНС, наркотические анальгетики-агонисты, наркотические анальгетики-агонисты-антагонисты, анальгетики центрального действия, ацетаминофен, салицилаты, ненаркотические анальгетики, нестероидные противовоспалительные агенты, агенты от мигрени, противорвотные средства/ агенты от укачивания, седативные агенты, антидепрессанты, нейролептические агенты, ингибиторы холинэстеразы, небарбитуратные успокаивающие и снотворные агенты, продаваемые без рецепта снотворные, барбитуратные успокаивающие и снотворные агенты, анестезирующие средства общего действия, инъеклируемые местные обезболивающие, противосудорожные средства, мышечные релаксанты, антипаркинсонические агенты, аденозинфосфат, холинергические стимуляторы мышц, дисульфурам, агенты для сдерживания тяги к курению, рилузол, производные гиалуроновой кислоты, токсины ботулинуса. Примерами желудочно-кишечных агентов являются средства для агенты H₂ pylori желудка, антагонисты H₂-гистаминовых рецепторов, ингибиторы протонного насоса, сукралфат, простагландины, антациды, желудочно-кишечные антихолинергические/противосудорожные агенты, месаламин, натрий олсалазин, динатрий балсалазид, сульфасалазин, целекоксиб, инфликсимаб, тегасерод малеат, слабительные, противодиарейные средства, антифлатуленты, ингибиторы липазы, желудочно-кишечные стимуляторы, пищеварительные ферменты, желудочные подкислители, гидрохолеретики, агенты для растворения жёлчного камня, продукты для обработки рта и горла, общие дезодоранты, аноректальные препараты. Примерами противоинфекционных агентов являются

пенициллины, цефалоспорины и родственные им антибиотики, карбапенемы, монобаюгамы, хлорамфеникол, хинолоны, фторхинолоны, тетрациклины, макролиды, спектиномицин, стрептограмины, ванкомицин, оксалодиноны, линкозамиды, оральные и парэнтеральные аминогликозиды, колистиметат натрия, полимиксина b сульфат, бацитрацин, метронидазол, сульфонамиды, нитрофураны, уротропины, антагонисты фолатов, противогрибковые препараты, противомаларийные препараты, противотуберкулезные средства, амебоциды, противовирусные средства, средства против ретровирусов, лепростатические средства, противопротозойные средства, глистогонные средства, а также противоинфекционные вещества, рекомендованные cdc (Центрами по контролю и профилактике заболеваний). Примеры биологических и иммунологических агентов включают иммуноглобулины, агенты на основе моноклональных антител, антивенины, агенты активной иммунизации, аллергенные экстракты, иммунологические агенты, противоревматические агенты. Примеры дерматологических агентов включают местные антигистаминные препараты, местные противоинфекционные агенты, противовоспалительные агенты, противопсориазные агенты, противосеборейные агенты, арнику, вяжущие средства, очищающие средства, капсайцин, разрушающие средства, осушающие агенты, ферментные препараты, местные иммуномодуляторы, кератолитические агенты, экстракт свиной печени, местные обезболивающие средства, миноксидил, элфлорнитина гидрохлорид, агенты для фотохимиотерапии, пигментирующие агенты, продукты из сумаха ядовитого для местного применения, антагонист пиримидина для местного применения, пиритион цинк, ретиноиды, рексиноиды, скабициды/педикулициды, агенты для заживления ран, смягчающие агенты, защитные вещества, солнцезащитные вещества, основы мазей и лосьонов, абразивы и линименты, перевязочные материалы и гранулы, физиологические промывочные растворы. Примерами офтальмологических агентов служат препараты для лечения глаукомы, стабилизаторы тучных клеток, офтальмологические антисептики, агенты для глазной фототерапии, глазные смазки, искусственные слезы, офтальмологические гиперосмолярные препараты, продукты для контактных линз. Примерами антинеопластических агентов являются алкилирующие агенты, антиметаболиты, антимитотические агенты, эпиподофиллотоксины, антибиотики, гормоны, ферменты, радиофармацевтические препараты, координационные комплексы платины, антрацендион, замещенные мочевины, производные метилгидразина, производные имидазотетразина, цитопротекторные средства, ингибиторы топоизомеразы ДНК, модификаторы биологического ответа, ретиноиды,

рексинويدы, моноклональные антитела, ингибиторы протеинтирозинкиназы, порфимер натрия, митотан (o, p'-ddd), триоксид мышьяка. Примеры диагностических агентов включают средства диагностики *in vivo*, биологические препараты для диагностики *in vivo*, рентгеноконтрастные агенты.

[00190] Примеры активных агентов также включают соединения, чувствительные к содержанию хлоридов. Примерами активных агентов, чувствительных к содержанию хлоридов, являются ингибиторы протеосом, такие как бортезомиб, дисульфирам, эпигаллокатехин-3-галлат, салиноспирамид А и карфилзомиб.

[00191] Приведенный выше список активных агентов не следует рассматривать как исчерпывающий; это лишь примеры множества вариантов реализаций, рассматриваемых в рамках настоящего изобретения. В составы по настоящему изобретению можно также вводить многие другие активные агенты.

[00192] Состав согласно настоящему изобретению можно использовать для доставки двух или более активных агентов. В составе согласно настоящему изобретению могут быть представлены те или иные конкретные комбинации активных агентов. Некоторые комбинации активных агентов включают: 1) первое лекарственное средство из первого класса лекарственных препаратов и отличающееся второе лекарство из того же класса лекарственных препаратов; 2) первое лекарственное средство из первого класса лекарственных препаратов и отличающееся второе лекарство из другого класса лекарственных препаратов; 3) первое лекарственное средство с первым типом биологической активности и отличающееся второе лекарство с примерно тем же типом биологической активности; 4) первое лекарственное средство с первым типом биологической активности и отличающееся второе лекарство с другим типом биологической активности. Примеры комбинаций активных агентов приведены в настоящем документе.

[00193] Активный агент, содержащийся в составе согласно настоящему изобретению, может присутствовать в виде своей фармацевтически приемлемой соли. Используемый в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к производным раскрываемых соединений, где активный агент модифицирован посредством взаимодействия с кислотой и/или основанием, необходимыми для образования ионно связанной пары. Примерами фармацевтически приемлемых солей являются традиционные нетоксичные соли или четвертичные аммонийные соли соединений, образованные, например, с нетоксичными неорганическими или органическими кислотами. Подходящие нетоксичные соли включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как соляная, бромистоводородная, серная, сульфоновая, сульфаминовая, фосфорная,

азотная и другие кислоты, известные специалистам в данной области техники. Соли, полученные из органических кислот, таких как аминокислоты, уксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, памовая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, сульфаминовая, 2-ацетоксibenзойная, фумаровая, толуолсульфоновая, метансульфоновая, этандисульфоновая, щавелевая, изэтиновая и других кислот, известных специалистам в данной области техники. Фармацевтически приемлемые соли, подходящие для использования в настоящем изобретении, могут быть получены из активного агента, содержащего основную или кислотную группу, традиционными химическими методами. Другие подходящие соли можно найти в справочнике по фармацевтике «*Remington's Pharmaceutical Sciences*» (17th ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1985); раскрываемая в этом источнике информация, относящаяся к настоящему изобретению, включена в настоящее описание посредством ссылки во всей полноте.

[00194] Настоящее изобретение также относится к способу стабилизации активного агента, включающему обеспечение композиции алкилированного циклодекстрина, содержащей алкилированный циклодекстрин, менее 500 ppm фосфата и менее 0,5% хлорида, где указанная композиция алкилированного циклодекстрина имеет оптическую плотность менее 1 Е.П., измеренную с помощью спектрофотометрии в УФ/видимой области в диапазоне длин волн от 245 нм до 270 нм для водного раствора, содержащего 300 мг указанной композиции алкилированного циклодекстрина на мл раствора, в кювете с толщиной поглощающего слоя 1 см; и комбинирование указанной композиции алкилированного циклодекстрина с активным агентом. Согласно некоторым вариантам реализации указанная оптическая плотность менее 1 Е.П. обусловлена агентом, разлагающим лекарственное средство.

[00195] Настоящее изобретение также относится к способу стабилизации активного агента, включающему обеспечение композиции алкилированного циклодекстрина, содержащей алкилированный циклодекстрин, менее 500 ppm фосфата и менее 0,5% хлорида, где указанная композиция алкилированного циклодекстрина имеет оптическую плотность менее 1 Е.П., измеренную с помощью спектрофотометрии в УФ/видимой области в диапазоне длин волн от 245 нм до 270 нм для водного раствора, содержащего 300 мг указанной композиции алкилированного циклодекстрина на мл раствора, в кювете с толщиной поглощающего слоя 1 см; и комбинирование указанной композиции алкилированного циклодекстрина с

активным агентом. Согласно некоторым вариантам реализации указанная оптическая плотность менее 1 Е.П. обусловлена окрашивающим агентом.

[00196] Способ стабилизации активного агента может быть реализован для композиции, содержащей один или более активных агентов и композицию алкилированного циклодекстрина, содержащую алкилированный циклодекстрин и менее 100 ppm фосфата, в виде «сухого» раствора, жидкого раствора, состава для ингаляции, композиции для парентерального применения, твердого раствора, твердой смеси, гранулята, геля, а также в виде других вариантов композиций с активными агентами, известными специалистам в данной области техники.

[00197] Согласно некоторым вариантам реализации способ стабилизации активного агента обеспечивает присутствие 2% или менее, 1,5% или менее, 1% или менее или 0,5% или менее агента, разлагающего лекарственное средство, или окрашивающего агента после выдерживания композиции, содержащей один или более активных агентов и композицию алкилированного циклодекстрина, содержащую алкилированный циклодекстрин и менее 500 ppm фосфата, при температуре 80 °C в течение 120 минут.

[00198] Согласно некоторым вариантам реализации способ стабилизации активного агента обеспечивает присутствие 2% или менее, 1,9% или менее, 1,8% или менее, 1,7% или менее, 1,6% или менее, 1,5% или менее, 1,4% или менее, 1,3% или менее, 1,2% или менее, 1,1% или менее, 1% или менее, 0,9% или менее, 0,8% или менее, 0,7% или менее, 0,6% или менее, 0,5% или менее, 0,4% или менее, 0,3% или менее, 0,2% или менее или 0,1% или менее хлорида после выдерживания композиции, содержащей один или более активных агентов и композицию алкилированного циклодекстрина, содержащую алкилированный циклодекстрин и менее 500 ppm фосфата, при температуре 80 °C в течение 120 минут.

[00199] Аналогично, согласно некоторым вариантам реализации способ стабилизации активного агента обеспечивает присутствие активного агента, по результатам количественного анализа, 98% или более, 98,5% или более, 99% или более или 99,5% или более активного агента после выдерживания композиции, содержащей один или более активных агентов и композицию алкилированного циклодекстрина, содержащую алкилированный циклодекстрин и менее 500 ppm фосфата, при температуре 80 °C в течение 120 минут.

[00200] Согласно некоторым вариантам реализации способ стабилизации активного агента обеспечивает композицию алкилированного циклодекстрина, содержащую алкилированный циклодекстрин, с содержанием фосфатов менее 400 ppm, менее

300 ppm, менее 200 ppm, менее 125 ppm, менее 100 ppm, менее 75 ppm или менее 50 ppm.

[00201] Согласно некоторым вариантам реализации способ стабилизации активного агента обеспечивает композицию алкилированного циклодекстрина, содержащую алкилированный циклодекстрин, где указанная композиция алкилированного циклодекстрина имеет оптическую плотность 0,5 Е.П. или менее, измеренную с помощью спектрофотометрии в УФ/видимой области в диапазоне длин волн от 245 нм до 270 нм для водного раствора, содержащего 300 мг указанной композиции алкилированного циклодекстрина на мл раствора, в кювете с толщиной поглощающего слоя 1 см. Согласно некоторым вариантам реализации указанная оптическая плотность 0,5 Е.П. или менее обусловлена агентом, разлагающим лекарственное средство.

[00202] В целом, алкилированный циклодекстрин присутствует в количестве, достаточном для стабилизации активного агента. Достаточным количеством может быть мольное соотношение от 0,1:1 до 10:1, от 0,5:1 до 10:1, от 0,8:1 до 10:1 или от 1:1 до 5:1 (алкилированный циклодекстрин:активный агент).

[00203] Циклодекстрин в такой комбинированной композиции не обязательно должен образовывать связь с другими содержащимися в ней веществами, например, с активным агентом. Однако если циклодекстрин образует связь с другим веществом, это может произойти в результате формирования комплекса включения, ионной пары, водородной связи и/или ван-дер-ваальсового взаимодействия.

[00204] Анионный дериватизированный циклодекстрин может образовывать комплекс или образовывать связь иного типа с агентом, ионизируемым под действием кислоты. Используемый в настоящем документе термин «агент, ионизируемый под действием кислоты» понимают как любое соединение, которое ионизируется в присутствии кислоты. Агент, ионизируемый под действием кислоты, содержит по меньшей мере одну функциональную группу, ионизирующуюся под действием кислоты или при попадании в кислую среду. Примерами функциональных групп, ионизирующихся под действием кислоты, являются первичные амины, вторичные амины, третичные амины, четвертичные амины, ароматические амины, ненасыщенные амины, первичные тиолы, вторичные тиолы, сульфониевые соединения, гидроксильные соединения, енолы и другие вещества, известные специалистам в области химии.

[00205] Степень, в которой ионизируемый кислотой агент связывается за счет нековалентного ионного связывания по сравнению с образованием комплексов включения, может быть определена спектрометрическими методами, например,

методами ^1H -ЯМР, ^{13}C -ЯМР или кругового дихроизма, а также путем анализа данных фазовой растворимости для ионизируемого кислотой агента и анионного дериватизированного циклодекстрина. Специалист в данной области техники сможет использовать указанные традиционные методы для приблизительного определения степени связывания каждого типа, имеющего места в растворе, для определения того, происходит ли образование связей между частицами преимущественно за счет нековалентного ионного связывания или за счет образования комплексов включения. В условиях преобладания нековалентного ионного связывания над образованием комплексов включения, степень образования комплексов включения, по данным измерения методом ЯМР или кругового дихроизма, будет занижена, несмотря на то, что данные по фазовой растворимости указывают на значительное связывание между частицами при указанных условиях; кроме того, собственная растворимость ионизируемого кислотой агента, определенная исходя из данных по фазовой растворимости, как правило, будет выше ожидаемой при этих условиях.

[00206] Используемый в настоящем документе термин «нековалентная ионная связь» относится к связи, образуемой между анионной частицей и катионной частицей. Связь является нековалентной, так что указанные частицы совместно образуют соль или ионную пару. Анионный дериватизированный циклодекстрин предоставляет анионную частицу ионной пары, а ионизируемый кислотой агент предоставляет катионную частицу ионной пары. Поскольку анионный дериватизированный циклодекстрин является многовалентным, алкилированный циклодекстрин может образовывать ионную пару с одной или несколькими молекулами ионизируемых кислотами или иных катионных агентов.

