



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105073785 B

(45)授权公告日 2018.08.21

(21)申请号 201380066843.5

(22)申请日 2013.10.21

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105073785 A

(43)申请公布日 2015.11.18

(30)优先权数据
61/716,819 2012.10.22 US
61/871,234 2013.08.28 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2015.06.19

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2013/065989 2013.10.21

(87)PCT国际申请的公布数据
W02014/066274 EN 2014.05.01

(73)专利权人 锡德克斯药物公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 V·D·安特尔 A·洛佩斯
D·蒙泰罗

(74)专利代理机构 永新专利商标代理有限公司
72002

代理人 刘鸿林 张晓威

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

审查员 刘璐

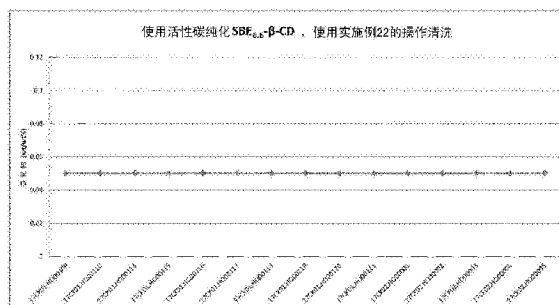
权利要求书4页 说明书53页 附图10页

(54)发明名称

烷基化环糊精组合物及其制备和使用方法

(57)摘要

本发明涉及低氯化物烷基化环糊精组合物及其制备和使用方法。本发明的方法提供具有低水平的药物降解剂和氯化物的烷基化环糊精。



1. 制备烷基化环糊精组合物的方法,所述方法包括:

(a) 使环糊精与烷化剂混合以形成包含烷基化环糊精组合物、一种或多种不期望的组分及一种或多种药物降解杂质的反应环境;

(b) 进行一种或多种分离以从所述反应环境去除所述一种或多种不期望的组分,从而形成包含所述烷基化环糊精组合物和所述一种或多种药物降解杂质的部分纯化的溶液,其中所述一种或多种分离是超滤、渗滤、离心、萃取、溶剂沉淀或透析;

(c) 通过包括使活性碳经历第一碳清洗过程的方法来制备残余传导率为 $10\mu\text{S}$ 或更低的不含磷酸盐的活性碳,所述第一碳清洗过程包括添加水、将所述碳浸泡在所述水中以及排出所述水,其中在进行所述方法之后,所述水具有 $10\mu\text{S}$ 或更低的残余传导率;以及

(d) 用所述残余传导率为 $10\mu\text{S}$ 或更低的不含磷酸盐的活性碳处理所述部分纯化的溶液并产生所述烷基化环糊精组合物,

其中所述烷基化环糊精组合物由于药物降解剂而具有小于 0.5A.U. 的吸收,所述吸收是在 1cm 程长的比色皿中对含有 300mg 所述烷基化环糊精组合物/ mL 溶液的水溶液在 245nm 至 270nm 波长下通过UV/可见光分光光度法测定的。

2. 如权利要求1所述的方法,其中所述第一碳清洗过程包括将所述碳在水中浸泡至少20分钟。

3. 如权利要求2所述的方法,其中所述第一碳清洗过程包括将所述碳在水中浸泡30分钟。

4. 如权利要求1至3中任一项所述的方法,其中所述第一碳清洗过程包括以逆流方向添加所述水。

5. 如权利要求1所述的方法,其还包括将所述第一碳清洗过程重复至少两次。

6. 如权利要求1所述的方法,其还包括在所述第一碳清洗过程之后的第二碳清洗过程,所述第二碳清洗过程包括使水以顺流方向流经所述碳。

7. 如权利要求6所述的方法,其中所述第二碳清洗过程包括使水以顺流方向流经所述碳至少1小时。

8. 如权利要求6所述的方法,其中所述第二碳清洗过程包括使水以顺流方向流经所述碳3小时。

9. 如权利要求6所述的方法,其还包括在所述第二碳清洗过程之后测试所述水的残余传导率,并且如果所述水的残余传导率大于 $10\mu\text{S}$,则重复所述第一碳清洗过程和所述第二碳清洗过程中的至少一个过程,直至所述水的残余传导率为 $10\mu\text{S}$ 或更低。

10. 如权利要求6所述的方法,其中所述烷基化环糊精组合物包含少于 $0.5\%\text{w/w}$ 的氯化物。

11. 如权利要求6所述的方法,其中所述烷基化环糊精组合物包含少于 $0.1\%\text{w/w}$ 的氯化物。

12. 如权利要求6所述的方法,其中所述烷基化环糊精组合物包含少于 $0.05\%\text{w/w}$ 的氯化物。

13. 用于制备至少9个连续批次的包含少于 $0.05\%\text{w/w}$ 的氯化物的烷基化环糊精组合物的方法,制备每一批次的过程包括:

(a) 使环糊精与烷化剂混合以形成包含烷基化环糊精组合物、一种或多种不期望的组

分及一种或多种药物降解杂质的反应环境；

(b) 进行一种或多种分离以从所述反应环境去除所述一种或多种不期望的组分，从而形成包含所述烷基化环糊精组合物和所述一种或多种药物降解杂质的部分纯化的溶液，其中所述一种或多种分离是超滤、渗滤、离心、萃取、溶剂沉淀或透析；

(c) 用残余传导率为10 μ S或更低的不含磷酸盐的活性碳处理所述部分纯化的溶液并产生所述烷基化环糊精组合物，

其中所述不含磷酸盐的活性碳是通过包括使活性碳经历第一碳清洗过程的方法来制备的，所述第一碳清洗过程包括添加水，将所述碳浸泡在所述水中，并且其中在进行所述方法之后，所述水具有10 μ S或更低的残余传导率，

其中所述烷基化环糊精组合物由于药物降解剂而具有小于0.5A.U.的吸收，所述吸收是在1cm程长的比色皿中对含有300mg所述烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液在245nm至270nm波长下通过UV/可见光分光光度法测定的。

14. 如权利要求13所述的方法，其中制备至少15个连续批次。

15. 如权利要求13所述的方法，其中制备至少20个连续批次。

16. 如权利要求13所述的方法，其中制备至少30个连续批次。

17. 如权利要求13至16中任一项所述的方法，其中在10年的时段内制备所述连续批次。

18. 如权利要求13至16中任一项所述的方法，其中在5年的时段内制备所述连续批次。

19. 如权利要求13至16中任一项所述的方法，其中在3年的时段内制备所述连续批次。

20. 如权利要求1所述的方法，其中所述烷基化环糊精组合物还包含少于500ppm的磷酸盐。

21. 如权利要求1所述的方法，其中所述烷基化环糊精组合物还包含少于125ppm的磷酸盐。

22. 如权利要求1所述的方法，其中所述残余传导率为9 μ S或更低。

23. 如权利要求1所述的方法，其中所述残余传导率为8 μ S或更低。

24. 如权利要求1所述的方法，其中所述烷基化环糊精组合物包含少于0.01%w/w的氯化物。

25. 如权利要求1所述的方法，其中所述烷基化环糊精组合物包含少于0.005%w/w的氯化物。

26. 如权利要求1所述的方法，其中所述烷基化环糊精组合物包含少于0.0001%w/w的氯化物。

27. 如权利要求1所述的方法，其中所述烷基化环糊精的平均取代度为2至9。

28. 如权利要求1所述的方法，其中所述烷基化环糊精的平均取代度为4.5至7.5。

29. 如权利要求1所述的方法，其中所述烷基化环糊精的平均取代度为6至7.5。

30. 如权利要求1所述的方法，其中所述烷基化环糊精组合物的吸收为小于0.2A.U.，所述吸收是在1cm程长的比色皿中对含有300mg所述烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液在245nm至270nm波长下通过UV/可见光分光光度法测定的。

31. 如权利要求30所述的方法，其中所述吸收归因于药物降解剂。

32. 如权利要求1所述的方法，其中所述烷基化环糊精组合物的吸收为0.5A.U.或更低，所述吸收是在1cm程长的比色皿中对含有500mg所述烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液

在245nm至270nm波长下通过UV/可见光分光光度法测定的。

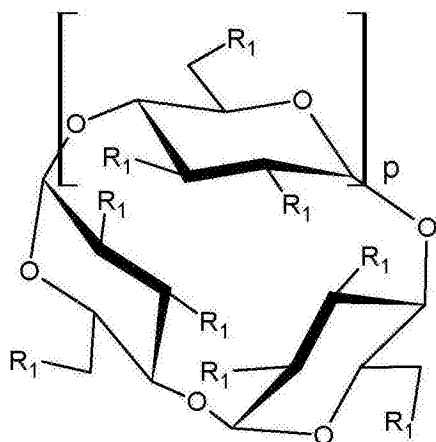
33. 如权利要求1所述的方法,其中所述烷基化环糊精组合物的吸收为小于1A.U.,所述吸收是在1cm程长的比色皿中对含有300mg所述烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液在320nm至350nm波长下通过UV/可见光分光光度法测定的。

34. 如权利要求1所述的方法,其中所述烷基化环糊精组合物的吸收为小于0.5A.U.,所述吸收是在1cm程长的比色皿中对含有300mg所述烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液在320nm至350nm波长下通过UV/可见光分光光度法测定的。

35. 如权利要求33所述的方法,其中所述吸收归因于成色剂。

36. 如权利要求1所述的方法,其中所述烷基化环糊精组合物的吸收为小于1A.U.,所述吸收是在1cm程长的比色皿中对含有500mg所述烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液在320nm至350nm波长下通过UV/可见光分光光度法测定的。

37. 如权利要求1所述的方法,其中所述烷基化环糊精是式(II)的磺烷基醚环糊精:



式(II)

其中p为4、5或6,并且R₁在每次出现时独立地选自-OH或-O-(C₂-C₆亚烷基)-SO₃⁻-T,其中T在每次出现时独立地选自药学可接受的阳离子,条件是至少一个R₁是-OH且至少一个R₁是-O-(C₂-C₆亚烷基)-SO₃⁻-T。

38. 如权利要求37所述的方法,其中R₁在每次出现时独立地选自-OH或-O-(C₄亚烷基)-SO₃⁻-T,并且-T在每次出现时为Na⁺。

39. 如权利要求37所述的方法,其中所述烷基化环糊精是磺丁基醚环糊精(SBE-CD)。

40. 如权利要求1所述的方法,其中所述烷基化环糊精是羟烷基醚环糊精(HAE-CD)。

41. 如权利要求40所述的方法,其中所述HAE-CD是羟丙基醚环糊精(HPE-CD)。

42. 如权利要求1所述的方法,其还包括将所述烷基化环糊精组合物与一种或多种赋形剂组合。

43. 如权利要求1所述的方法,其还包括将所述烷基化环糊精组合物与活性剂组合。

44. 产品,其是通过如权利要求1至43中任一项所述的方法制备的。

45. 制备药物组合物的方法,其包括:

根据如权利要求1至43中任一项所述的方法来制备烷基化环糊精组合物;以及将所述烷基化环糊精组合物与卡非佐米组合。

46. 药物组合物,其是通过如权利要求45所述的方法制备的。

47. 如权利要求1所述的方法,其中所述烷基化环糊精是磺烷基醚环糊精。

48. 如权利要求13所述的方法,其中所述烷基化环糊精是磺烷基醚环糊精。

49. 如权利要求32所述的方法,其中在245nm至270nm波长下通过UV/可见光分光光度法测定的所述吸收归因于药物降解剂。

50. 如权利要求36所述的方法,其中在320nm至350nm波长下通过UV/可见光分光光度法测定的所述吸收为小于0.5A.U.。

51. 如权利要求36所述的方法,其中在320nm至350nm波长下通过UV/可见光分光光度法测定的所述吸收归因于成色剂。

烷基化环糊精组合物及其制备和使用方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2012年10月22日提交的第61/716,819号以及于2013年8月23日提交的第61/871,234号美国临时申请的权益,这两个申请以其整体通过援引加入本文。

[0003] 发明背景

发明领域

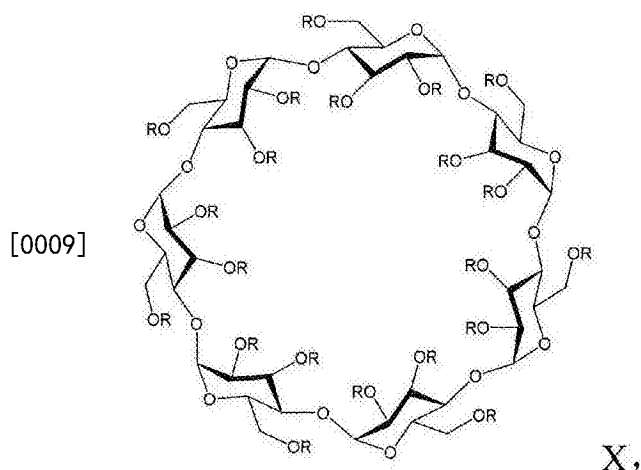
[0004] 本发明涉及包含低氯化物烷基化环糊精组合物的组合物及其制备和使用方法。

[0005] 发明背景

[0006] 已开发出环糊精的疏水的、亲水的、聚合的、电离的、非电离的衍生物及许多其他衍生物,并且已确立其在多种工业中的用途。通常,环糊精衍生化通过用取代基替换环糊精直链淀粉环的2-、3-和/或6-位上的-OH基团的反应而进行。取代基包含中性的、阴离子的和/或阳离子的官能团。

[0007] 已知的环糊精衍生物如烷基化环糊精包括但不限于磺烷基醚环糊精、烷基醚环糊精(例如,甲基、乙基和丙基醚环糊精)、羟烷基环糊精、硫烷基醚环糊精、羧化环糊精(例如琥珀酰基-β-环糊精等)、硫酸化环糊精等。具有多于一种类型的官能团的烷基化环糊精也是已知的,例如磺烷基醚-烷基醚-环糊精(参见例如WO 2005/042584和US 2009/0012042,其各自整体援引加入本文)。特别地,已发现具有2-羟基丙基和/或磺烷基醚基团的烷基化环糊精在药物制剂中的用途。

[0008] CyDex Pharmaceuticals, Inc. 以CAPTISOL[®]和ADVASEP[®]形式市售β-环糊精的磺丁基醚衍生物(“SBE-β-CD”)。阴离子磺丁基醚取代基改善了母体β-环糊精的水溶性和安全性,其能够可逆地与活性药剂形成络合物,由此增加活性药剂的溶解度,并且在一些情况中,增加活性药剂在水溶液中的稳定性。CAPTISOL[®]具有式X的化学结构:



[0010] 其中R是(-H)_{21-n}或((-CH₂)₄-SO₃⁻Na⁺)_n,并且n是6至7.1。

[0011] 磺烷基醚衍生化环糊精(例如CAPTISOL[®])是使用例如第5,134,127、5,376,645和6,153,746号美国专利(各自整体援引加入本文)中所述的间歇方法(batch method)制备的。

[0012] 磺烷基醚环糊精及其他衍生化环糊精也可通过以下专利和公开的专利申请中所述的方法以及下列非专利出版物中所述的方法来制备,所述专利和公开的专利申请为:US 3,426,011、US 3,453,257、US 3,453,259、US 3,459,731、US 4,638,058、US 4,727,06、US 5,019,562、US 5,173,481、US 5,183,809、US 5,241,059、US 5,536,826、US 5,594,125、US 5,658,894、US 5,710,268、US 5,756,484、US 5,760,015、US 5,846,954、US 6,407,079、US 7,625,878、US 7,629,331、US 7,635,773、US2009/0012042、JP 05001102和WO 01/40316;所述非专利出版物为:Lammers等人,Recl.Trav.Chim.Pays-Bas 91:733 (1972);Staerke 23:167 (1971),Adam等人,J.Med.Chem.45:1806 (2002),Qu等人,J.Inclusion Phenom.Macrocyclic Chem.43:213 (2002),Tarver等人,Bioorg.Med.Chem.10:1819 (2002),Fromming等人,Cyclodextrins in Pharmacy (Kluwer Academic Publishing, Dordrecht,1994),Modified Cyclodextrins:Scaffolds and Templates for Supramolecular Chemistry (C.J.Easton等人编辑,Imperial College Press,London,UK,1999),New Trends in Cyclodextrins and Derivatives (Dominique Duchene编辑, Editions de Santé,Paris,FR,1991),Comprehensive Supramolecular Chemistry 3 (Elsevier Science Inc.,Tarrytown,NY),其全部公开内容援引 加入本文。

[0013] 在烷基化环糊精组合中存在的杂质可降低活性剂成分的保质期和效力。可通过暴露于(例如与其混合)活性碳来从烷基化环糊精组合中去除杂质。已知用活性碳处理含有环糊精的水溶液和悬浮液。参见例如第4,738,923、5,393,880和5,569,756号美国专利。然而,仍亟需高纯度的烷基化环糊精组合物。

[0014] 发明概述

[0015] 本发明提供了制备包含烷基化环糊精的烷基化环糊精组合物的方法,所述方法包括:(a)使环糊精与烷化剂混合以形成包含烷基化环糊精、一种或多种不期望的组分及一种或多种药物降解杂质的反应环境(milieu);(b)进行一种或多种分离以从所述反应环境去除所述一种或多种不期望的组分,从而形成包含所述烷基化环糊精和所述一种或多种药物降解杂质的部分纯化的溶液,其中所述一种或多种分离是超滤、渗滤、离心、萃取、溶剂沉淀或透析;(c)通过包括使活性碳经历第一碳清洗过程的方法来制备残余传导率(residual conductivity)为10 μ S或更低的不含磷酸盐(phosphate-free)的活性碳,所述第一碳清洗过程包括添加水、将所述碳浸泡在所述水中以及排出所述水;以及(d)用所述残余传导率为10 μ S或更低的不含磷酸盐的活性碳处理所述部分纯化的溶液并产生所述烷基化环糊精,其中所述烷基化环糊精组合物由于药物降解剂而具有小于0.5A.U.的吸收,所述吸收是在1cm程长的比色皿(cell)中对含有300mg所述SAE-CD组合物/mL溶液的水溶液在245nm至270nm波长下通过UV/可见光分光光度法测定的。

[0016] 在一些实施方案中,所述第一碳清洗过程包括将所述碳在水中浸泡至少20分钟。在一些实施方案中,所述第一碳清洗过程包括将所述碳在水中浸泡约30分钟。

[0017] 在一些实施方案中,所述第一碳清洗过程包括以逆流方向添加所述水。

[0018] 在一些实施方案中,所述方法还包括将所述第一碳清洗过程重复至少两次。

[0019] 在一些实施方案中,所述方法还包括在所述第一碳清洗过程之后的第二碳清洗过程,所述第二碳清洗过程包括使水以顺流方向流经所述碳。在一些实施方案中,所述第二碳清洗过程包括使水以顺流方向流经所述碳至少1小时。在一些实施方案中,所述第二碳清洗

过程包括使水以顺流方向流经所述碳约3小时。

[0020] 在一些实施方案中,所述方法还包括在所述第二碳清洗过程之后测试所述水的残余传导率,并且如果所述水的残余传导率大于 $10\mu\text{S}$,则重复所述第一碳清洗过程和所述第二碳清洗过程中的至少一个过程,直至所述水的残余传导率为 $10\mu\text{S}$ 或更低。

[0021] 在一些实施方案中,所述烷基化环糊精组合还包含少于0.5% (w/w) 的氯化物。在一些实施方案中,所述烷基化环糊精组合还包含少于0.1% (w/w) 的氯化物。在一些实施方案中,所述烷基化环糊精组合还包含少于0.05% (w/w) 的氯化物。

[0022] 还公开了用于制备至少9个连续批次的包含烷基化环糊精和少于约0.05% (w/w) 的氯化物的烷基化环糊精组合物的方法,制备每一批次的过程包括:(a) 使环糊精与烷化剂混合以形成包含烷基化环糊精、一种或多种不期望的组分及一种或多种药物降解杂质的反应环境;(b) 进行一种或多种分离以从所述反应环境去除所述一种或多种不期望的组分,从而形成包含所述烷基化环糊精和所述一种或多种药物降解杂质的部分纯化的溶液,其中所述一种或多种分离是超滤、渗滤、离心、萃取、溶剂沉淀或透析;以及(c) 用残余传导率为 $10\mu\text{S}$ 或更低的不含磷酸盐的活性碳处理所述部分纯化的溶液并产生所述烷基化环糊精,其中所述烷基化环糊精组合由于药物降解剂而具有小于0.5A.U.的吸收,所述吸收是在1cm程长的比色皿中对含有300mg所述SAE-CD组合物/mL溶液的水溶液在245nm至270nm波长下通过UV/可见光分光光度法测定的。

[0023] 在一些实施方案中,制备至少15个连续批次。在一些实施方案中,制备至少20个连续批次。在一些实施方案中,制备至少30个连续批次。在一些实施方案中,在10年的时段内制备所述连续批次。在一些实施方案中,在5年的时段内制备所述连续批次。在一些实施方案中,在3年的时段内制备所述连续批次。

[0024] 在一些实施方案中,所述烷基化环糊精组合还包含少于500ppm的磷酸盐。在一些实施方案中,所述烷基化环糊精组合还包含少于125ppm的磷酸盐。

[0025] 在一些实施方案中,所述不含磷酸盐的活性碳的残余传导率为 $9\mu\text{S}$ 或更低。在一些实施方案中,所述不含磷酸盐的活性碳的残余传导率为 $8\mu\text{S}$ 或更低。

[0026] 在一些实施方案中,所述烷基化环糊精组合还包含少于0.01% (w/w) 的氯化物。在一些实施方案中,所述烷基化环糊精组合还包含少于0.005% (w/w) 的氯化物。在一些实施方案中,所述烷基化环糊精组合还包含少于0.0001% (w/w) 的氯化物。

[0027] 在一些实施方案中,所述烷基化环糊精组合物的平均取代度为2至9。在一些实施方案中,所述烷基化环糊精组合物的平均取代度为4.5至7.5。在一些实施方案中,所述烷基化环糊精组合物的平均取代度为6至7.5。

[0028] 在一些实施方案中,所述烷基化环糊精组合物的吸收为小于0.2A.U.,所述吸收是在1cm程长的比色皿(cell)中对含有300mg所述烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液在245nm至270nm波长下通过UV/可见光分光光度法测定的。在一些实施方案中,所述吸收归因于药物降解剂。

[0029] 在一些实施方案中,所述吸收是在1cm程长的比色皿中对含有500mg SAE-CD组合物/mL溶液的水溶液在245nm至270nm波长下通过UV/可见光分光光度法测定的。

[0030] 在一些实施方案中,所述烷基化环糊精组合物的吸收为小于1A.U.,所述吸收是在1cm程长的比色皿中对含有300mg所述烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液在320nm至

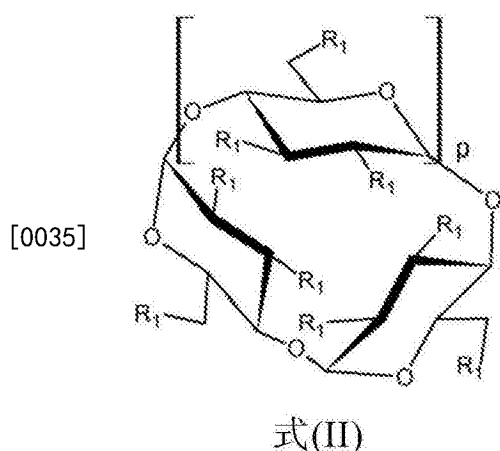
350nm波长下通过UV/可见光分光光度法测定的。在一些实施方案中,所述吸收归因于成色剂。

[0031] 在一些实施方案中,所述烷基化环糊精组合物的吸收为小于0.5A.U.,所述吸收是在1cm程长的比色皿中对含有300mg所述烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液在320nm至350nm波长下通过UV/可见光分光光度法测定的。在一些实施方案中,所述的吸收归因于成色剂。

[0032] 在一些实施方案中,所述吸收是在1cm程长的比色皿中对含有500mg所述烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液在320nm至350nm波长下通过UV/可见光分光光度法测定的。

[0033] 在一些实施方案中,用溶剂清洗所述不含磷酸盐的活性碳,直至洗脱的溶剂已达到所述残余传导率。在一些实施方案中,用水清洗所述不含磷酸盐的活性碳,直至洗脱的水已达到所述残余传导率。

[0034] 在一些实施方案中,所述烷基化环糊精是式(II)的磺烷基醚环糊精:



[0036] 其中p为4、5或6,并且R₁在每次出现时独立地选自-OH或-O-(C₂-C₆亚烷基)-SO₃⁻-T,其中T在每次出现时独立地选自药学可接受的阳离子,条件是至少一个R₁是-OH且至少一个R₁是O-(C₂-C₆亚烷基)-SO₃⁻-T。在一些实施方案中,R₁在每次出现时独立地选自-OH或-O-(C₄亚烷基)-SO₃⁻-T,并且-T在每次出现时为Na⁺。在一些实施方案中,所述SAE-CD是磺丁基醚环糊精(SBE-CD)。

[0037] 在一些实施方案中,所述烷基化环糊精是羟烷基醚环糊精(HAE-CD)。在一些实施方案中,所述HAE-CD是羟丙基醚环糊精(HPE-CD)。

[0038] 在一些实施方案中,将所述烷基化环糊精组合物与一种或多种赋形剂组合。

[0039] 在一些实施方案中,将所述烷基化环糊精组合物与活性剂组合。

[0040] 本发明还涉及通过本文所述的方法制备的产品。

[0041] 参考附图来详细描述本发明的其他实施方案、特征和优点,以及本发明多种实施方案的组成、结构和操作。

[0042] 附图简述

[0043] 包括在本文中并形成说明书一部分的附图例示了本发明的一个或多个实施方案,所述附图连同说明还用于阐述本发明的原理并使得相关领域技术人员能够制造和使用本发明。下列附图仅以例示方式给出,因此不旨在限制本发明的范围。

[0044] 图1提供了在单次碳处理之后含SAE-CD组合物的溶液的UV/可见光扫描(190nm至

400nm)的图示,其中磺烷基醚环糊精浓度从1重量%变化至60重量%。

[0045] 图2提供了在第二次碳处理之后含SAE-CD组合物的溶液的UV/可见光扫描(190nm至400nm)的图示,其中磺烷基醚环糊精浓度从1重量%变化至60重量%。

[0046] 图3提供了在60℃的温度下热降解和苛性降解(caustic degradation)0小时、24小时、72小时、96小时和168小时之后SBE_{6.6}-β-CD溶液的UV/可见光扫描(190nm至400nm)的图示,从而证明β-环糊精的降解以及药物降解杂质(在245nm至270nm的波长下有吸收)和/或成色剂(在320nm至350nm的波长下有吸收)的形成。

[0047] 图4提供了在暴露于70℃的温度48小时的时段且随后用不同量的活性炭处理之后,含SAE-β-CD的溶液的UV扫描(190nm至400nm)的图示。

[0048] 图5提供了SBE_{6.6}-β-CD溶液的初始UV/可见光吸收对API稳定性的影响的图示。

[0049] 图6提供了制备SBE_{6.6}-β-CD的方法的杂质水平的图示,其中使用带电气溶胶检测器来测量杂质。

[0050] 图7提供了制备SBE_{6.6}-β-CD的方法的氯化物(chloride)浓度水平的图示,其中使用带电气溶胶检测器来测量氯化物浓度。

[0051] 图8提供了使用带电气溶胶检测器测量的两批SBE_{6.6}-β-CD在超滤期间、在超滤处理结束时、在添加至第一活性炭柱之后5分钟、10分钟和20分钟、在添加至第二活性炭柱之后5分钟、10分钟和20分钟的氯化物浓度水平的图示。

[0052] 图9提供了在(a)第一活性炭柱(标记为小的)之后和在(b)第二活性炭柱(标记为大的)之后的残余氯化物水平(使用离子色谱法进行测量)相对于最终SBE_{6.6}-β-CD产物的残余导电率水平(标记为ZIC_{pHILIC}%Cl⁻) (使用利用带电气溶胶检测器的ZIC_{pHILIC}柱进行测量)的图示(批号17CX01.HQ00056-17CX01.HQ00064)。