[00207] Жидкий состав согласно настоящему изобретению может быть преобразован в твердый состав для последующего восстановления. Восстанавливаемая твердая композиция согласно настоящему изобретению содержит активный агент, дериватизированный циклодекстрин и, факультативно, по меньшей мере одно фармацевтическое вспомогательное вещество. Восстанавливаемая композиция может быть восстановлена с помощью водной жидкости с образованием жидкого состава, пригодного для хранения. Композиция может содержать примесь (от минимального содержания комплекса включения до его отсутствия) твердого дериватизированного циклодекстрина и твердое вещество, содержащее активный агент, и, факультативно, по меньшей мере одно твердое фармацевтическое вспомогательное вещество, причем до восстановления состава большая часть активного агента не связана в комплекс с дериватизированным циклодекстрином.

Альтернативно, композиция может содержать твердую смесь дериватизированного циклодекстрина и активного агента, в которой большая часть активного агента связана в комплекс с дериватизированным циклодекстрином до восстановления. Восстанавливаемая твердая композиция может также содержать дериватизированный циклодекстрин и активный агент, причем по существу весь или по меньшей мере большая часть активного агента связана в комплекс с дериватизированным циклодекстрином.

[00208] Восстанавливаемая твердая композиция может быть получена по любому из следующих способов. Вначале получают жидкий состав согласно настоящему изобретению, затем получают твердый состав путем лиофилизации (сублимационной сушки), сушки распылением, сублимационной сушки с распылением, высаживанием из растворителя, стерильной сушки распылением, различными процессами с использованием сверхкритических или около-сверхкритических жидкостей, или другими методами получения твердых составов для восстановления, известными специалистам в данной области техники.

[00209] Жидкий носитель, входящий в состав согласно настоящему изобретению, может включать жидкий водный носитель (например, воду), водный раствор спирта, водный раствор органического растворителя, неводный жидкий носитель и их комбинации.

[00210] Состав согласно настоящему изобретению может включать одно или более фармацевтических вспомогательных веществ, таких как традиционный консервант, противопенный агент, антиоксидант, буферный агент, подкисляющий агент, подщелачивающий агент, объемообразующий агент, краситель, усилитель комплексообразования, криозащитное средство, электролит, глюкоза, эмульсификатор, масло, пластификатор, усилитель растворимости, стабилизатор, регулятор тоничности, ароматизаторы, подсластители, адсорбенты, антиадгезив, связывающее вещество, разбавитель, наполнитель для прямого прессования, разрыхлитель, улучшающее скольжение вещество, смазывающий агент, замутнитель, полирующий агент, комплексообразователь, отдушки, другие вспомогательные вещества, известные специалистам в данной области техники, или комбинации указанных веществ.

[00211] Используемый в настоящем документе термин «адсорбент» подразумевает агент, способный удерживать другие молекулы на своей поверхности за счет физических или химических (хемосорбция) факторов. Такие соединения, в качестве примеров и без ограничения, включают порошкообразный и активированный

древесный уголь и другие материалы, известные специалистам в данной области техники.

[00212] Используемый в настоящем документе термин «подщелачивающий агент» означает соединение, используемое для обеспечения щелочной среды для стабильности продукта. Такие соединения, в качестве примеров и без ограничения, включают раствор аммиака, карбонат аммония, диэтаноламин, моноэтаноламин, гидроксид калия, борат натрия, карбонат натрия, бикарбонат натрия, гидроксид натрия, триэтаноламин, диэтаноламин, органические основания аминного типа, основные аминокислоты, троламин и другие вещества, известные специалистам в данной области техники.

[00213] Используемый в настоящем документе термин «подкисляющий агент» предполагает соединение, используемое для обеспечения кислой среды для стабильности продукта. Такие соединения, в качестве примеров и без ограничения, включают уксусную кислоту, кислые аминокислоты, лимонную кислоту, фумаровую кислоту и другие α -гидроксикислоты, соляную кислоту, аскорбиновую кислоту, фосфорную кислоту, серную кислоту, винную кислоту, азотную кислоту и другие вещества, известные специалистам в данной области техники.

[00214] Используемый в настоящем документе термин «антиадгезив» означает компонент, предотвращающий прилипание ингредиентов твердого дозируемого состава к прессам и пресс-формам таблетирующих машин в процессе производства таблеток. Такие соединения, в качестве примеров и без ограничения, включают стеарат магния, тальк, стеарат кальция, глицерилбегенат, полиэтиленгликоль, гидрированное растительное масло, минеральное масло, стеариновую кислоту и другие вещества, известные специалистам в данной области техники.

[00215] Используемый в настоящем документе термин «связывающее вещество» означает соединение, используемое, чтобы вызвать адгезию частиц порошка в твердых дозируемых составах. Такие соединения, в качестве примеров и без ограничения, включают гуммиарабик, альгиновую кислоту, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы, поли(винилпирролидон), прессуемый сахар, этилцеллюлозу, желатин, жидкую глюкозу, метилцеллюлозу, повидон, предварительно клейстезированный крахмал и другие вещества, известные специалистам в данной области техники.

[00216] При необходимости связывающие вещества можно также вводить в лекарственные формы. Примеры связывающих веществ включают гуммиарабик, трагакантовую камедь, желатин, крахмал, материалы на основе целлюлозы, такие как метилцеллюлоза и натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, альгиновые

кислоты и их соли, полиэтиленгликоль, гуаровую камедь, полисахариды, бентониты, сахара, инвертированные сахара, полуксамеры (Pluronic™ F68, Pluronic™ F127), коллагены, альбумин, желатин, целлюлозные полимеры в неводных растворителях, комбинации указанных веществ и другие вещества, известные специалистам в данной области техники. К другим связывающим веществам относятся, например, полипропиленгликоль, сополимер полиоксиэтилен-полипропилен, сложные эфиры на основе полиэтилена, сложный эфир сорбита и полиэтилена, полиэтиленоксид, комбинации упомянутых веществ и другие вещества, известные специалистам в данной области техники.

[00217] Как использовано в настоящем документе, традиционный консервант представляет собой соединение, используемое по меньшей мере для уменьшения скорости, с которой возрастает биофлора, а также поддерживает биофлору на постоянном уровне или снижает ее после загрязнения. Такие соединения, в качестве примеров и без ограничения, включают бензалкония хлорид, бензетония хлорид, бензойную кислоту, бензиловый спирт, цетилпиридиния хлорид, хлорбутанол, фенол, фенилэтиловый спирт, нитрат фенилртути, ацетат фенилртути, тимерозал, мета-крезол, миристил-гамма пиколиния хлорид, бензоат калия, сорбат калия, бензоат натрия, пропионат натрия, сорбиновую кислоту, тимол, метил-, этил-, пропил- и бутилпарабены, а также другие вещества, известные специалистам в данной области техники. Следует понимать, что некоторые консерванты могут взаимодействовать с алкилированным циклодекстрином, что снижет эффективность консерванта. Тем не менее, за счет подбора консервантов и концентраций консерванта и алкилированного циклодекстрина можно получить составы с приемлемой степенью консервации.

[00218] Используемые в настоящем документе термины «разбавитель» или «наполнитель» означают инертное вещество, используемое в качестве наполнителя для придания объемных, текучих свойств и характеристик сжимаемости, требуемых при получении жидкой или твердой лекарственной формы. Такие соединения, в качестве примеров и без ограничения, включают жидкий носитель (например, воду, спирт, растворители и т.п.), гидроортофосфат кальция, каолин, лактозу, декстрозу, карбонат магния, сахарозу, маннит, микрокристаллическую целлюлозу, порошкообразную целлюлозу, осажденный карбонат кальция, сорбит и крахмал, и другие вещества, известные специалистам в данной области техники.

[00219] Используемый в настоящем документе термин «наполнитель для прямого прессования» означает соединение, используемое в прессованных твердых лекарственных формах. Такие соединения, в качестве примеров и без ограничения,

включают гидроортофосфат кальция, а также другие вещества, известные специалистам в данной области техники.

[00220] Используемый в настоящем документе термин «антиоксидант» означает агент, ингибирующий окисление и таким образом используемый для предотвращения разрушения препаратов в результате окислительного процесса. Такие соединения, в качестве примеров и без ограничения, включают ацетон, метабисульфит калия, сульфит калия, аскорбиновую кислоту, аскорбилпальмитат, лимонную кислоту, бутилированный гидроксианизол, бутилированный гидрокситолуол, гипофосфористую кислоту, монотиоглицерин, пропилгаллат, аскорбат натрия, цитрат натрия, сульфид натрия, сульфит натрия, бисульфит натрия, формальдегид-сульфоксилат натрия, тиогликолевую кислоту, ЭДТА, пентетат, метабисульфит натрия и другие вещества, известные специалистам в данной области техники.

[00221] Используемый в настоящем документе термин «буферный агент» означает соединение, используемое для предотвращения изменения pH при разбавлении либо добавлении кислоты или щелочи. Такие соединения, в качестве примеров и без ограничения, включают уксусную кислоту, ацетат натрия, адипиновую кислоту, бензойную кислоту, бензоат натрия, борную кислоту, борат натрия, лимонную кислоту, глицин, малеиновую кислоту, однозамещенный фосфат натрия, двузамещенный фосфат натрия, 4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновую кислоту, молочную кислоту, винную кислоту, метафосфат калия, фосфат калия, одноосновный ацетат натрия, бикарбонат натрия, трис, тартрат натрия, безводный цитрат натрия и дигидрат, а также другие вещества, известные специалистам в данной области техники.

[00222] К составу согласно настоящему изобретению может быть добавлен усилитель комплексообразования. Присутствие такого агента позволяет изменить соотношение циклодекстрин/активный компонент. Усилитель комплексообразования представляет собой соединение или соединения, усиливающее(ие) комплексообразование активного агента с циклодекстрином. Подходящие усилители комплексообразования включают один или более фармакологически инертных водорастворимых полимеров, гидроксикислоты и другие органические соединения, обычно используемые в консервированных составах для усиления комплексообразования конкретного агента с циклодекстринами.

[00223] Гидрофильные полимеры могут быть использованы в качестве агентов, усиливающих комплексообразование и растворимость и/или редуцирующих

активность воды, с целью улучшения характеристик составов, содержащих консервант на основе циклодекстрина. Лофтссон (Loftsson) раскрыл ряд полимеров, подходящих для использования в комбинации с циклодекстрином (недериватизированным или дериватизированным) для усиления эффективности и/или свойств циклодекстрина. Подходящие полимеры раскрыты в следующих источниках: *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 и 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); и *Int. J. Pharm.* 110:169 (1994); описание которых включено в настоящую заявку посредством ссылок во всей полноте.

[00224] Другими подходящими полимерами являются хорошо известные вспомогательные вещества, широко используемые в фармацевтических составах и описанные, например, в следующих источниках: *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), описание которых включено в настоящую заявку посредством ссылок во всей полноте. Кроме того, подходящими являются водорастворимые природные полимеры, водорастворимые полусинтетические полимеры (например, водорастворимые производные целлюлозы) и

водорастворимые синтетические полимеры. К природным полимерам относятся полисахариды, в частности, инулин, пектин, производные альгина (например, альгинат натрия) и агар-агар, а также полипептиды, такие как казеин и желатин. К полусинтетическим полимерам относятся производные целлюлозы, такие как метилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, их смешанные эфиры, такие как гидроксипропилметилцеллюлоза и другие смешанные эфиры, например гидроксиэтил-этилцеллюлоза и гидроксипропилэтилцеллюлоза, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлоза и ее соли, особенно натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы. К синтетическим полимерам относятся производные полиоксиэтилена (полиэтиленгликоли), поливинильные производные (поливиниловый спирт, поливинилпирролидон и полистиролсульфонат) и различные сополимеры акриловой кислоты (например, карбомер). Другие природные, полусинтетические и синтетические полимеры, не упомянутые в настоящем описании, но удовлетворяющие критериям растворимости в воде, фармацевтической приемлемости и фармакологической инертности, также считаются относящимися к сфере настоящего изобретения.

[00225] Используемый в настоящем документе термин «отдушка» означает сравнительно летучее вещество или комбинацию веществ, придающих выраженный аромат, запах или благоухание. Примерами душистых веществ являются те душистые вещества, безопасность которых, в целом, утверждена Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США.

[00226] Используемый в настоящем документе термин «улучшающее скольжение вещество» означает агент, используемый в твердых лекарственных формах для облегчения текучести твердой массы. Такие соединения, в качестве примеров и без ограничения, включают коллоидный диоксид кремния, кукурузный крахмал, тальк, силикат кальция, силикат магния, коллоидный кремний, ортофосфат кальция, гидрогель кремния и другие вещества, известные специалистам в данной области техники.

[00227] Используемый в настоящем документе термин «смазывающее вещество» означает вещество, используемое в твердых лекарственных формах для уменьшения трения при прессовании. Такие соединения, в качестве примеров и без ограничения, включают стеарат кальция, стеарат магния, полиэтиленгликоль, тальк, минеральное масло, стеариновую кислоту, стеарат цинка и другие вещества, известные специалистам в данной области техники.

[00228] Используемый в настоящем документе термин «замутнитель» означает соединение, используемое для придания покрытию непрозрачности. Замутнитель

можно использовать по отдельности или в сочетании с красителем. Такие соединения, в качестве примеров и без ограничения, включают диоксид титана, тальк, а также другие вещества, известные специалистам в данной области техники.

[00229] Используемый в настоящем документе термин «полирующий агент» означает соединение, используемое для придания твердым лекарственным формам приятного блеска. Такие соединения, в качестве примеров и без ограничения, включают карнаубский воск, белый воск, а также другие вещества, известные специалистам в данной области техники.

[00230] Используемый в настоящем документе термин «разрыхлитель» означает соединение, используемое в твердых лекарственных формах для облегчения разрушения твердой массы на более мелкие частицы, которые легче диспергируются или растворяются. Примеры разрыхлителей, в качестве примеров и без ограничения, включают крахмалы, такие как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, предварительно клейстезированные и модифицированные крахмалы на их основе, подсластители, глины, бентонит, микрокристаллическую целлюлозу (например, Avicel®), кальциевую соль карбоксиметилцеллюлозы, натриевую соль кроскармеллозы, альгиновую кислоту, альгинат натрия, целлюлозу-полакрилин калия (например, Amberlite®), альгинаты, крахмалгликолят натрия, камеди, агар, гуар, плоды рожкового дерева, карайю, пектин, трагакантовую камедь, кросповидон и другие вещества, известные специалистам в данной области техники.

[00231] Используемый в настоящем документе термин «стабилизатор» означает соединение, используемое для стабилизации лекарственного средства от воздействия физических, химических или биохимических процессов, которые могли бы снизить терапевтическую активность агента. Примеры стабилизаторов, в качестве примеров и без ограничения, включают альбумин, сиаловую кислоту, креатинин, глицин и другие аминокислоты, ниацинамид, ацетилтриптофанат натрия, оксид цинка, сахарозу, глюкозу, лактозу, сорбит, маннит, глицерин, полиэтиленгликоли, каприлат натрия, сахаринат натрия и другие вещества, известные специалистам в данной области техники.

[00232] Используемый в настоящем документе термин «регулятор тоничности» означает соединение, используемое для регулирования тоничности жидкого состава. Подходящие регуляторы тоничности включают глицерин, лактозу, маннит, декстрозу, хлорид натрия, сульфат натрия, сорбит, трегалозу и другие вещества, известные специалистам в данной области техники. В одном из вариантов реализации изобретения тоничность жидкого состава приблизительно равна тоничности крови или кровяной плазмы.