[0053] 图10提供了使用离子色谱法测量的在两个活性炭处理周期(其中所述活性炭被清洗至恒定的传导率水平)之后SBE_{6.6}-β-CD样品的氯化钠浓度(w/w)的图示(批号17CX01.HQ00035-17CX01.HQ00079)。所述离子色谱法的检测限为0.05重量%的氯化物。

[0054] 图11提供了使用离子色谱法测量的在两个活性炭处理周期(其中使用实施例20所述的操作来清洗所述活性炭)之后SBE_{6.6}-β-CD样品的氯化钠浓度(w/w)的图示(批号17CX01.HQ00080-17CX01.HQ00108)。离子色谱法的检测限为0.05重量%的氯化物。

[0055] 图12提供了使用离子色谱法测量的在两个活性炭处理周期(其中使用实施例22所述的操作来清洗所述活性炭)之后SBE_{6.6}-β-CD样品的氯化钠浓度(w/w)的图示(批号17CX01.HQ00109-17CX02.HQ00005)。离子色谱法的检测限为0.05重量%的氯化物。

[0056] 发明详述

[0057] 本发明包括本文公开的多个方面和实施方案的组合及子组合。此外,当对于实施方案描述特定的特征、结构或特性时,应理解在本领域技术人员认知范围内这样的特征、结构或特性对于其他实施方案可起作用,无论是否具体描述。在参考下列详述、实施例、权利要求及附图之后,本发明的这些及其他方面会显而易见。

[0058] 如本文所用,百分比是指“重量%”和/或“w/w”(重量/重量浓度),除非另外指出。

[0059] 本文对空间描述的所有提及(例如,“上”、“下”、“向上”、“向下”、“顶部”、“底部”等)仅用于描述和例示目的,并且应解释为对本发明任何方法的过程、设备、组合物及产物没有限制,其可以任何方向或方式来进行空间排列。

[0060] 烷基化环糊精

[0061] “烷基化环糊精组合物”是包含具有特定取代基的取代度或平均取代度 (ADS) 的烷基化环糊精的组合物。烷基化环糊精组合物包含烷基化环糊精物质 (每一物质的特定取代基的个体取代度不同) 的分布, 其中所述每一物质的特定取代基是相同的。如本文所用, “烷基化环糊精组合物”是基本药理学惰性的组合物 (即, 不包含药理学活性剂的组合物)。例如, 环糊精组合物可包含至少 90% (w/w) 的环糊精、至少 95% (w/w) 的环糊精、至少 97% (w/w) 的环糊精、至少 99% (w/w) 的环糊精、至少 99.9% (w/w) 的环糊精或至少 99.99% (w/w) 的环糊精。

[0062] 烷基化环糊精可以是水溶性烷基化环糊精, 其为与其相应的未衍生化的母体环糊精相比表现出增强的水溶解度且具有基于 α -、 β -或 γ -环糊精的分子结构的任何烷基化环糊精。在一些实施方案中, 通过本发明的方法制备的衍生化环糊精具有 100mg/mL 或更高的水溶解度, 或小于 100mg/mL 的水溶解度。

[0063] 可以在形成环糊精环的各糖的 C2、C3 或 C6 位用中性、阴离子或阳离子取代基衍生化环糊精。本文描述了合适的水溶性烷基化环糊精。所述烷基化环糊精还可以是水不溶性烷基化环糊精或者与其相应的未衍生化的母体环糊精相比具有更低的水溶解度的烷基化环糊精。

[0064] 如本文所用, “取代基前体”或“烷化剂”是指能够与环糊精上存在的 -OH 基团反应的化合物、试剂、部分或物质。在一些实施方案中, 衍生化环糊精包括取代基, 例如磺烷基醚基、醚基、烷基醚基、烯基醚基、羟烷基醚基、羟基烯基醚基、硫烷基醚基、氨基烷基醚基、巯基、氨基、烷基氨基、羧基、酯基、硝基、卤代基团、醛基、2,3-环氧丙基及其组合。在一些实施方案中, 烷化剂包括烷基磺内酯 (sultone) (例如 1,4-丁烷磺内酯、1,5-戊烷磺内酯、1,3-戊烷磺内酯等)。烷基化环糊精是其中一个或多个 -OH 基团被 -O-R 基团替代的环糊精, 其中 R 包括烷基部分。例如, -O-R 基团可以是烷基醚或磺烷基醚。

[0065] 在一些实施方案中, 诸如混合醚烷基化环糊精的烷基化环糊精包括 (通过例示) 下表 1 列出的那些。

[0066] 表 1.

[0067]

混合醚 CD 衍生物	混合醚 CD 衍生物	混合醚 CD 衍生物
磺丁基-羟丁基-CD (SBE-HBE-CD)	磺丙基-羟丁基-CD (SPE-HBE-CD)	磺乙基-羟丁基-CD (SEE-HBE-CD)
磺丁基-羟丙基-CD (SBE-HPE-CD)	磺丙基-羟丙基-CD (SPE-HPE-CD)	磺乙基-羟丙基-CD (SEE-HPE-CD)
磺丁基-羟乙基-CD (SBE-HEE-CD)	磺丙基-羟乙基-CD (SPE-HEE-CD)	磺乙基-羟乙基-CD (SEE-HEE-CD)
磺丁基-羟基丁烯基-CD (SBE-HBNE-CD)	磺丙基-羟基丁烯基-CD (SPE-HBNE-CD)	磺乙基-羟基丁烯基-CD (SEE-HBNE-CD)
磺丁基-乙基 (SBE-EE-CD)	磺丙基-乙基 (SPE-EE-CD)	磺乙基-乙基 (SEE-EE-CD)
磺丁基-甲基 (SBE-ME-CD)	磺丙基-甲基 (SPE-ME-CD)	磺乙基-甲基 (SEE-ME-CD)
磺丁基-丙基 (SBE-PE-CD)	磺丙基-丙基 (SPE-PE-CD)	磺乙基-丙基 (SEE-PE-CD)
磺丁基-丁基 (SBE-BE-CD)	磺丙基-丁基 (SPE-BE-CD)	磺乙基-丁基 (SEE-BE-CD)
磺丁基-羧甲基-CD (SBE-CME-CD)	磺丙基-羧甲基-CD (SPE-CME-CD)	磺乙基-羧甲基-CD (SEE-CME-CD)
磺丁基-羧乙基-CD (SBE-CEE-CD)	磺丙基-羧乙基-CD (SPE-CEE-CD)	磺乙基-羧乙基-CD (SEE-CEE-CD)
磺丁基-乙酸酯-CD (SBE-AA-CD)	磺丙基-乙酸酯-CD (SPE-AA-CD)	磺乙基-乙酸酯-CD (SEE-AA-CD)
磺丁基-丙酸酯-CD (SBE-PA-CD)	磺丙基-丙酸酯-CD (SPE-PA-CD)	磺乙基-丙酸酯-CD (SEE-PA-CD)
磺丁基-丁酸酯-CD (SBE-BA-CD)	磺丙基-丁酸酯-CD (SPE-BA-CD)	磺乙基-丁酸酯-CD (SEE-BA-CD)
磺丁基-甲氧基羰基-CD (SBE-MC-CD)	磺丙基-甲氧基羰基-CD (SPE-MC-CD)	磺乙基-甲氧基羰基-CD (SEE-MC-CD)

[0068]

混合醚 CD 衍生物	混合醚 CD 衍生物	混合醚 CD 衍生物
磺丁基-乙氧基羰基-CD (SBE-EC-CD)	磺丙基-乙氧基羰基-CD (SPE-EC-CD)	磺乙基-乙氧基羰基-CD (SEE-EC-CD)
磺丁基-丙氧基羰基-CD (SBE-PC-CD)	磺丙基-丙氧基羰基-CD (SPE-PC-CD)	磺乙基-丙氧基羰基-CD (SEE-PC-CD)
羟丁基-羟基丁烯基-CD (HBE-HBNE-CD)	羟丙基-羟基丁烯基-CD (HPE-HBNE-CD)	羟乙基-羟基丁烯基-CD (HEE-HBNE-CD)
羟丁基-乙基 (HBE-EE-CD)	羟丙基-乙基 (HPE-EE-CD)	羟乙基-乙基 (HEE-EE-CD)
羟丁基-甲基 (HBE-ME-CD)	羟丙基-甲基 (HPE-ME-CD)	羟乙基-甲基 (HEE-ME-CD)
羟丁基-丙基 (HBE-PE-CD)	羟丙基-丙基 (HPE-PE-CD)	羟乙基-丙基 (HEE-PE-CD)
羟丁基-丁基 (HBE-BE-CD)	羟丙基-丁基 (HPE-BE-CD)	羟乙基-丁基 (HEE-BE-CD)
羟丁基-羧甲基-CD (HBE-CME-CD)	羟丙基-羧甲基-CD (HPE-CME-CD)	羟乙基-羧甲基-CD (HEE-CME-CD)
羟丁基-羧乙基-CD (HBE-CEE-CD)	羟丙基-羧乙基-CD (HPE-CEE-CD)	羟乙基-羧乙基-CD (HEE-CEE-CD)
羟丁基-乙酸酯-CD (HBE-AA-CD)	羟丙基-乙酸酯-CD (HPE-AA-CD)	羟乙基-乙酸酯-CD (HEE-AA-CD)
羟丁基-丙酸酯-CD (HBE-PA-CD)	羟丙基-丙酸酯-CD (HPE-PA-CD)	羟乙基-丙酸酯-CD (HEE-PA-CD)
羟丁基-丁酸酯-CD (HBE-BA-CD)	羟丙基-丁酸酯-CD (HPE-BA-CD)	羟乙基-丁酸酯-CD (HEE-BA-CD)
羟丁基-甲氧基羰基-CD (HBE-MC-CD)	羟丙基-甲氧基羰基-CD (HPE-MC-CD)	羟乙基-甲氧基羰基-CD (HEE-MC-CD)
羟丁基-乙氧基羰基-CD (HBE-EC-CD)	羟丙基-乙氧基羰基-CD (HPE-EC-CD)	羟乙基-乙氧基羰基-CD (HEE-EC-CD)

[0069]

混合醚 CD 衍生物	混合醚 CD 衍生物	混合醚 CD 衍生物
羟丁基-丙氧基羰基-CD (HBE-PC-CD)	羟丙基-丙氧基羰基-CD (HPE-PC-CD)	羟乙基-丙氧基羰基-CD (HEE-PC-CD)
羟基丁烯基-乙基 (HBNE-EE-CD)	羟基丙烯基-乙基 (HPNE-EE-CD)	羟基戊烯基-乙基 (HPTNE-EE-CD)
羟基丁烯基-甲基 (HBNE-ME-CD)	羟基丙烯基-甲基 (HPNE-ME-CD)	羟基戊烯基-甲基 (HPTNE-ME-CD)
羟基丁烯基-丙基 (HBNE-PE-CD)	羟基丙烯基-丙基 (HPNE-PE-CD)	羟基戊烯基-丙基 (HPTNE-PE-CD)
羟基丁烯基-丁基 (HBNE-BE-CD)	羟基丙烯基-丁基 (HPNE-BE-CD)	羟基戊烯基-丁基 (HPTNE-BE-CD)
羟基丁烯基-羧甲基-CD (HBNE-CME-CD)	羟基丙烯基-羧甲基-CD (HPNE-CME-CD)	羟基戊烯基-羧甲基-CD (HPTNE-CME-CD)
羟基丁烯基-羧乙基-CD (HBNE-CEE-CD)-	羟基丙烯基-羧乙基-CD (HPNE-CEE-CD)	羟基戊烯基-羧乙基-CD (HPTNE-CEE-CD)
羟基丁烯基-乙酸酯-CD (HBNE-AA-CD)	羟基丙烯基-乙酸酯-CD (HPNE-AA-CD)	羟基戊烯基-乙酸酯-CD (HPTNE-AA-CD)
羟基丁烯基-丙酸酯-CD (HBNE-PA-CD)	羟基丙烯基-丙酸酯-CD (HPNE-PA-CD)	羟基戊烯基-丙酸酯-CD (HPTNE-PA-CD)
羟基丁烯基-丁酸酯-CD (HBNE-BA-CD)	羟基丙烯基-丁酸酯-CD (HPNE-BA-CD)	羟基戊烯基-丁酸酯-CD (HPTNE-BA-CD)
羟基丁烯基-甲氧基羰基 -CD (HBNE-MC-CD)	羟基丙烯基-甲氧基羰基 -CD (HPNE-MC-CD)	羟基戊烯基-甲氧基羰基 -CD (HPTNE-MC-CD)
羟基丁烯基-乙氧基羰基 -CD (HBNE-EC-CD)	羟基丙烯基-乙氧基羰基 -CD (HPNE-EC-CD)	羟基戊烯基-乙氧基羰基 -CD (HPTNE-EC-CD)
羟基丁烯基-丙氧基羰基 -CD (HBNE-PC-CD)	羟基丙烯基-丙氧基羰基 -CD (HPNE-PC-CD)	羟基戊烯基-丙氧基羰基 -CD (HPTNE-PC-CD)

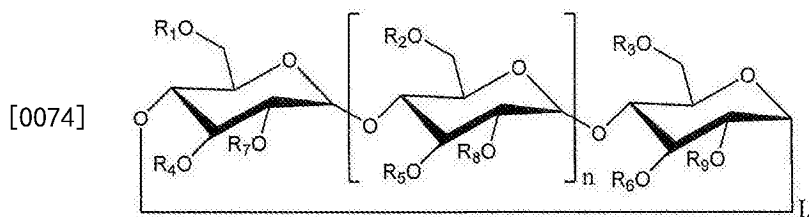
[0070] 在反应、纯化和/或离析(isolation)之后,本发明的烷基化环糊精组合物可以包括少量(例如,1重量%或更低、0.5重量%或更低、0.1重量%或更低、0.05重量%或更低、0.01%或更低、0.005%或更低、0.001重量 %或更低、0.0005重量%或更低、或0.0001重量%或更低)的环糊精原料(例如,未衍生化的母体环糊精)。

[0071] 烷基化环糊精可以高纯度形式存在。参见第7,635,773号美国专利。在一些实施方案中,烷基化环糊精是与已知的CAPTISOL[®]市售批次相比具有降低的药物降解剂(drug-degrading agent)的量的高纯度SAE-CD组合物。所述组合物与已知的CAPTISOL[®]市售批

次相比任选地具有降低的磷酸盐的量或完全不包含磷酸盐。所述组合物与已知的 CAPTISOL[®]市售批次相比还任选地具有更低的成色剂的量。所述SAE-CD组合物与已知的 CAPTISOL[®]市售批次相比还可具有降低的1,4-丁烷磺内酯和4-羟基-丁烷-1磺酸的量。

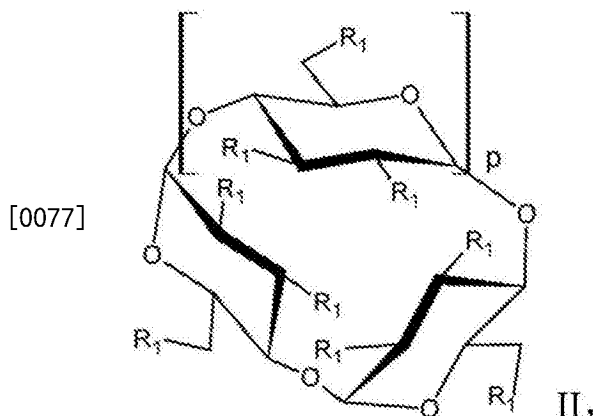
[0072] 本发明的烷基化环糊精组合物相对于其他结构相关的烷基化环糊精组合物提供了预料不到的优点。“结构相关”例如是指组合物中的烷基化环糊精的取代基与进行对比的其他烷基化环糊精的取代基基本相同。示例性优点可包括增加的纯度、降低的致热原含量、降低的药物降解剂含量、降低的成色剂含量、降低的未反应的取代基前体的含量、和/或降低的未反应的环糊精原料的含量。示例性优点还包括降低的氯化物含量。

[0073] 水溶性烷基化环糊精组合物可包含式I的磺烷基醚环糊精 (SAE-CD) 化合物或化合物的混合物：



[0075] 其中n是4、5或6；其中R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈和R₉独立地为-H、直链或支链C₁-C₈-(亚烷基)-SO₃⁻基团、或任选取代的直链或支链C₁-C₆基团；其中R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈和R₉中至少一个是直链或支链C₁-C₈-(亚烷基)-SO₃⁻基团。

[0076] 在一些实施方案中，SAE-CD组合物包含式II的水溶性烷基化环糊精：



[0078] 其中：p是4、5或6；

[0079] R₁在每次出现时独立地选自-OH或-SAE-T；

[0080] -SAE-是-O-(C₂-C₆亚烷基)-SO₃⁻基团，其中至少一个SAE独立地为-O-(C₂-C₆亚烷基)-SO₃⁻基团、-O-(CH₂)_gSO₃⁻基团，其中g是2至6或2至4（例如-OCH₂CH₂CH₂SO₃⁻或-OCH₂CH₂CH₂CH₂SO₃⁻）；并且-T在每次出现时独立地选自药学可接受的阳离子，包括例如H⁺，碱金属（例如，Li⁺、Na⁺、K⁺），碱土金属（例如，Ca²⁺、Mg²⁺），铵离子，和胺阳离子例如（C₁-C₆）-烷基胺、哌啶、吡嗪、（C₁-C₆）-烷醇胺、乙二胺和（C₄-C₈）-环烷醇胺等的阳离子；条件是至少一个R₁是羟基部分且至少一个R₁是-SAE-T。

[0081] 当衍生化环糊精分子的至少一个R₁是-SAE-T时，就-SAE-T部分而言的取代度应理解为至少一(1)。当术语-SAE-用于表示磺烷基-(烷基磺酸)-醚部分时，应理解-SAE-部分包括阳离子(-T)，除非另外规定。因此，术语“SAE”和“-SAE-T”可在本文中酌情互换使用。

[0082] 因为SAE-CD是聚阴离子环糊精,所以其可以不同的盐形式提供。合适的抗衡离子包括阳离子有机原子或分子以及阳离子无机原子或分子。SAE-CD可包括单一类型的抗衡离子或不同抗衡离子的混合物。SAE-CD的性质可通过改变所存在的抗衡离子的特性而改变。例如,SAE-CD组合物的第一盐形式与相同SAE-CD的不同的第二盐形式相比可具有更大的渗透势或更大的水活度减少能力。

[0083] 在一些实施方案中,磺烷基醚环糊精与一种或多种选自以下的药学可接受的阳离子络合:例如, H^+ ;碱金属(例如, Li^+ 、 Na^+ 、 K^+);碱土金属(例如, Ca^{+2} 、 Mg^{+2});铵离子;和胺阳离子,例如 (C_1-C_6) -烷基胺、哌啶、吡嗪、 (C_1-C_6) -烷醇胺、乙二胺和 (C_4-C_8) -环烷醇胺的阳离子等;及其组合。

[0084] 其他示例性磺烷基醚(SAE)-CD衍生物包括:

[0085] 表2.

[0086]

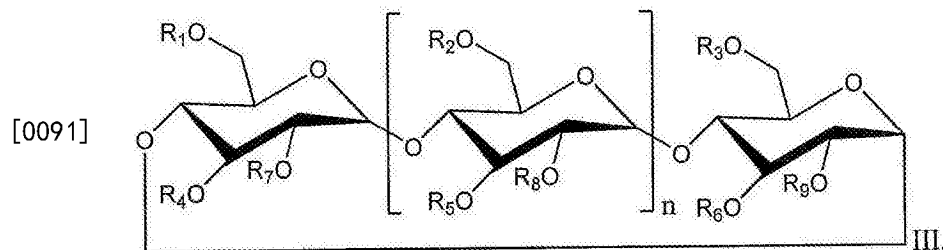
SAE _x -α-CD	SAE _x -β-CD	SAE _x -γ-CD
(磺乙基醚) _x -α-CD	(磺乙基醚) _x -β-CD	(磺乙基醚) _x -γ-CD
(磺丙基醚) _x -α-CD	(磺丙基醚) _x -β-CD	(磺丙基醚) _x -γ-CD
(磺丁基醚) _x -α-CD	(磺丁基醚) _x -β-CD	(磺丁基醚) _x -γ-CD
(磺戊基醚) _x -α-CD	(磺戊基醚) _x -β-CD	(磺戊基醚) _x -γ-CD
(磺己基醚) _x -α-CD	(磺己基醚) _x -β-CD	(磺己基醚) _x -γ-CD

[0087] 其中x表示平均取代度。在一些实施方案中,烷基化环糊精以盐形式形成。

[0088] 磺烷基醚环糊精的各种实施方案包括二十-0-(甲基)-6G-0-(4-磺丁基)-β-环糊精、七-0-(磺甲基)-十四-0-(3-磺丙基)-β-环糊精、七-0-[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]-十四-0-(3-磺丙基)-β-环糊精、七-0-(磺甲基)-十四-0-(3-磺丙基)-β-环糊精、以及七-0-[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]-十四-0-(磺甲基)-β-环糊精。其他已知的包含磺烷基部分的烷基化环糊精包括磺烷基硫代和磺烷基硫烷基醚衍生物,例如八-(S-磺丙基)-八硫代-γ-环糊精、八-0-[3-[(2-磺乙基)硫代]丙基]-β-环糊精、以及八-S-(2-磺乙基)-八硫代-γ-环糊精。

[0089] 在一些实施方案中,本发明的烷基化环糊精组合物是ADS为2至9、4至8、4至7.5、4至7、4至6.5、4.5至8、4.5至7.5、4.5至7、5至8、5至7.5、5至7、5.5至8、5.5至7.5、5.5至7、5.5至6.5、6至8、6至7.5、6至7.1、6.5至7.1、6.2至6.9、或6.5/烷基化环糊精的磺烷基醚-β-环糊精组合物,并且其余取代基为-H。

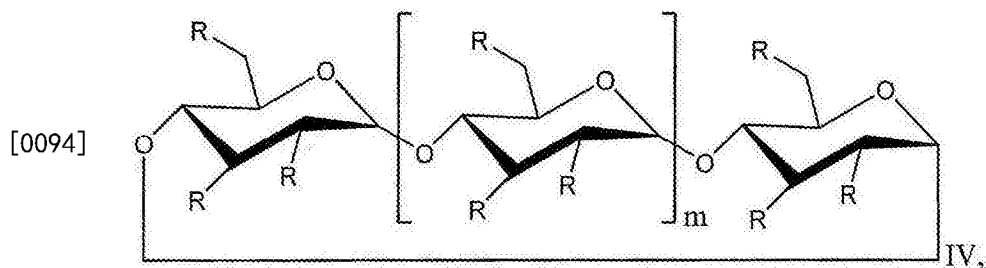
[0090] 在一些实施方案中,烷基化环糊精是式III的化合物:



[0092] 其中n为4、5或6,其中R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈和R₉独立地选自:-H、直链或支链C₁-C₈-(亚烷基)-SO₃⁻基团、以及任选取代的直链或支链C₁-C₆基团。

[0093] 水溶性烷基化环糊精组合物可包含式IV的烷基醚(AE)-环糊精化合物或化合物的

混合物：



[0095] 其中： m 是4、5或6； R 在每次出现时独立地选自 $-OH$ 和 AE ；并且 AE 是 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})$ ；条件是至少一个 R 是 $-OH$ ；并且存在至少一个 AE 。

[0096] 其他示例性 $AE-CD$ 衍生物包括：

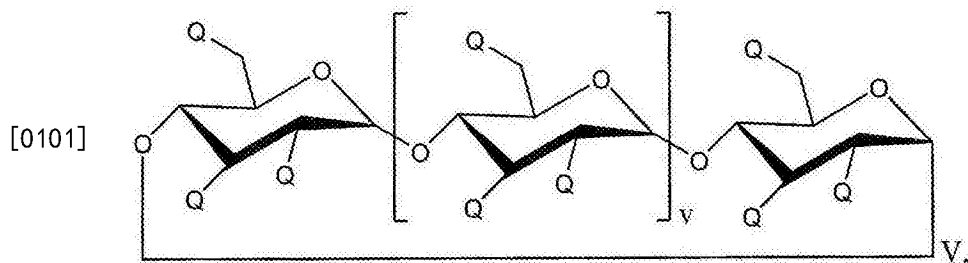
[0097] 表3。

[0098]

(烷基醚) $_y-\alpha-CD$	(烷基醚) $_y-\beta-CD$	(烷基醚) $_y-\gamma-CD$
$ME_y-\alpha-CD$	$ME_y-\beta-CD$	$ME_y-\gamma-CD$
$EE_y-\alpha-CD$	$EE_y-\beta-CD$	$EE_y-\gamma-CD$
$PE_y-\alpha-CD$	$PE_y-\beta-CD$	$PE_y-\gamma-CD$
$BE_y-\alpha-CD$	$BE_y-\beta-CD$	$BE_y-\gamma-CD$
$PtE_y-\alpha-CD$	$PtE_y-\beta-CD$	$PtE_y-\gamma-CD$
$HE_y-\alpha-CD$	$HE_y-\beta-CD$	$HE_y-\gamma-CD$

[0099] 其中 ME 表示甲基醚， EE 表示乙基醚， PE 表示丙基醚， BE 表示丁基醚， PtE 表示戊基醚， HE 表示己基醚，并且 y 表示平均取代度。

[0100] 水溶性烷基化环糊精组合物可包含式V的HAE-环糊精化合物或化合物的混合物：



[0102] 其中：“ v ”是4、5或6；“ Q ”在每次出现时独立地选自 $-OH$ 和 $-HAE$ ；并且 HAE 是 $HO-(C_1-C_6\text{烷基})-O-$ ，条件是存在至少一个 $-HAE$ 部分。

[0103] 其他示例性羟烷基醚(HAE)- CD 衍生物包括：

[0104] 表4。

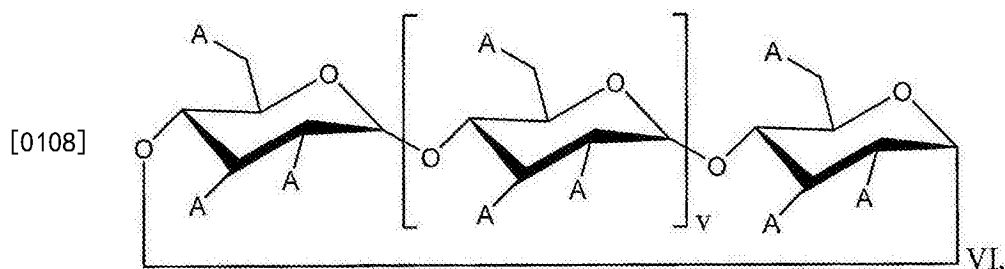
[0105]

(HAE) $_z-\alpha-CD$	(HAE) $_z-\beta-CD$	(HAE) $_z-\gamma-CD$
$HME_z-\alpha-CD$	$HME_z-\beta-CD$	$HME_z-\gamma-CD$
$HEE_z-\alpha-CD$	$HEE_z-\beta-CD$	$HEE_z-\gamma-CD$
$HPE_z-\alpha-CD$	$HPE_z-\beta-CD$	$HPE_z-\gamma-CD$
$HBE_z-\alpha-CD$	$HBE_z-\beta-CD$	$HBE_z-\gamma-CD$
$HPtE_z-\alpha-CD$	$HPtE_z-\beta-CD$	$HPtE_z-\gamma-CD$

HHEz- α -CD	HHEz- β -CD	HHEz- γ -CD
--------------------	-------------------	--------------------

[0106] 其中HME表示羟甲基醚, HEE表示羟乙基醚, HPE表示羟丙基醚, HBE表示羟丁基醚, HPtE表示羟戊基醚, HHE表示羟己基醚, 并且z表示平均取代度。

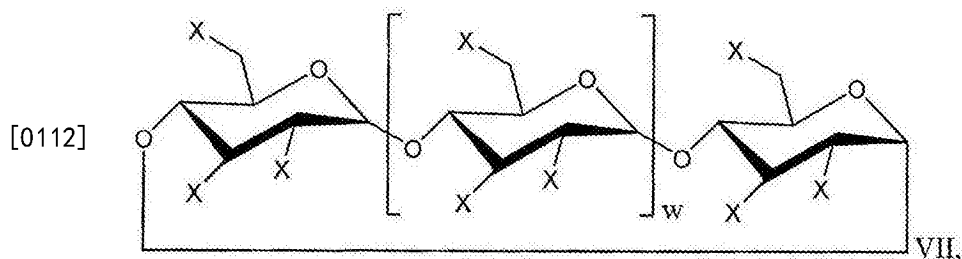
[0107] 水溶性烷基化环糊精组合物可包含式VI的SAE-AE-CD化合物或化合物的混合物:



[0109] 其中: “v”是4、5或6; “A”在每次出现时独立地选自-OH、-SAET和-AE; x是SAET部分的取代度并且为1至3v+5; y是AE部分的取代度并且为1至3v+5; -SAE是-O-(C₂-C₆亚烷基)-SO₃⁻; T在每次出现时独立地为阳离子; 并且AE为-O(C₁-C₃烷基); 条件是存在至少一个-SAET部分和至少一个-AE部分; 并且x、y及烷基化环糊精中-OH基团总数之和为3v+6。

[0110] 本发明的衍生物的具体实施方案包括这样的实施方案: 1) SAE的亚烷基部分具有与AE的烷基部分相同的碳数; 2) SAE的亚烷基部分具有与AE的烷基部分不同的碳数; 3) 烷基和亚烷基部分独立地选自直链或支链部分; 4) 烷基和亚烷基部分独立地选自饱和或不饱和部分; 5) SAE基团的ADS大于或近似于AE基团的ADS; 或6) SAE基团的ADS小于AE基团的ADS。

[0111] 水溶性烷基化环糊精组合物可包含式VII的SAE-HAE-CD化合物或化合物的混合物:



[0113] 其中: “w”是4、5或6; “X”在每次出现时独立地选自-OH、SAET和HAE; x是SAET部分的取代度并且为1至3w+5; y是HAE部分的取代度并且为1至3w+5; -SAE是-O-(C₂-C₆亚烷基)-SO₃⁻; T在每次出现时独立地为阳离子; 并且HAE为-HO(C₁-C₆烷基)-O-; 条件是存在至少一个-SAET部分和至少一个-HAE部分; 并且x、y及烷基化环糊精中-OH基团总数之和为3w+6。

[0114] 烷基化环糊精可包括SAE-CD、HAE-CD、SAE-HAE-CD、HANE-CD、HAE-AE-CD、HAE-SAE-CD、AE-CD、SAE-AE-CD、中性环糊精、阴离子环糊精、阳离子环糊精、卤素衍生化环糊精、氨基衍生化环糊精、腈衍生化环糊精、醛衍生化环糊精、羧酸酯衍生化环糊精、硫酸酯衍生化环糊精、磺酸酯衍生化环糊精、巯基衍生化环糊精、烷氨基衍生化环糊精或琥珀酰基衍生化环糊精。

[0115] 在给定的烷基化环糊精组合物内, 其一种或多种烷基化环糊精的取代基可相同或不同。例如, SAE或HAE部分在每次出现于烷基化环糊精组合物时可具有相同类型或不同类型的亚烷基(烷基)基团。在这样的实施方案中, SAE或HAE部分的亚烷基基团在每次出现于烷基化环糊精组合物中时可以是乙基、丙基、丁基、戊基或己基。

[0116] 烷基化环糊精的不同之处可在于其官能团取代度、官能团中的碳数、其分子量、在用于形成衍生化环糊精的基体环糊精中包含的吡喃葡萄糖单元数和/或其取代方式。此外，以受控但非精确的方式用官能团衍生化环糊精。对此，取代度实际是表示官能团/环糊精的平均数的数(例如，SBE₇-β-CD具有平均7取代/环糊精)。因此，其具有为7的平均取代度(“ADS”)。此外，环糊精的羟基基团的取代的区域化学相对于己糖环的特定羟基的取代而变化。对此，不同羟基基团的取代可能发生在制造衍生化环糊精期间，并且特定衍生化环糊精会具有优先(但非排他或特定)的取代方式。鉴于上述情况，特定衍生化环糊精组合物的分子量可随批次而变化。

[0117] 在单个母体环糊精分子中，存在可供衍生化的 $3v+6$ 个羟基部分。在 $v=4$ (α-环糊精)的情况下，该部分的取代度“y”可为1至18的值。在 $v=5$ (β-环糊精)的情况下，该部分的取代度“y”可为1至21的值。在 $v=6$ (γ-环糊精)的情况下，该部分的取代度“y”可为1至24的值。一般，“y”也为1至 $3v+g$ 的值，其中 g 为0至5的值。在一些实施方案中，“y”为1至 $2v+g$ 、或1至 $1v+g$ 。

[0118] 特定部分(例如SAE、HAE或AE)的取代度(“DS”)是与各环糊精分子连接的SAE(HAE或AE)取代基数量的量度，换言之，是每摩尔环糊精的取代基的摩尔数。因此，对于各烷基化环糊精物质，每一取代基具有其自身的DS。取代基的平均取代度(“ADS”)是用于本发明的烷基化环糊精组合体内烷基化环糊精分布的每个环糊精分子所存在的取代基总数的量度。因此，SAE₄-CD具有为4的ADS(每个CD分子)。

[0119] 本发明的一些实施方案包括这样的实施方案：1) 烷基化环糊精的超过一半的羟基部分被衍生化；2) 烷基化环糊精的一半或低于一半的羟基部分被衍生化；3) 烷基化环糊精的取代基在每次出现时相同；4) 烷基化环糊精的取代基包括至少两种不同的取代基；或者5) 烷基化环糊精的取代基包括一种或多种选自未取代烷基、取代烷基、卤化物(卤代)、卤代烷基、胺(氨基)、氨基烷基、醛、羰基烷基、腈、氰基烷基、磺烷基、羟烷基、羧烷基、硫烷基、未取代亚烷基、取代亚烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、以及杂芳基烷基的取代基。

[0120] 烷基化环糊精组合体可包括个体取代度不同的多个个体烷基化环糊精物质，从而如本文所述的那样，由所述物质的个体取代度计算平均取代度。更具体地，SAE-CD衍生物组合体可包括各自对于SAE取代基具有特定个体取代度的多个SAE-CD物质。因此，SAE-CD衍生物体的SAE的ADS表示组合体中个体分子的群体的IDS值的平均值。例如，SAE_{5.2}-CD组合体包括多个SAE_x-CD分子的分布，其中“x”(SAE基团的DS)对于个体环糊精分子可为1至10-11；然而，SAE-环糊精分子的群体使“x”(SAE基团的ADS)的平均值为5.2。

[0121] 烷基化环糊精组合体可具有高至中至低的ADS。烷基化环糊精组合体还可具有宽或窄的“跨度”，其是在烷基化环糊精组合体内个体DS物质的数量。例如，包含具有单一规定个体DS的单一烷基化环糊精物质的烷基化环糊精组合体被认为跨度为1，并且该烷基化环糊精的个体DS等于其烷基化环糊精组合体的ADS。例如，跨度为1的烷基化环糊精的电泳图就DS而言应仅具有一种烷基化环糊精物质。跨度为2的烷基化环糊精组合体包含在其个体DS方面不同的两种个体烷基化环糊精物质，并且其电泳图例如会表明在DS方面不同的两种不同的烷基化环糊精物质。同样地，跨度为3的烷基化环糊精组合体的跨度包含在个体DS方面不同的三种个体烷基化环糊精物质。烷基化环糊精组合体的跨度通常为5至15、或7至12、或8至11。

[0122] 母体环糊精包括在形成环糊精的吡喃葡萄糖残基的C-2和C-3位上的仲醇羟基和在该吡喃葡萄糖残基的C-6位上的伯醇羟基。这些羟基部分中的每一个可供通过取代基前体进行衍生化。根据所用的合成方法,取代基部分可以随机或以稍微有序的方式分布在可用的羟基位置中。还可视需要改变通过取代基进行的衍生化的区域异构性。独立地选择每一组合物的区域异构性。例如,存在的大部分取代基可位于母体环糊精的伯醇羟基基团,或位于母体环糊精的仲醇羟基基团中的一个或两个。在一些实施方案中,主要取代基分布是C-3>C-2>C-6,而在其他实施方案中,主要取代基分布是C-2>C-3>C-6。本发明的一些实施方案包括烷基化环糊精分子,其中小部分取代基部分位于C-6位,而大部分取代基部分位于C-2和/或C-3位。本发明的其他实施方案包括烷基化环糊精分子,其中取代基部分基本均匀地分布在C-2、C-3和C-6位中。

[0123] 烷基化环糊精组合物包括多个个体烷基化环糊精物质的分布,每一物质具有个体取代度(“IDS”)。可使用毛细管电泳来量化特定组合物中每一环糊精物质的含量。分析方法(毛细管电泳,例如用于带电荷的烷基化环糊精)足够灵敏地区分仅含有仅5%的一种烷基化环糊精和95%的另一 种烷基化环糊精的组合物与包含起始烷基化环糊精的组合物。

[0124] 在分布中烷基化环糊精的个体物质之间的上述变化可导致络合平衡常数 $K_{1:1}$ 的变化,这转而会影响衍生化环糊精与活性剂的所需摩尔比。平衡常数也可随温度而略微变化,并且需要该比例的容差以使物质在可能在制造、贮存、运输和使用期间发生的温度波动过程中保持溶解。平衡常数也可随pH而变化,并且可需要该比例的容差以使物质在可能在制造、贮存、运输和使用期间发生的pH波动过程中保持溶解。平衡常数还可由于存在其他赋形剂(例如,缓冲剂、防腐剂、抗氧化剂)而变化。因此,衍生化环糊精与活性剂的比例可不同于本文所述的比例,从而补偿上述变量。

[0125] 根据本发明的方法制成的烷基化环糊精可用于组合物、制剂、方法和系统,诸如以下公开的那些:第5,134,127、5,376,645、5,914,122、5,874,418、6,046,177、6,133,248、6,153,746、6,407,079、6,869,939、7,034,013、7,625,878、7,629,331和7,635,773号美国专利;第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号美国公开;第12/404,174、12/407,734、61/050,918、61/177,718和61/182,560号美国申请;以及第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和PCT/US08/82730号PCT国际申请,其全部公开内容援引加入本文。根据本文的方法制备的烷基化环糊精还可用作其他已知等级的具有相同官能团的烷基化环糊精的适合的取代基。

[0126] 在一些实施方案中,烷基化环糊精与相应的用于制备本发明的烷基化环糊精组合物的环糊精相比具有更大的水溶解度。例如,在一些实施方案中,未衍生化环糊精用作原料,例如可商购自例如WACKER BIOCHEM CORP. (Adrian, MI) 及其他来源的 α -、 β -或 γ -环糊精。未衍生化环糊精与本发明的烷基化环糊精相比具有有限的水溶解度。例如,未衍生化 α -CD、 β -CD、 γ -CD在饱和情况下分别具有约145g/L、18.5g/L和232g/L的水溶解度。

[0127] 任选地将水溶性烷基化环糊精组合物处理以去除大部分(例如>50%)的未衍生化的环糊精或其他污染物。

[0128] 本文所用的术语“亚烷基”和“烷基”(例如在 $-O-(C_2-C_6\text{-亚烷基})SO_3^-$ 基团中或在烷基胺阳离子中)分别包括直链、环状和支链的饱和及不饱和(即包含一个或多个双键)的二价亚烷基和一价烷基。例如,SAE或HAE部分在每次出现于烷基化环糊精组合物时可具有相同类型或不同类型的亚烷基(烷基)基团。在这样的实施方案中,SAE或HAE部分的亚烷基在每次出现于烷基化环糊精组合物中时可以是乙基、丙基、丁基、戊基或己基。

[0129] 同样,本文中的术语“烷醇”包括烷醇基团的直链、环状和支链的饱和及不饱和烷基组分,其中羟基可位于烷基部分上的任意可用位置。术语“环烷醇”包括未取代或取代(例如被甲基或乙基取代)的环状醇。

[0130] 在一些实施方案中,本发明提供了烷基醚环糊精(AE-CD)组合物,其包含平均取代度为2至9的烷基醚环糊精、少于500ppm的磷酸盐和少于0.5% (w/w) 的氯化物,其中所述AE-CD组合物的吸收为小于1A.U.,所述吸收是在1cm程长的比色皿中对含有300mg AE-CD组合物/mL溶液的水溶液在245nm至270nm波长下通过UV/可见光分光光度法测定的。在一些实施方案中,所述1A.U.或更低的吸收归因于药物降解剂。在一些实施方案中,所述烷基醚环糊精组合物不是磺丁基醚环糊精组合物。在一些实施方案中,所述烷基醚环糊精不是磺丁基醚 β -环糊精。在一些实施方案中,所述AE-CD组合物的吸收为0.5A.U.或更低,所述吸收是在1cm程长的比色皿中对含有300mg AE-CD组合物/mL溶液的水溶液在245nm至270nm波长下通过UV/可见光分光光度法测定的。在一些实施方案中,所述0.5A.U.或更低的吸收归因于药物降解剂。在一些实施方案中,所述AE-CD组合物的吸收为0.2A.U.或更低,所述吸收是在1cm程长的比色皿中对含有300mg AE-CD组合物/mL溶液的水溶液在245nm至270nm波长下通过UV/可见光分光光度法测定的。在一些实施方案中,所述0.2A.U.或更低的吸收归因于药物降解剂。在一些实施方案中,所述AE-CD组合物的吸收是在1cm程长的比色皿中对含有500mg AE-CD组合物/mL溶液的水溶液在245nm至270nm波长下通过UV/可见光分光光度法测定的。

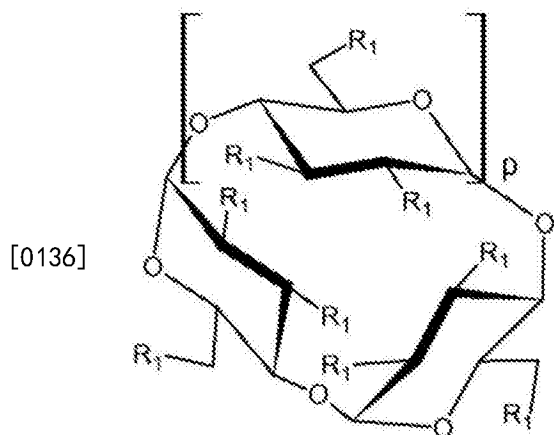
[0131] 在一些实施方案中,本发明提供了烷基醚环糊精(AE-CD)组合物,其包含平均取代度为2至9的烷基醚环糊精、少于500ppm的磷酸盐和少于0.5% (w/w) 的氯化物,其中所述AE-CD组合物的吸收为小于1A.U.,所述吸收是在1cm程长的比色皿中对含有300mg AE-CD组合物/mL溶液的水溶液在320nm至350nm波长下通过UV/可见光分光光度法测定的。在一些实施方案中,所述小于1A.U.的吸收归因于成色剂。在一些实施方案中,所述烷基醚环糊精组合物不是磺丁基醚环糊精组合物。在一些实施方案中,所述烷基醚环糊精不是磺丁基醚 β -环糊精。在一些实施方案中,所述AE-CD组合物的吸收为0.5A.U.或更低,所述吸收是在1cm程长的比色皿中对含有300mg SAE-CD组合物/mL溶液的水溶液在320nm至350nm波长下通过UV/可见光分光光度法测定的。在一些实施方案中,所述0.5A.U.或更低的吸收归因于成色剂。在一些实施方案中,所述AE-CD组合物的吸收为0.2A.U.或更低,所述吸收是在1cm程长的比色皿中对含有300mg AE-CD组合物/mL溶液的水溶液在245nm至270nm波长下通过UV/可见光分光光度法测定的。在一些实施方案中,所述0.2A.U.或更低的吸收归因于药物降解剂。在一些实施方案中,所述AE-CD组合物的吸收是在1cm程长的比色皿中对含有500mg SAE-CD组合物/mL溶液的水溶液在320nm至350nm波长下通过UV/可见光分光光度法测定的。

[0132] 在一些实施方案中,AE-CD的平均取代度为4.5至7.5。在一些实施方案中,AE-CD的平均取代度为6至7.5。在一些实施方案中,AE-CD的平均取代度为6.2至6.9。

[0133] 在一些实施方案中,本发明提供了包含AE-CD组合物和活性剂的组合物。

[0134] 在一些实施方案中,本发明提供了磺烷基醚环糊精(SAE-CD)组合物,其包含平均取代度为2至9的磺烷基醚环糊精、少于500ppm的磷酸盐和少于0.5% (w/w) 的氯化物,其中所述SAE-CD组合物的吸收为小于1A.U.,所述吸收是在1cm程长的比色皿中对含有300mg SAE-CD 组合物/mL溶液的水溶液在245nm至270nm波长下通过UV/可见光分光光度法测定的。在一些实施方案中,所述小于1A.U.的吸收归因于药物降解剂。在一些实施方案中,所述磺烷基醚环糊精组合物不是磺丁基醚环糊精组合物。在一些实施方案中,所述磺烷基醚环糊精不是磺丁基醚 β -环糊精。在一些实施方案中,所述SAE-CD组合物的吸收为0.5A.U.或更低,所述吸收是在1cm程长的比色皿中对含有300mg SAE-CD组合物/mL溶液的水溶液在245nm至270nm波长下通过UV/可见光分光光度法测定的。在一些实施方案中,所述0.5A.U.或更低的吸收归因于药物降解剂。在一些实施方案中,所述SAE-CD组合物的吸收为0.2A.U.或更低,所述吸收是在1cm程长的比色皿中对含有300mg SAE-CD组合物/mL溶液的水溶液在245nm至270nm波长下通过UV/可见光分光光度法测定的。在一些实施方案中,所述0.2A.U.或更低的吸收归因于药物降解剂。在一些实施方案中,所述SAE-CD组合物的吸收是在1cm程长的比色皿中对含有500mg SAE-CD组合物/mL溶液的水溶液在245nm至270nm波长下通过UV/可见光分光光度法测定的。

[0135] 在一些实施方案中,所述磺烷基环糊精是式II的化合物:



式(II)

[0137] 其中p为4、5或6,并且R₁在每次出现时独立地选自-OH或-O-(C₂-C₆亚烷基)-SO₃⁻-T,其中T在每次出现时独立地选自药学可接受的阳离子,条件是至少一个R₁是-OH且至少一个R₁是O-(C₂-C₆亚烷基)-SO₃⁻-T。在一些实施方案中,R₁在每次出现时独立地选自-OH或-O-(C₄亚烷基)-SO₃⁻-T,并且-T在每次出现时为Na⁺。

[0138] 在一些实施方案中,本发明提供了磺烷基醚环糊精(SAE-CD)组合物,其包含平均取代度为2至9的磺烷基醚环糊精、少于500ppm的磷酸盐和少于0.5% (w/w) 的氯化物,其中所述SAE-CD组合物的吸收为1A.U.或更低,所述吸收是在1cm程长的比色皿中对含有300mg SAE-CD组合物/mL溶液的水溶液在320nm至350nm波长下通过UV/可见光分光光度法测定的。在一些实施方案中,所述1A.U.或更低的吸收归因于成色剂。在一些实施方案中,所述磺烷基醚环糊精组合物不是磺丁基醚环糊精组合物。在一些实施方案中,所述磺烷基醚环糊精不是磺丁基醚 β -环糊精。在一些实施方案中,所述SAE-CD组合物的吸收为0.5A.U.或更低,

所述吸收是在1cm程长的比色皿中对含有300mg SAE-CD组合物/mL溶液的水溶液在320nm至350nm波长下通过UV/可见光分光光度法测定的。在一些实施方案中,所述0.5A.U.或更低的吸收归因于成色剂。在一些实施方案中,所述SAE-CD组合物的吸收为0.2A.U.或更低,所述吸收是在1cm程长的比色皿中对含有300mg SAE-CD组合物/mL溶液的水溶液在245nm至270nm波长下通过UV/可见光分光光度法测定的。在一些实施方案中,所述0.2A.U.或更低的吸收归因于成色剂。在一些实施方案中,所述SAE-CD组合物的吸收是在1cm程长的比色皿中对含有500mg SAE-CD组合物/mL溶液的水溶液在320nm至350nm波长下通过UV/可见光分光光度法测定的。

[0139] 在一些实施方案中,SAE-CD的平均取代度为4.5至7.5。在一些实施方案中,SAE-CD的平均取代度为6至7.5。在一些实施方案中,SAE-CD的平均取代度为6.2至6.9。

[0140] 在一些实施方案中,本发明提供了包含SAE-CD组合物和活性剂的组合物。

[0141] 本发明还涉及用于使活性剂稳定化的方法,所述方法包括提供包含烷基化环糊精、少于500ppm的磷酸盐和少于0.5%的氯化物的烷基化环糊精组合物,其中所述烷基化环糊精组合物的吸收为小于1A.U.,所述吸收是在1cm程长的比色皿中对含有300mg所述烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液在245nm至270nm波长下通过UV/可见光分光光度法测定的;以及将所述烷基化环糊精组合物与活性剂组合。在一些实施方案中,所述小于1A.U.的吸收归因于药物降解剂。

[0142] 本发明还涉及用于使活性剂稳定化的方法,所述方法包括提供包含烷基化环糊精、少于500ppm的磷酸盐和少于0.5%的氯化物的烷基化环糊精组合物,其中所述烷基化环糊精组合物的吸收为小于1A.U.,所述吸收是在1cm程长的比色皿中对含有300mg所述烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液在245nm至270nm波长下通过UV/可见光分光光度法测定的;以及将所述烷基化环糊精组合物与活性剂组合。在一些实施方案中,所述小于1A.U.的吸收归因于成色剂。

[0143] 本发明还提供了制备烷基化环糊精组合物的方法,所述方法包括:

[0144] (a) 在碱化剂的存在下使环糊精与烷化剂混合以形成包含烷基化环糊精、一种或多种不期望的组分及一种或多种药物降解杂质的反应环境;

[0145] (b) 进行一种或多种分离以从所述反应环境去除所述一种或多种不期望的组分,从而形成包含所述烷基化环糊精和所述一种或多种药物降解杂质的部分纯化的溶液,其中所述一种或多种分离是超滤、渗滤、离心、萃取、溶剂沉淀或透析;

[0146] (c) 用传导率为10 μ S或更低的不含磷酸盐的活性碳处理所述部分纯化的溶液并产生所述烷基化环糊精。

[0147] 本文所用的术语“批次”或“批”是指从处理作业(run)开始至处理作业结束的不连续(discrete)的制备或加工作业。在一些实施方案中,本发明提供了制备多于一批的包含烷基化环糊精的烷基化环糊精组合物的方法,所述方法包括:(a) 使环糊精与烷化剂混合以形成包含烷基化环糊精、一种或多种不期望的化合物及一种或多种药物降解杂质的反应环境;(b) 进行一种或多种分离以从所述反应环境去除一种或多种不期望的组分,从而形成包含所述烷基化环糊精和所述一种或多种药物降解杂质的部分纯化的溶液,其中所述一种或多种分离是超滤、渗滤、离心、萃取、溶剂沉淀或透析;以及(c) 用残余传导率为10 μ S或更低的不含磷酸盐的活性碳处理所述部分纯化的溶液并产生所述烷基化环糊精;以及(d) 重复

(a) 至 (c) 以获得另一批烷基化环糊精组合物。

[0148] 在一些实施方案中,所述多于一批的烷基化环糊精组合物是至少4批、至少5批、至少6批、至少7批、至少8批、至少9批、至少10批、至少11批、至少12批、至少13批、至少14批、至少15批、至少16批、至少17批、至少18批、至少19批、至少20批、至少30批、至少40批、至少50批、至少60批、至少70批、至少80批、至少90批、或至少100批。在一些实施方案中,所述多于一批的烷基化环糊精组合物是至少3批。在一些实施方案中,所述多于一批的烷基化环糊精组合物是4至100批、10至100批、20至100批、30至100批、40至100批、50至100批、10至20批、10至30批、10至40批、或10至50批。在一些实施方案中,所述多于一批的烷基化环糊精组合物是3至100批。

[0149] 在一些实施方案中,在6个月的时段内、在1年的时段内、在2年的时段内、在3年的时段内、在4年的时段内、在5年的时段内、在6年的时段内、在7年的时段内、在8年的时段内、在9年的时段内、在10年的时段内、在15年的时段内、或在20年的时段内制备所述多于一批的烷基化环糊精组合物。

[0150] 在一些实施方案中,以至少10千克的不连续的作业、至少50千克的不连续的作业、至少100千克的不连续的作业、至少200千克的不连续的作业、至少300千克的不连续的作业、至少400千克的不连续的作业、至少500千克的不连续的作业、至少600千克的不连续的作业、至少700千克的不连续的作业、至少800千克的不连续的作业、至少900千克的不连续的作业、至少1000千克的不连续的作业、至少1500千克的不连续的作业、或至少2000千克的不连续的作业来制备所述烷基化环糊精组合物。

[0151] 在一些实施方案中,所述烷基化环糊精组合物的批次的50%或更多具有小于0.1% (w/w) 的氯化物水平,所述烷基化环糊精组合物的批次的65%或更多具有小于0.1% (w/w) 的氯化物水平,所述烷基化环糊精组合物的批次的75%或更多具有小于0.1% (w/w) 的氯化物水平,所述烷基化环糊精组合物的批次的80%或更多具有小于0.1% (w/w) 的氯化物水平,所述烷基化环糊精组合物的批次的85%或更多具有小于0.1% (w/w) 的氯化物水平,所述烷基化环糊精组合物的批次的90%或更多具有小于0.1% (w/w) 的氯化物水平,所述烷基化环糊精组合物的批次的95%或更多具有小于0.1% (w/w) 的氯化物水平,所述烷基化环糊精组合物的批次的98% 或更多具有小于0.1% (w/w) 的氯化物水平,所述烷基化环糊精组合物的批次的50%或更多具有小于0.08% (w/w) 的氯化物水平,所述烷基化环糊精组合物的批次的65%或更多具有小于0.08% (w/w) 的氯化物水平,所述烷基化环糊精组合物的批次的75%或更多具有小于0.08% (w/w) 的氯化物水平,所述烷基化环糊精组合物的批次的80%或更多具有小于0.08% (w/w) 的氯化物水平,所述烷基化环糊精组合物的批次的85%或更多具有小于0.08% (w/w) 的氯化物水平,所述烷基化环糊精组合物的批次的90%或更多具有小于0.08% (w/w) 的氯化物水平,所述烷基化环糊精组合物的批次的95%或更多具有小于0.08% (w/w) 的氯化物水平,所述烷基化环糊精组合物的批次的98%或更多具有小于0.08% (w/w) 的氯化物水平,所述烷基化环糊精组合物的批次的50%或更多具有小于0.05% (w/w) 的氯化物水平,所述烷基化环糊精组合物的批次的65%或更多具有小于0.05% (w/w) 的氯化物水平,所述烷基化环糊精组合物的批次的75%或更多具有小于0.05% (w/w) 的氯化物水平,所述烷基化环糊精组合物的批次的80%或更多具有小于0.05% (w/w) 的氯化物水平,所述烷基化环糊精组合物的批次的85%或更多具有小于

0.05% (w/w) 的氯化物水平,所述烷基化环糊精组合物的批次的90%或更多具有小于0.05% (w/w) 的氯化物水平,所述烷基化环糊精组合物的批次的95%或更多具有小于0.05% (w/w) 的氯化物水平,或者所述烷基化环糊精组合物的批次的98%或更多具有小于0.05% (w/w) 的氯化物水平。