[00233] Используемый в настоящем документе термин «противопенный агент» означает соединение или соединения, предотвращающие или снижающие количество пены, образующейся на поверхности жидкого состава. Подходящие противопенные агенты включают диметикон, симетикон, октоксинол и другие вещества, известные специалистам в данной области техники.

[00234] Используемый в настоящем документе термин «объемообразующий агент» означает соединение, используемое для увеличения объема твердого продукта и/или помогающее контролировать свойства состава в процессе лиофилизации. Такие соединения, в качестве примеров и без ограничения, включают декстран, трегалозу, сахарозу, поливинилпирролидон, лактозу, инозитол, сорбит, диметилсульфоксид, глицерин, альбумин, лактобионат кальция, а также другие вещества, известные специалистам в данной области техники.

[00235] Используемый в настоящем документе термин «криозащитное средство» означает соединение, используемое для защиты активного терапевтического агента от физического или химического разложения в процессе лиофилизации. Такие соединения, в качестве примеров и без ограничения, включают: диметилсульфоксид, глицерин, трегалозу, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, а также другие вещества, известные специалистам в данной области техники.

[00236] Используемый в настоящем документе термин «эмульгатор» или «эмульгирующий агент» означает соединение, добавляемое к одному или нескольким фазовым компонентам эмульсии с целью стабилизации капель дисперсной фазы в дисперсионной среде. Такие соединения, в качестве примеров и без ограничения, включают лецитин, полиоксиэтилен-полиоксипропиленовые простые эфиры, полиоксиэтилен-сорбитан монолаурат, полисорбаты, сложные эфиры сорбитана, стеариловый спирт, тилоксапол, трагакантовую камедь, ксантановую камедь, гуммиарабик, агар, альгиновую кислоту, альгинат натрия, бентонит, карбомер, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы, холестерин, желатин, гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, октоксинол, олеиловый спирт, поливиниловый спирт, повидон, пропиленгликоль моностеарат, лаурилсульфат натрия, а также другие вещества, известные специалистам в данной области техники.

[00237] К составу согласно настоящему изобретению может быть добавлен усилитель растворимости. Усилитель растворимости представляет собой соединение или соединения, усиливающее(ие) растворимость активного агента в жидком составе. Присутствие такого агента позволяет изменить соотношение циклодекстрин/активный агент. Подходящие усилители растворимости включают

один или более органических растворителей, детергентов, мыл, поверхностно-активных веществ и других органических веществ, обычно используемых в лекарственных средствах для парентерального введения с целью повышения растворимости определенного агента.

[00238] Подходящие органические растворители включают, например, этанол, глицерин, полиэтиленгликоли, пропиленгликоль, полоксомеры и другие растворители, известные специалистам в данной области техники.

[00239] Составы, включающие композиции алкилированного циклодекстрина согласно настоящему изобретению, могут содержать масла (например, нелетучие масла, арахисовое масло, кунжутное масло, хлопковое масло, кукурузное масло, оливковое масло и т.п.), жирные кислоты (например, олеиновую кислоту, стеариновую кислоту, изостеариновую кислоту и т.п.), эфиры жирных кислот (например, этилолеат, изопропилмиристат и т.п.), глицериды жирных кислот, ацетилированные глицериды жирных кислот и их комбинации. Составы, включающие композиции алкилированного циклодекстрина согласно настоящему изобретению, могут также содержать спирты (например, этанол, изопропанол, гексадециловый спирт, глицерин, пропиленгликоль и т.п.), кетали глицерина (например, 2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-метанол и т.п.), простые эфиры (например, поли(этиленгликоль) 450 и т.п.), нефтяные углеводороды (например, минеральное масло, петролатум и т.п.), воду, поверхностно-активные вещества, суспендирующие агенты, эмульгирующие агенты, а также их комбинации.

[00240] Следует понимать, что соединения, используемые в области фармацевтических составов, обычно имеют несколько функций или служат нескольким целям. Таким образом, если названное в настоящем описании соединение упоминается лишь один раз или используется при определении нескольких терминов, его задача или функция не должны рассматриваться как ограничивающиеся исключительно этими названными задачами или функциями.

[00241] Составы, включающие композицию алкилированного циклодекстрина согласно настоящему изобретению, могут также содержать биологическую соль (соли), хлорид натрия, хлорид калия и другие электролиты.

[00242] Поскольку некоторые активные агенты могут подвергаться окислительному разложению, жидкий состав согласно настоящему изобретению может по существу не содержать кислорода. Например, свободное пространство над продуктом в контейнере, содержащем жидкий состав, может быть освобождено от кислорода или по существу освобождено от кислорода, или количество кислорода может быть уменьшено путем продувки свободного пространства над продуктом инертным

газом (например, азотом, аргоном, диоксидом углерода и т.п.), либо барботированием инертного газа через жидкий состав. Для продолжительного хранения, жидкий состав, содержащий активный агент, подверженный окислительному разложению, можно хранить в бескислородной среде или в среде с пониженным содержанием кислорода. Удаление кислорода из состава улучшит его сохранность относительно воздействия аэробных микроорганизмов; вместе с тем, добавление кислорода в состав улучшит его сохранность относительно воздействия анаэробных микроорганизмов.

[00243] Выражение «фармацевтически приемлемый» используется для обозначения таких веществ, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые, согласно тщательному медицинскому исследованию, подходят для применения в контакте с тканями человека и животных без проявления излишней токсичности, раздражения, аллергической реакции и других проблем или осложнений, соизмеримых с разумным соотношением преимуществ и рисков.

[00244] Используемые в настоящем документе термины «пациент» или «субъект» понимаются как теплокровные животные, в частности, млекопитающие, например, кошки, собаки, мыши, морские свинки, лошади, коровы, овцы, животные, не являющиеся людьми, а также люди.

[00245] Состав согласно настоящему изобретению включает активный агент в эффективном количестве. Под термином «эффективное количество» понимают количество активного агента, достаточное количество для того, чтобы добиться требуемого или желаемого ответа, или другими словами, количество, достаточное для того, чтобы добиться существенного биологического ответа при введении субъекту.

[00246] Композиции согласно настоящему изобретению могут входить в составы для лекарственных форм, такие как восстанавливаемая твердая форма, таблетка, капсула, пилюля, пастилка, пластырь, осмотическое устройство, карандаш, свеча, имплантат, леденец, шипучая композиция, жидкость для инъекций, растворы для глаз или носовой полости, а также порошки или растворы для ингаляций.

[00247] В настоящем изобретении также предложены способы получения жидкого состава, содержащего один или более активных агентов и композицию алкилированного циклодекстрина, содержащую алкилированный циклодекстрин и менее 500 ppm фосфата. Первый способ включает: приготовление первого водного раствора, содержащего композицию алкилированного циклодекстрина; приготовление второго раствора или суспензии, содержащих один или более активных агентов; и смешивание первого и второго раствора с получением жидкого

состава. Аналогичный второй способ включает добавление одного или более активных агентов непосредственно к первому раствору без приготовления второго раствора. Третий способ включает добавление композиции алкилированного циклодекстрина непосредственно к раствору/суспензии, содержащим один или более активных агентов. Четвертый способ включает добавление раствора, содержащего один или более активных агентов, к порошкообразной или мелкодисперсной композиции алкилированного циклодекстрина. Пятый способ включает добавление одного или более активных агентов непосредственно к порошкообразной или мелкодисперсной композиции алкилированного циклодекстрина с последующим добавлением полученной смеси ко второму раствору. Шестой способ включает приготовление жидкого состава по любому из указанных выше способов, затем отделение твердого материала путем лиофилизации, сушки распылением, стерильной сушки распылением, сублимационной сушки с распылением, высаживанием из растворителя, процессом с использованием сверхкритической или около-сверхкритической жидкости либо другими методами приготовления порошка для восстановления, известными средним специалистам в данной области техники.

[00248] Конкретные варианты реализации способов получения жидкого состава включают следующие варианты: 1) способ, дополнительно включающий фильтрование состава в стерильных условиях через фильтрующий материал с размерами пор 0,1 мкм или более; 2) жидкий состав стерилизуют путем облучения или обработки в автоклаве; 3) способ дополнительно включает отделение твердого продукта из раствора; 4) раствор продувают азотом, аргоном или другим инертным фармацевтически приемлемым газом, так что удаляется значительная доля кислорода, растворенного в растворе и/или находящегося в контакте с его поверхностью.

[00249] В настоящем изобретении также предложена восстанавливаемая твердая фармацевтическая композиция, содержащая один или более активных агентов, композицию алкилированного циклодекстрина и, факультативно, по меньшей мере еще одно фармацевтическое вспомогательное вещество. Если такую композицию восстанавливают жидкостью на водной основе с получением консервированного жидкого состава, ее можно вводить субъекту путем инъекций, инфузией, местно, посредством ингаляции или перорально.

[00250] Некоторые варианты реализации восстанавливаемой твердой фармацевтической композиции характеризуются тем, что: 1) фармацевтическая композиция содержит смесь композиции алкилированного циклодекстрина и

твердого вещества, содержащего один или более активных агентов и, факультативно, по меньшей мере еще одно фармацевтическое вспомогательное вещество, причем до восстановления большая часть активного агента не связана в комплекс с алкилированным циклодекстрином; и/или 2) композиция содержит твердую смесь композиции алкилированного циклодекстрина и одного или более активных агентов, причем до восстановления большая часть указанных одного или более активных агентов связана в комплекс алкилированным циклодекстрином.

[00251] Композиция согласно настоящему изобретению может быть использована в фармацевтической лекарственной форме, фармацевтической композиции или в другой подобной комбинации материалов. Композиции алкилированного циклодекстрина также применимы, не ограничиваясь указанным, в качестве аналитических реагентов, усилителей и/или добавок к пищевым и косметическим продуктам, а также в качестве агентов для очистки окружающей среды.

[00252] На основе приведенного выше описания и приведенных ниже примеров обычный специалист в данной области техники сможет применять настоящее изобретение в соответствии с формулой изобретения без необходимости проведения слишком обширных экспериментов. Упомянутое выше описание будет лучше понятно с учетом следующих примеров, подробно описывающих некоторые процедуры для получения молекул, композиций и составов в соответствии с настоящим изобретением. Все ссылки на эти примеры делаются с иллюстративными целями. Нижеприведенные примеры должны рассматриваться не как исчерпывающие, а лишь как иллюстрации нескольких из большого числа вариантов реализации, предполагаемых данным изобретением.

ПРИМЕРЫ

ПРИМЕР 1

Определение растворимости активного агента

[00253] Сравнительная оценка эффекта солюбилизации различных композиций сульфоалкильных эфиров циклодекстрина на фармацевтические активные агенты проводили следующим образом. Базовые растворы каждого из выбранных циклодекстринов с концентрацией 0,04 М готовили с использованием очищенной воды. Прозрачность растворов определяли визуальным обследованием или с помощью инструментальных средств. Раствор считается прозрачным, если он

прозрачен по меньшей мере при оценке невооруженным взглядом. Каждый из фармацевтических активных агентов, которые исследовали в двух опытах, смешивали с 2 мл или 4 мл водного раствора SAE-CD.

[00254] Взвешивали количества фармацевтических активных агентов, превышающие их предполагаемую растворимость, и помещали их во флаконы с тефлоновым покрытием и закрывающейся крышкой. Количество каждого из активных агентов составляло по меньшей мере 3 мг/мл. Затем в каждый флакон вводили соответствующее количество раствора циклодекстрина (либо 2 мл, либо 4 мл). Флаконы встряхивали и подвергали ультразвуковой обработке, чтобы облегчить смачивание твердых веществ жидкостью. Затем флаконы помещали на лабораторный шейкер или барабанный смеситель для установления равновесия. Флаконы периодически подвергали визуальному обследованию, чтобы убедиться, что твердые компоненты смачиваются должным образом и находятся в контакте с жидкостью. Затем из жидкости во флаконах периодически отбирали пробы для определения концентрации фармацевтического активного агента в растворе. Как правило, измерения образцов проводили с периодичностью в 24 часа.

[00255] Отбор проб из флаконов для определения растворимости активного агента осуществляли декантированием по 1 мл раствора из флаконов с возможным последующим центрифугированием. Затем отделенный центрифугат отфильтровывали с помощью шприцевого фильтра 0,22 мкм и разбавляли подвижной фазой до требуемой концентрации в диапазоне калибровочной кривой. После этого образцы анализировали методом ВЭЖХ для определения концентрации солюбилизированных лекарственных производных.

ПРИМЕР 2

Определение содержания влаги

[00256] Для определения содержания влаги в алкилированных циклодекстринах использовали следующую процедуру. Определение осуществляли в двух опытах с использованием образцов по 250 мг на кулонометре по методу Карла Фишера компании Brinkman (Brinkman Instruments Co., IL). Известную навеску твердого циклодекстрина вводили в кулонометр Карла Фишера и измеряли общее количество воды в образце. Далее общее количество присутствующей в образце воды пересчитывали на массу твердого вещества, получая процентное содержание влаги в образце.

ПРИМЕР 3

Анализ методом капиллярного электрофореза

- [00257]** Анализ композиций производных SAE-CD методом капиллярного электрофореза проводили согласно следующей процедуре. Для анализа растворов производных SBE- β -CD и SBE- γ -CD использовали систему для капиллярного электрофореза Beckman P/ACE 2210, оборудованную детектором УФ поглощения (Beckman instruments, Inc., Fullerton, CA). Разделение проводили при 25 °C с помощью капилляра из плавленого кварца (внутренний диаметр 50 мкм, общая длина 57 см, эффективная длина 50 см) с использованием подвижного буфера со скорректированным pH, содержащего 30 mM бензойной кислоты и 100 mM ТРИС (трис-гидроксиметил-аминометанол).
- [00258]** Перед каждым введением образца капилляр промывали водой, 0,01 н. раствором NaOH и подвижным буфером. Детектор был установлен на 214 нм. Величина подаваемого напряжения - 30 кВ. Образцы вводили методом впрыскивания под давлением: 20 секунд при давлении 0,5 psi.

ПРИМЕР 4

- [00259]** Композиция производного α -CD, имеющая одномодальный профиль распределения, может быть получена по примеру 5 или по любому методу из цитируемых в настоящем документе литературных источников, за исключением того, что вместо β -CD или γ -CD используют α -CD. Типовой SBE- α -CD получают по следующей процедуре, при которой α -циклодекстрин в водной щелочной среде дериватизируют с помощью предшественника SBE с получением SBE- α -CD. α -CD растворяют в водном растворе NaOH, нагревают до 70 °C и перемешивают до полного растворения. По завершении растворения температуру реакционной смеси повышают до 70 - 75 °C. Затем в течение по меньшей мере 30 минут добавляют 1,4-бутансульфон. Величину pH контролируют в течение первых 4 часов; и реакции позволяют протекать при 70 °C по меньшей мере дополнительные 16 часов. Реакционную смесь охлаждают и разбавляют водой (приблизительно одна треть суммарного объема реакционной смеси). Далее раствор обрабатывают углем (0,07 г угля на 1 г циклодекстрина), нейтрализуют раствором HCl до pH 6-6,5 и фильтруют через 0,45-микронный фильтр. Раствор очищают посредством ультрафильтрации на мембране 650 MWCO. Конечную точку ультрафильтрации определяют путем капиллярного электрофореза, причем фильтрат показывал полное или практически полное отсутствие 4-гидроксипутан-1-сульфоновой кислоты и/или динатриевой соли бис(4-сульфобутилового) эфира, а также по осмолярности, причем образцы

фильтрата содержали мало или совсем не содержали ионов. Раствор фильтровали через 0,22-микронный фильтр и нейтрализовали до pH 6-6,5. Полученный раствор концентрировали до примерно 50% на роторном испарителе при температуре 50 - 60 °C под вакуумом с давлением ниже 30 мм рт. ст. Раствор подвергали сублимационной сушке с получением SBE- α -CD в виде белого твердого вещества.