[0152] 在一些实施方案中,所述烷基化环糊精组合物的批次是依次制备的。

[0153] 在一些实施方案中,所述烷基化环糊精组合物的批次是连续制备的。例如,在一些实施方案中,所述多于一批的烷基化环糊精组合物是连续不断 (in a row) 的至少4个连续批次、连续不断的至少5个连续批次、连续不断的至少6个连续批次、连续不断的至少7个连续批次、连续不断的至少8个连续批次、连续不断的至少9个连续批次、连续不断的至少10个连续批次、连续不断的至少11个连续批次、连续不断的至少12个连续批次、连续不断的至少13个连续批次、连续不断的至少14个连续批次、连续不断的至少15个连续批次、连续不断的至少16个连续批次、连续不断的至少17个连续批次、连续不断的至少18个连续批次、连续不断的至少19个连续批次、连续不断的至少20个连续批次、连续不断的至少30个连续批次、连续不断的至少40个连续批次、连续不断的至少50个连续批次、连续不断的至少60个连续批次、连续不断的至少70个连续批次、连续不断的至少80个连续批次、连续不断的至少90个连续批次、连续不断的至少100个连续批次。在一些实施方案中,所述多于一批的烷基化环糊精组合物是连续不断的至少3个连续批次。在一些实施方案中,所述多于一批的烷基化环糊精组合物是连续不断的4至100个连续批次、连续不断的10至100个连续批次、连续不断的20至100个连续批次、连续不断的30至100个连续批次、连续不断的40至100个连续批次、连续不断的50至100个连续批次、连续不断的10至20个连续批次、连续不断的10至30个连续批次、连续不断的10至40个连续批次、或连续不断的10至50个连续批次。在一些实施方案中,所述多于一批的烷基化环糊精组合物是连续不断的3至100个连续批次。

[0154] 在一些实施方案中,在6个月的时段内、在1年的时段内、在2年的时段内、在3年的时段内、在4年的时段内、在5年的时段内、在6年的时段内、在7年的时段内、在8年的时段内、在9年的时段内、在10年的时段内、在15年的时段内、或在20年的时段内制备所述连续不断的多于一个连续批次的烷基化环糊精组合物。

[0155] 在一些实施方案中,所述烷基化环糊精组合物的连续批次的50%或更多具有小于0.1% (w/w) 的氯化物水平,所述烷基化环糊精组合物的连续批次的65%或更多具有小于0.1% (w/w) 的氯化物水平,所述烷基化环糊精组合物的连续批次的75%或更多具有小于0.1% (w/w) 的氯化物水平,所述烷基化环糊精组合物的连续批次的80%或更多具有小于0.1% (w/w) 的氯化物水平,所述烷基化环糊精组合物的连续批次的85%或更多具有小于0.1% (w/w) 的氯化物水平,所述烷基化环糊精组合物的连续批次的90%或更多具有小于0.1% (w/w) 的氯化物水平,所述烷基化环糊精组合物的连续批次的95%或更多具有小于0.1% (w/w) 的氯化物水平,所述烷基化环糊精组合物的连续批次的98%或更多具有小于0.1% (w/w) 的氯化物水平,所述烷基化环糊精组合物的连续批次的50%或更多具有小于0.08% (w/w) 的氯化物水平,所述烷基化环糊精组合物的连续批次的65%或更多具有小于0.08% (w/w) 的氯化物水平,所述烷基化环糊精组合物的连续批次的75%或更多具有小于0.08% (w/w) 的氯化物水平,所述烷基化环糊精组合物的连续批次的80%或更多具有小于0.08% (w/w) 的氯化物水平,所述烷基化环糊精组合物的连续批次的85%或更多具有小于

0.08% (w/w) 的氯化物水平,所述烷基化环糊精组合物的连续批次的90%或更多具有小于0.08% (w/w) 的氯化物水平,所述烷基化环糊精组合物的连续批次的95%或更多具有小于0.08% (w/w) 的氯化物水平,所述烷基化环糊精组合物的连续批次的98%或更多具有小于0.08% (w/w) 的氯化物水平,所述烷基化环糊精组合物的连续批次的50%或更多具有小于0.05% (w/w) 的氯化物水平,所述烷基化环糊精组合物的连续批次的65%或更多具有小于0.05% (w/w) 的氯化物水平,所述烷基化环糊精组合物的连续批次的75%或更多具有小于0.05% (w/w) 的氯化物水平,所述烷基化环糊精组合物的连续批次的80%或更多具有小于0.05% (w/w) 的氯化物水平,所述烷基化环糊精组合物的连续批次的85%或更多具有小于0.05% (w/w) 的氯化物水平,所述烷基化环糊精组合物的连续批次的90%或更多具有小于0.05% (w/w) 的氯化物水平,所述烷基化环糊精组合物的连续批次的95%或更多具有小于0.05% (w/w) 的氯化物水平,或者所述烷基化环糊精组合物的连续批次的98%或更多具有小于0.05% (w/w) 的氯化物水平。

[0156] 烷基化环糊精组合物的制备

[0157] 本发明描述了制备烷基化环糊精组合物的多种方法。通常,将在中性至碱性水性介质中的未衍生化环糊精原料暴露于取代基前体。所述取代基前体可递增地添加或一次快速添加(as a bolus),并且可在将环糊精原料暴露于任选存在的碱性水性介质之前、期间或之后添加取代基前体。可视要添加额外的碱性材料或缓冲材料以将pH保持在期望的范围内。可在环境温度或升高的温度下进行衍生化反应。一旦衍生化已进行到期望的程度,则任选地添加酸来使反应终止。进一步处理反应环境(例如,溶剂沉淀、过滤、离心、蒸发、浓缩、干燥、色谱法、透析和/或超滤)以去除不期望的材料并形成靶标组合物。在最后的处理之后,组合物可呈固体、液体、半固体、凝胶、糖浆、糊剂、粉末、聚集体、颗粒(granule)、微球(pellet)、压缩材料、可复溶的固体、悬浮液、玻璃体、结晶物质、非晶物质、微粒(particulate)、小珠(bead)、乳液或湿润物质的形式。

[0158] 本发明提供了制备包含任选地具有预定取代度的烷基化环糊精的烷基化环糊精组合物,所述方法包括:在碱金属氢氧化物的存在下,使未取代的环糊精原料与足以实现预定取代度的量的烷化剂组合;在9至11的pH下进行所述环糊精的烷基化,直至残余的未反应的环糊精少于0.5重量%或少于0.1重量%;添加足以实现所述取代度的量的额外的氢氧化物并使烷基化进行直至完成;以及添加额外的氢氧化物以破坏任何残余的烷化剂。

[0159] 可使用一定量的氢氧化物并在一定条件下(即,添加的额外的氢氧化物的量、温度、进行烷化剂水解的时长)添加额外的氢氧化物,以使水性粗产物中残余的烷化剂的水平降低至少20ppm或少于2ppm。

[0160] 可能的是,反应环境或部分纯化水溶液会包含未反应的烷化剂。可通过添加额外的烷化剂或通过将该物质的溶液加热来原位降解烷化剂。在混合结束后于反应环境中存在不可接受的量的烷化剂的情况下,需要降解过量的烷化剂。可通过添加额外的烷化剂或通过将该物质的溶液加热来原位降解烷化剂。

[0161] 可通过以下进行降解:将反应环境暴露于至少60℃、至少65℃、或60℃至85℃、60℃至80℃、或60℃至95℃的升高的温度,持续至少6小时、至少8小时、8小时至12小时、6小时至72小时、或48小时至72小时,由此原位降解烷化剂并降低水性液体中烷化剂的量或消除水性液体中的烷化剂。

[0162] 在如本文所述的那样进行反应之后,将包含烷基化环糊精的水性介质中和至pH为7,从而使反应终止。然后,用水稀释该溶液以降低粘度,特别是要进行进一步纯化的情况下。可采用进一步纯化,包括但不限于在超滤元件上的渗滤以清除诸如盐(例如,在氢氧化钠用作碱的情况下的NaCl)的反应副产物及其他低分子量副产物的溶液。可通过超滤而进一步浓缩产物。然后用活性碳处理产物溶液以改善其颜色、降低生物负荷量并基本去除一种或多种药物降解杂质。可通过合适的干燥技术(例如冷冻干燥、喷雾干燥或真空转筒干燥)来离析产物。

[0163] 可将未取代的 α -、 β -或 γ -环糊精原料溶解在碱(通常为诸如氢氧化锂、氢氧化钠或氢氧化钾的氢氧化物)的水溶液中。碱以催化量(即,相对于环糊精的摩尔比小于1:1)存在,从而实现预定的或期望的取代度。即,碱的存在量小于环糊精分子中意欲衍生化的每一羟基的一摩尔当量。因为环糊精随着温度的升高而逐渐变得溶于水溶液中,所以应将包含碱和环糊精的水性反应混合物升高至50℃的温度以确保完全溶解。在整个烷基化反应期间通常采用搅拌。

[0164] 在溶解完成之后,添加烷化剂以启动烷基化反应。在整个反应期间添加的烷化剂的总量通常与相对于环糊精的量完成反应所需的化学计量相比是过量的,因为一些烷化剂在反应期间被水解和/或被破坏/降解,从而使其不可用于烷基化反应。用于期望的取代度的烷化剂的精确量可通过使用试运行来测定。可在引发反应之前添加完成反应所需的全部量的烷化剂。因为系统是水性的,所以反应通常在50℃至100℃的温度下进行。反应可在小于100℃的温度下进行,从而不需要专用的压力设备。通常,65℃至95℃的温度是适当的。

[0165] 在反应的初始阶段(本文称为pH控制阶段),应小心地监测pH并将其保持为至少碱性的,或保持在8至11的pH内。可通过使用标准pH计来常规地实现pH的监测。可通过添加氢氧化物水溶液如10-15%溶液来实现pH的调节。在初始pH控制阶段,使未反应的环糊精反应至以下程度,即,在溶液中剩余少于0.5重量%或少于0.1重量%的未反应的环糊精。因此通过部分取代使基本全部初始装载量(charge)的环糊精反应,但小于期望的预定取代度的程度。在整个该初始阶段可例如通过通过高效液相色谱(HPLC)如下文所述的那样监测残余环糊精,直至已实现少于0.5%或少于0.1%的残余环糊精原料的期望终点。可通过向反应介质连续添加浓缩的氢氧化物或以小增量形式添加个别量(discrete amount)的浓缩氢氧化物,从而保持和/或升高pH。以小增量形式的添加是特别合适的。

[0166] 一旦已经标准化或优化了烷基化操作,从而已知在产生期望的取代度和低残余环糊精的操作中组合特定量的反应物,则可在结束时(而不是整个初始pH控制中或在初始pH控制期间)简单检查该操作,从而确保已经实现了低残余(未反应)的环糊精原料水平。下表示出装载入反应器中的丁烷磺内酯的量与所得的SAE-CD的平均取代度之间的关系。

[0167]

装载的丁烷磺内酯 (每摩尔环糊精的 BS 的近似当量)	所形成的 SAE-CD 的相应的近似预 定 ADS
2	2
3	3
4	4
5	5
6	5 至 5.5
7	5.5 至 6.5
8	6.5 至 7
9	7 至 8
12	8 至 9

[0168] 应注意反应介质的初始PH可以高于11,例如在使初始装载量的环糊精原料和碱组合之后但在添加烷化剂之前。然而,在添加烷化剂且反应开始之后,pH快速下降,需要添加碱以维持约8至约11的碱性pH。

[0169] 一旦在pH控制阶段内,残余未反应的环糊精的水平已达到期望的水平,例如低于0.5重量%,则可通过添加额外的碱使pH升高至高于11、例如高于12的水平,从而驱动反应完成。pH可为至少12,从而使反应以合理的速率进行,但该速率并未高至使未反应的烷化剂快速水解而非与环糊精反应。在反应的该后一阶段,实现环糊精分子的额外的取代,直至获得预定的取代度。在整个反应期间添加的氢氧化物的总量通常近似于化学计量所需的量加上10-20%的摩尔过量(相对于所用的烷化剂的量)。添加多于10-20%的过量也是可行的。如上所述,可通过HPLC来检测反应终点。合适的温度为65℃至95℃。HPLC系统通常采用具有脉冲安培检测(PAD)的阴离子交换分析柱。洗脱可通过使用两溶剂系统的梯度,例如溶剂A是25mM(毫摩尔)的氢氧化钠水溶液,而溶剂B是在250mM氢氧化钠中的1M硝酸钠。

[0170] 一旦完成烷基化反应且已经达到低残余环糊精终点,则可添加额外的氢氧化物以破坏和/或降解任何残余的烷化剂。额外的氢氧化物通常以相对于环糊精0.5摩尔当量的至3摩尔当量的量添加,并且使反应介质在65℃至95℃持续加热,通常持续6小时至72小时。

[0171] 在残余烷化剂破坏之后,可通过稀释、渗滤以降低或去除诸如盐的低分子量组分的产物、浓缩、碳处理及干燥来额外地处理所得的粗产物,从而产生最终产物。

[0172] 初始监测pH以确保随着烷基衍生化反应的进行而保持pH为8至11。在该初始阶段,用于促进烷基化的氢氧化物的添加可以是阶段式或分步的。监测反应的pH确保了能够控制该反应以使环糊精原料的全部初始原料基本反应至以下程度,即,实现每个环糊精分子平均至少一个烷基取代的程度。因此,在该方法开始时消耗整个环糊精反应物,以使粗产物中的残余(未反应)的环糊精的水平与通过下述方法产生的粗产物相比是低的,所述方法的特征是初始将整个化学计量或过量的碱与环糊精和烷化剂组合并使反应不受控地进行。在整个装载量的环糊精原料已部分反应之后,可添加剩余的氢氧化物,从而通过以预定的期望取代度完成烷基取代来驱使反应完成。在第一pH控制阶段中已消耗初始装载量的环糊精之

后,氢氧化物添加速率并非是关键的。因此,可连续或以不连续阶段形式添加氢氧化物(例如以溶液形式)。此外,反应介质的pH应保持为高于约12,从而反应速率是商业可用的。

[0173] 环糊精组合物中杂质的减少和去除

[0174] 初始pH控制提供了从反应混合物中减少某些副产物的手段。例如,由烷基化产生酸,并且反应混合物的pH随着反应进行而趋于降低(即,变成更加酸性的)。一方面,将反应保持为碱性的,因为如果反应介质变成酸性的,则反应会显著减缓或停止。因此,应根据需要添加氢氧化物水溶液,从而将反应介质的pH保持为至少8的水平。另一方面,如果使pH超过某一水平,例如pH大于12,则反应可能产生高水平的副产物如4-羟基烷基磺酸酯和双磺烷基醚,从而消耗烷化剂原料。通过监测反应溶液的pH并将pH保持为8至12或8至11,反应进行,并同时产生相对低水平的副产物,并且提供包含相对低水平的前述副产物的相对清洁的反应混合物。

[0175] 上文提及以“化学计量充足”等的量提供反应物是相对于将关注的环糊精完全衍生化至期望的取代度所需的反应物的量。如本文所用,“碱金属氢氧化物”是指LiOH、NaOH、KOH等。如果期望产生适于肠胃外给药的产物,则可使用NaOH。

[0176] 根据是否期望更低或更高的取代度,可通过使用相应的更低或更高的烷化剂的量来控制取代度。通常,可实现的取代度是4.5至7.5、5.5至7.5、或6至7.1的平均值。

[0177] 本文的方法的粗产物(即,在残余烷化剂破坏之后得到的产物)包含水平比以单一装载量初始添加碱的方法产生的残余环糊精水平更低的残余环糊精,并为本发明的另一特征。通过本发明的方法产生的粗产物通常包含少于0.5重量%或少于0.1重量%的残余环糊精。如下所述,所述粗产物的优势还在于其包含非常低的残余烷化剂水平。

[0178] 通常,通过超滤(即粗产物与半渗透膜(使低分子量杂质通过的膜)接触的方法)纯化残余烷化剂破坏之后获得的环糊精粗产物水溶液。通过该膜的杂质的分子量取决于该膜的截留分子量。对于本发明,通常采用截留分子量为1,000道尔顿(“Da”)的膜。可使用截留分子量为500Da至2,000Da、500Da至1,500Da、750Da至1,250Da、或900Da至1,100Da、或约1,000Da的过滤膜来进行渗滤和/或超滤。然后用活性炭进一步处理在渗余物中的期望产物,从而基本去除药物降解杂质。环糊精粗产物水溶液(即在残余烷化剂破坏之后但在纯化之前获得的溶液)的优势在于其基于溶液重量包含少于2ppm、少于1ppm或少于250ppb的残余烷化剂。粗制溶液还基本不包含残余烷化剂。

[0179] 此时,可通过例如过滤除去活性炭,然后蒸发水(通过例如蒸馏、喷雾干燥、冻干等)来离析最终的商用产物。本发明产生的最终产物有利地包含非常低的烷化剂残余水平,例如基于干燥(即包含小于10重量%的水)的最终产物,少于2ppm、少于1ppm、少于250ppb的残余烷化剂,或基本不包含残余的烷化剂。因此包含少于250ppb的烷化剂的最终产物为本发明的另一特征。在完成烷基化至期望的取代度之后,通过前述的碱性水解处理减少烷化剂,即,通过以足以将干燥产物中未反应的烷化剂的量减少至少于2ppm、少于1ppm或少于250ppb的期望水平的量和条件来添加额外的氢氧化物溶液。

[0180] 适用于本发明的方法的活性炭可以是不含磷酸盐的,并且可以是粉末或颗粒,或者由其产生的悬浮液或浆液。通常,不含磷酸盐的活性炭是未使用磷酸或者未以其他方式暴露于磷酸而活化的碳。

[0181] 活性炭的原料的来源可以为碳质材料,例如坚果壳、泥煤、木材、椰壳纤维、褐煤、

煤炭和石油沥青。可以将这些原料暴露于物理或化学活化。

[0182] 所述原料的物理活化通过使用气体来进行并且通过碳化、活化/氧化、或其组合而发生。在碳化中,在不存在氧气的情况下(例如,在具有氩气或氮气的惰性气氛中),在600℃至900℃范围的温度下热解所述原料。在活化/氧化中,将所述原料暴露于高于约250℃的温度(例如,在600℃至1200℃的温度范围)的氧化气氛(例如,二氧化碳、氧气或蒸汽)。

[0183] 化学活化在碳化之前发生,其中用化学品浸渍所述原料。在一些实施方案中,所述化物品是酸、强碱或盐。在一些实施方案中,所述活化化学品是磷酸、氢氧化钾、氢氧化钠、氯化钙或氯化锌。在一些实施方案中,在化学活化之后,在与用于未经历化学活化的原料的温度相比更低的温度下碳化所述原材料。在一些实施方案中,在化学活化之后,在450℃至900℃下碳化所述原材料。

[0184] 多种活性碳是可用的。例如,Norit-Americas商业化了超过150种不同等级和种类的活性碳,商品名例如DARCO[®]、HYDRODARCO[®]、NORIT[®]、BENTONORIT[®]、PETRODARCO[®]和SORBONORIT[®]。所述碳的不同之处在于粒径、应用、活化方法及实用性。例如,一些活性碳对于脱色和/或除味是最佳的。其他活性碳对于去除蛋白、矿物质和/或氨基酸部分或对于使溶液澄清是最佳的。

[0185] 适用于本发明的活性碳包括但不限于:DARCO[®] 4x12, 12x20, 或20x40颗粒,源自褐煤,蒸汽活化(Norit Americas, Inc., Amersfoort, NE); DARCO[®] S 51 HF(源自褐煤,蒸汽活化,粉末);以及SHIRASAGI[®] DC-32粉末状或颗粒状碳,源自木材,氯化锌活化(Takeda Chemical Industries, Ltd., Osaka, JP)。

[0186] 如现有技术对纯化烷基醚环糊精所用的,使用磷酸活化的碳通常不适用于本发明,其包括DARCO[®] KB-G、DARCO[®] KB-B和DARCO[®] KB-WJ,以及NORIT[®] CASP和NORIT[®] CN1。

[0187] 本发明提供了用于制备包含烷基化环糊精的烷基化环糊精组合物的方法,所述方法包括:(a)使环糊精与烷化剂混合以形成包含烷基化环糊精、一种或多种不期望的组分及一种或多种药物降解杂质的反应环境;(b)进行一种或多种分离以从所述反应环境去除所述一种或多种不期望的组分,从而形成包含所述烷基化环糊精和所述一种或多种药物降解杂质的部分纯化的溶液,其中所述一种或多种分离是超滤、渗滤、离心、萃取、溶剂沉淀或透析;以及(c)用不含磷酸盐的活性碳处理所述部分纯化的溶液并产生所述烷基化环糊精,其中所述不含磷酸盐的活性碳不是使用氯化锌或蒸汽活化的。

[0188] 本发明还提供了用于制备包含烷基化环糊精的烷基化环糊精组合物的方法,所述方法包括:(a)使环糊精与烷化剂混合以形成包含烷基化环糊精、一种或多种不期望的组分及一种或多种药物降解杂质的反应环境;(b)进行一种或多种分离以从所述反应环境去除所述一种或多种不期望的组分,从而形成包含所述烷基化环糊精和所述一种或多种药物降解杂质的部分纯化的溶液,其中所述一种或多种分离是超滤、渗滤、离心、萃取、溶剂沉淀或透析;以及(c)用残余传导率为10μS或更低的不含磷酸盐的活性碳处理所述部分纯化的溶液并产生所述烷基化环糊精,其中所述不含磷酸盐的活性碳不是使用氯化锌或蒸汽活化的。

[0189] 在一些实施方案中,所述烷基化环糊精组合物中的磷酸盐水平小于200ppm、小于

150ppm、小于125ppm、小于100ppm、小于95ppm、小于90ppm、小于85ppm、小于80ppm、小于75ppm、小于70ppm、小于65ppm、小于60ppm、小于55ppm、小于50ppm、小于45ppm、小于40ppm、小于35ppm、小于30ppm、小于25ppm、小于20ppm、小于15ppm、小于10ppm、或小于5ppm。在一些实施方案中,所述烷基化环糊精组合物中的磷酸盐水平为200ppm至5ppm、150ppm至5ppm、125ppm至5ppm、100ppm至5ppm、75ppm至5ppm、50ppm至5ppm、150ppm至10ppm、125ppm至10ppm、100ppm至10ppm、或75ppm至10ppm。

[0190] 活性碳的载荷比 (loading ratio) 最终取决于溶液中烷基化环糊精、成色剂和药物降解杂质的量或浓度以及所用的活性碳的物理性质。通常,每次处理周期以重量计,环糊精与活性碳的重量比为5:1至10:1、6:1至9:1、7:1至9:1、8:1至9:1、8.3:1至8.5:1、8.4:1至8.5:1或者8.44:1。

[0191] 如本文所用,“处理周期”是指使预定量的环糊精组合物与预定量的活性碳接触。处理周期可以单次处理形式或以多次(再循环)通过 (pass-through) 处理形式进行。

[0192] 本文提供的实施例详述了用于评价和比较不同等级、批次、来源和类型的活性碳在去除存在于SAE-CD的过程中 (in-process) 环境或溶液中的一种或多种药物降解组分和一种或多种成色剂组分方面的效率的操作。通常,用活性碳处理过程中环境或溶液并搅拌120分钟。如果使用松散的、微粒、或粉末形式的活性碳,则可通过经由过滤介质过滤包含该碳的液体来将其去除,从而提供澄清的溶液。

[0193] 过滤膜可包括尼龙、TEFLON[®]、PVDF或其他相容性材料。可根据与在包含SAE-CD的溶液中的SAE-CD分离的物质的粒径或分子量来视需要改变所述过滤膜的孔径。

[0194] 本文提供的实施例详述了用于对本发明的水性反应环境进行一种或多种分离和/或纯化的操作。将反应溶液用水溶液稀释,并进行渗滤,在渗滤期间使渗余物的体积保持基本恒定。可在1,000Da的过滤器上进行渗滤,以使一种或多种不期望的组分通过过滤器,但存在于烷基化环糊精组合物中的大部分烷基醚保留在渗余物中,而非随滤液一起通过。然后,通过使渗余物的体积减少来进行超滤,由此浓缩渗余物。截留分子量为约1,000Da的过滤器也可用于超滤。渗余物包含烷基化环糊精,其可随后用活性碳处理,如本文所述。

[0195] 一种或多种不期望的组分包括但不限于:低分子量杂质(即,分子量为约500Da或更低的杂质)、水溶性和/或水不溶性离子(即,盐)、经水解的烷化剂、5-(羟甲基)-2-糠醛、未反应的环糊精原料、降解的环糊精物质(例如,由未反应的环糊精、部分反应的环糊精和/或SAE-CD形成的降解物质和/或开环物质)、未反应的烷化剂(例如,1,4-丁烷磺内酯),及其组合。

[0196] 在一些实施方案中,本发明的组合物基本不含一种或多种药物降解剂。尤其可通过UV/可见光(“UV/vis”)分光光度法来测定一种或多种药物降解剂的存在。如本文所用,“药物降解剂”或“药物降解杂质”是指降解水溶液中某些活性组分的物质、部分等。应理解药物降解剂可以不降解所有可与烷基化环糊精组合物组合的药物,这取决于药物的化学结构及其降解途径。在一些实施方案中,药物降解物质在光谱的UV/可见光区域内具有吸收,例如在245nm至270nm的波长下有吸收最大值。

[0197] 可通过以吸光度单位(A.U.)计的UV/可见光来测量药物降解剂在烷基化环糊精组合物中的存在。在一些实施方案中,烷基化环糊精组合物的吸收为小于1A.U.、小于0.9A.U.、小于0.8A.U.、小于0.7A.U.、小于0.6A.U.、0.5A.U.、小于0.4A.U.、小于0.3A.U.、

小于0.2A.U.、或小于0.1A.U.。

[0198] 溶液的吸光度根据下式与浓度成线性的：

[0199] $A = \epsilon l c$

[0200] 其中

[0201] A=吸光度

[0202] ϵ = 消光系数

[0203] l = 程长

[0204] c = 摩尔浓度。

[0205] 可使用1cm程长的比色皿，在245至270nm波长下使用UV/可见光分光光度法测量药物降解剂在烷基化环糊精组合物中的存在。在一些实施方案中，烷基化环糊精组合物的吸收为以下：对于含有200mg烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液，在245nm至270nm波长下为小于1A.U.；对于含有300mg烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液，在245nm至270nm波长下为小于1A.U.；对于含有400mg烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液，在245nm至270nm波长下为小于1A.U.；对于含有500mg烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液，在245nm至270nm波长下为小于1A.U.；对于含有200mg烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液，在245nm至270nm波长下为0.9A.U.或更低；对于含有300mg烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液，在245nm至270nm波长下为0.9A.U.或更低；对于含有400mg烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液，在245nm至270nm波长下为0.9A.U.或更低；对于含有500mg烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液，在245nm至270nm波长下为0.9A.U.或更低；对于含有200mg烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液，在245nm至270nm波长下为0.8A.U.或更低；对于含有300mg烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液，在245nm至270nm波长下为0.8A.U.或更低；对于含有400mg烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液，在245nm至270nm波长下为0.8A.U.或更低；对于含有500mg烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液，在245nm至270nm波长下为0.8A.U.或更低；对于含有200mg烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液，在245nm至270nm波长下为0.7A.U.或更低；对于含有300mg烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液，在245nm至270nm波长下为0.7A.U.或更低；对于含有400mg烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液，在245nm至270nm波长下为0.7A.U.或更低；对于含有500mg烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液，在245nm至270nm波长下为0.7A.U.或更低；对于含有200mg烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液，在245nm至270nm波长下为0.6A.U.或更低；对于含有300mg烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液，在245nm至270nm波长下为0.6A.U.或更低；对于含有400mg烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液，在245nm至270nm波长下为0.6A.U.或更低；对于含有500mg烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液，在245nm至270nm波长下为0.6A.U.或更低；对于含有200mg烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液，在245nm至270nm波长下为0.5A.U.或更低；对于含有300mg烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液，在245nm至270nm波长下为0.5A.U.或更低；对于含有400mg烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液，在245nm至270nm波长下为0.5A.U.或更低；对于含有500mg烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液，在245nm至270nm波长下为0.5A.U.或更低；对于含有200mg烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液，在245nm至270nm波长下为0.4A.U.或更低；对于含有300mg烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液，在245nm至270nm波长下为0.4A.U.或更低；对于含有400mg烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液，在245nm至

270nm波长下为0.4A.U.或更低;对于含有500mg烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液,在245nm至270nm波长下为0.4或更低;对于含有200mg烷基化环糊精组合物的水溶液,在245nm至270nm波长下为0.3A.U.或更低;对于含有300mg烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液,在245nm至270nm波长下为0.3A.U.或更低;对于含有400mg烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液,在245nm至270nm波长下为0.3A.U.或更低;对于含有500mg烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液,在245nm至270nm波长下为0.3A.U.或更低;对于含有200mg烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液,在245nm至270nm波长下为0.2A.U.或更低;对于含有300mg烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液,在245nm至270nm波长下为0.2A.U.或更低;对于含有400mg烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液,在245nm至270nm波长下为0.2A.U.或更低;或者,对于含有500mg烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液,在245nm至270nm波长下为0.2A.U.或更低。

[0206] 可使用1cm程长的比色皿,在320至350nm波长下使用UV/可见光分光光度法测量成色剂在烷基化环糊精组合物中的存在。在一些实施方案中,烷基化环糊精组合物的吸收为以下:对于含有200mg烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液,在320nm至350nm波长下为小于1A.U.;对于含有300mg烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液,在320nm至350nm波长下为小于1A.U.;对于含有400mg烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液,在320nm至350nm波长下为小于1A.U.;对于含有500mg烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液,在320nm至350nm波长下为小于1A.U.;对于含有200mg烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液,在320nm至350nm波长下为0.9A.U.或更低;对于含有300mg烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液,在320nm至350nm波长下为0.9A.U.或更低;对于含有400mg烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液,在320nm至350nm波长下为0.9A.U.或更低;对于含有500mg烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液,在320nm至350nm波长下为0.9A.U.或更低;对于含有200mg烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液,在320nm至350nm波长下为0.8A.U.或更低;对于含有300mg烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液,在320nm至350nm波长下为0.8A.U.或更低;对于含有400mg烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液,在320nm至350nm波长下为0.8A.U.或更低;对于含有500mg烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液,在320nm至350nm波长下为0.8A.U.或更低;对于含有200mg烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液,在320nm至350nm波长下为0.7A.U.或更低;对于含有300mg烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液,在320nm至350nm波长下为0.7A.U.或更低;对于含有400mg烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液,在320nm至350nm波长下为0.7A.U.或更低;对于含有500mg烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液,在320nm至350nm波长下为0.7A.U.或更低;对于含有200mg烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液,在320nm至350nm波长下为0.6A.U.或更低;对于含有300mg烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液,在320nm至350nm波长下为0.6A.U.或更低;对于含有400mg烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液,在320nm至350nm波长下为0.6A.U.或更低;对于含有500mg烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液,在320nm至350nm波长下为0.6A.U.或更低;对于含有200mg烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液,在320nm至350nm波长下为0.5A.U.或更低;对于含有300mg烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液,在320nm至350nm波长下为0.5A.U.或更低;对于含有400mg烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液,在320nm至350nm波长下为0.5A.U.或更低;对于含有500mg烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液,在320nm至350nm波长下为0.5A.U.或更低;对

于含有200mg烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液,在320nm至350nm波长下为0.4A.U.或更低;对于含有300mg烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液,在320nm至350nm波长下为0.4A.U.或更低;对于含有400mg烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液,在320nm至350nm波长下为0.4A.U.或更低;对于含有500mg烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液,在320nm至350nm波长下为0.4A.U.或更低;对于含有200mg烷基化环糊精组合物的水溶液,在320nm至350nm波长下为0.3A.U.或更低;对于含有300mg烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液,在320nm至350nm波长下为0.3A.U.或更低;对于含有400mg烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液,在320nm至350nm波长下为0.3A.U.或更低;对于含有500mg烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液,在320nm至350nm波长下为0.3A.U.或更低;对于含有200mg烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液,在320nm至350nm波长下为0.2A.U.或更低;对于含有300mg烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液,在320nm至350nm波长下为0.2A.U.或更低;对于含有400mg烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液,在320nm至350nm波长下为0.2A.U.或更低;或者,对于含有500mg烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液,在320nm至350nm波长下为0.2A.U.或更低。

[0207] 不受任何特定理论限制,药物降解剂、物质或部分可包括一种或多种低分子量物质(例如,分子量小于1,000Da的物质),例如但不限于在反应混合物中以副产物和/或分解产物形式产生的物质。因此,药物降解物质包括但不限于糖苷部分、开环的环糊精物质、还原糖、葡萄糖降解产物(例如,3,4-二脱氧葡萄糖酮醛-3-烯、含羰基的降解产物如2-糠醛、5-羟甲基-2-糠醛等),及其组合。

[0208] 在一些实施方案中,烷基化环糊精组合物包含少于1%wt.、少于0.5%wt.、少于0.2%wt.、少于0.1%wt.、少于0.08%wt.或少于0.05%wt.的碱金属卤化物盐。

[0209] 在一些实施方案中,烷基化环糊精组合物包含少于1%wt.、少于0.5%wt.、少于0.25%wt.、少于0.1%wt.、少于0.08%wt.或少于0.05%wt.的经水解的烷化剂。

[0210] 在一些实施方案中,烷基化环糊精组合物包含少于500ppm、少于100ppm、少于50ppm、少于20ppm、少于10ppm、少于5ppm、少于2ppm、少于1ppm、少于500ppb或少于250ppb的烷化剂。

[0211] 在一些实施方案中,烷基化环糊精组合物包含少于0.5%wt.、少于0.2%wt.、少于0.1%wt.或少于0.08%wt.的未衍生化环糊精。

[0212] “络合”表示“成为与…的包合物或包含络合物的一部分”,即,“络合”的治疗剂是具有烷基化环糊精的包合物或包含络合物的一部分。术语“大部分”是指50%或更高,以重量计或以摩尔计。因此,本发明的制剂可包含活性剂,超过约50重量%的所述活性剂与烷基化环糊精络合。络合的活性剂的实际百分比会根据表征特定环糊精与特定活性剂的络合作用的络合平衡结合常数而变化。本发明还包括其中活性剂不与环糊精络合或其中仅小部分活性剂与烷基化环糊精络合的实施方案。应注意,烷基化环糊精可与带正电荷的化合物形成一个或多个离子键。无论带正电荷的化合物是否通过包含络合作用与环糊精络合,均可发生这种离子缔合。

[0213] 如图6所示,在SBE-CD粗产物的超滤之后,存在诸如 β -环糊精和4-羟基丁烷-1-磺酸(4-HBSA)的杂质。在使用活性碳的第二柱之后,已降低 β -环糊精和4-羟基丁烷-1-磺酸杂质的量。然而,如图6所示,在两个柱之后在产物中存在大量的氯化物。

[0214] 在使用活性碳的纯化过程中,尽管已减少了药物降解剂,但在烷基化环糊精产物

中存在大量的氯化物。烷基化环糊精产物中的这种大量的氯化物可能与活性剂反应并导致活性剂降解。因此,必须降低烷基化环糊精产物中的氯化物水平,特别是当活性剂对氯化物敏感时。

[0215] 确定活性剂是否对氯化物敏感,可由本领域普通技术人员使用已知的技术来确定。

[0216] 如图7所示,在超滤之后,氯化物的残余水平降低至约0。在使用两个活性碳柱进一步纯化之后,氯化物被添加回SBE-CD溶液。

[0217] 在活性碳纯化期间,使水流经活性碳柱,直至在添加SBE-CD溶液之前传导率为恒定水平。下表提供了对活性碳柱所测量的水量和所得传导率水平。如从该表中可看出,甚至在添加SBE-CD溶液之前将70,000升水用于清洗活性碳的批次中,在最终SBE-CD溶液中仍发现氯化物杂质。

[0218]

批号	水 (L)	柱1传导率 (μS)	柱2传导率 (μS)
17CX01F.HQ00075	35,000	17.97	17.7
丢弃	70,000	16.01	17.84
17CX01F.HQ00076	36,800	18.5	36.3

[0219]

17CX01F.HQ00077	5,420	52.0	34.7
17CX01F.HQ00067	7,850	12.74	12.43
17CX01F.HQ00068	7,256	9.72	9.3
17CX01F.HQ00069	12,131	8.86	5.58
17CX01F.HQ00070	4,670	6.44	8.05
17CX01F.HQ00071	6,442	6.4	6.37
17CX01F.HQ00072	7,500	10.98	4.74
17CX01F.HQ00073	7,800	13.03	12.45
17CX01F.HQ00074	2,000	4.57	8.35
17CX01F.HQ00078	20,630	9.68	13.14

[0220] 对用活性碳循环之前和期间的处理的更广泛的检查表明,在SBE-CD溶液通过活性碳床的循环的最初几分钟内出现最大的氯化物添加。如图8所示,在超滤之后两个SBE-CD商业批次的氯化物杂质水平近似为0,并且在用活性碳处理之后的最初5分钟内显著增加,并且该水平在10分钟和20分钟之后下降。

[0221] 如图9所示,在转移至SBE-CD溶液的氯化物的水平与水清洗结束时的传导率水平之间存在直接关联。在图9中,测量第一活性碳柱和第二活性碳柱中的传导率水平。发现传导率水平与最终SBE-CD固体中的残余氯化物水平相关,如通过用于残余氯化物含量的ZIC pHILIC方法所测量的。因此,在清洗过程结束时获得的传导率测量结果与最终SBE-CD产物中的残余氯化物水平相关。

[0222] 可使用本领域技术人员常用的任何方法来测定烷基化环糊精组合物的氯化物水平。在一些实施方案中,使用带电气溶胶检测(CAD)来测量氯化物水平。

[0223] 在一些实施方案中,在烷基化环糊精组合物中以重量比(w/w)测量的氯化物水平

为1%或更低、0.9%或更低、0.8%或更低、0.7%或更低、0.6%或更低、0.5%或更低、0.4%或更低、0.3%或更低、0.2%或更低、0.1%或更低、0.09%或更低、0.08%或更低、0.07%或更低、0.06%或更低、0.05%或更低、0.04%或更低、0.03%或更低、0.02%或更低、或0.01%或更低。在一些实施方案中,烷基化环糊精组合中氯化物水平为1%至0.01%、0.9%至0.01%、0.8%至0.01%、0.7%至0.01%、0.6%至0.01%、0.5%至0.01%、0.4%至0.01%、0.3%至0.01%、0.2%至0.01%、0.1%至0.01%、0.09%至0.01%、0.08%至0.01%、0.07%至0.01%、0.06%至0.01%、0.05%至0.01%、0.04%至0.01%、或0.03%至0.01%。

[0224] 如本文所用,术语“传导率”是指水溶液在特定温度下在两个电极之间传导电流的能力。通过溶液中的离子传输来使电流流通。因此,随着在水溶液中存在的离子的量增加,所述溶液会具有更高的传导率。在一些实施方案中,进行传导率测量的温度可以为4℃至37℃。在一些实施方案中,进行传导率测量的温度可以为15℃至25℃。在一些实施方案中,进行传导率测量的温度为25℃。

[0225] 传导率的测量单位是微西门子/厘米($\mu\text{S}/\text{cm}$)。

[0226] 可使用本领域技术人员常用的任何方法来测定活性碳水清洗洗脱液的传导率。在一些实施方案中,使用传导率计(conductivity meter)来测量传导率。在一些实施方案中,使用离子色谱法来测量传导率。

[0227] 在一些实施方案中,在添加所述部分纯化的烷基化环糊精溶液之前测量所述不含磷酸盐的活性碳的水清洗洗脱液的传导率。在一些实施方案中,在添加所述部分纯化的烷基化环糊精溶液之前,所述活性碳的水清洗洗脱液的传导率为小于35 μS 、小于34 μS 、小于33 μS 、小于32 μS 、小于31 μS 、小于30 μS 、小于29 μS 、小于28 μS 、小于27 μS 、小于26 μS 、小于25 μS 、小于24 μS 、小于23 μS 、小于22 μS 、小于21 μS 、小于20 μS 、小于19 μS 、小于18 μS 、小于17 μS 、小于16 μS 、小于15 μS 、小于14 μS 、小于13 μS 、小于12 μS 、小于11 μS 、小于10 μS 、小于9 μS 、小于8 μS 、小于7 μS 、小于6 μS 、小于5 μS 、小于4 μS 、小于3 μS 、小于2 μS 、或小于1 μS 。在一些实施方案中,在添加所述部分纯化的烷基化环糊精溶液之前,所述活性碳的水清洗洗脱液的传导率为10 μS 至15 μS 、5 μS 至15 μS 、5 μS 至10 μS 、4 μS 至10 μS 、3 μS 至10 μS 、或4 μS 至8 μS 。

[0228] 在一些实施方案中,在添加所述部分纯化的烷基化环糊精溶液之前,将所述活性碳清洗1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15次。在一些实施方案中,在添加所述部分纯化的烷基化环糊精溶液之前,将所述活性碳清洗1次或更多次、2次或更多次、3次或更多次、4次或更多次、5次或更多次、6次或更多次、7次或更多次、8次或更多次、9次或更多次、或10次或更多次。

[0229] 甚至在用水清洗柱中的活性碳时,活性碳也可能未充分地湿润。在清洗操作中,不能控制通过碳床的通道作用。应确信在循环烷基化环糊精溶液之前更彻底地清洗碳,会从烷基化环糊精组合物产物中降低或去除残余氯化物的所有进一步添加。

[0230] 在一些实施方案中,向具有搅拌器和滤网系统(screen system)的专用储槽系统中添加活性碳。装载活性碳,然后用几部分的水以确定的搅拌速率清洗确定的时段。在水清洗之后,从专用储槽中去除水层,并且进行额外的水清洗。在额外的水清洗之后,测定活性碳的传导率,并且当传导率低于预定水平时,将碳悬浮在水中并泵送入碳箱(carbon housings)中。然后,活性碳做好了添加烷基化环糊精溶液的制备。传导率的预定水平可为

例如小于 $35\mu\text{S}$ 、小于 $34\mu\text{S}$ 、小于 $33\mu\text{S}$ 、小于 $32\mu\text{S}$ 、小于 $31\mu\text{S}$ 、小于 $30\mu\text{S}$ 、小于 $29\mu\text{S}$ 、小于 $28\mu\text{S}$ 、小于 $27\mu\text{S}$ 、小于 $26\mu\text{S}$ 、小于 $25\mu\text{S}$ 、小于 $24\mu\text{S}$ 、小于 $23\mu\text{S}$ 、小于 $22\mu\text{S}$ 、小于 $21\mu\text{S}$ 、小于 $20\mu\text{S}$ 、小于 $19\mu\text{S}$ 、小于 $18\mu\text{S}$ 、小于 $17\mu\text{S}$ 、小于 $16\mu\text{S}$ 、小于 $15\mu\text{S}$ 、小于 $14\mu\text{S}$ 、小于 $13\mu\text{S}$ 、小于 $12\mu\text{S}$ 、小于 $11\mu\text{S}$ 、小于 $10\mu\text{S}$ 、小于 $9\mu\text{S}$ 、小于 $8\mu\text{S}$ 、小于 $7\mu\text{S}$ 、小于 $6\mu\text{S}$ 、小于 $5\mu\text{S}$ 、小于 $4\mu\text{S}$ 、小于 $3\mu\text{S}$ 、小于 $2\mu\text{S}$ 、或小于 $1\mu\text{S}$ 。

[0231] 可以转数/分钟 (rpm) 来测量搅拌。在一些实施方案中, 搅拌速率可为例如5rpm至300rpm。例如, 搅拌速率可为5rpm、10rpm、20rpm、30rpm、40rpm、50rpm、60rpm、70rpm、80rpm、90rpm或100rpm。搅拌时间可为1分钟至5天。搅拌时间可为例如5分钟、10分钟、20分钟、30分钟、40分钟、50分钟、60分钟、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、7小时、8小时、9小时、10小时、11小时、12小时、24小时、2天、3天或4天。在一些实施方案中, 搅拌时间为5分钟至1小时、5分钟至2小时、5分钟至3小时、5分钟至4小时、5分钟至5小时、10分钟至1小时、10分钟至2小时、10分钟至3小时、10分钟至4小时、20分钟至1小时、20分钟至2小时、20分钟至3小时、20分钟至4小时、30分钟至1小时、30分钟至2小时、30分钟至3小时、或30分钟至4小时。

[0232] 在一些实施方案中, 在水清洗过程中将储槽系统保持在室温 (25°C) 下。在一些实施方案中, 在水清洗过程中可加热储槽系统。在一些实施方案中, 温度可为例如 30°C 至 100°C 。例如, 冷却温度可为 30°C 、 40°C 、 50°C 、 60°C 、 70°C 、 80°C 、 90°C 或 100°C 。加热时间可为1分钟至5天。加热时间可例如为5分钟至4天、5分钟至60分钟、10分钟至50分钟、20分钟至40分钟、30分钟至60分钟、2小时至24小时、3小时至12小时、4小时至10小时、5小时至9小时、6小时至8小时、2天至4天、或3天至4天。在一些实施方案中, 加热时间为5分钟至1小时、5分钟至2小时、5分钟至3小时、5分钟至4小时、5分钟至5小时、10分钟至1小时、10分钟至2小时、10分钟至3小时、10分钟至4小时、20分钟至1小时、20分钟至2小时、20分钟至3小时、20分钟至4小时、30分钟至1小时、30分钟至2小时、30分钟至3小时、或30分钟至4小时。

[0233] 在一些实施方案中, 在碳箱中清洗活性炭, 直至已达到确定的传导率水平。然后, 活性炭做好了添加烷基化环糊精溶液的准备。

[0234] 在一些实施方案中, 将活性炭清洗至恒定的传导率水平, 然后添加已知量的烷基化环糊精溶液并使其通过活性炭, 所述活性炭在添加另外的烷基化环糊精溶液之前被丢弃。

[0235] 在一些实施方案中, 短语“恒定的传导率”意指在接触活性炭之后水的传导率在两个不同时点处大致相等。因此, 所述活性炭可以被清洗至“恒定的传导率”, 条件是在接触所述活性炭之后所述水的传导率在规定的时间内变化未超过规定的百分数。规定的百分数可为1%至25%的范围, 例如10%, 并且规定的时间量可为10分钟至2小时的范围, 例如1小时。本领域技术人员理解所述规定的百分数和所述规定的时间量可以视情况与这些公开的值不同。在其他实施方案中, 短语“恒定的传导率”可以意指在接触活性炭之前水的传导率与在接触活性炭之后水的传导率大致相等。

[0236] 在一些实施方案中, 活性炭经历包括添加水、将所述活性炭浸泡在所述水中以及排出所述水的第一碳清洗过程。可以顺流方向 (例如从顶部至底部)、或以逆流方向 (例如从底部至顶部) 来装填所述水。在一实施方案中, 使所述活性炭浸泡规定的时间量, 然后排出所述水。例如, 可以将所述活性炭浸泡至少10分钟、20分钟、30分钟、40分钟、50分钟、60分钟、70分钟、80分钟、90分钟、100分钟、110分钟、120分钟、150分钟、180分钟、210分钟、240分

钟、270分钟、300分钟、330分钟、360分钟、390分钟、420分钟、450分钟、480分钟、或更久。在一个实施方案中,使所述活性碳浸泡约30分钟。可以将所述第一碳清洗过程重复任何次数。例如,将所述第一碳清洗过程可以重复1、2、3、4、5或更多次。在一个实施方案中,将所述第一碳清洗过程重复3至4次。

[0237] 在一些实施方案中,所述活性碳可以在所述第一碳清洗过程之后经历第二碳清洗过程。所述第二碳清洗过程可以包括使水流经所述活性碳。在一些实施方案中,使水以与在第一碳清洗过程中装填水相同的方向流经活性碳。在其他实施方案中,使水以与在第一碳清洗过程中装填水不同的方向流经活性碳。例如,在第一碳清洗过程中可以逆流方向装填水,并且在第二碳清洗过程中可以使水以顺流方向流经活性碳。可以使水流经活性碳达规定的时间量。例如,可以使水流经活性碳达至少10分钟、20分钟、30分钟、40分钟、50分钟、60分钟、70分钟、80分钟、90分钟、100分钟、110分钟、120分钟、150分钟、180分钟、210分钟、240分钟、270分钟、300分钟、330分钟、360分钟、390分钟、420分钟、450分钟、480分钟、或更久。例如,可以使水流经活性碳达约1小时、约2小时、约3小时、约4小时或约5小时。可以至少50升/小时、100升/小时、150升/小时、200升/小时、250升/小时、300升/小时、350升/小时、400升/小时、450升/小时、500升/小时或更大的流速使水流经活性碳。例如,可以约100升/小时、约200升/小时、约300升/小时、约400升/小时、约500升/小时、约600升/小时、约700升/小时、约800升/小时、约900升/小时、或约1000升/小时使水流经活性碳。可以将第二碳清洗过程重复任何次数。例如,第二碳清洗过程可以重复1、2、3、4、5或更多次。在一个实施方案中,第二碳清洗过程重复3至4次。

[0238] 在一些实施方案中,在第二碳清洗过程之后测试水的残余传导率。在一实施方案中,如果残余传导率小于或等于期望的量,则视为碳清洗过程完成,但如果残余传导率大于期望的量,则将第一碳清洗过程和第二碳清洗过程中的至少一个过程重复一次或多次。残余传导率的期望的量可以为10 μ S或更低、9 μ S或更低、8 μ S或更低、7 μ S或更低、6 μ S或更低、或者5 μ S或更低。

[0239] 在所述方法完成时获得的烷基化环糊精(离析形式和/或纯化或部分纯化形式)的最终收率会改变。基于环糊精原料,烷基化环糊精的最终收率可为10%至95%、15%至90%、20%至85%、30%至85%、35%至85%、40%至85%、45%至80%、50%至80%、55%至80%、60%至80%、50%至90%、55%至90%、60%至90%、70%至90%、80%至90%、60%至98%、70%至98%、80%至98%、或90%至98%。在一些实施方案中,基于环糊精原料,烷基化环糊精的最终收率为80%或更高、85%或更高、90%或更高或95%或更高。

[0240] 烷基化环糊精组合物的用途

[0241] 在其他用途中,本发明的烷基化环糊精组合物可用于溶解和/或稳定多种不同材料并用于制备用于特定应用的制剂。本发明的烷基化环糊精组合物可提供其他成分在组合物中的增加的溶解度和/或增加的化学、热化学、水解和/或光化学稳定性。例如,烷基化环糊精组合物可用于在水性介质中使活性剂稳定化。烷基化环糊精组合物还可用于增加活性剂在水性介质中的溶解度。

[0242] 本发明的烷基化环糊精组合物可以包含一种或多种活性剂。在本发明的组合物中包含的一种或多种活性剂可具有广泛的水溶解度、生物利用度和亲水性。本发明特别适合的活性剂包括水不溶性、不良水溶性、轻微水溶性、中度水溶性、水溶性、完全水溶性、疏水

性和/或亲水性治疗剂。本领域普通技术人员应理解,在本发明的组合物中存在的一种或多种活性剂在每次出现时独立地选自任何已知的活性剂以及选自本文公开的那些。一种或多种活性剂与烷基化环糊精形成络合物或者与烷基化环糊精形成离子缔合并非是必要的。

[0243] 可以通过使由本文所述的任何方法制备的烷基化环糊精与一种或多种活性剂组合来制备包含烷基化环糊精和一种或多种活性剂的组合物。在一些实施方案中,所述组合包括将所述烷基化环糊精和一种或多种活性剂溶解在相同的溶剂中。在一些实施方案中,所述溶剂为水。一些实施方案还包括干燥所述包含烷基化环糊精和一种或多种活性剂的溶液。可以使用任何合适的手段(包括但不限于冷冻干燥(冻干)、喷射干燥和流化床喷射干燥)来干燥所述溶液。其他实施方案包括将所述烷基化环糊精与所述一种或多种活性剂干式混合。

[0244] 活性剂通常包括对动物和人类产生全身或局部的一种作用或多种效应的生理学或药学活性物质。活性剂还包括农药、除草剂、杀虫剂、抗氧化剂、植物生长促进剂、灭菌剂、催化剂、化学试剂、食品、营养物、化妆品、维生素、无菌抑制剂(sterility inhibitor)、生育促进剂、微生物、调味剂、甜味剂、清洁剂、药学有效的活性剂,及其他用于制药应用、兽医应用、园艺应用、日常应用、食物应用、烹饪应用、农业应用、化妆应用、工业应用、清洁应用、糖果应用和调味应用的此类化合物。活化剂可以其中性、离子、盐、碱性、酸性、天然、合成、非对映异构、同分异构、对映异构纯、外消旋、水合物、螯合物、衍生物、类似物或其他常见形式存在。

[0245] 典型的药学有效活性剂包括营养物和营养剂、血液学药剂、内分泌和代谢药剂、心血管药剂、肾脏和泌尿生殖器药剂、呼吸系统药剂、中枢神经系统药剂、胃肠药剂、抗真菌剂、抗感染药剂、生物学和免疫学药剂、皮肤病学药剂、眼科药剂、抗肿瘤药剂和诊断剂。示例性营养物和营养剂包括如矿物质、微量元素、氨基酸、抗脂肪肝药剂、酶和螯合剂。示例性血液学药剂包括补血剂、抗血小板药剂、抗凝血剂、香豆素和茛满二酮衍生物、凝聚剂、溶解血栓药剂、抗镰形细胞形成药剂、血液流变学药剂、抗血友病药剂、止血剂、血浆扩容剂和氯化血红素。示例性内分泌和代谢药剂包括性激素、子宫活性剂、二磷酸盐、抗糖尿病药剂、升血糖药剂、皮质类固醇、肾上腺皮质类固醇、副甲状腺激素、甲状腺药物、生长激素、脑垂体后叶激素、醋酸奥曲肽、伊米苷酶、鲑鱼降钙素、苯基丁酸钠、无水甜菜碱、半胱胺重酒石氢酸盐、苯甲酸钠和苯基乙酸钠、甲磺酸溴隐亭、卡麦角林、用于痛风的药剂、以及解毒剂。适用于本发明的烷基化环糊精组合物的抗真菌剂包括但不限于泊沙康唑、伏立康唑、克霉唑、酮康唑、奥昔康唑、舍他康唑、tetraconazole、氟康唑、伊曲康唑和咪康唑。适用于本发明的烷基化环糊精组合物的抗精神病药剂包括但不限于氯氮平、丙氯拉嗪、氟哌啶醇、甲硫达嗪、氨砒噻吨、利培酮、盐酸三氟拉嗪、氯丙嗪、阿立哌唑、克塞平、洛沙平、奥氮平、延胡索酸喹硫平、利培酮和齐拉西酮。

[0246] 示例性心血管药剂包括促智药剂、抗心律失常药剂、钙通道封闭剂、血管舒张药、抗肾上腺素能药/阻滞交感神经药、肾素血管紧张素系统拮抗剂、降压药剂组合物、用于嗜铬细胞瘤的药剂、用于高血压急症的药剂、抗高血脂药剂、抗高血脂组合制品、用于休克的血管加压药、除钾树脂、依地酸二钠、心脏停搏液、用于患者动脉导管的药剂、以及硬化剂。示例性肾脏和泌尿生殖器药剂包括间质性膀胱炎药剂、磷酸纤维素钠、抗阳痿药剂、醋羟胺酸(aha)、泌尿生殖器冲洗液、胱氨酸破坏剂(cystine-depleting agent)、尿碱化剂、尿酸