ПРИМЕР 5

Синтез SBE_{6,6}- β -CD

[00260] Композицию SBE_{6,6}- β -CD синтезировали по следующей процедуре, в которой β -циклодекстрин дериватизировали с помощью предшественника SBE в щелочной водной среде с образованием SBE_{6,6}- β -CD. Водный раствор гидроксида натрия готовили путем добавления 61,8 кг гидроксида натрия к 433 кг воды с образованием 12,5%-го раствора (масс./масс.). Содержимое реактора нагревали до 40 - 50 °C, после чего за 30-60 минут вводили 270 кг β -CD. Температуру реакционной смеси доводили до 65 - 95 °C до введения в течение 30-60 минут 259 кг 1,4-бутансультона. В течение следующих 6 часов pH раствора поддерживали выше 9, с помощью водного раствора гидроксида натрия. По окончании реакции в реакционную смесь добавляли еще 13,5 кг гидроксида натрия в виде 20%-ного раствора. Температуру реакционной смеси поддерживали в пределах 70 - 80 °C до достижения достаточно низкого содержания 1,4-бутансультона. Содержимое охлаждали до температуры ниже 30°C, затем pH реакционной смеси доводили до 6,5-7,5 с помощью водного раствора соляной кислоты. В результате данного процесса получали 350 - 450 кг SAE-CD.

ПРИМЕР 6

Диафильтрация и ультрафильтрация SBE_{6,6}- β -CD

[00261] SBE_{6,6}- β -CD из примера 5 очищали по следующей методике. Реакционный раствор разбавляли путем добавления 800 кг воды. Раствор переносили и разбавляли, добавляя еще 500 кг воды. Начинали диафильтрацию с помощью автоматической системы ультрафильтрации Helicon компании Millipore с использованием регенерируемых целлюлозных мембран 1000 MWCO, намотанных в виде спирали, имеющих площадь мембран по меньшей мере 750 кв. футов и поддерживающих постоянство объема раствора ($\pm 1\%$) до тех пор, пока образец ультрафильтрата не будет содержать 25 ppm или менее хлорида натрия. Раствор концентрировали методом ультрафильтрации до получения нужной массы раствора.

ПРИМЕР 7

Обработка $\text{SBE}_{6,6}$ - β -CD углем согласно настоящему изобретению

[00262] После диафильтрации и ультрафильтрации в примере 6, $\text{SBE}_{6,6}$ - β -CD очищали углем по следующей процедуре. В колонку загрузили 32 кг (приблизительно 11-12 масс.% (11,8-12 масс.%) от исходного количества β -циклодекстрина) гранулированного активированного угля Shirasagi® DC32 и тщательно промыли водой до достижения постоянной проводимости образцов водного смыва. Отношение $\text{SBE}_{6,6}$ - β -CD к активированному углю составляло около 8,4:1 - 8,5:1 (примерно 8,44:1). По окончании промывки завершали первый цикл обработки путем пропускания (с рециркуляцией) реакционного раствора через уголь в течение по меньшей мере 2 часов.

[00263] Во вторую колонку загрузили 32 кг (приблизительно 11-12 масс.% от исходного количества β -циклодекстрина) гранулированного активированного угля Shirasagi® DC32 и тщательно промыли водой до достижения постоянной проводимости образцов промывочной воды. По окончании промывки завершали второй цикл обработки путем пропускания реакционного раствора через уголь в течение по меньшей мере 2 часов.

ПРИМЕР 8

Концентрирование и выделение $\text{SBE}_{6,6}$ - β -CD

[00264] Обработанные углем растворы $\text{SBE}_{6,6}$ - β -CD, полученные в примере 7, концентрировали и выделяли по следующей процедуре: раствор $\text{SBE}_{6,6}$ - β -CD фильтровали через 0,65-микронный и 0,22-микронный фильтры и затем концентрировали при пониженном давлении от -0,6 бар до -0,7 бар при температуре от 65 °C до 72 °C и перемешивании со скоростью 70 - 100 об./мин до получения раствора $\text{SBE}_{6,6}$ - β -CD с концентрацией 50 масс.%. Концентрированный раствор охлаждали до температуры ниже 60 °C и фильтровали через 0,65-микронный и 0,22-микронный фильтры. Фильтрованный раствор подвергали распылительной сушке с помощью системы для сушки в кипящем слое («FSD») при температуре на входе 170 °C, начальном давлении 20 бар и на камерах 1-3 с установками 125 °C, 105 °C и 100 °C, соответственно.

ПРИМЕР 9

Определение характера замещения циклодекстрина методами ^1H -ЯМР, ^{13}C -ЯМР, COSY-ЯМР и HMQC на приборе Bruker Avance® 400 или 500 в растворах D_2O

[00265] Определение характера замещения проводили согласно методу, описываемому в Примере 6 публикации WO 2005/042584; релевантные части описания которой включены в настоящую заявку посредством ссылки.

ПРИМЕР 10

Сравнительная обработка углем $\text{SBE}_{6,6}\text{-}\beta\text{-CD}$

[00266] Типовой продукт $\text{SBE}_{6,6}\text{-}\beta\text{-CD}$ очищали углем по следующей процедуре: В колонку загрузили 32 кг (приблизительно 11-12 масс. % (11,8-12 масс. %) от исходного количества β -циклодекстрина в примере 5) гранулированного активированного угля Shirasagi® DC32 и тщательно промыли водой до достижения постоянной проводимости образцов водного смыва. По окончании промывки реакционный раствор пропускали через уголь в течение по меньшей мере 2 часов.

ПРИМЕР 11

Анализ примесей I в $\text{SBE}_{6,6}\text{-}\beta\text{-CD}$

[00267] Образцы $\text{SBE}_{6,6}\text{-}\beta\text{-CD}$ обрабатывали активированным углем один или два раза согласно примерам 10 и 7, соответственно, концентрировали и выделяли по методике, описанной в примере 8, и затем анализировали с помощью спектрофотометрии в УФ/видимой области. Анализ проводили путем растворения подходящего количества $\text{SBE}_{6,6}\text{-}\beta\text{-CD}$ в воде (например, от 0,1 г до 6 г $\text{SBE}_{6,6}\text{-}\beta\text{-CD}$ с корректировкой на содержание воды растворяли в 10 мл воды) с получением растворов, содержащих от 1 масс. % до 60 масс. % дериватизированного циклодекстрина.

[00268] Обработанные углем растворы циклодекстрина анализировали с помощью спектрофотометра УФ/видимой области Perkin Elmer Lambda 35 при сканировании от 190 нм до 400 нм со скоростью 240 нм/мин и ширине щели 1,0 нм. Перед анализом данные для образцов корректировали на поглощение воды. УФ/видимые спектры поглощения растворов $\text{SBE}_{6,6}\text{-}\beta\text{-CD}$ с различными концентрациями после одной или двух обработок активированным углем представлены в графической форме на **Фиг. 1** и **2**, соответственно, на которых приведено графическое представление для партии $\text{SBE}_{6,6}\text{-}\beta\text{-CD}$ после одной или двух обработок активированным углем, проанализированных с помощью УФ метода. Данные **Фиг. 1** демонстрируют, что при однократной обработке раствора $\text{SBE}_{6,6}\text{-}\beta\text{-CD}$ активированным углем этот раствор

содержит более высокую концентрацию примесей, имеющих поглощение в УФ/видимом спектре. Данные **Фиг. 2** демонстрируют, что вторая обработка углем снижает содержанием примесей, имеющих поглощение в УФ/видимом диапазоне, по меньшей мере в пять раз или более.

ПРИМЕР 12

Анализ примесей II в SBE_{6,6}-β-CD

[00269] Типовой образец SBE_{6,6}-β-CD анализировали методом спектрофотометрии в УФ/видимой области по следующей процедуре: 50 масс.% раствор SBE_{6,6}-β-CD готовили путем растворения 54,1 г SBE_{6,6}-β-CD, с корректировкой на содержание воды в щелочном растворе, содержащем 12,5 г гидроксида натрия в 100 мл воды. Исходный раствор анализировали с помощью спектрофотометра УФ/видимой области Perkin Elmer Lambda 35; сканирование проводили в диапазоне от 190 нм до 400 нм со скоростью 240 нм/мин и ширине щели 1,0 нм. Перед анализом данные образца корректировали на поглощение воды. Раствор помещали в печь при 60 °C до 168 ч. Образцы раствора анализировали через 24 ч, 72 ч, 96 ч и 168 ч.

[00270] На **Фиг. 3** приведено графическое представление результатов воздействия жестких условий нагрева и щелочной среды на композиции SBE_{6,6}-β-CD. Данные **Фиг. 3** демонстрируют, что за 24 ч возникло сильное поглощение при длине волны 245 - 270 нм, причем это поглощение возрастает по мере воздействия нагрева и щелочи на образец. Через 168 ч (7 суток) максимум поглощения при длине волны 245 - 270 нм возрос до такой же величины, как для поглощения с максимумом примерно 230 нм. Следует также отметить, что поглощение при длине волны 320 - 350 нм также возрастает по мере воздействия на образец. Эти данные показывают, что концентрации примеси, разлагающей лекарственное средства, имеющей поглощение при длине волны 245 - 270 нм, и окрашивающего компонента с поглощением при длине волны 320 - 350 нм возрастают по мере воздействия нагрева и/или щелочи на образец.

ПРИМЕР 13

Измерения окрашивающих агентов

[00271] Композиции SBE_{6,6}-β-CD, подвергнутые одно- или двукратной обработке активированным углем (согласно примерам 10 и 7, соответственно) объединяли с фунгицидным активным фармацевтическим ингредиентом (API) триазольного типа (посаконазол, приобретенный у компании Schering-Plough в виде водной суспензии

для орального введения, Noxafil®). Процедура приготовления состава описана ниже.

[00272] Образцы водного раствора фунгицидного триазольного API (5 мг/мл) и композицию $\text{SBE}_{6,6}\text{-}\beta\text{-CD}$ (100 мМ, pH 3) получали с использованием $\text{SBE}_{6,6}\text{-}\beta\text{-CD}$ партий №№ 17CX01.HQ00044, 17CX01.HQ00037, 17CX01.HQ00035, 17CX01.HQ00033 и 17CX01.HQ00029. Все образцы растворов фильтровали через 0,22микроновый ПВДФ фильтр и разливали по флаконам. Для проб исходных растворов измеряли поглощение в УФ/видимой области в кювете толщиной 1 см фирмы Hunter на спектрофотометре УФ/видимой области Perkin Elmer Lambda 35, сканирование от 190 нм до 400 нм со скоростью 240 нм/мин и шириной щели 1,0 нм, и анализировали пробы на колориметре Hunter Labs Ultrascan® с использованием универсального программного обеспечения Hunter Labs, версия 4.10. Перед измерениями данные для образцов корректировали на поглощение воды. Затем оставшиеся порции образцов помещали в печь с температурой 60 °C в течение 7 дней и затем заново анализировали изменения цвета с помощью той же процедуры. Полученные данные приведены в следующих таблицах.

Исходные растворы $\text{SBE}_{6,6}\text{-}\beta\text{-CD}$: анализ УФ/видимых спектров

№ партии 30%-го раствора $\beta\text{-CD}$	Условия обработки углем	УФ анализ (макс. опт. плотность при $\lambda = 245\text{-}270$ нм)
17CX01.HQ00044	Двукратная обработка гранулированным углем (Shirasagi® DC-32)	0,05
17CX01.HQ00037	Двукратная обработка гранулированным углем (Shirasagi® DC-32)	0,11
17CX01.HQ00035	Двукратная обработка гранулированным углем (Shirasagi® DC-32)	0,16
17CX01.HQ00033	Однократная обработка гранулированным углем (Shirasagi® DC)	0,25
17CX01.HQ00029	Однократная обработка гранулированным углем (Shirasagi® DC)	0,32

Колориметрический анализ раствора SBE_{6,6}-β-CD

SBE _{6,6} -β-CD (100 мМ)	Условия обработки углем.	t=0 (DE)	t=7 дней при 60 °C (DE)
17CX01.HQ00044	Двукратная обработка гранулированным углем (Shirasagi® DC-32)	0,08	0,01
17CX01.HQ00037	Двукратная обработка гранулированным углем (Shirasagi® DC-32)	0,12	0,15
17CX01.HQ00035	Двукратная обработка гранулированным углем (Shirasagi® DC-32)	0,09	0,18
17CX01.HQ00033	Однократная обработка гранулированным углем (Shirasagi® DC-32)	0,2	0,41
17CX01.HQ00029	Однократная обработка гранулированным углем (Shirasagi® DC-32)	0,12	0,38

L= светлота; 100 для идеально белого цвета и 0 для черного;

a = мера интенсивности красного цвета при положительных значениях, серый цвет при нулевом значении, мера интенсивности зеленого цвета при отрицательных значениях;

b = мера интенсивности желтого цвета при положительных значениях, серый цвет при нулевом значении, мера интенсивности синего цвета при отрицательных значениях;

DE = сумма отклонений величин $\sqrt{(\Delta L^2 + \Delta a^2 + \Delta b^2)}$ от стандарта

Колориметрический анализ раствора триазольного API/SBE_{6,6}-β-CD

Состав	Анализ в области УФ/видимого спектра (DE)	
	t=0 (DE)	t=7 дней 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

L= светлота; 100 для идеально белого цвета и 0 для черного;

a = мера интенсивности красного цвета при положительных значениях, серый цвет при нулевом значении, мера интенсивности зеленого цвета при отрицательных значениях;

b = мера интенсивности желтого цвета при положительных значениях, серый цвет при нулевом значении, мера интенсивности синего цвета при отрицательных значениях;

DE = сумма отклонений величин $\sqrt{(\Delta L^2 + \Delta a^2 + \Delta b^2)}$ от стандарта.

[00273] УФ анализ продемонстрировал, что содержание УФ-активных примесей, присутствующих в исходной композиции SBE_{6,6}-β-CD, значительно ниже после двукратной обработки композиций циклодекстрина активированным углем. Анализ на колориметре Hunter композиции SBE_{6,6}-β-CD показал более низкие значения DE для тех партий SBE_{6,6}-β-CD, которые были двукратно обработаны активированным углем. Таким образом, более низкие уровни примесей в композиции SBE_{6,6}-β-CD, подвергнутой двукратной обработке активированным углем, приводят к снижению образования окрашивающих агентов.

ПРИМЕР 14

Раздельные растворы SBE_{6,6}-β-CD, подвергнутые тепловой обработке, а затем обработке углем

[00274] Эффект от нагрева композиции дериватизированного циклодекстрина согласно настоящему изобретению изучали следующим образом. Композицию SBE_{6,6}-β-CD, полученную в соответствии с примером 5, растворяли в водном растворе и анализировали методом спектрофотометрии в УФ/видимой области. В частности, получали 30 масс.% раствор β-циклодекстрина путем растворения 70 г SBE_{6,6}-β-CD, партии № 17CX01.HQ00044 (масса корректировалась на содержание воды), в 230 мл воды. Данный исходный раствор анализировали с помощью спектрофотометра УФ/видимой области Perkin Elmer Lambda 35 при сканировании от 190 нм до 400 нм со скоростью 240 нм/мин и ширине щели 1,0 нм. Перед анализом данные образца корректировали на поглощение воды. Раствор нагревали при перемешивании до 70 °C в течение 48 часов. Раствор охлаждали до комнатной температуры и разделяли. К каждой из порций раствора добавляли предварительно промытый гранулированный активированный уголь Shirasagi® DC32. Растворы SBE_{6,6}-β-CD перемешивали в течение 3 часов, затем активированный уголь отфильтровывали на 0,22-микронном ПВДФ фильтре. Растворы анализировали с помощью спектрофотометра УФ/видимой области Perkin Elmer Lambda 35 при сканировании от 190 нм до 400 нм со скоростью 240 нм/мин и ширине щели 1,0 нм. Перед анализом данные для образцов корректировали на поглощение воды.

[00275] Полученные данные приведены в графической форме на **Фиг. 4**. На **Фиг. 4** показаны данные по поглощению раствора в УФ/видимой области до тепловой обработки (+ + + +), сразу после тепловой обработки в течение 48 часов (■■■■) и после воздействия активированного угля при загрузке 0,24 масс.% (*****), 10 масс.% (—————), 25 масс.% (◆◆◆) и 50 масс.% (□ □ □ □) (в пересчете на концентрацию SBE_{6,6}-β-CD). Эти данные показывают, что воздействие тепловой обработки на раствор SBE_{6,6}-β-CD в течение 48 часов приводит к существенному (примерно на 95%) возрастанию максимума поглощения при длине волны 245 - 270 нм. Тем не менее, обработка активированным углем снижает поглощение в этом диапазоне длин волн. Таким образом, количество примеси, разлагающей лекарственные средства, имеющая поглощение при длине волны 245 - 270 нм, возрастает при нагреве, но может быть уменьшено посредством обработки углем.

ПРИМЕР 15

Стабильность SBE_{6,6}-β-CD DS и API

[00276] Сравнительная оценка различных партий SBE_{6,6}-β-CD, подвергнутых однократной или двукратной обработке активированным углем, в комбинации с антипсихотическим API (арипиразолом), проводили с помощью спектрофотометрии в УФ/видимой области и анализа ВЭЖХ. Общая процедура, используемая для оценки стабильности составов SBE_{6,6}-β-CD/ API, приводится ниже.

[00277] Были получены водные растворы, содержащие образцы API (арипиразола) с концентрацией 7,5 мг/мл API и 150 мг/мл SBE_{6,6}-β-CD. В воду добавляли винную кислоту до прекращения растворения, затем в раствор винной кислоты вводили SBE_{6,6}-β-CD. После этого в растворы вводили API, который растворялся приблизительно через 10 минут после введения. Смесь перемешивали примерно 1 час, обрабатывали нагреванием и фильтровали через стерильный фильтр. Данный процесс выполняли со следующими партиями SBE_{6,6}-β-CD, некоторые из которых подвергались однократной обработке активированным углем, а другие двукратной обработке активированным углем (SBE_{6,6}-β-CD, партии №№ 17CX01.HQ00021, 17CX01.HQ00025, 17CX01.HQ00029, 17CX01.HQ00035, 17CX01.HQ00036, 17CX01.HQ00037, 17CX01.HQ00038, 17CX01.HQ00039, 17CX01.HQ00040, 17CX01.HQ00041, 17CX01.HQ00042, 17CX01.HQ00043 и 17CX01.HQ00044). Образцы растворов помещали в камеру со стабилизированными условиями при 50°C на срок до 9 недель. Образцы отбирали через 4 недели и через 9 недель и анализировали методом ВЭЖХ для определения степени разложения API.

[00278] Образцы водных растворов анализировали методом спектрофотометрии в УФ/видимой области посредством следующей процедуры. Были получены 30 масс.% растворы β -циклодекстрина путем растворения образцов указанных выше партий SBE_{6,6}- β -CD (масса корректировалась на содержание воды) в воде. Растворы анализировали с помощью спектрофотометра УФ/видимой области Perkin Elmer Lambda 35 при сканировании от 190 нм до 400 нм со скоростью 240 нм/мин и ширине щели 1,0 нм, кювета 1 см. Перед анализом данные для образцов корректировали на поглощение воды. Ниже приведены таблицы с данными, полученными в указанных исследованиях.

Данные о партиях SBE_{6,6}- β -CD и содержание ингредиентов, поглощающих в УФ

№№ партии 30%- ных растворов SBE _{6,6} - β -CD	Кол-во обработок активированным углем	УФ анализ SAE-CD (макс. ОПТ. плотность при $\lambda = 245-270$ 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

Анализ ПРИМЕСЕЙ в SAE-CD и API

SBE _{6,6} - β -CD (150 мг/мл) API (7,5 мг/мл)	Анализ API				
	t=0	t=4 нед при 50 °C	Δ анализ (t=0→t=4 нед)	t=9 нед при 50 °C	Δ анализ (t=0→t=9 нед)
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

SBE _{6,6} -β-CD (150 мг/мл) API (7,5 мг/мл)	Анализ API				
	t=0	t=4 нед при 50 °C	Δ анализ (t=0→t=4 нед)	t=9 нед при 50 °C	Δ анализ (t=0→t=9 нед)
17CX01.HQ00044	0,00	0,13	0,13	0,35	0,35

[00279] Эти данные показывают, что API претерпевает значительно более сильное разложение, когда объединен с партиями SBE_{6,6}-β-CD, подвергнутыми только однократной обработке активированным углем. Состав API, содержащий SBE_{6,6}-β-CD, партии 17CX01.HQ00025, имел наибольшее содержание примесей, обладающих поглощением в УФ области (макс. опт. плотность = 0,44 ед. погл.), причем суммарное разложение API через 9 недель составило 1,42%. Партии SBE_{6,6}-β-CD, подвергнутые двукратной обработке активированным углем, отличались заметно более низким содержанием примесей, обладающих поглощением в УФ области, и степенью разложения API. Степень разложения API при хранении в течение 9 недель при 50 °C коррелировала с концентрацией присутствующих в композициях примесей, обладающих поглощением в УФ области. Например, в составе API, содержавшем SBE_{6,6}-β-CD партии 17CX01.HQ00044 (содержащем примеси, поглощающие в УФ области с максимальным поглощением = 44 ед. погл.) суммарное разложение API через 9 недель при 50°C составило только 0,35 при 50 °C.

[00280] На **ФИГ. 5** графически представлена корреляция между начальным поглощением в УФ/видимой области различных партий SBE_{6,6}-β-CD) при длинах волн 245 - 270 нм и степенью разложения активного лекарственного компонента, измеренной через 4 и 9 недель. Исходя из данных на **Фиг. 5**, можно сделать вывод, что как через 4 недели (—△—), так и через 9 недель (—■—) степень разложения API возрастает с концентрацией примесей, разлагающих лекарственные средства, поглощающих в УФ/видимой области, присутствующих композиции SBE_{6,6}-β-CD.

ПРИМЕР 16

Измерение примесей путем обработки

[00281] Образцы SBE_{6,6}-β-CD после реакционной обработки (Пример 5), после ультрафильтрации (Пример 6), после второй колонки с углем (Пример 7), после концентрирования (Пример 8) и в виде конечного продукта отделяли, идентифицировали и количественно оценивали с помощью аппарата Shimadzu Prominence 20A HPLC и колонки ZIC® pHILIC (150x4,6 мм, 5 мкм, 200 Å, PEEK Merck SeQuant™ SN 1479) с использованием детектора заряженного аэрозоля Corona

(ESA Bioscience). Метод градиента подвижной фазы осуществляли с использованием смеси 100 мМ формиата аммония (pH доводили до 4,6), метанола, 2-пропанола, и ацетонитрила 15/5/20/65 (А) и смеси раствора 30 мМ формиата аммония (pH доводили до 4,6), метанола, 2-пропанола, и ацетонитрил 65/5/20/10 (В). Раствор образца Captisol® получали с концентрацией приблизительно 40 мг/мл в смеси ацетонитрил для ВЭЖХ/вода и анализировали в сравнении с полученным раствором сравнения с известной концентрацией 4-гидроксипутан-1-сульфоновой кислоты, *бис*-(4-сульфобутилового) эфира динатрия, хлорида, натрия, фосфата, диоксида кремния и β -циклодекстрина в смеси ацетонитрил/вода в пределах допустимого содержания примесей. Валидационное исследование показало, что способ является специфичным, линейным в пределах допустимого содержания примесей, точным и стабильным. Использованный градиент приведен в следующей таблице.

Время (мин)	% В
0	20
15	35
28	90
32	90
36	15
38	20
45	20

[00282] Как показано на **ФИГ. 6**, после ультрафильтрации неочищенного SBE_{6,6}- β -CD продукта, присутствуют примеси, такие как β -циклодекстрин и 4-гидроксипутан-1-сульфоновая кислота (4-HBSA). После второй колонки с активированным углем количество примесей β -циклодекстрина и 4-гидроксипутан-1-сульфоновой кислоты было снижено. Однако, как показано на **ФИГ. 6** в продукте после двух колонок присутствуют большие количества хлорида.

ПРИМЕР 17

Измерение концентрации хлорида

[00283] Образцы SBE_{6,6}- β -CD после реакционной обработки (Пример 5), после ультрафильтрации (Пример 6), после второй колонки с углем (Пример 7), после

концентрирования (Пример 8) и в виде конечного продукта анализировали с использованием детектора заряженного аэрозоля Corona (ESA Bioscience).

[00284] Как показано на **ФИГ. 7**, после ультрафильтрации остаточный уровень хлорида упал приблизительно до нуля. После дополнительной очистки с использованием двух колонок с активированным углем содержание хлорида восстановилось в растворе SBE_{6,6}- β -CD.

ПРИМЕР 18

Измерение концентрации хлорида

[00285] Образцы SBE_{6,6}- β -CD после реакционной обработки (Пример 5), после ультрафильтрации (Пример 6) через 5, 10 и 20 минут после добавления в первую колонку с активированным углем и через 5, 10, и 20 минут после добавления во вторую колонку с активированным углем анализировали с использованием детектора заряженного аэрозоля Corona (ESA Bioscience).

[00286] Как показано на **ФИГ. 8** содержание примесей хлорида у двух коммерческих партий SBE_{6,6}- β -CD составляет приблизительно ноль после ультрафильтрации и существенно возрастает после обработки активированным углем в течение первых 5 минут и падает через 10 и 20 минут.

ПРИМЕР 19

Очистка активированного угля с использованием специальной системы емкостей

[00287] Активированный уголь можно добавить в специальную систему емкостей с мешалкой и системой сит. Активированный уголь можно загрузить с последующей промывкой несколькими порциями воды при заданной скорости перемешивания в течение заданного периода. После промывки водой слой воды можно удалить из специальной системы емкостей и промыть дополнительным количеством воды. После дополнительных промывок водой проводимость водного смыва можно определить с использованием ионной хроматографии (колонка 4,0 X 250 мм USP L50 или аналогичная с подвижной фазой 4 mM бикарбоната натрия в смеси метанол/вода (1:9), скорость потока 1 мл/мин, объем образца 20 мкл и время хроматографирования 10 мин), и когда проводимость составляет ниже заданного уровня, уголь можно суспендировать в воде и закачать обратно в камеру для угля. После этого активированный уголь будет готов для добавления к раствору алкилированного циклодекстрина.

ПРИМЕР 20

Очистка SBE_{6,6}-β-CD с использованием активированного угля с заданным уровнем проводимости

- [00288]** В колонку загрузили 32 кг (приблизительно 11-12 масс.% (11,8-12 масс.%) от исходного количества β-циклодекстрина) гранулированного активированного угля Shirasagi® DC32 и тщательно промыли водой до достижения проводимости образцов промывочной воды менее 10 мкСм, как показано в следующей Таблице. Проводимость определяли с использованием ионной хроматографии (колонка 4,0 X 250 мм USP L50 или аналогичная с подвижной фазой 4 мМ бикарбоната натрия в смеси метанол/вода (1:9), скорость потока 1 мл/мин, объем образца 20 мкл и время хроматографирования 10 мин, 25 °C).
- [00289]** Отношение SBE_{6,6}-β-CD к активированному углю составляло примерно от 8,4:1 до 8,5:1 (примерно 8,44:1). После промывки реакционный раствор пропускали (с рециркуляцией) через уголь в течение по меньшей мере 2 часов для завершения первого цикла обработки.
- [00290]** Во вторую колонку загрузили 32 кг (приблизительно 11-12 масс.% (11,8-12 масс.%) от исходного количества β-циклодекстрина) гранулированного активированного угля Shirasagi® DC32 и тщательно промыли водой до достижения проводимости образцов промывочной воды менее 10 мкСм, измеренной с использованием ионной хроматографии (колонка 4,0 X 250 мм USP L50 или аналогичная с подвижной фазой 4 мМ бикарбоната натрия в смеси метанол/вода (1:9), скорость потока 1 мл/мин, объем образца 20 мкл и время хроматографирования 10 мин, 25 °C), как показано в следующей Таблице. После промывки реакционный раствор пропускали через уголь в течение по меньшей мере 2 часов для завершения второго цикла обработки.
- [00291]** После второго цикла обработки SBE_{6,6}-β-CD анализировали с использованием детектора заряженного аэрозоля Corona (ESA Bioscience) для определения концентрации хлорида.
- [00292]** Как показано в указанной Таблице, все образцы имели содержание хлорида 0,07% или менее, где 6 из 9 образцов имели содержание менее 0,05% (предел обнаружения для ионного хроматографа). Это является улучшением относительно измерений с использованием предыдущего метода, показанного на ФИГ. 10, в котором показатель эффективности при достижении уровня хлорида менее 0,10% составлял только 65% (44 из 68 образцов). Это также является значительным улучшением относительно предыдущего метода для образцов, которые пропускали через два цикла обработки активированным углем, как показано на ФИГ. 10, в

котором показатель эффективности при достижении уровня хлорида менее 0,1% составлял только 48% (20 из 42 образцов).

SBE_{6.6}-β-CD Партии №.	Содержание хлорида (масс./масс.)	Колонка 1 проводимость (мкСм)	Колонка 2 проводимость (мкСм)	Средняя проводимость (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

ПРИМЕР 21

Очистка активированного угля до постоянного уровня проводимости

[00293] В колонку загрузили 32 кг (приблизительно 11-12 масс.% (11,8-12 масс.%) от исходного количества β-циклодекстрина) гранулированного активированного угля Shirasagi® DC32 и тщательно промыли водой до достижения постоянной проводимости образцов промывочной воды. После промывки водой часть раствора алкилированного циклодекстрина можно добавить в емкость и пропустить через уголь в течение заданного периода времени до выгрузки. Дополнительное количество раствора алкилированного циклодекстрина можно добавить в емкость и пропустить через уголь в течение по меньшей мере 2 часов для завершения первого цикла обработки.