化剂、抗胆碱能药物、尿胆碱能药物、聚合磷酸盐粘合剂、阴道制剂和利尿剂。示例性呼吸系统药剂包括支气管扩张剂、白三烯受体拮抗剂、白三烯形成抑制剂、呼吸系统吸入剂产品、鼻减充血剂、呼吸系统酶、肺表面活性剂、抗组胺药、非麻醉止咳药和祛痰药。示例性中枢神经系统药剂包括CNS刺激剂、麻醉激动剂镇痛药、麻醉激动剂-拮抗剂镇痛药、中枢镇痛药、对乙酰氨基酚、水杨酸盐、非麻醉镇痛药、非类固醇抗炎药剂、用于偏头痛的药剂、止吐剂/抗眩晕药剂、抗焦虑药剂、抗抑郁药、抗神经病药剂、胆碱酯酶抑制剂、非巴比妥酸盐镇静药和催眠药、非处方助眠剂、巴比妥酸盐镇静药和催眠药、一般麻醉剂、可注射局部麻醉剂、抗惊厥药、肌肉松弛剂、抗帕金森药剂、磷酸腺苷、胆碱能肌肉刺激剂、二巯隆、吸烟阻碍剂、利鲁唑、透明质酸衍生物和肉毒杆菌毒素。示例性胃肠药剂包括幽门螺杆菌药剂、组胺H2拮抗剂、质子泵抑制剂、硫糖铝、前列腺素、抗酸药、肠胃抗胆碱能药物/抗痉挛药物、美沙拉嗪、奥沙拉秦钠、巴柳氮二钠、柳氮磺胺吡啶、塞来昔布、英夫利昔单抗、马来酸替加色罗、泻药、止泻药、抗胀气剂、脂肪酶抑制剂、GI刺激剂、消化酶、胃酸化剂、稀胆汁分泌促进剂、胆石增溶药剂、嘴和喉部产品、全身性除臭剂、以及肛门直肠制剂。示例性抗感染药剂包括青霉素、头孢菌素和相关抗生素、碳青霉烯、单酰胺菌素、氯霉素、喹诺酮、氟喹诺酮、四环素、大环内酯类、壮观霉素、链阳性菌素、万古霉素、oxalodinone、林可酰胺类抗生素、口服和肠胃外氨基糖甙类、粘菌素甲磺酸钠、多粘菌素B硫酸盐、杆菌肽素、甲硝唑、磺胺类药、硝基咪唑、乌洛托品、叶酸拮抗剂、抗真菌剂、抗疟疾制剂、抗结合药剂、抗阿米巴药、抗病毒药物、抗逆转录病毒药剂、抗麻风药、抗原虫药、驱肠虫药、以及cdc抗感染药剂。示例性生物学和免疫学药剂包括免疫球蛋白、单克隆抗体制剂、抗蛇毒血清、用于主动免疫的药剂、变态反应原提取物、免疫药剂和抗风湿药剂。示例性皮肤病学药剂包括外用抗组胺制剂、外用抗感染药、抗炎药剂、抗银屑病药剂、抗皮脂溢产品、山金车、收敛剂、清洁剂、辣椒素、破坏性药剂、干燥剂、酶制剂、外用免疫调节剂、角质层分离药剂、肝衍生络合物、外用局部麻醉剂、米诺地尔、依氟鸟氨酸盐酸盐、光化学治疗剂、颜料制剂、外用毒叶藤产品、外用嘧啶拮抗剂、巯氧吡啶锌、类视黄醇、rexinoid、杀疥螨药/灭虱药、伤口愈合剂、软化剂、防护剂、遮光剂、软膏和洗剂基质、摩擦剂和搽剂、敷料和颗粒剂、以及生理灌洗液。示例性眼科药剂包括用于青光眼的药剂、肥大细胞稳定剂、眼科防腐剂、眼科光疗剂、眼部润滑剂、人造泪液、眼科高渗性制剂和接触镜产品。示例性抗肿瘤药剂包括烷化剂、抗代谢物、抗有丝分裂药、表鬼臼毒素、抗生素、激素、酶、放射性药物、铂配位络合物、葱二酮、取代的脲、甲胍衍生物、咪唑并四嗪衍生物、细胞保护剂、DNA局部异构酶抑制剂、生物学应答调节物、类视黄醇、rexinoid、单克隆抗体、蛋白质-酪氨酸激酶抑制剂、卟菲尔钠、米托坦(o,p'-ddd)和三氧化二砷。示例性诊断制剂包括体内诊断辅助物、体内诊断生物制剂和造影剂。

[0247] 示例性活性剂还包括对氯化物水平敏感的化合物。示例性氯化物敏感性活性剂包括蛋白酶体抑制剂，例如硼替佐米、双硫仑、表没食子儿茶素-3-没食子酸酯、salinosporamide A和卡非佐米(carfilzomib)。

[0248] 以上列出的活性剂不应认为是穷举的，而仅是本发明范围所认为的 诸多实施方案的例示。许多其他活性剂可与本发明的制剂一起给药。

[0249] 本发明的制剂可用于递送两种或更多种不同的活性剂。在本发明的制剂中可提供活性剂的特定组合。活性剂的一些组合包括：1) 来自第一治疗类别的第一药物和来自相同的治疗类别的不同的第二药物；2) 来自第一治疗类别的第一药物和来自不同的治疗类别的

不同的第二药物;3) 具有第一类型生物活性的第一药物和具有大致相同的生物活性的不同的第二药物;和4) 具有第一类型生物活性的第一药物和具有不同的第二类型生物活性的不同的第二药物。本文描述了活性剂的示例性组合。

[0250] 包含在本发明的制剂中的活性剂可以其药学可接受的盐的形式存在。如本文所用,“药学可接受的盐”是指所公开的化合物的衍生物,其中通过视需要将活性剂与酸和/或碱反应来形成离子键合对从而对其进行修饰。药学可接受的盐的实例包括由例如无毒性的无机或有机酸形成的化合物的常规的无毒性盐或季铵盐。合适的无毒性盐包括来源于无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、磺酸、氨基磺酸、磷酸、硝酸和本领域普通技术人员已知的其他酸的那些盐;由有机酸如氨基酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、羟基乙酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、扑酸、马来酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、对氨基苯磺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙二磺酸、草酸、羟乙磺酸和本领域普通技术人员已知的其他有机酸制备的盐。适用于本发明的药学可接受的盐可使用包含碱性或酸性基团的活性剂通过常规化学方法来制备。合适的加成盐可参见Remington's Pharmaceutical Sciences (第17版,Mack Publishing Co.,Easton,PA,1985),其相关公开内容全部援引加入本文。

[0251] 本发明还涉及用于使活性剂稳定化的方法,所述方法包括提供包含烷基化环糊精、少于500ppm的磷酸盐和少于0.5%的氯化物的烷基化环糊精组合物,其中所述烷基化环糊精组合物的吸收为小于1A.U.,所述吸收是在1cm程长的比色皿中对含有300mg所述烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液在245nm至270nm波长下通过UV/可见光分光光度法测定的;以及将所述烷基化环糊精组合物与活性剂组合。在一些实施方案中,所述小于1A.U.的吸收归因于药物降解剂。

[0252] 本发明还涉及用于使活性剂稳定化的方法,所述方法包括提供包含烷基化环糊精、少于500ppm的磷酸盐和少于0.5%的氯化物的烷基化环糊精组合物,其中所述烷基化环糊精组合物的吸收为小于1A.U.,所述吸收是在1cm程长的比色皿中对含有300mg所述烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液在245nm至270nm波长下通过UV/可见光分光光度法测定的;以及将所述烷基化环糊精组合物与活性剂组合。在一些实施方案中,所述小于1A.U.的吸收归因于成色剂。

[0253] 可进行使活性剂稳定化的方法,其中包含一种或多种活性剂与烷基化环糊精组合物(包含烷基化环糊精和少于500ppm的磷酸盐)的组合物以干溶液(dry solution)、湿溶液、可吸入组合物、肠胃外组合物、固体溶液、固体混合物、颗粒、凝胶和本领域普通技术人员已知的其他活性剂组合物的形式存在。

[0254] 在一些实施方案中,使活性剂稳定化的方法在包含一种或多种活性剂与烷基化环糊精组合物(包含烷基化环糊精和少于500ppm的磷酸盐)的组合物在80℃的温度下保持120分钟的时段之后,提供2%或更少、1.5%或更少、1%或更少、或0.5%或更少的药物降解剂或成色剂。

[0255] 在一些实施方案中,使活性剂稳定化的方法在包含一种或多种活性剂与烷基化环糊精组合物(包含烷基化环糊精和少于500ppm的磷酸盐)的组合物在80℃的温度下保持120分钟的时段之后,提供2%或更少、1.9%或更少、1.8%或更少、1.7%或更少、1.6%或更少、1.5%或更少、1.4%或更少、1.3%或更少、1.2%或更少、1.1%或更少、1%或更少、0.9%或

更少、0.8%或更少、0.7%或更少、0.6%或更少、0.5%或更少、0.4%或更少、0.3%或更少、0.2%或更少、或0.1%或更少的氯化物。

[0256] 类似地,在一些实施方案中,使活性剂稳定化的方法在包含一种或多种活性剂与烷基化环糊精组合物(包含烷基化环糊精和少于500ppm的磷酸盐)的组合物在80℃的温度下保持120分钟的时段之后,提供98%或更多、98.5%或更多、99%或更多、或99.5%或更多的活性剂的活性剂测定结果。

[0257] 在一些实施方案中,所述稳定方法提供包含烷基化环糊精的烷基化环糊精组合物,所述烷基化环糊精的磷酸盐水平为小于400ppm、小于 300ppm、小于200ppm、小于125ppm、小于100ppm、小于75ppm、或小于50ppm。

[0258] 在一些实施方案中,所述稳定方法提供包含烷基化环糊精的烷基化环糊精组合物,其中所述烷基化环糊精组合物的吸收为0.5A.U.或更低,所述吸收是在1cm程长的比色皿中对含有300mg烷基化环糊精组合物/mL溶液的水溶液在245nm至270nm波长下通过UV/可见光分光光度法测定的。在一些实施方案中,所述0.5A.U.或更低的吸收归因于药物降解剂。

[0259] 通常,烷基化环糊精以足以使活性剂稳定化的量存在。充足的量可为0.1:1至10:1、0.5:1至10:1、0.8:1至10:1、或1:1至5:1的摩尔比(烷基化环糊精:活性剂)。

[0260] 组合物中的环糊精不必与含有该环糊精的制剂中存在的其他物质如活性剂结合。然而,如果环糊精与另一物质结合,则可因包合络合作用、离子对形成、氢键和/或范德华相互作用而形成这样的键。

[0261] 阴离子衍生化环糊精可与酸可电离(acid-ionizable)的物质络合或结合。如本文所用,术语酸可电离的物质用于意指在酸的存在下变得离子化或被离子化的任何化合物。酸可电离的物质包含至少一个在暴露于酸时或在被置于酸性介质中时变得离子化的酸可电离的官能团。示例性酸可电离的官能团包括伯胺、仲胺、叔胺、季铵、芳族胺、不饱和胺、伯硫醇、仲硫醇、巯基、羟基、烯醇和化学领域普通技术人员已知的其他基团。

[0262] 酸可电离的物质通过非共价离子结合发生的结合相对通过包合络合形成发生的结合的程度可使用例如 ^1H -NMR、 ^{13}C -NMR或圆二色性的方法以及通过分析酸可电离的物质和阴离子衍生化环糊精的相溶解度数据来光谱测定。本领域普通技术人员能够使用这些常规方法来估计溶液中发生的各类结合的量,以确定物质之间的结合主要是通过非共价离子结合而发生还是主要通过包合络合物形成而发生。在非共价离子结合比包合络合物形成更占优势的情况下,即使相溶解度数据表明在这种情况下物质之间有显著的结合,但通过NMR或圆二色性所测量的包合络合物形成的量会减少;而且,在那些情况下,由相溶解度数据确定的酸可电离的物质的固有溶解度通常会高于预期水平。

[0263] 如本文所用,术语“非共价离子键”是指阴离子物质与阳离子物质之间形成的键。所述键是非共价的,以使所述两种物质一起形成盐或离子对。阴离子衍生化环糊精提供所述离子对的阴离子物质,而酸可离子化的物质提供所述离子对的阳离子物质。由于阴离子衍生化环糊精是多价的,因此烷基化环糊精能够与一种或多种酸可电离的物质或其他阳离子物质形成离子对。

[0264] 本发明的液体制剂可被转化为供复溶的固体制剂。本发明的可复溶的固体组合物包含活性剂、衍生化环糊精和任选存在的至少一种其他药物赋形剂。可复溶的组合物可用

水性液体复溶以形成被保存的液体制剂。所述组合物可包含固体衍生化环糊精和含有活性剂的固体及任选存在的至少一种固体药物赋形剂的混合物(存在最低限度的包合络合物至不存在包合络合物),以使在复溶之前大部分活性剂未与衍生化环糊精络合。或者,所述组合物可以包含衍生化环糊精和活性剂的固体混合物,其中在复溶之前大部分活性剂与衍生化环糊精络合。可复溶的固体组合物还可包含衍生化环糊精和活性剂,其中基本上所有活性剂或至少大部分活性剂与衍生化环糊精络合。

[0265] 可根据以下方法中的任一种来制备可复溶的固体组合物。首先制备本发明的液体制剂,然后通过冻干(冷冻干燥)、喷雾干燥、喷雾冷冻干燥、抗溶剂(antisolvent)沉淀、无菌喷雾干燥、利用超临界流体或接近超临界流体的各种方法、或本领域普通技术人员已知的其他方法形成固体,从而制备供复溶的固体。

[0266] 本发明的制剂中包含的液体载体可包括水性液体载体(例如水)、含水的醇、水性有机溶剂、非水性液体载体、及其组合。

[0267] 本发明的制剂可包含一种或多种药物赋形剂,例如常规防腐剂、消泡剂、抗氧化剂、缓冲剂、酸化剂、碱化剂、膨胀剂、着色剂、络合促进剂、冷冻保护剂、电解质、葡萄糖、乳化剂、油、增塑剂、增溶剂、稳定剂、张力调节剂、调味剂、甜味剂、吸附剂、抗粘剂、粘合剂、稀释剂、直接压缩赋形剂、崩解剂、助流剂、润滑剂、遮光剂、抛光剂、络合剂、芳香剂、本领域普通技术人员已知的用于制剂中的其他赋形剂、及其组合。

[0268] 如本文所用,术语“吸附剂”意指能够通过物理或化学(化学吸附)方式使其他分子保留在其表面的物质。此类化合物包括(例示且非限制)粉末状炭和活性炭以及本领域普通技术人员已知的其他物质。

[0269] 如本文所用,术语“碱化剂”意指用于为产物稳定性而提供碱性介质的化合物。此类化合物包括(例示且非限制)氨溶液、碳酸铵、二乙醇胺、单乙醇胺、氢氧化钾、硼酸钠、碳酸钠、碳酸氢钠、氢氧化钠、三乙醇胺、二乙醇胺、有机胺碱、碱性氨基酸和三乙醇胺、以及本领域普通技术人员已知的其他物质。

[0270] 如本文所用,术语“酸化剂”意指用于为产物稳定性而提供酸性介质的化合物。此类化合物包括(例示且非限制)乙酸、酸性氨基酸、柠檬酸、富马酸和其他 α -羟酸、盐酸、抗坏血酸、磷酸、硫酸、酒石酸和硝酸、以及本领域普通技术人员已知的其他物质。

[0271] 如本文所用,术语“抗粘剂”意指在制备过程中防止固体剂型制剂成分粘附到压片机的冲孔和冲模的物质。此类化合物包括(例示且非限制)硬脂酸镁、滑石、硬脂酸钙、山嵛酸甘油酯、聚乙二醇、氢化植物油、矿物油、硬脂酸以及本领域普通技术人员已知的其他物质。

[0272] 如本文所用,术语“粘合剂”意指用于导致固体剂型制剂中的粉末颗粒粘结的物质。此类化合物包括(例示且非限制)阿拉伯胶、藻酸、羧甲基纤维素钠、聚(乙烯基吡咯烷酮)、可压缩糖、乙基纤维素、明胶、液体葡萄糖、甲基纤维素、聚维酮和预胶化淀粉、以及本领域普通技术人员已知的其他物质。

[0273] 当需要时,所述剂型中还可包含粘合剂。示例性粘合剂包括阿拉伯胶、黄蓍胶、明胶、淀粉、纤维素物质例如甲基纤维素和羧甲基纤维素钠、藻酸及其盐、聚乙二醇、瓜尔胶、多糖、膨润土、糖、转化糖、泊洛沙姆(PLURONICTM F68、PLURONICTM F127)、胶原、白蛋白、明胶、非水性溶剂中的纤维质物质、它们的组合、以及本领域普通技术人员已知的其他粘合

剂。其他粘合剂包括例如聚丙二醇、聚氧乙烯-聚丙烯共聚物、聚乙烯酯、聚乙烯脱水山梨糖醇酯、聚环氧乙烷、它们的组合、以及本领域的普通技术人员已知的其他物质。

[0274] 如本文所用,常规防腐剂是用于在污染后至少降低生物负荷量增加速度但保持生物负荷量稳定或减少生物负荷量的化合物。此类化合物包括(例示且非限制)苯扎氯铵、苄索氯铵、苯甲酸、苯甲醇、氯化十六烷基吡啶、氯丁醇、苯酚、苯乙醇、硝酸苯汞、醋酸苯汞、硫柳汞、间甲酚、肉豆蔻 γ -皮考啉氯化物、苯甲酸钾、山梨酸钾、苯甲酸钠、丙酸钠、山梨酸、麝香草酚、尼泊金甲酯、尼泊金乙酯、尼泊金丙酯或尼泊金丁酯、以及本领域普通技术人员已知的其他物质。应该理解,一些防腐剂可与烷基化环糊精相互作用,由此降低防腐剂的效力。然而,通过调节防腐剂的选择以及防腐剂和烷基化环糊精的浓度,可发现充分地使烷基化环糊精防腐的制剂。

[0275] 如本文所用,术语“稀释剂”或“填充剂”意指用作填充剂以在液体或固体剂型的制剂中产生期望的体积、流动性质和压缩特性的惰性物质。此类化合物包括(例示且非限制)液体载体(例如水、醇、溶剂等)、磷酸氢钙、高岭土、乳糖、右旋糖、碳酸镁、蔗糖、甘露醇、微晶纤维素、粉状纤维素、沉淀碳酸钙、山梨糖醇和淀粉、以及本领域普通技术人员已知的其他物质。

[0276] 如本文所用,术语“直接压缩赋形剂”意指用于压缩的固体剂型中的化合物。此类化合物包括(例示且非限制)磷酸氢钙及本领域普通技术人员已知的其他物质。

[0277] 如本文所用,术语“抗氧化剂”意指抑制氧化并因此用于防止通过氧化过程导致的制剂的变质的物质。此类化合物包括(例示且非限制)丙酮、偏亚硫酸氢钾、亚硫酸钾、抗坏血酸、抗坏血酸棕榈酸酯、柠檬酸、丁羟茴醚、丁羟甲苯、次磷酸、单硫代甘油、没食子酸丙酯、抗坏血酸钠、柠檬酸钠、硫化钠、亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、甲酞合次硫酸钠、巯基乙酸、EDTA、三胺五乙酸、偏亚硫酸氢钠、以及本领域普通技术人员已知的其他物质。

[0278] 如本文所用,术语“缓冲剂”意指当稀释或添加酸或碱之后用于抵抗pH变化的化合物。此类化合物包括(例示且非限制)乙酸、乙酸钠、己二酸、苯甲酸、苯甲酸钠、硼酸、硼酸钠、柠檬酸、甘氨酸、马来酸、磷酸二氢钠、磷酸氢钠、4-(2-羟基乙基)-1-哌嗪乙磺酸、乳酸、酒石酸、偏磷酸钾、磷酸钾、乙酸氢钠、碳酸氢钠、三(羟甲基)氨基甲烷、酒石酸钠、无水柠檬酸钠和二水合柠檬酸钠,以及本领域普通技术人员已知的其他物质。

[0279] 可向本发明的制剂中加入络合促进剂。当存在此类物质时,可改变环糊精/活性剂之比。络合促进剂是促进活性剂与环糊精的络合的一种或多种化合物。合适的络合促进剂包括一种或多种药学惰性的水溶性聚合物、羧酸、和通常用于经防腐的制剂以促进特定活性剂与环糊精的络合的其他有机化合物。

[0280] 亲水性聚合物可用作络合促进剂、增溶剂和/或水活度减少剂,以改善包含CD系防腐剂的制剂的性能。Loftsson已公开了大量的适于与环糊精(未衍生化或衍生化的)组合使用以增强环糊精的性能和/或性质的聚合物。合适的聚合物公开于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. W0 99/42111; Pharmazie 53:733 (1998); Pharm. Technol. Eur. 9:26 (1997); J. Pharm. Sci. 85:1017 (1996); 第0579435号欧洲专利申请; 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); 第5,472,954和5,324,718号美国专利; 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); 以及 Int.J.Pharm.110:169 (1994) 中,其全部内容整体援引加入本文。

[0281] 其他合适的聚合物是公知的常用于药物制剂领域的赋形剂,并且包括在例如 Remington's Pharmaceutical Sciences,第18版,pp.291-294, A.R.Gennaro (editor), Mack Publishing Co., Easton, PA (1990); A.Martin等人, Physical Pharmacy. Physical Chemical Principles in Pharmaceutical Sciences, 第3版, pp.592-638 (Lea&Febinger, Philadelphia, PA (1983); A.T.Florence et al., Physicochemical Principles of Pharmacy, 第2版, pp.281-334, MacMillan Press, London, UK (1988) 中,其全部内容整体援引加入本文。其他合适的聚合物包括水溶性天然聚合物、水溶性半合成聚合物(例如水溶性纤维素衍生物)和水溶性合成聚合物。天然聚合物包括多糖例如菊糖、果胶、藻胶衍生物(例如藻酸钠)和琼脂、以及多肽如酪蛋白和明胶。半合成聚合物包括纤维素衍生物,例如甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、它们的混合醚如羟丙基甲基纤维素,以及其他混合醚如羟乙基乙基纤维素、羟丙基乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、以及羧甲基纤维素及其盐(尤其是羧甲基纤维素钠)。合成聚合物包括聚氧乙烯衍生物(聚乙二醇)和聚乙烯基衍生物(聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮和聚苯乙烯磺酸酯)和丙烯酸的各种共聚物(例如卡波姆)。满足水溶解度、药学可接受性和药理学钝性的本文未指名的其他天然、半合成和合成聚合物同样包括在本发明的范围内。

[0282] 如本文所用,芳香剂是产生可检测的香气、气味或香味的相对挥发性的一种物质或多种物质的组合。示例性芳香剂包括被美国食品和药品管理局(U.S.Food and Drug Administration)公认为安全的那些。

[0283] 如本文所用,术语“助流剂”意指用于固体剂型制剂中以促进固体物质的流动性的物质。此类化合物包括(例示且非限制)胶体二氧化硅、玉米淀粉、滑石、硅酸钙、硅酸镁、胶体硅、磷酸钙、硅水凝胶以及本领域普通技术人员已知的其他物质。

[0284] 如本文所用,术语“润滑剂”意指用于固体剂型制剂中以降低压缩过程中的摩擦力的物质。此类化合物包括(例示且非限制)硬脂酸钙、硬脂酸镁、聚乙二醇、滑石、矿物油、硬脂酸和硬脂酸锌、以及本领域普通技术人员已知的其他物质。

[0285] 如本文所用,术语“遮光剂”意指用于使包衣不透明的化合物。遮光剂可单独使用或与着色剂组合使用。此类化合物包括(例示且非限制)二氧化钛、滑石以及本领域普通技术人员已知的其他物质。

[0286] 如本文所用,术语“抛光剂”意指用于赋予固体剂型有吸引力的光泽的化合物。此类化合物包括(例示且非限制)巴西棕榈蜡、白蜡以及本领域普通技术人员已知的其他物质。

[0287] 如本文所用,术语“崩解剂”意指用于固体剂型中以促进固体物质分裂成更容易被分散或溶解的更小的颗粒的化合物。示例性崩解剂包括(例示且非限制)淀粉例如玉米淀粉、马铃薯淀粉、它们的预胶化淀粉和改性淀粉;甜味剂;粘土;膨润土;微晶纤维素(例如 AVICEL[®]);羧甲基纤维素钙;交联羧甲基纤维素钠;藻酸;藻酸钠;纤维素波拉克林钾(例如 AMBERLITE[®]);藻酸盐、淀粉羟乙酸钠、树胶、琼脂、瓜尔胶、槐豆、梧桐胶、果胶、黄蓍胶、交聚维酮、以及本领域普通技术人员已知的其他物质。

[0288] 如本文所用,术语“稳定剂”意指用于使治疗剂对于会降低其治疗活性的物理过程、化学过程或生物化学过程稳定的化合物。合适的稳定剂包括(例示且非限制)白蛋白、唾液酸、肌酸酐、甘氨酸及其他氨基酸、烟酰胺、乙酰色氨酸钠(sodium acetyltryptophonate)、氧化锌、蔗糖、葡萄糖、乳糖、山梨糖醇、甘露糖醇、甘油、聚乙二醇、辛酸钠和糖精钠、以及本领域普通技术人员已知的其他物质。

[0289] 如本文所用,术语“张力调节剂”意指用于调节液体制剂的张力的一种或多种化合物。合适的张力调节剂包括甘油、乳糖、甘露糖醇、右旋糖、氯化钠、硫酸钠、山梨糖醇、海藻糖、以及本领域普通技术人员已知的其它物质。在一些实施方案中,所述液体制剂的张力接近血液或血浆的张力。

[0290] 如本文所用,术语“消泡剂”意指防止液体制剂表面上形成的泡沫或减少所述泡沫的量的一种或多种化合物。合适的消泡剂包括二甲聚硅氧烷、二甲基硅油、辛苯聚醇和本领域普通技术人员已知的其他物质。

[0291] 本文中使用的术语“膨胀剂”意指用于在冻干期间增加固体产物的体积和/或有助于控制制剂的性质的化合物。此类化合物包括(例示且非限制)葡聚糖、海藻糖、蔗糖、聚乙炔基吡咯烷酮、乳糖、肌醇、山梨糖醇、二甲基亚砷、甘油、白蛋白、乳糖醛酸钙、以及本领域普通技术人员已知的其他化合物。

[0292] 如本文所用,术语“冷冻保护剂”意指用于保护活性治疗剂免受冻干过程中的物理或化学降解作用的化合物。此类化合物包括(例示且非限制)二甲基亚砷、甘油、海藻糖、丙二醇、聚乙二醇、以及本领域普通技术人员已知的其他化合物。

[0293] 如本文所用,术语“乳化剂(emulsifier)”或“乳化剂(emulsifying agent)”意指为了稳定外相内的内相液滴的目的而向乳液的一个或多个相组分中添加的化合物。此类化合物包括(例示而非限制)卵磷脂、聚氧乙烯-聚氧丙烯醚、聚氧乙烯-脱水山梨糖醇单月桂酸酯、聚山梨酯、脱水山梨糖醇酯、硬脂醇、泰洛沙泊、黄蓍胶、黄原胶、阿拉伯胶、琼脂、藻酸、藻酸钠、膨润土、卡波姆、羧甲基纤维素钠、胆固醇、明胶、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、辛苯聚醇、油醇、聚乙烯醇、聚维酮、丙二醇单硬脂酸酯、月桂基硫酸酯钠、以及本领域普通技术人员已知的其他化合物。

[0294] 可向本发明的组合物中添加增溶剂。增溶剂是增强活性剂在液体制剂中的溶解度

的一种或多种化合物。当存在这样的试剂时,可改变环糊精/活性剂之比。合适的增溶剂包括一种或多种有机溶剂、清洗剂、皂、表面活性剂、以及通常用于肠胃外制剂以增强特定药剂的溶解度的其他有机化合物。