[00294] Во вторую колонку загрузили 32 кг (приблизительно 11-12 масс.% (11,8-12 масс.%) от исходного количества β-циклодекстрина) гранулированного активированного угля Shirasagi® DC32 и тщательно промыли водой до достижения постоянной проводимости образцов промывочной воды. После промывки водой часть раствора алкилированного циклодекстрина можно добавить в емкость и пропустить через уголь в течение заданного периода времени до выгрузки. Дополнительное количество раствора алкилированного циклодекстрина можно добавить в емкость и пропустить через уголь в течение по меньшей мере 2 часов для завершения первого цикла обработки.

ПРИМЕР 22

Очистка активированного угля с применением способов промывания и пропитку

[00295] В первую колонку и вторую колонку загружали * кг (примерно *% масс. (*% масс.) исходного количества активированного циклодекстрина) гранулированный активированный уголь SHIRASAGI® DC32, наполняли очищенной водой в противоточном направлении (снизу вверх) и оставляли отстаиваться. Через 30 минут воду удаляли из колонок. Первую колонку и вторую колонку второй раз наполняли очищенной водой в противоточном направлении (снизу вверх) и оставляли отстаиваться. Через 30 минут воду удаляли из колонок. Первую колонку и вторую колонку третий раз наполняли очищенной водой в противоточном направлении (снизу вверх) и оставляли отстаиваться. Через 30 минут воду удаляли из колонок.

[00296] Далее, первую колонку и вторую колонку наполняли очищенной водой в противоточном направлении и оставляли отстаиваться. Через 4 часа очищенную воду пропускали по колонкам в противоточном направлении с расходом примерно 100 литров / час в первой колонке и примерно 300 литров / час во второй колонке в течение 3 часов.

[00297] Далее, очищенную воду пропускали прямоточном направлении через первую колонку и вторую колонку. После примерно 1000 литров очищенной воды, тестировали проводимость воды. Если измеренная проводимость составляла менее 10 мкСм/см, процесс промывки считали завершенным.

[00298] Если измеренная проводимость была более 10мкСм/см, следовали дополнительные процедуры промывки. Сначала, воду удаляли из первой колонки и второй колонки. Далее, первую колонку и вторую колонку наполняли очищенной водой в противоточном направлении и оставляли отстаиваться. Через 2 часа очищенную воду пропускали по колонкам в противоточном направлении с расходом примерно 100 литров / час в первой колонке и примерно 300 литров / час во второй колонке в течение 2 часов. Затем, очищенную воду пропускали в прямоточном направлении через первую колонку и вторую колонку. После примерно 1000 литров очищенной воды, тестировали проводимость воды. Если измеренная проводимость составляла менее 10мкСм/см, процесс промывки считали завершенным. Если измеренная проводимость была более 10мкСм/см стадии данного абзаца повторяли до достижения измеренной проводимости менее 10мкСм/см.

ВЫВОДЫ

[00299] Эти примеры иллюстрируют возможные варианты реализации настоящего изобретения. Хотя выше описаны различные варианты реализации настоящего изобретения, следует понимать, что они представлены лишь в качестве примеров и не ограничивают рамки настоящего изобретения. Для специалиста в соответствующей области техники будет очевидно, что можно внести различные изменения в форму и детали реализации, не отклоняясь от сущности и объема изобретения. Таким образом, широту и объем настоящего изобретения не следует ограничивать каким-либо из описанных выше вариантов реализаций; но следует определять только на основании формулы изобретения, представленной ниже, и эквивалентов ее пунктов.

[00300] Следует принимать во внимание, что для интерпретации формулы изобретения следует использовать раздел «Подробное описание изобретения», а не разделы «Краткое описание изобретения» и «Реферат». В разделах «Краткое описание изобретения» и «Реферат» могут излагаться один или более, но не все примеры вариантов реализаций настоящего изобретения в том виде, как оно предполагалось изобретателем (изобретателями); следовательно, они не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения и прилагаемой формулы изобретения.

[00301] Все различные аспекты, варианты реализаций и модификации, описанные в настоящей заявке, можно объединять в любой комбинации.

[00302] Все документы, приведенные в настоящем документе, включая журнальные статьи или рефераты, опубликованные или соответствующие заявки на патент США или иностранные заявки, выданные или иностранные патенты, или любые другие документы, во все полноту включены в настоящий документ посредством ссылки, включая все данные, таблицы, фигуры и текст, содержащиеся в приведенных документах.

ИЗМЕНЁННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

к ответу на уведомление от 4 февраля 2019 года

1. Способ получения композиции алкилированного циклодекстрина, содержащей алкилированный циклодекстрин, включающий:

(а) смешивание циклодекстрина с алкилирующим агентом с получением реакционной среды, содержащей алкилированный циклодекстрин, один или более нежелательных компонентов и одну или более примесей, разлагающих лекарственное средство;

(b) проведение одного или более разделений с удалением указанного одного или более нежелательных компонентов из указанной реакционной среды с получением частично очищенного раствора, содержащего указанный алкилированный циклодекстрин и указанную одну или более примесей, разлагающих лекарственное средство, где указанное одно или более разделений представляют собой ультрафильтрацию, диафильтрацию, центрифугирование, экстракцию, осаждение с растворителем или диализ;

(с) получение бесфосфатного активированного угля, имеющего остаточную проводимость 10 мкСм или менее посредством способа, включающего воздействие на активированный уголь первым способом промывки угля, включающим добавление воды, пропитку угля в воде и слив воды; и

(d) обработку указанного частично очищенного раствора указанным бесфосфатным активированным углем, имеющим остаточную проводимость 10 мкСм или менее, и получение указанного алкилированного циклодекстрина,

где указанная композиция алкилированного циклодекстрина имеет оптическую плотность менее 0,5 Е.П., обусловленную агентом, разлагающим лекарственное средство, измеренную с помощью спектрофотометрии в УФ/видимой области в диапазоне длин волн от 245 нм до 270 нм для водного раствора, содержащего 300 мг указанной композиции SAE-CD на мл раствора, в кювете с толщиной поглощающего слоя 1 см;

где указанный алкилированный циклодекстрин представляет собой алкильный эфир циклодекстрина, гидроксиалкильный эфир циклодекстрина, тиалкильный эфир циклодекстрина, или карбоксилированный циклодекстрин.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанный первый способ промывки угля включает пропитку угля в воде в течение по меньшей мере 20 минут.
3. Способ по п. 2, отличающийся тем, что указанный первый способ промывки угля включает пропитку угля в воде в течение примерно 30 минут.
4. Способ по любому из п.п. 1-3, отличающийся тем, что указанный первый способ промывки угля включает добавление воды в противоточном направлении.
5. Способ по любому из п.п. 1-4, дополнительно включающий повторение указанного первого способа промывки угля по меньшей мере два раза.
6. Способ по любому из п.п. 1-5, дополнительно включающий после указанного первого способа промывки угля второй способ промывки угля, включающий течение воды по углю в прямоточном направлении.
7. Способ по п. 6, отличающийся тем, что указанный второй способ промывки угля включает течение воды по углю в прямоточном направлении в течение по меньшей мере 1 часа.
8. Способ по п. 6, отличающийся тем, что указанный второй способ промывки угля включает течение воды по углю в прямоточном направлении в течение примерно 3 часов.
9. Способ по любому из п.п. 6-8, дополнительно включающий тестирование остаточной проводимости воды после указанного второго способа промывки угля и, если остаточная проводимость воды составляет больше 10 мкСм, повторение по меньшей мере одного из указанного первого способа промывки угля и указанного второго способа промывки угля до тех пор, пока остаточная проводимость воды будет составлять 10 мкСм или менее.

10. Способ по любому из п.п. 6-9, отличающийся тем, что указанная композиция алкилированного циклодекстрина содержит менее 0,5% (масс./масс.) хлорида.

11. Способ по любому из п.п. 6-9, отличающийся тем, что указанная композиция алкилированного циклодекстрина содержит менее 0,1% (масс./масс.) хлорида.

12. Способ по любому из п.п. 6-9, отличающийся тем, что указанная композиция алкилированного циклодекстрина содержит менее 0,05% (масс./масс.) хлорида.

13. Способ получения по меньшей мере 9 последовательных партий композиции алкилированного циклодекстрина, содержащей алкилированный циклодекстрин и менее примерно 0,05% (масс./масс.) хлорида, причем способ для получения каждой партии включает:

(а) смешивание циклодекстрина с алкилирующим агентом с получением реакционной среды, содержащей алкилированный циклодекстрин, один или более нежелательных компонентов и одну или более примесей, разлагающих лекарственное средство;

(b) проведение одного или более разделений с удалением указанного одного или более нежелательных компонентов из указанной реакционной среды с получением частично очищенного раствора, содержащего указанный алкилированный циклодекстрин и указанную одну или более примесей, разлагающих лекарственное средство, где указанное одно или более разделений представляют собой ультрафильтрацию, диафильтрацию, центрифугирование, экстракцию, осаждение с растворителем или диализ; и

(с) обработку указанного частично очищенного раствора бесфосфатным активированным углем, имеющим остаточную проводимость 10 мкСм или менее, и получение указанного алкилированного циклодекстрина,

где указанная композиция алкилированного циклодекстрина имеет оптическую плотность менее 0,5 Е.П., обусловленную агентом, разлагающим лекарственное средство, измеренную с помощью спектрофотометрии в УФ/видимой области в диапазоне длин волн от 245 нм до 270 нм для водного раствора, содержащего 300 мг указанной композиции SAE-CD на мл раствора, в кювете с толщиной поглощающего слоя 1 см.

14. Способ по п. 13, отличающийся тем, что получают по меньшей мере 15 последовательных партий.
15. Способ по п. 13, отличающийся тем, что получают по меньшей мере 20 последовательных партий.
16. Способ по п. 13, отличающийся тем, что получают по меньшей мере 30 последовательных партий.
17. Способ по любому из п.п. 13-16, отличающийся тем, что указанные последовательные партии получают в течение периода времени в 10 лет.
18. Способ по любому из п.п. 13-16, отличающийся тем, что указанные последовательные партии получают в течение периода времени в 5 лет.
19. Способ по любому из п.п. 13-16, отличающийся тем, что указанные последовательные партии получают в течение периода времени в 3 года.
20. Способ по любому из п.п. 1-19, отличающийся тем, что указанная композиция алкилированного циклодекстрина дополнительно содержит менее 500 ppm фосфата.
21. Способ по любому из п.п. 1-19, отличающийся тем, что указанная композиция алкилированного циклодекстрина дополнительно содержит менее 125 ppm фосфата.
22. Способ по любому из п.п. 1-21, отличающийся тем, что указанная остаточная проводимость составляет 9 мкСм или менее.
23. Способ по любому из п.п. 1-21, отличающийся тем, что указанная остаточная проводимость составляет 8 мкСм или менее.

24. Способ по любому из п.п. 1-23, отличающийся тем, что указанная композиция алкилированного циклодекстрина содержит менее 0,01% (масс./масс.) хлорида.
25. Способ по любому из п.п. 1-23, отличающийся тем, что указанная композиция алкилированного циклодекстрина содержит менее 0,005% (масс./масс.) хлорида.
26. Способ по любому из п.п. 1-23, отличающийся тем, что указанная композиция алкилированного циклодекстрина содержит менее 0,0001% (масс./масс.) хлорида.
27. Способ по любому из п.п. 1-26, отличающийся тем, что указанная композиция алкилированного циклодекстрина имеет среднюю степень замещения от 2 до 9.
28. Способ по любому из п.п. 1-26, отличающийся тем, что указанная композиция алкилированного циклодекстрина имеет среднюю степень замещения от 4,5 до 7,5.
29. Способ по любому из п.п. 1-26, отличающийся тем, что указанная композиция алкилированного циклодекстрина имеет среднюю степень замещения от 6 до 7,5.
30. Способ по любому из п.п. 1-29, отличающийся тем, что указанная композиция алкилированного циклодекстрина имеет оптическую плотность менее 0,2 Е.П., измеренную с помощью спектрофотометрии в УФ/видимой области в диапазоне длин волн от 245 нм до 270 нм для водного раствора, содержащего 300 мг указанной композиции алкилированного циклодекстрина на мл раствора, в кювете с толщиной поглощающего слоя 1 см.
31. Способ по п. 30, отличающийся тем, что указанная оптическая плотность обусловлена агентом, разлагающим лекарственное средство.
32. Способ по любому из п.п. 30-31, отличающийся тем, что указанную оптическую плотность определяют с помощью спектрофотометрии в УФ/видимой области в диапазоне

длин волн от 245 нм до 270 нм для водного раствора, содержащего 500 мг указанной композиции алкилированного циклодекстрина на мл раствора, в кювете с толщиной поглощающего слоя 1 см.

33. Способ по любому из п.п. 1-32, отличающийся тем, что указанная композиция алкилированного циклодекстрина имеет оптическую плотность менее 1 Е.П., измеренную с помощью спектрофотометрии в УФ/видимой области в диапазоне длин волн от 320 нм до 350 нм для водного раствора, содержащего 300 мг указанной композиции алкилированного циклодекстрина на мл раствора, в кювете с толщиной поглощающего слоя 1 см.

34. Способ по любому из п.п. 1-32, отличающийся тем, что указанная композиция алкилированного циклодекстрина имеет оптическую плотность менее 0,5 Е.П., измеренную с помощью спектрофотометрии в УФ/видимой области в диапазоне длин волн от 320 нм до 350 нм для водного раствора, содержащего 300 мг указанной композиции алкилированного циклодекстрина на мл раствора, в кювете с толщиной поглощающего слоя 1 см.

35. Способ по любому из п.п. 33-34, отличающийся тем, что указанная оптическая плотность обусловлена окрашивающим агентом.

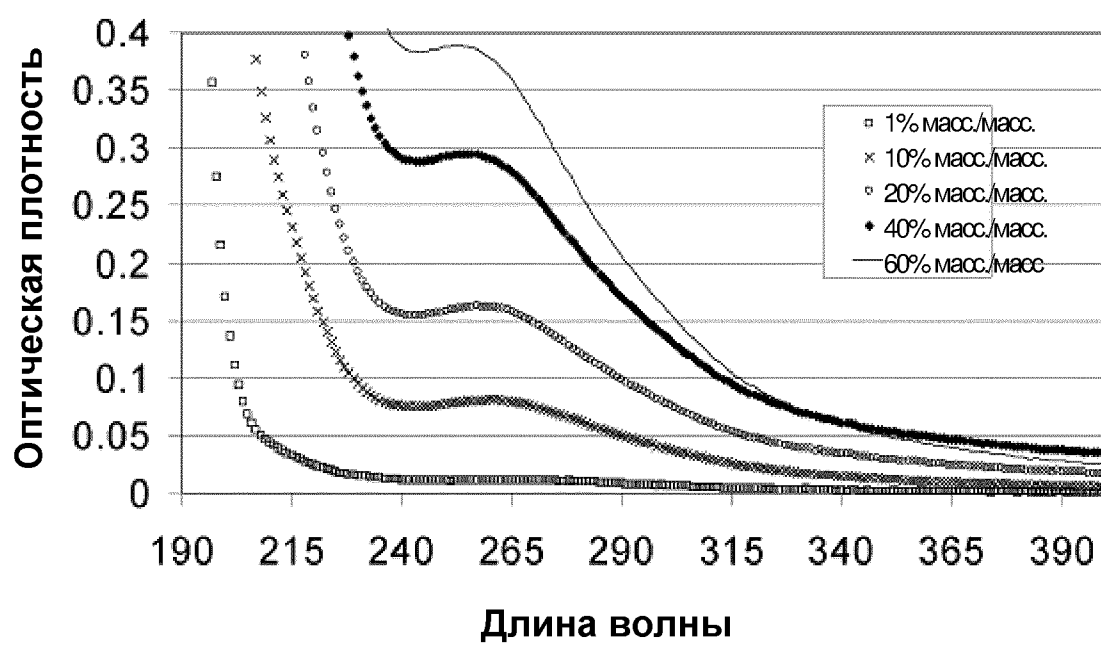
36. Способ по любому из п.п. 33-35, отличающийся тем, что указанную оптическую плотность определяют с помощью спектрофотометрии в УФ/видимой области в диапазоне длин волн от 320 нм до 350 нм для водного раствора, содержащего 500 мг указанной композиции алкилированного циклодекстрина на мл раствора, в кювете с толщиной поглощающего слоя 1 см.

37. Способ по любому из п.п. 1-36, отличающийся тем, что указанный бесфосфатный активированный уголь промывают растворителем до достижения элюированным растворителем остаточной проводимости.

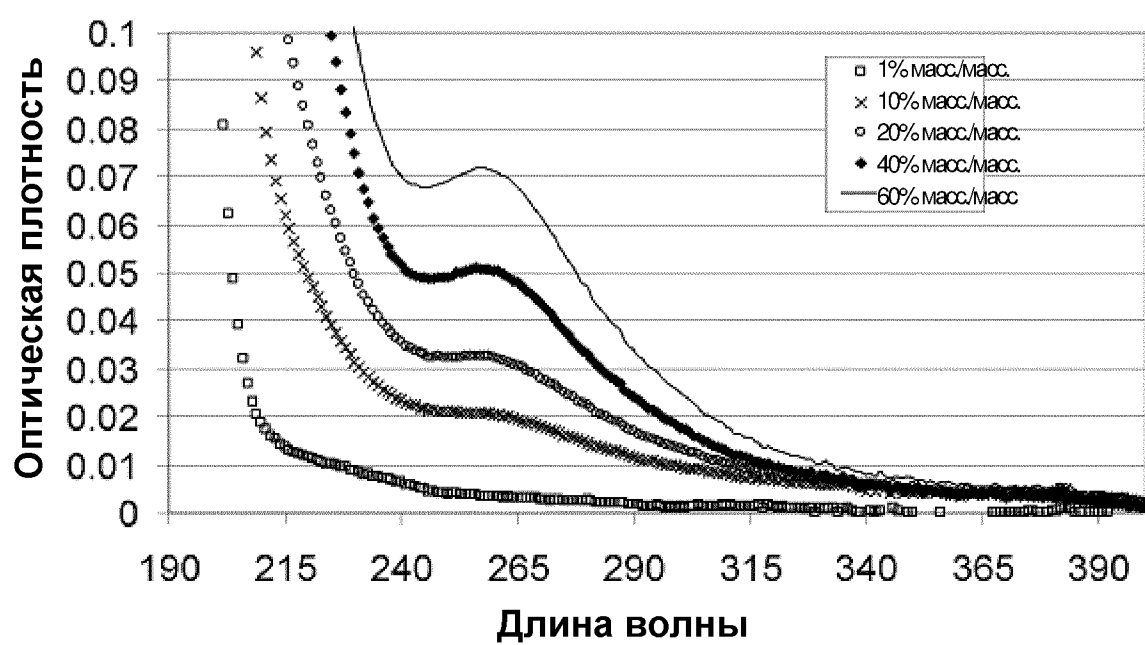
38. Способ по любому из п.п. 1-36, отличающийся тем, что указанный бесфосфатный активированный уголь промывают водой до достижения водного смыва остаточной проводимости.

39. Способ по любому из п.п. 1-38, отличающийся тем, что указанный алкилированный циклодекстрин представляет собой гидроксиалкильный эфир циклодекстрина (HAE-CD).
40. Способ по п. 39, отличающийся тем, что HAE-CD представляет собой гидроксипропиловый эфир циклодекстрина (HPE-CD).
41. Способ по любому из п.п. 1-40, дополнительно включающий комбинирование указанной композиции алкилированного циклодекстрина с одним или более вспомогательными веществами.
42. Способ по любому из п.п. 1-41, дополнительно включающий комбинирование указанной композиции алкилированного циклодекстрина с активным агентом.
43. Продукт, полученный согласно способу по любому из п.п. 1-42.
44. Способ получения фармацевтической композиции, включающий:
получение алкилированного циклодекстрина согласно способу по любому из п.п. 1-42; и
комбинирование указанного алкилированного циклодекстрина с карфилзомибом.
45. Фармацевтическая композиция, полученная согласно способу по п.44.