[0295] 合适的有机溶剂包括例如乙醇、甘油、聚乙二醇、丙二醇、泊洛沙姆(poloxamer)、以及本领域普通技术人员已知的其他物质。

[0296] 包含本发明的烷基化环糊精组合物的制剂可包含油(例如,非挥发油、花生油、芝麻油、棉籽油、玉米油、橄榄油等)、脂肪酸(例如,油酸、硬脂酸、异硬脂酸等)、脂肪酸酯(例如,油酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯等)、脂肪酸甘油酯、乙酰化脂肪酸甘油酯、及其组合。包含本发明的烷基化环糊精组合物的制剂还可包含醇(例如,乙醇、异丙醇、十六烷醇、甘油、丙二醇等)、甘油缩酮(例如,2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-甲醇等)、醚(例如,聚(乙二醇)450等)、石油烃(例如,矿物油、矿脂等)、水、表面活性剂、助悬剂、乳化剂、及其组合。

[0297] 应当理解,用于药物制剂领域的化合物通常发挥多种功能或目的。因此,如果本文提及的化合物仅提到过一次或在本文中用于定义多于一个术语,则其目的或功能不应解释为仅限于所提及的目的或功能。

[0298] 包含本发明的烷基化环糊精组合物的制剂还可包含一种或多种生物盐、氯化钠、氯化钾或一种或多种其他电解质。

[0299] 由于一些活性剂受到氧化降解作用,因此本发明的液体制剂可基本上不含氧。例如,通过用惰性气体(例如,氮气、氩气、二氧化碳等)吹扫含有液体制剂的容器的顶部空间、或通过将惰性气体鼓泡通过液体制剂,可使所述顶部空间不含氧气、基本上不含氧气、或氧气减少。为了长期储存,可将包含易受氧化降解影响的活性剂的液体制剂储存在不含氧气或氧气减少的环境中。从制剂中除去氧气会提高制剂抵抗好氧微生物的保存;而向制剂中加入氧气会提高抵抗厌氧微生物的保存。

[0300] 短语“药学可接受的”在本文中用于表示在合理的医学判断的范围内适用于与人类和动物的组织接触而没有过度的毒性、刺激、过敏反应或与合理的受益/风险比相当的其他问题或并发症的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0301] 如本文所用,术语“患者”或“个体”用于表示温血动物如哺乳动物,例如猫、狗、小鼠、豚鼠、马、牛、绵羊、非人类和人类。

[0302] 本发明的制剂会包含有效量的活性剂。术语“有效量”表示足以引发需要或期望的反应的活性剂的量或数量,或者换言之,当给药至个体时足以引发可感知的生物反应的量。

[0303] 本发明的组合物可存在于以下剂型的制剂中,例如可复溶固体、片剂、胶囊剂、丸剂、锭剂、贴剂、渗透装置、棒剂(stick)、栓剂、植入物、口胶剂(gum)、泡腾组合物、注射液、眼或鼻溶液剂、或可吸入的粉末或溶液剂。

[0304] 本发明还提供制备包含一种或多种活性剂和烷基化环糊精组合物的液体制剂的方法,其中所述烷基化环糊精组合物包含烷基化环糊精和少于500ppm的磷酸盐。第一种方法包括:形成包含烷基化环糊精组合物的第一水溶液;形成包含一种或多种活性剂的第二溶液或悬浮液;以及将所述第一溶液和第二溶液混合以形成液体制剂。类似的第二种方法包括直接向第一溶液中加入一种或多种活性剂而不形成第二溶液。第三种方法包括直接向含有一种或多种活性剂的溶液/悬浮液中加入烷基化环糊精组合物。第四种方法包括向粉末状或微粒状的烷基化环糊精组合物中加入包含一种或多种活性剂的溶液。第五种方法包

括直接向粉末状或微粒状的烷基化环糊精组合中加入一种或多种活性剂,并向第二溶液中加入所得的混合物。第六种方法包括通过以上任一方法产生液体制剂,然后通过冻干、喷雾干燥、无菌喷雾干燥、喷雾冷冻干燥、抗溶剂沉淀、利用超临界流体或接近超临界流体的方法、或本领域普通技术人员已知的其他方法来离析固体物质以制备供复溶的粉末。

[0305] 制备液体制剂的方法的具体实施方案包括这样的实施方案:1) 其中所述方法还包括使用孔径为0.1 μm 或更大的过滤介质无菌过滤所述制剂;2) 其中通过辐照或高压灭菌将所述液体制剂灭菌;3) 其中所述方法还包括从所述溶液中离析固体;4) 其中将所述溶液用氮气或氩气或其他惰性药学可接受的气体吹扫,以使大部分溶解于所述溶液中和/或与所述溶液表面接触的氧气被去除。

[0306] 本发明还提供包含一种或多种活性剂、烷基化环糊精组合物和任选存在的至少一种其他药物赋形剂的可复溶的固体药物组合物。当将该组合物用水性液体复溶以形成经防腐的液体制剂时,其可通过注射、通过输注、局部地、通过吸入或通过口服向个体给药。

[0307] 可复溶的固体药物组合物的一些实施方案包括这样的实施方案:1) 其中所述药物组合物包含烷基化环糊精组合与含有一种或多种活性剂和任选存在的至少一种固体药物赋形剂的固体的混合物,以使在复溶之,大部分所述活性剂未与烷基化环糊精络合;和/或2) 其中所述组合物包含烷基化环糊精组合与一种或多种活性剂的固体混合物,其中在复溶之前所述大部分所述一种或多种活性剂与烷基化环糊精络合。

[0308] 本发明的组合物可用于药物剂型、药物组合物或其他此类物质组合。这些烷基化环糊精组合物还可用作(但不限于)分析试剂、食品和化妆品辅剂和/或添加剂,以及用作环境净化剂。

[0309] 鉴于上述描述和以下实施例,本领域普通技术人员能够在不过度实验的情况下实践所请求保护的发明。参考以下详述用于制备本发明的分子、组合物和制剂的某些操作的以下实施例会更好理解前述内容。对这些实施例的所有参考均用于例示目的。以下实施例不应解释为穷举的,而仅例示本发明的许多实施方案中的一些。

实施例

[0310] 实施例1

[0311] 测定活性剂溶解度

[0312] 如下测定了多种磺烷基醚环糊精组合物对药物活性剂的增溶作用的比较评价。用纯净水配制每一所选的环糊精的0.04M原液。通过目测检查或使用仪器测定溶液的澄清度。通过肉眼目测检查,澄清溶液是至少透明的。一式两份地测试的每一药物活性剂与2mL或4mL SAE-CD水溶液的组合。

[0313] 称重药物活性剂使其量超过其预期的溶解度,并且放置在TEFLON[®]-内衬的螺帽盖的小瓶中。活性剂以至少3mg/mL的量存在。然后,用适量的环糊精溶液(2mL或4mL)填充每一小瓶。将小瓶涡旋并进行超声处理以辅助流体湿润固体。然后,将小瓶放置在实验室震摇器(lab quake)或辊轴混合器上以用于平衡。定期目测检查小瓶,以确保固体是充分湿润的并且与流体接触。然后定期采样小瓶内的流体以测定溶液中存在的药物活性剂的浓度。通常以24小时的间隔来测量样品。

[0314] 对小瓶采样以测定活性剂溶解度,这是通过从小瓶倾析1mL溶液并随后任选地离

心来进行的。然后使用0.22 μ m注射器式过滤器来过滤除去的上清液,并且用流动相稀释至标准曲线内的适当浓度。然后通过HPLC分析样品以测定溶解的药物衍生物的浓度。

[0315] 实施例2

[0316] 测定含水量

[0317] 以下操作用于评价烷基化环糊精的含水量。使用Brinkman Karl-Fischer库仑计(Brinkman Instruments Co.,IL),以每份250mg一式两份地进行测定。向Karl-Fischer库仑计添加已知重量的固体环糊精,并且测量样品中水的总量。将存在的水的总量转换成固体百分比,由此得到样品的含水量百分比。

[0318] 实施例3

[0319] 毛细管电泳分析

[0320] 以下操作用于通过毛细管电泳分析SAE-CD衍生物组合物。与UV吸光度检测器耦合的Beckman P/ACE 2210毛细管电泳系统(Beckman Instruments, Inc., Fullerton, CA)用于分析SBE- β -CD和SBE- γ -CD衍生物的溶液。使用熔融二氧化硅毛细管(具有50 μ m内直径,57cm总长度和50cm有效长度)且经pH调节的电泳缓冲液为30mM苯甲酸和100mMTRIS(三羟甲基-氨基甲醇),在25 $^{\circ}$ C下进行分离。

[0321] 在每次注射之前以下列清洗顺序来处理毛细管:水、0.01N NaOH和电泳缓冲液。检测器设定在214nm。电压为30kV。通过压力注射来引入样品:0.5psi下20秒。

[0322] 实施例4

[0323] 可以根据实施例5或本文引用的任何文献方法来制备具有单峰分布曲线的 α -CD衍生物组合物,但使用 α -CD替代 β -CD或 γ -CD。使用以下操作制备示例性SBE- α -CD,其中用SBE衍生碱性水介质中的 α -环糊精以形成SBE- α -CD。将 α -CD溶解在NaOH水溶液中,加热至70 $^{\circ}$ C,并且搅拌,直至完全溶解。一旦溶解完成,反应温度升高至70 $^{\circ}$ C至75 $^{\circ}$ C。然后,在至少30分钟的时段内添加1,4-丁烷磺内酯。在最初4小时内监测pH,并且使反应在70 $^{\circ}$ C持续至少另外16小时。将反应混合物冷却并用水(约为总反应体积的三分之一)稀释。将溶液进一步用碳(0.07克碳/克环糊精)处理,用HCl中和至pH 6-6.5,并通过0.45 μ m过滤器过滤。使用650MWC0膜通过超滤来纯化溶液。通过毛细管电泳和同渗容摩来测定超滤端点,在毛细管电泳中滤液不呈现或基本不存在4-羟基丁烷-1-磺酸和/或双(4-磺丁基)醚二钠,在同渗容摩中渗透样品基本不存在或不存在的离子。使溶液通过0.22 μ m过滤器过滤并中和(pH 6-6.5)。将所得溶液通过在50 $^{\circ}$ C至60 $^{\circ}$ C和小于30mmHg真空下旋转蒸发而浓缩成约50%的溶液。将溶液冷冻干燥以产生SBE- α -CD白色固体。

[0324] 实施例5

[0325] SBE_{6.6}- β -CD合成

[0326] 根据以下操作来合成SBE_{6.6}- β -CD组合物,其中用SBE前体衍生碱性水介质中的 β -环糊精以形成SBE_{6.6}- β -CD。对于12.5%w/w溶液,通过向433kg水装载61.8kg氢氧化钠来制备氢氧化钠水溶液。将反应器内含物加热至40 $^{\circ}$ C至50 $^{\circ}$ C,然后开始添加270kg β -CD,历时30-60分钟。将反应温度调节至65 $^{\circ}$ C至95 $^{\circ}$ C,然后添加259kg 1,4-丁烷磺内酯,历时30至60分钟。在接下来的6个小时内,使用氢氧化钠水溶液将溶液的pH保持高于9。在反应之后,向反应装载额外的13.5kg氢氧化钠(以20%溶液形式)。将内含物保持在70 $^{\circ}$ C至80 $^{\circ}$ C,直至1,4-丁烷磺内酯的残余水平足够低。将内含物冷却至小于30 $^{\circ}$ C,并用盐酸水溶液将反应溶液

调节至6.5–7.5。该过程产生350–450kg的SAE-CD。

[0327] 实施例6

[0328] SBE_{6.6}-β-CD渗滤和超滤

[0329] 通过以下操作来纯化实施例5的SBE_{6.6}-β-CD。用800kg水稀释反应溶液。将溶液转移并进一步用500kg水稀释。使用Millipore Helicon自动超滤系统,使用具有至少750ft²的膜面积的1000MWC0螺旋缠绕再生纤维素膜,并保持恒定溶液体积(±1%),从而启动渗滤,直至返回物(returnate)样品含有25ppm或更少的氯化钠。通过超滤浓缩溶液,直至实现合适的溶液质量。

[0330] 实施例7

[0331] 本发明的SBE_{6.6}-β-CD碳处理

[0332] 在实施例6的渗滤和超滤之后,通过以下操作来碳纯化 SBE_{6.6}-β-CD。用32kg (β-环糊精起始量的约11–12%wt. (11.8–12%wt.)) SHIRASAGI® DC32颗粒状活性碳来装载柱,并且用水彻底清洗,直至清洗样品具有恒定的传导率。SBE_{6.6}-β-CD与活性碳之比可为约8.4:1至8.5:1 (约8.44:1)。清洗后,使反应溶液传送(再循环)通过该碳,持续至少2小时,从而完成第一处理周期。

[0333] 用32kg (β-环糊精起始量的约11–12%wt.) SHIRASAGI® DC32颗粒状活性碳来装载第二柱,并且用水彻底清洗,直至清洗样品具有恒定的传导率。清洗后,使反应溶液传送通过该碳,持续至少2小时,从而完成第二处理周期。

[0334] 实施例8

[0335] SBE_{6.6}-β-CD浓缩和离析

[0336] 使用以下操作来浓缩和离析实施例7中制备的经碳处理的SBE_{6.6}-β-CD溶液:使SBE_{6.6}-β-CD溶液通过0.65μm和0.22μm过滤器过滤,然后在–0.6巴至–0.7巴的减压及65℃至72℃的温度下,在70rpm至100rpm的搅拌下进行浓缩,直至实现溶液的SBE_{6.6}-β-CD浓度为50%w/w。将浓缩溶液冷却至低于60℃,然后通过0.65μm和0.22μm过滤器过滤。然后,使用170℃入口温度、20巴初始压力的流化喷雾干燥器(“FSD”)系统和设定值分别为125℃、105℃和100℃的室1–3,将经过滤的溶液喷雾干燥。

[0337] 实施例9

[0338] 在D₂O中于Bruker AVANCE® 400或500仪器上通过¹H-NMR、¹³C-NMR、COSY-NMR和HMQC测定环糊精取代模式

[0339] 根据W0 2005/042584的实施例6的方法进行取代模式的测定,其相关公开内容援引加入本文。

[0340] 实施例10

[0341] SBE_{6.6}-β-CD比较碳处理

[0342] 通过以下操作来碳纯化示例性SBE_{6.6}-β-CD:用32kg (实施例5的β-环糊精起始量的约11–12%wt. (11.8–12%wt.)) SHIRASAGI® DC32颗粒状活性碳来装载柱,并且用水彻底清洗,直至清洗样品具有恒定的传导率。清洗后,使反应溶液传送通过该碳,持续至少2小时。

[0343] 实施例11

[0344] SBE_{6.6}-β-CD杂质分析I

[0345] 通过实施例8所述的方法来浓缩和离析分别根据实施例10和7用活性炭处理一次或两次的SBE_{6.6}-β-CD样品,然后通过UV/可见光分光光度法来分析。通过将适量的SBE_{6.6}-β-CD溶解在水中(例如,经含水量修正的0.1g至6g SBE_{6.6}-β-CD溶解在10mL水中)来提供包含1%至60%w/w衍生化环糊精的溶液,从而进行分析。

[0346] 在Perkin Elmer Lambda 35UV/可见光分光光度计上分析经碳处理的环糊精溶液,以240nm/min的速度从190nm扫描至400nm,并且狭缝宽度为1.0nm。在分析之前,使样品对水变成空白。分别在图1和图2中以图表形式提供了在一次和两次活性炭处理之后不同浓度的SBE_{6.6}-β-CD溶液的UV/可见光吸收谱,所述图1和图2提供了通过UV法分析的在一次或两次碳处理之后的SBE_{6.6}-β-CD批次的图示。参考图1,该数据表明当仅用活性炭对SBE_{6.6}-β-CD溶液处理一次时,存在更高浓度的在光谱的UV/可见光区域中具有吸收的杂质。参考图2,该数据表明第二碳处理使UV/可见光吸收杂质的水平降低至少5倍以上。

[0347] 实施例12

[0348] SBE_{6.6}-β-CD杂质分析II

[0349] 使用以下操作通过UV/可见光分光光度法来分析示例性SBE_{6.6}-β-CD样品:通过将经含水量修正的54.1克SBE_{6.6}-β-CD溶解在12.5克氢氧化钠于100mL水中的苛性溶液中,从而制备50%w/wSBE_{6.6}-β-CD溶液。在Perkin Elmer Lambda 35UV/可见光分光光度计上分析初始溶液,以240nm/min的速度从190nm扫描至400nm,并且狭缝宽度为1.0nm。在分析之前,使样品对水变成空的。将溶液放置在60℃炉中,至多168小时。在24小时、72小时、96小时和168小时分析溶液样品。

[0350] 图3提供了来自对SBE_{6.6}-β-CD组合物的热和苛性应激的结果的图示。参考图3,该数据表明在24小时内,已经在245nm至270nm下形成显著的吸收,并且该吸收随着热和苛性暴露的持续时间而增加。直至168小时(7天),245nm至270nm波长下的吸收最大值已经增加至与约230nm处具有最大值的吸收相同的量级。还要注意,320nm至350nm波长下的吸收也随着暴露时间而增加。该数据表明在245nm至270nm波长下具有吸收的药物降解杂质以及在320nm至350nm波长下具有吸收的成色剂在暴露于热和/或苛性条件下随着时间而浓度增加。

[0351] 实施例13

[0352] 测量成色剂

[0353] 将经历活性炭单次处理或两次处理(分别根据实施例10和7)的SBE_{6.6}-β-CD组合物与三唑抗真菌API(泊沙康唑,其以口服水性悬浮液形式购自Schering-Plough, NOXAFIL[®])一起配制。如下提供配制操作。

[0354] 使用批号17CX01.HQ00044、17CX01.HQ00037、17CX01.HQ00035、17CX01.HQ00033和17CX01.HQ00029的SBE_{6.6}-β-CD来制备三唑抗真菌API(5mg/mL)和SBE_{6.6}-β-CD组合物(100mM, pH 3)的水溶液样品。通过0.22μm PVDF过滤器过滤所有溶液样品,并且分在小瓶中。使用PERKIN ELMER Lambda 35UV/可见光分光光度计(以240nm/min的速度从190nm扫描至400nm,并且狭缝宽度为1.0nm)上的1cm Hunter吸收池来测量一部分初始溶液的UV/可见光吸收,并且使用Hunter Labs通用软件(4.10版本)在Hunter Labs ULTRASCAN[®] 比色计上进行分析。在测量之前,使样品对水变成空白。然后,将剩余部分的样品放入60℃炉中,持

续7天,然后使用相同操作来分析颜色变化。在下表中示出数据。

[0355] SBE_{6.6}-β-CD初始溶液:UV/可见光分析

[0356]	30% SBE _{6.6} -β-CD 溶液批号	碳处理条件	UV 分析 (λ=245-270 nm 下的最大吸收)
	17CX01.HQ00044	2 次颗粒状碳处理 (SHIRASAGI® DC-32)	0.05
	17CX01.HQ00037	2 次颗粒状碳处理 (SHIRASAGI® DC-32)	0.11
	17CX01.HQ00035	2 次颗粒状碳处理 (SHIRASAGI® DC-32)	0.16
	17CX01.HQ00033	1 次颗粒状碳处理 (SHIRASAGI® DC-32)	0.25
	17CX01.HQ00029	1 次颗粒状碳处理 (SHIRASAGI® DC-32)	0.32

[0357] SBE_{6.6}-β-CD溶液颜色分析

[0358]	SBE _{6.6} -β-CD (100 mM)	碳处理条件	t=0 (DE)	t=7 天, 60 °C 下(DE)
	17CX01.HQ00044	2 次颗粒状碳处理 (SHIRASAGI® DC-32)	0.08	0.01
	17CX01.HQ00037	2 次颗粒状碳处理 (SHIRASAGI® DC-32)	0.12	0.15
	17CX01.HQ00035	2 次颗粒状碳处理 (SHIRASAGI® DC-32)	0.09	0.18
	17CX01.HQ00033	1 次颗粒状碳处理 (SHIRASAGI® DC-32)	0.2	0.41
	17CX01.HQ00029	1 次颗粒状碳处理 (SHIRASAGI® DC-32)	0.12	0.38

[0359] L=亮度;对于完美的白色为100,且对于黑色为0;

[0360] a=在为正时测量到红色,在为0时测量到灰色,而在为负时测量到绿色;

[0361] b=在为正时测量到黄色,在为0时测量到灰色,而在为负时测量到蓝色;

[0362] DE=与标准的总差异 $\sqrt{(\Delta L^2 + \Delta a^2 + \Delta b^2)}$

[0363] 三唑API/SBE_{6.6}-β-CD溶液颜色分析

制剂	UV/可见光分析(DE)	
	t=0 (DE)	t=7 天, 60 °C 下(DE)
[0364]	17CX01.HQ00044	0.46
	17CX01.HQ00037	0.2
	17CX01.HQ00035	0.24
	17CX01.HQ00033	0.45
	17CX01.HQ00029	0.36
		4.37
		3.76
		4.43
		5
		6.26

[0365] L=亮度;对于完美的白色为100,且对于黑色为0。

[0366] a=在为正时测量到红色,在为0时测量到灰色,而在为负时测量到绿色;

[0367] b=在为正时测量到黄色,在为0时测量到灰色,而在为负时测量到蓝色;

[0368] DE=与标准的总差异 $\sqrt{(\Delta L^2 + \Delta a^2 + \Delta b^2)}$ 。

[0369] UV分析证实,用活性碳对环糊精组合物处理两次时,存在于初始SBE_{6.6}-β-CD组合物中的UV活性杂质更低得多。SBE_{6.6}-β-CD组合物的Hunter颜色分析表明,使用两次活性碳处理而处理的那些SBE_{6.6}-β-CD批次的DE值更低。因此,用活性碳处理两次的SBE_{6.6}-β-CD组合物中更低的杂质水平导致形成的成色剂减少。

[0370] 实施例14

[0371] SBE_{6.6}-β-CD DS依次进行热处理和碳处理

[0372] 如下研究加热本发明的衍生化环糊精组合物的作用。将根据实施例5制备的SBE_{6.6}-β-CD组合物溶解在水溶液中,并且使用UV/可见光分光光度法进行分析。具体地,通过将70克SBE_{6.6}-β-CD批次17CX01.HQ00044(经含水量修正)溶解在230mL水中,从而制备30%w/wβ-环糊精溶液。在Perkin Elmer Lambda 35UV/可见光分光光度计上分析初始溶液,以240nm/min的速度从190nm扫描至400nm,并且狭缝宽度为1.0nm。在分析之前,使样品对水变成空白。在搅拌下将溶液加热至70℃,持续48小时。将溶液冷却至环境温度,并分开。向每一分开的溶液添加经预先清洗的SHIRASAGI®DC32颗粒状活性碳。将SBE_{6.6}-β-CD溶液搅拌3小时,然后使用0.22μm PVDF过滤器过滤活性碳。使用Perkin Elmer Lambda 35UV/可见光分光光度计分析溶液,以240nm/min的速度从190nm扫描至400nm,并且狭缝宽度为1.0nm。在分析之前,使样品对水变成空白。

[0373] 图4以图表形式描述了数据。参考图4,提供了在热处理之前(++++),在热处理48小时之后即刻(■ ■ ■ ■)以及暴露于装载量为0.24%w/w(● ● ● ● ● ● ● ●)、10%w/w(————)、25%w/w(◆ ◆ ◆ ◆)和50%w/w(□ □ □ □)(根据SBE_{6.6}-β-CD浓度)的活性碳之后,溶液的UV/可见光吸收。该数据表明,将SBE_{6.6}-β-CD溶液暴露于热48小时,导致245nm至270nm波长下的吸收最大值的显著增加(约95%)。然而,用活性碳处理降低了该波长范围的吸收。因此,在245nm至270nm波长下具有吸收的药物降解杂质随着加热而增加,但可以通过碳处理来去除。

[0374] 实施例15

[0375] SBE_{6.6}-β-CD DS和API稳定性

[0376] 通过UV/可见光分光光度法和HPLC分析来检查用单次或两次碳处理来处理的含有抗精神病药物API (阿立哌唑) 的不同批次的SBE_{6.6}-β-CD的比较评价。下文提供了用于评价SBE_{6.6}-β-CD/API制剂稳定性的一般操作。

[0377] 制备包含API (阿立哌唑) 浓度为7.5mg/mL且SBE_{6.6}-β-CD浓度为150mg/mL的API样品的水溶液。向水添加酒石酸,直至溶解,然后向酒石酸溶液添加SBE_{6.6}-β-CD。然后,向该溶液添加API,并且在约10分钟的添加内溶解。将混合物搅拌1小时,加热处理,然后通过无菌过滤器过滤。使用以下批次的SBE_{6.6}-β-CD进行该过程,其中的一些经历使用活性炭的单次处理,而其他经历使用活性炭的两次处理(SBE_{6.6}-β-CD批号17CX01.HQ00021、17CX01.HQ00025、17CX01.HQ00029、17CX01.HQ00035、17CX01.HQ00036、17CX01.HQ00037、17CX01.HQ00038、17CX01.HQ00039、17CX01.HQ00040、17CX01.HQ00041、17CX01.HQ00042、17CX01.HQ00043和 17CX01.HQ00044)。将溶液样品放置在50℃的稳定室中,至多9周。在4周时移除样品,在9周时再次移除样品,并且进行HPLC分析以测定API降解的程度。

[0378] 使用以下操作,通过UV/可见光分光光度法来分析水溶液样品。通过将上述SBE_{6.6}-β-CD批次(经含水量修正)溶解在水中来制备30%w/wβ-环糊精溶液。使用Perkin Elmer Lambda 35UV/可见光分光光度计,在1cm吸收池中分析溶液,以240nm/min的速度从190nm扫描至400nm,并且狭缝宽度为1.0nm。在分析之前,使样品对水变成空白。下表包括来自该研究的数据。

[0379] SBE_{6.6}-β-CD批次概述和UV含量

[0380]

30% SBE _{6.6} -β-CD 溶液批次	碳处理次数	SAE-CD UV 分析 (λ=245-270 nm 下的最大吸收)
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

[0381] SAE-CD&API杂质分析

	SBE _{6.6} -β-CD (150 mg/mL) API (7.5 mg/mL)	API 測定				
		t=0	t=4 周 50 °C 下	Δ 測定 (t=0→t=4 周)	t=9 周 50 °C 下	Δ 測定 (t=0→t=9 周)
[0382]	17CX01.HQ00021	0.05	0.90	0.85	1.24	1.19
	17CX01.HQ00025	0.00	1.08	1.08	1.42	1.42
	17CX01.HQ00029	0.23	1.04	0.81	1.52	1.29
	17CX01.HQ00035	0.08	0.63	0.55	0.96	0.88
	17CX01.HQ00036	0.08	0.58	0.50	0.87	0.79
	17CX01.HQ00037	0.08	0.65	0.57	0.85	0.77
	17CX01.HQ00038	0.07	0.52	0.45	0.78	0.71
	17CX01.HQ00039	0.07	0.55	0.48	0.86	0.79
	17CX01.HQ00040	0.00	0.21	0.21	0.53	0.53
	17CX01.HQ00041	0.00	0.27	0.27	0.51	0.51
	17CX01.HQ00042	0.00	0.34	0.34	0.64	0.64
	17CX01.HQ00043	0.07	0.61	0.54	1.00	0.93
	17CX01.HQ00044	0.00	0.13	0.13	0.35	0.35