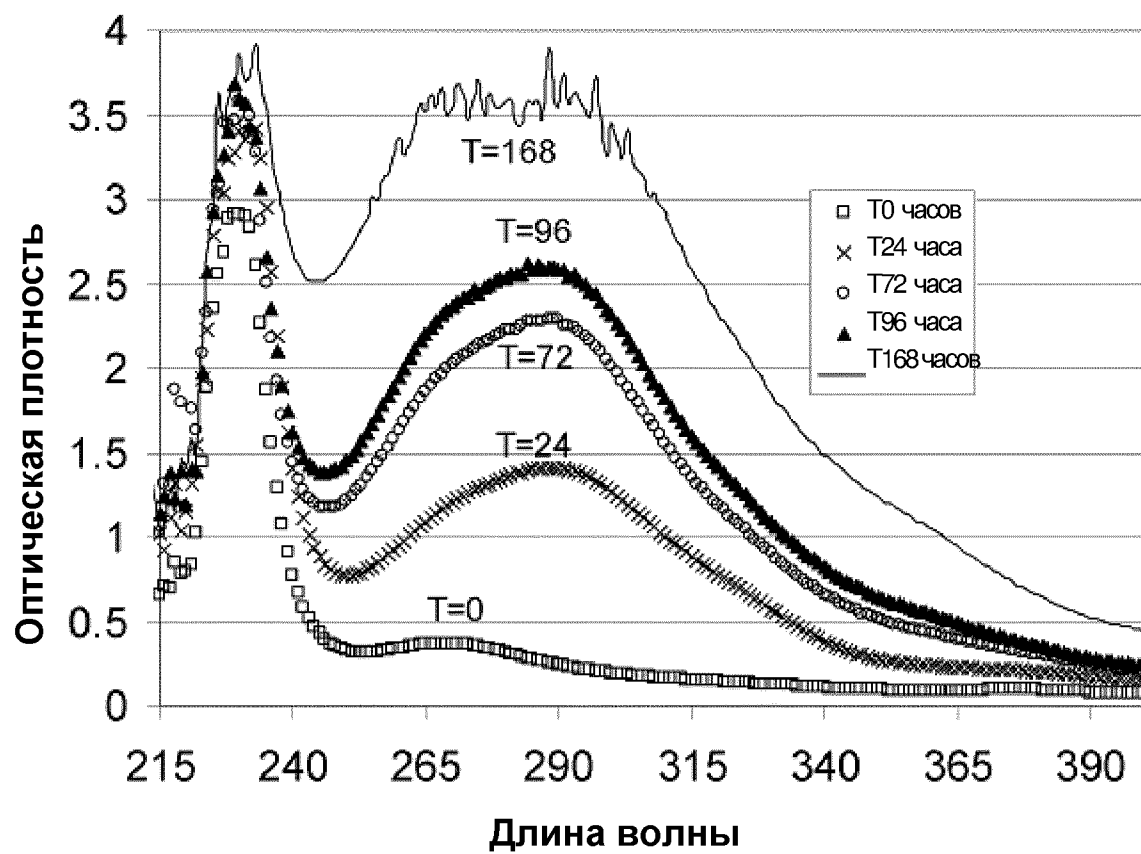
ФИГ. 1



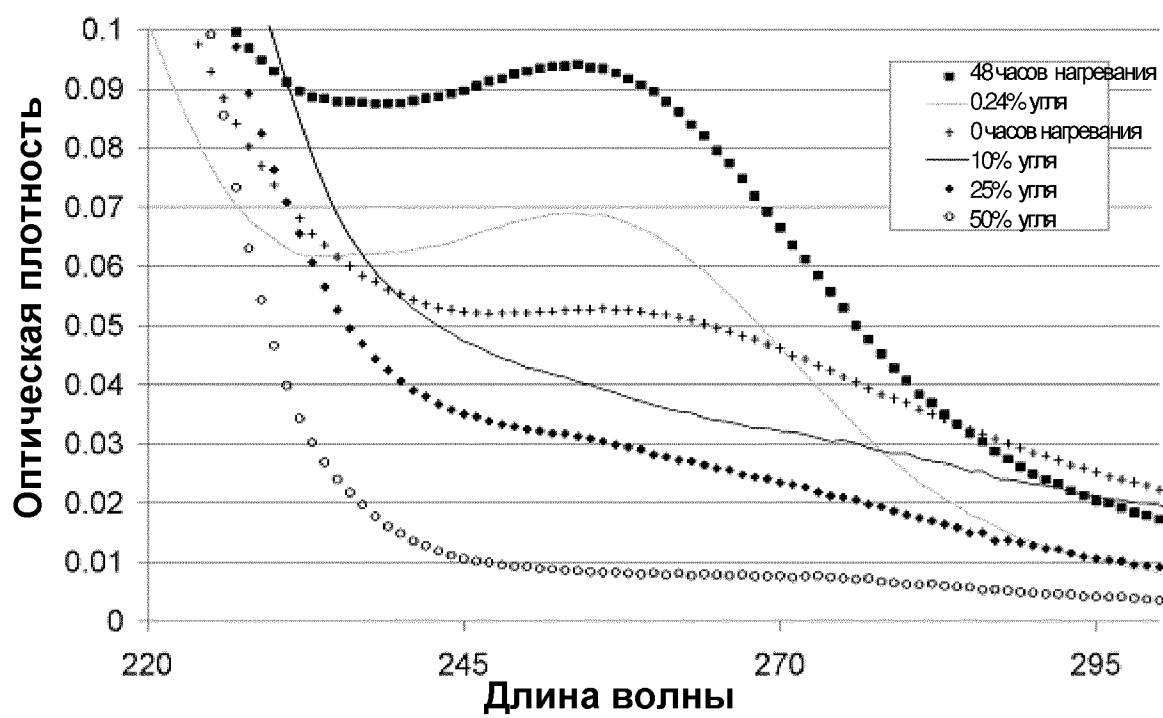
ФИГ. 2



ФИГ. 3

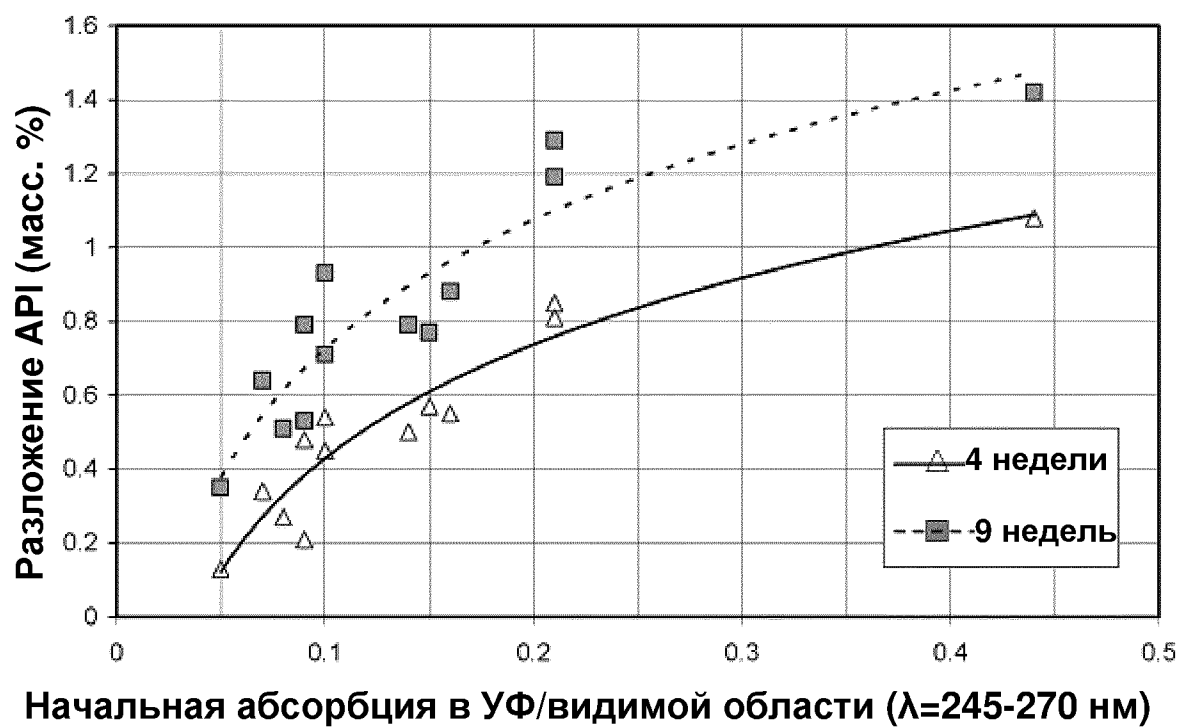


ФИГ. 4

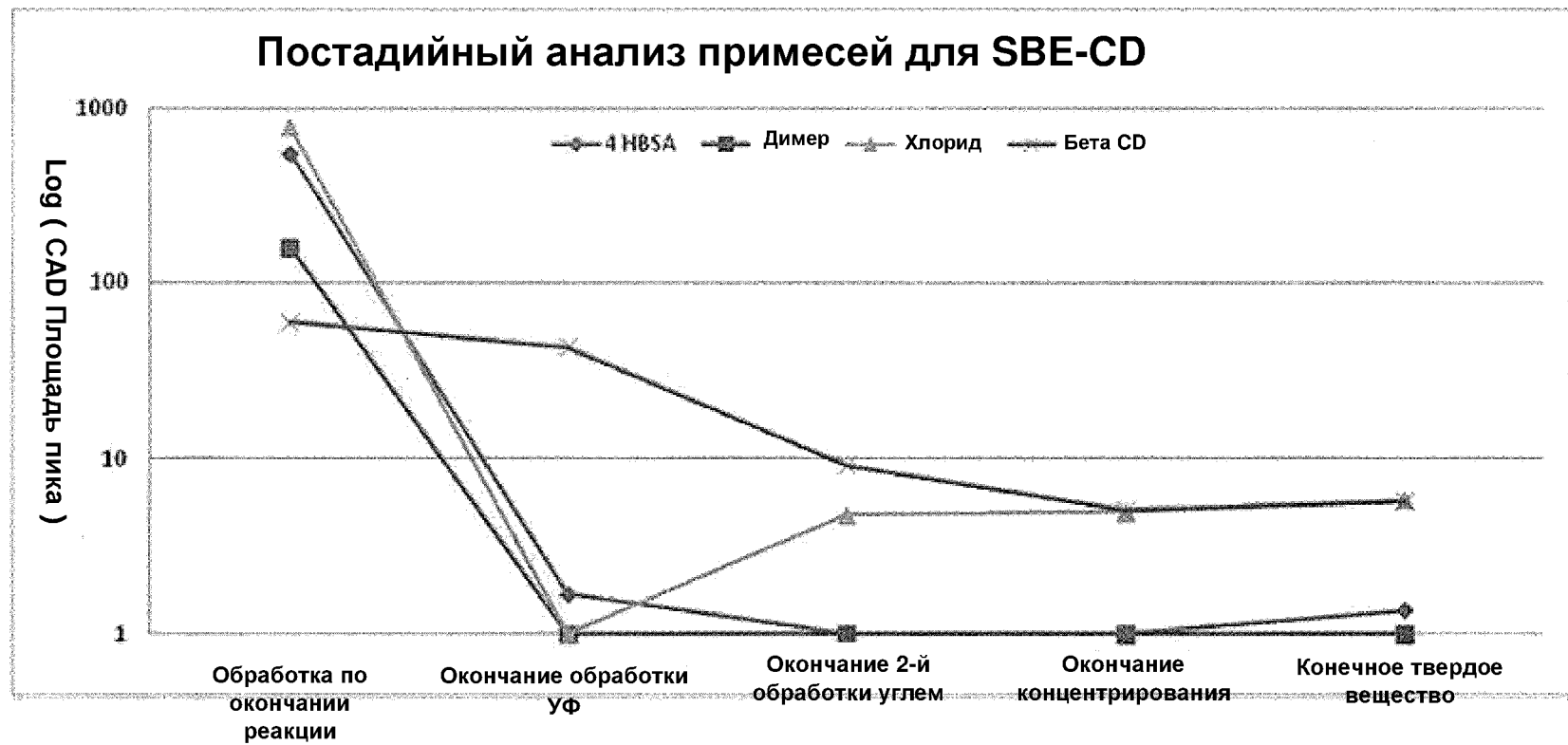


ФИГ. 5

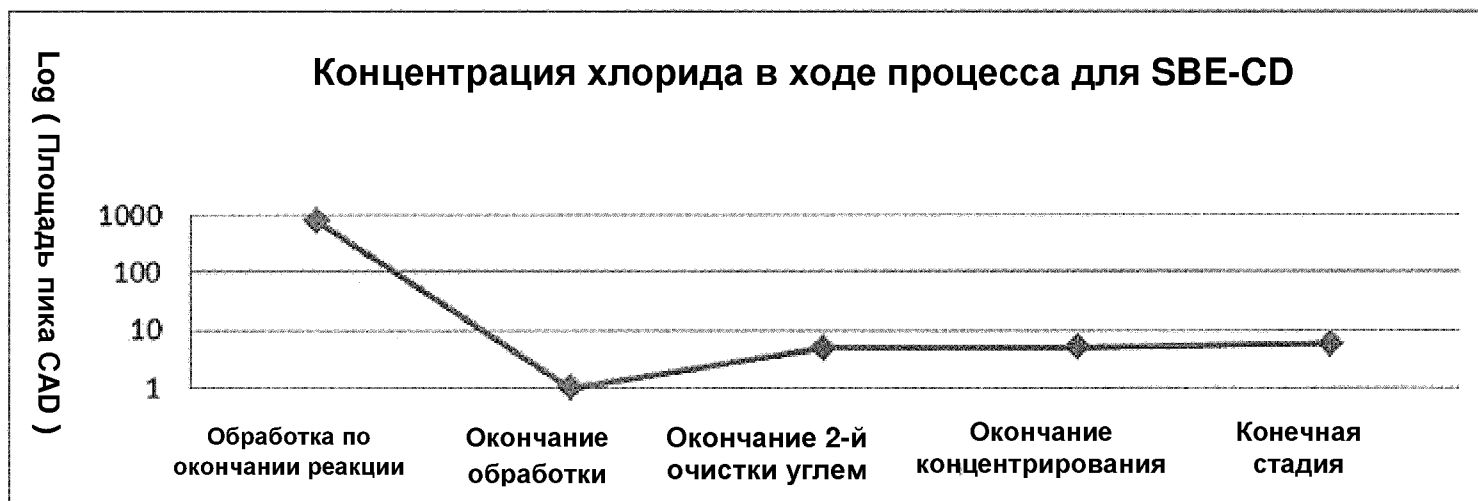
Разложение API



ФИГ. 6



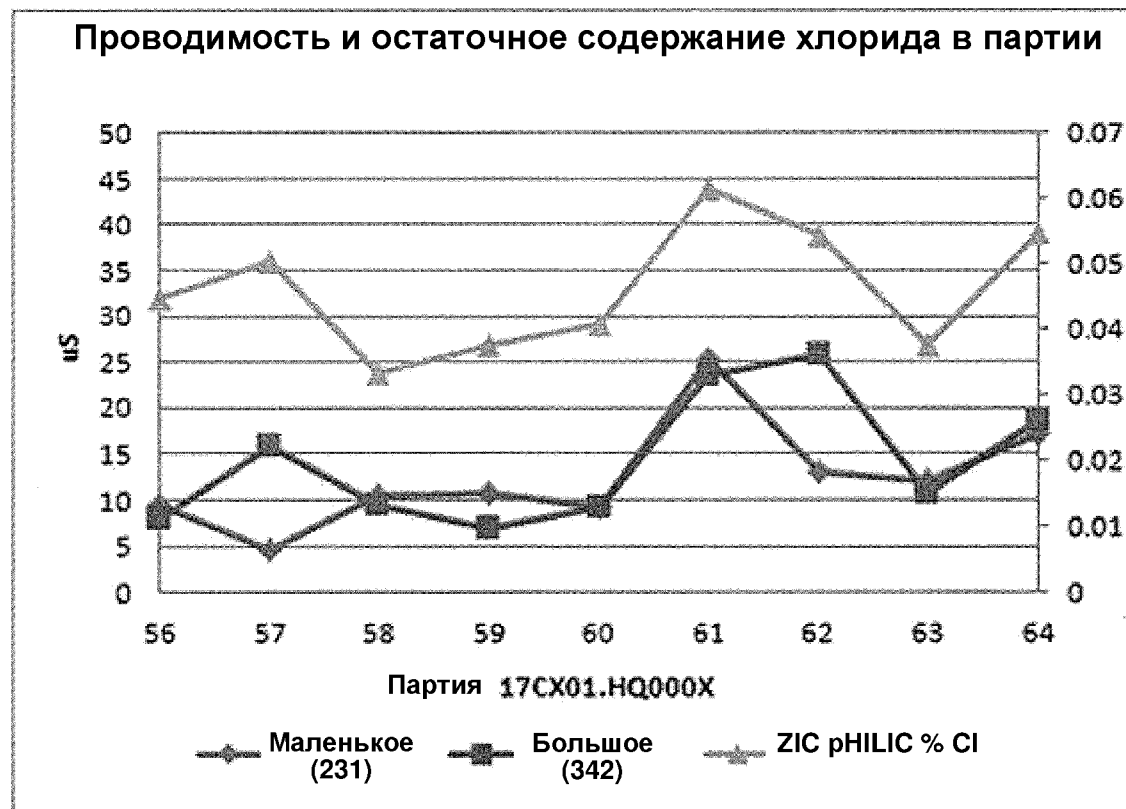
ФИГ. 7



ФИГ. 8



ФИГ. 9



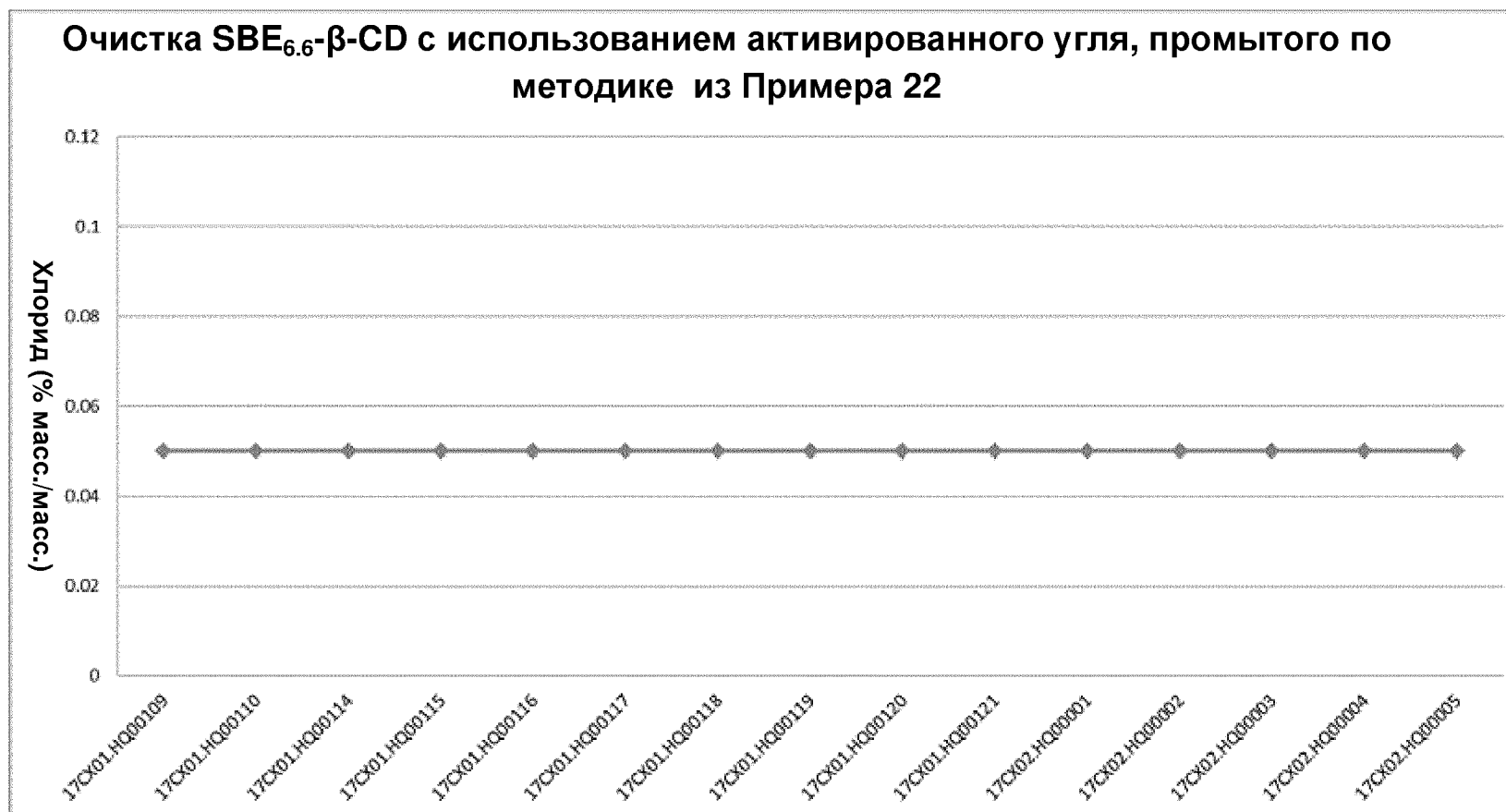
ФИГ. 10



ФИГ. 11



ФИГ. 12



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference LIGAN4028WO	FOR FURTHER ACTION		see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/US2013/065989	International filing date (<i>day/month/year</i>) 21 October 2013	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 22 October 2012	
Applicant CYDEX PHARMACEUTICALS, INC.			
This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau. This international search report consists of a total of 4 sheets. ☐ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.			
1. Basis of the report a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of: ☒ The international application in the language in which it was filed. ☐ A translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)). b. ☐ This international search report has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)). c. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I. 2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II). 3. ☐ Unity of invention is lacking (See Box No. III). 4. With regard to the title, ☒ the text is approved as submitted by the applicant. ☐ the text has been established by this Authority to read as follows: 5. With regard to the abstract, ☒ the text is approved as submitted by the applicant. ☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority. 6. With regard to the drawings, a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. 12 ☒ as suggested by the applicant. ☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure. ☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention. b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2013/065989

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C08B 37/16 (2006.01) A61K 47/40 (2006.01) C07H 15/04 (2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

STN (Databases: WPIDS, MEDLINE, HCAPLUS, BIOSIS, CAPLUS).

KEYWORDS and SEARCH TERMS used: CYCLODEXTRIN, ACTIVATED CARBON OR CHARCOAL, ABSORPTION, CONDUCTIVITY, PURIF? OR SEPARAT? OR FILTRAT? OR EXTRACT? OR CENTRIFUG?, PRECIPIT? OR DIALYSIS.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	Documents are listed in the continuation of Box C	



Further documents are listed in the continuation of Box C



See patent family annex

* "A"	Special categories of cited documents: document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E"	earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&"	document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 4 February 2014		Date of mailing of the international search report 04 February 2014	
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA Email address: pct@ipaustalia.gov.au Facsimile No.: +61 2 6283 7999		Authorised officer Pina Potenza AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No. 0399359614	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		International application No. PCT/US2013/065989
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2010/0093663 A1 (ANTLE) 15 April 2010 Abstract, Figure 1, paragraphs [0009], [0023], [0228], Examples 17-20, 22-28, 30, 32-34, Claims 30-38	1-41, 44-48
Y	Abstract, Examples 17-20, 22-28, 30, 32-34, Claims 30-38	42-43
Y	US 5569756 A (QI et al) 29 October 1996 Abstract, whole document	42-43
A	US 6153746 A (SHAH et al) 28 November 2000 Abstract, whole document	1-48
P,X	WO 2013/130666 A1 (CYDEX PHARMACEUTICALS INC.) 06 September 2013 Whole document	1-48

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/US2013/065989	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
US 2010/0093663 A1	15 Apr 2010	CA 2702603 A1	05 Nov 2009
		CA 2771879 A1	05 Nov 2009
		CN 101959508 A	26 Jan 2011
		EA 201000828 A1	31 Oct 2011
		EP 2268269 A2	05 Jan 2011
		JP 2010539193 A	16 Dec 2010
		JP 4923144 B2	25 Apr 2012
		JP 2012072160 A	12 Apr 2012
		KR 20110010742 A	07 Feb 2011
		MX 2010004900 A	07 Jun 2010
		NZ 589290 A	21 Dec 2012
		US 2009270348 A1	29 Oct 2009
		US 7635773 B2	22 Dec 2009
		US 2010093663 A1	15 Apr 2010
		US 8410077 B2	02 Apr 2013
		US 2013184357 A1	18 Jul 2013
		WO 2009134347 A2	05 Nov 2009
US 5569756 A	29 Oct 1996	FR 2732024 A1	27 Sep 1996
		US 5569756 A	29 Oct 1996
US 6153746 A	28 Nov 2000	CA 2241774 A1	01 Jan 1999
		EP 0889056 A2	07 Jan 1999
		EP 0889056 B1	12 Apr 2006
		JP H1160610 A	02 Mar 1999
		JP 3272669 B2	08 Apr 2002
		US 6153746 A	28 Nov 2000
WO 2013/130666 A1	06 Sep 2013	None	
End of Annex			
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.			