[0383] 该数据表明,当API与仅经历单次活性碳处理的SBE_{6.6}-β-CD批次一起配制时,所述API经历显著更高的降解。包含SBE_{6.6}-β-CD批号17CX01.HQ00025的API制剂具有最高的UV-活性杂质水平(最大吸收=0.44A.U.)并且API在9周后经历1.42%的总降解。经历两次活性碳处理的SBE_{6.6}-β-CD批次在UV-活性杂质水平和API降解程度两方面均测量为更低的。在50 °C储存9周期间发生的API降解的程度与制剂中存在的UV活性杂质的浓度相关。例如,包含SBE_{6.6}-β-CD批号17CX01.HQ00044的API制剂(其包含最大吸收=0.05A.U.的UV活性杂质)在50 °C下于9周之后经历仅为0.35%的总降解。

[0384] 图5提供了SBE_{6.6}-β-CD批次在245nm至270nm波长下的初始UV/可见光吸收与在4周和9周测定的API降解程度之间的关系的图示。参考图5,该数据表明在4周(—△—)和9周(---■---),API降解的程度均随着存在于SBE_{6.6}-β-CD组合物中的吸收UV/可见光的药物降解杂质的浓度而增加。

[0385] 实施例16

[0386] 通过处理测量杂质

[0387] 使用Shimadzu Prominence 20A HPLC仪器和ZIC® pHILIC柱(150×4.6mm,5μm,200A,PEEK Merck SeQuant™ SN 1479),利用Corona (ESA Bioscience)带电气溶胶检测器,分离、鉴定和量化在反应分离纯化(实施例5)之后、在超滤(实施例6)之后、在第二碳柱(实施例7)之后、在浓缩(实施例8)之后、以及作为最终产物的SBE_{6.6}-β-CD样品。使用100mM甲酸铵(pH调节至4.6)、甲醇、2-丙醇和乙腈15/5/20/65(A)的溶液以及30mM甲酸铵(pH调节至4.6)、甲醇、2-丙醇和乙腈65/5/20/10(B)的溶液来进行梯度流动相法。以约40mg/mL的浓度在HPLC级乙腈/水中制备Captisol®的样品溶液,并且在杂质规定限度下,相对于已知浓度的4-羟基丁烷-1-磺酸、双(4-磺丁基)醚二钠、氯化物、钠离子、磷酸盐、二氧化硅和β-环糊

精在乙腈/水中的已制备的参考溶液来进行分析。有效性研究已表明该方法是特定的、杂质规定范围内呈线性的、精确的且稳定的。在下表中示出所用的梯度。

[0388]

时间 (min)	%B
0	20
15	35
28	90
32	90
36	15
38	20
45	20

[0389] 如图6所示,在SBE_{6.6}-β-CD粗产物的超滤之后,存在诸如β-环糊精和4-羟基丁烷-1-磺酸(4-HBSA)的杂质。在具有活性碳的第二柱之后,已经降低β-环糊精和4-羟基丁烷-1-磺酸杂质的量。然而,如图6所示,在两个柱之后在产物中存在大量的氯化物。

[0390] 实施例17

[0391] 测量氯化物浓度

[0392] 使用Corona (ESA Bioscience) 带电气溶胶检测器来分析在反应分离纯化(实施例5)之后、在超滤(实施例6)之后、在第二碳柱(实施例7)之后,在浓缩(实施例8)之后、以及作为最终产物的SBE_{6.6}-β-CD样品,从而测定氯化物浓度。

[0393] 如图7所示,在超滤之后,氯化物的残余水平降低至约0。在使用两个活性碳柱进一步纯化之后,氯化物被添加回SBE_{6.6}-β-CD溶液中。

[0394] 实施例18

[0395] 测量氯化物浓度

[0396] 使用Corona (ESA Bioscience) 带电气溶胶检测器来分析在反应分离纯化(实施例5)之后、在超滤(实施例6)之后、在添加至第一活性碳柱之后5分钟、10分钟和20分钟、以及在添加至第二活性碳柱之后5分钟、10分钟和20分钟的SBE_{6.6}-β-CD样品,从而测定氯化物浓度。

[0397] 如图8所示,在超滤之后两个SBE_{6.6}-β-CD商业批次的氯化物杂质水平近似为0,并且在用活性碳处理之后的最初5分钟内显著增加,并且该水平在10分钟和20分钟之后下降。

[0398] 实施例19

[0399] 使用专用储槽系统的活性碳纯化

[0400] 向具有搅拌器和滤网系统的专用储槽系统添加活性碳。可以装载活性碳,然后用几部分的水以确定的搅拌速率清洗确定的时段。在水清洗之后,可从专用储槽去除水层,并且用额外的水清洗。在额外的水清洗之后,洗脱的水的传导率可以使用离子色谱法(4.0×250mm USP包L50或者类似地具有4mM碳酸氢钠在甲醇/水(1:9)中的流动相,流速为1mL/min,样品体积为20μL,并且作业时间为10min)来测定,并且当传导率低于预定水平时,可将碳悬浮在水中,并且泵送入碳箱中。然后,活性碳可适于添加烷基化环糊精溶液。

[0401] 实施例20

[0402] 使用具有预定传导率水平的活性碳纯化SBE_{6.6}-β-CD

[0403] 用32kg (β -环糊精起始量的约11-12%wt. (11.8-12%wt.)) SHIRASAGI® DC32颗粒状活性碳来装载柱,并且用水彻底清洗,直至清洗样品具有小于10 μ S的传导率水平,如下表所示。使用离子色谱法 (4.0 $\times$ 250mm USP包L50或者类似地具有4mM碳酸氢钠在甲醇/水 (1:9) 中的流动相,流速为1mL/min,样品体积为20 μ L,并且运行时间为10min, 25 $^{\circ}$ C) 测定传导率。

[0404] SBE_{6.6}- β -CD与活性碳之比可为约8.4:1至8.5:1 (约8.44:1)。一旦清洗,使反应溶液传送(再循环)通过该碳,持续至少2小时,从而完成第一处理周期。

[0405] 用32kg (β -环糊精起始量的约11-12%wt.) SHIRASAGI® DC32颗粒状活性碳来装载第二柱,并且用水彻底清洗,直至清洗样品具有小于10 μ S的传导率水平(使用离子色谱法 (4.0 $\times$ 250mm USP包L50或者类似地具有4mM碳酸氢钠在甲醇/水 (1:9) 中的流动相,流速为1mL/min,样品体积为20 μ L,并且运行时间为10min, 25 $^{\circ}$ C) 所测量的),如下表所示。清洗后,使反应溶液传送通过该碳,持续至少2小时,从而完成第二处理周期。

[0406] 在第二处理周期之后,使用Corona (ESA Bioscience) 带电气溶胶检测器分析SBE_{6.6}- β -CD以测定氯化物浓度。

[0407] 如下表所示,所有的样品具有0.07%或更低的氯化物含量,并且6/9的样品具有小于0.05%的氯化物含量(离子色谱法的检测限)。这对于使用图10所示的先前方法(其在获得小于0.10%的氯化物水平方面仅具有65%的成功率(44/68的样品))的测量是一种改进。这对于图10所示的样品经过两次活性碳处理周期的先前方法(其在获得小于0.1%的氯化物水平方面仅具有48%的成功率(20/42的样品))也是显著的改进。

	SBE _{6.6} - β -CD 批号	氯化物含量 (w/w)	柱 1 传导率 (μ S)	柱 2 传导率 (μ S)	平均传导率 (μ S)
[0408]	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
[0409]	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

[0410] 实施例21

[0411] 纯化活性碳至恒定传导率水平

[0412] 可用32kg (烷基化环糊精起始量的约11-12%wt. (11.8-12%wt.)) SHIRASAGI® DC32颗粒状活性碳来装载柱,并且用水彻底清洗,直至清洗样品具有恒定的传导率。在水清洗之后,可将烷基化环糊精溶液部分添加至箱中,并传送通过碳,持续确定的时段,然后丢

弃。可向该箱中添加其他烷基化环糊精溶液,并且使其通过碳,持续至少2小时,从而完成第一处理周期。

[0413] 可用32kg(烷基化环糊精起始量的约11-12%wt.(11.8-12%wt.)) SHIRASAGI® DC32颗粒状活性碳来装载第二柱,并且用水彻底清洗,直至清洗样品具有恒定的传导率。在水清洗之后,可将烷基化环糊精溶液部分添加至箱中,并通过碳,持续确定的时段,然后丢弃。可向该箱中添加其他烷基化环糊精溶液,并且使其通过碳,持续至少2小时,从而完成第一处理周期。

[0414] 实施例22

[0415] 使用清洗和浸泡过程纯化活性碳

[0416] 用*kg(烷基化环糊精起始量的约*%wt. (*%wt.))的 SHIRASAGI® DC32颗粒状活性碳来装载第一柱和第二柱,以逆流(从底部到顶部)方向填充纯净水,并且静置。在30分钟之后,从柱中排出水。以逆流(从底部到顶部)方向用纯净水第二次填充第一柱和第二柱,并且静置。在30分钟之后,从柱中排出水。以逆流(从底部到顶部)方向用纯净水第三次填充第一柱和第二柱,并且静置。在30分钟之后,从柱中排出水。

[0417] 接下来,以逆流方向用纯净水填充第一柱和第二柱,并静置。在4小时之后,使纯净水以逆流方向传送经过柱达3小时,其中在第一柱中流速为约100升/小时,而在第二柱中流速为约300升/小时。

[0418] 接下来,使纯净水以顺流方向传送通过第一柱和第二柱。在约1000升纯净水之后,测试水的传导率。如果所测量的传导率小于10 μ S/cm,则视为清洗过程完成。

[0419] 如果所测量的传导率大于10 μ S/cm,则接着进行额外的清洗操作。首先,从第一柱和第二柱排出水。接下来,以逆流方向用纯净水填充第一柱和第二柱,并静置。在2小时之后,使纯净水以逆流方向流经柱达2小时,其中在第一柱中流速为约100升/小时,而在第二柱中流速为约300升/小时。然后,使纯净水以顺流方向传送通过第一柱和第二柱。在约1000升纯净水之后,测试水的传导率。如果所测量的传导率小于10 μ S/cm,则视为清洗过程完成。如果所测量的传导率大于10 μ S/cm,则重复该段的步骤,直至所测量的传导率小于10 μ S/cm。

[0420] 结论

[0421] 这些实施例说明本发明的可能实施方案。尽管上文描述了本发明的多种实施方案,但应理解其仅以实例形式呈现而非限制。相关领域技术人员显而易见的是,在不背离本发明的主旨和范围的情况下可以进行形式和细节的多种变化。因此,本发明的广度和范围不应受任何上述示例性实施方案限制,而应仅根据所附权利要求及其等同物来界定。

[0422] 还应认识到,详述部分(而非概述和摘要部分)旨在用于解释权利要求。概述和摘要部分可阐述由发明人预期的本发明的一个或多个(但并非全部)示例性实施方案,因此其不意图以任何方式限制本发明和所附的权利要求。

[0423] 本文所述的各种方面、实施方案和选项均可以任一变化和所有变化方式来组合。

[0424] 本文引用的所有文献(包括期刊文章或摘要、公开的或相对应的美国或外国专利申请、发布的或外国的专利、或任何其他文献)各自整体援引加入本文,包括在所引文献中呈现的所有数据、表格、图形和文字。

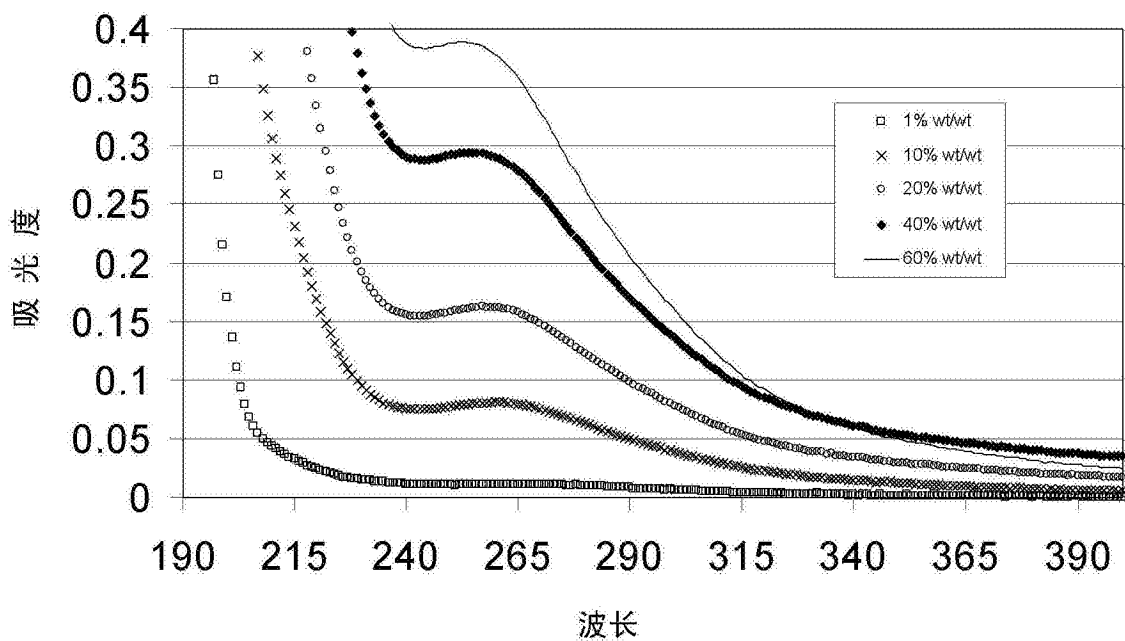


图1

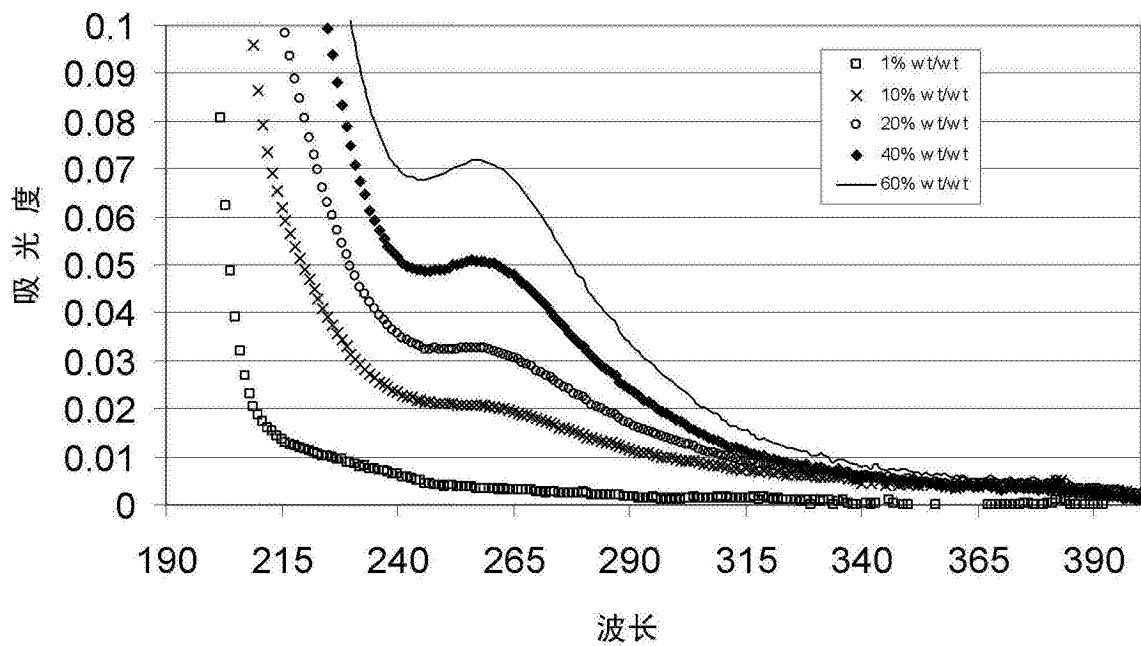


图2

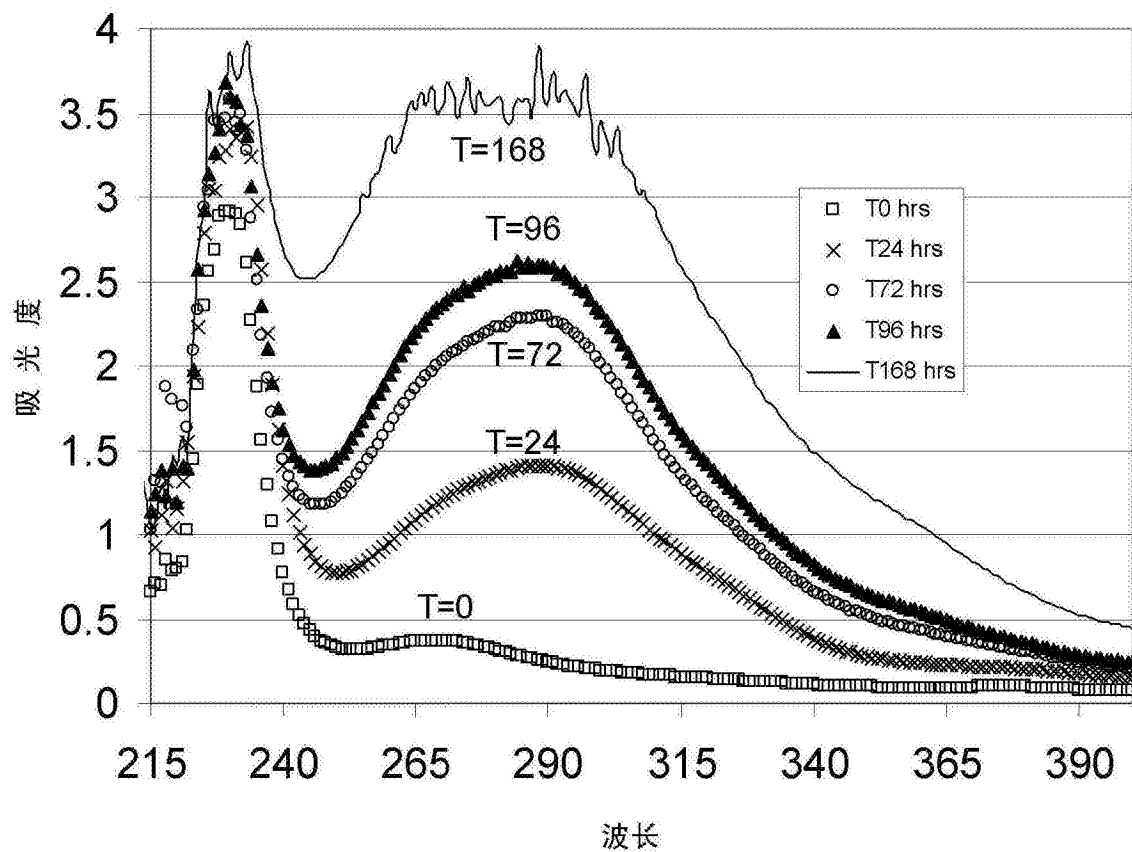


图3

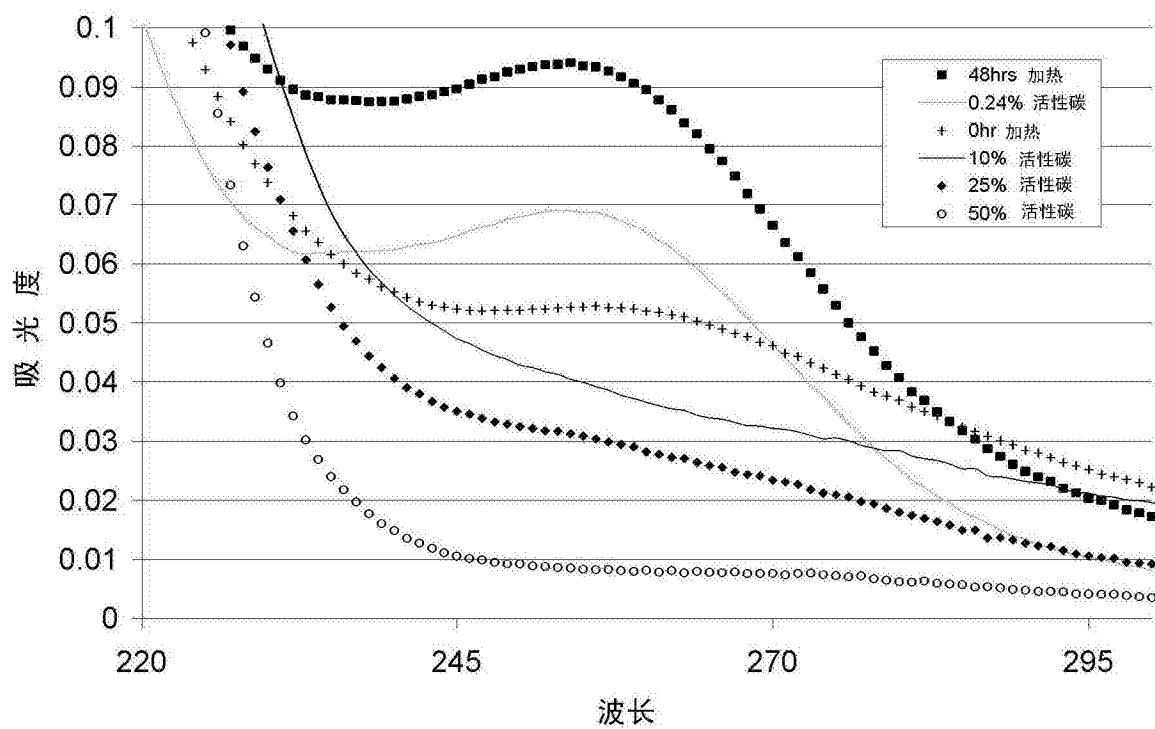


图4

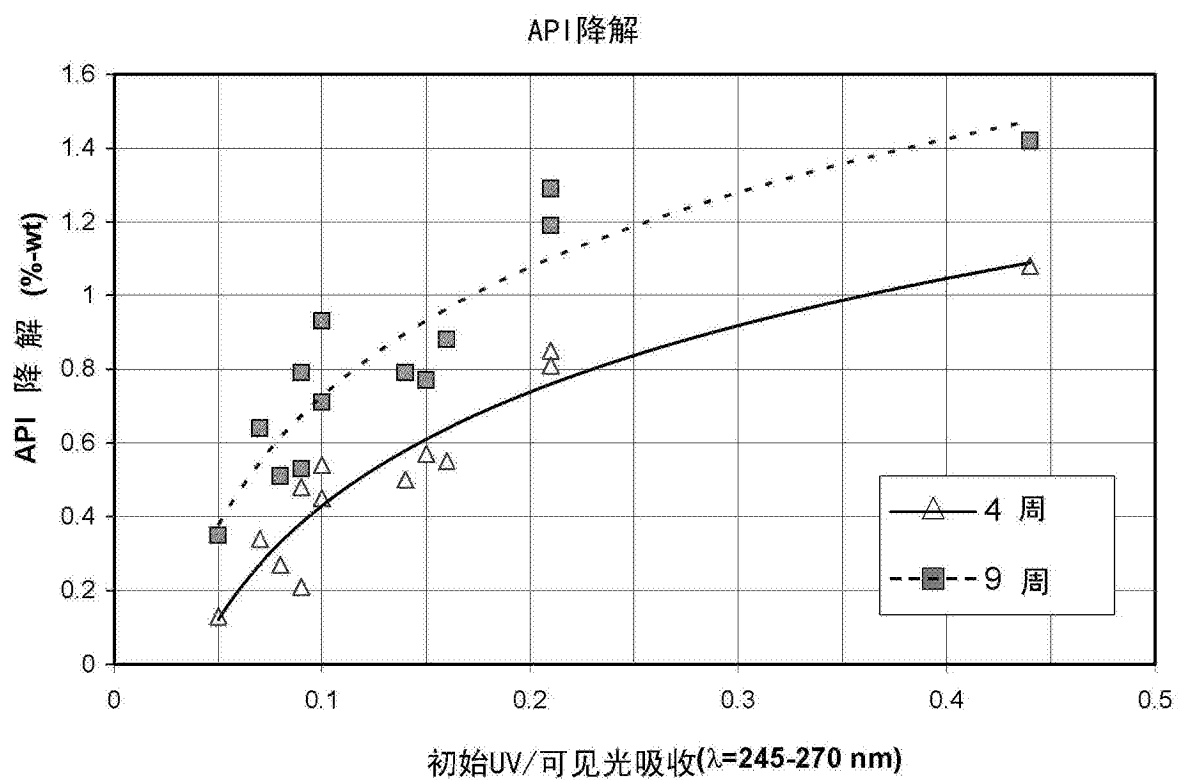


图5

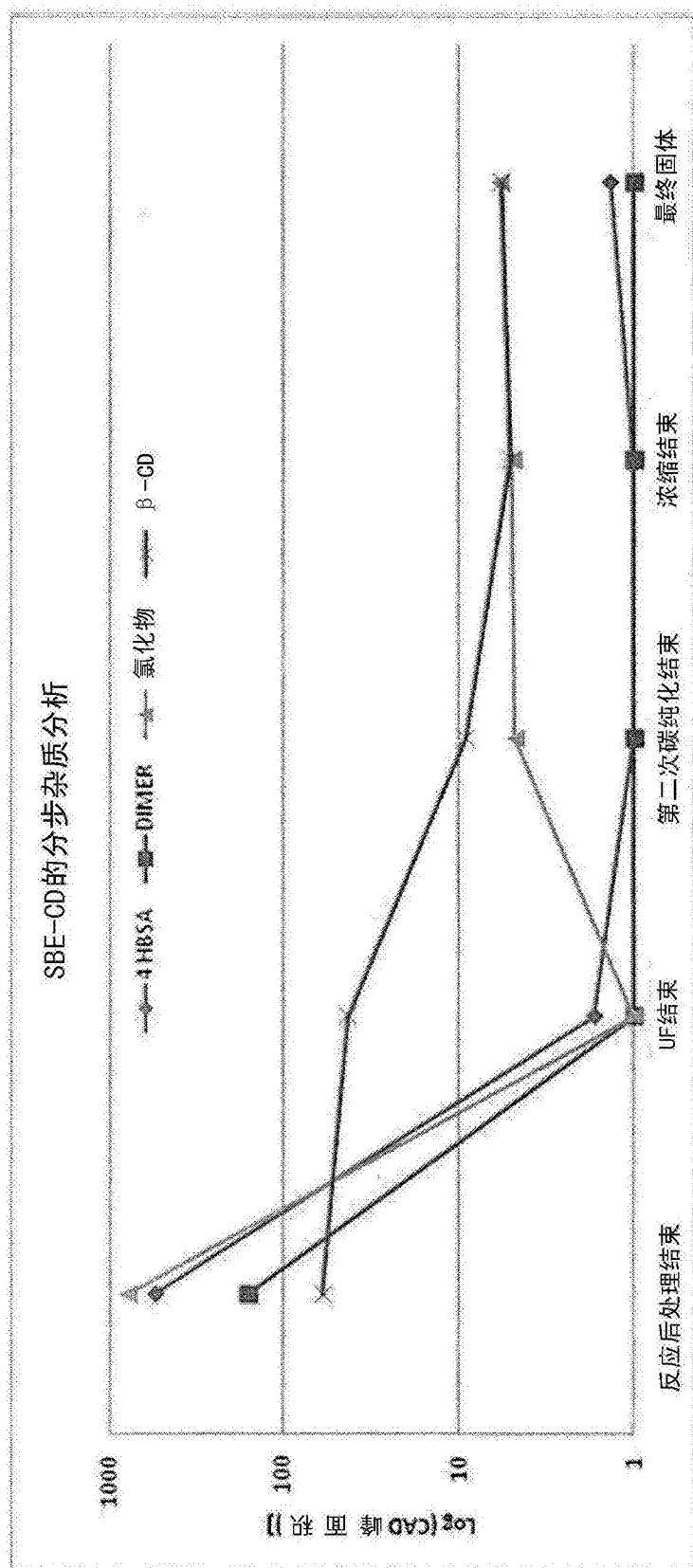


图6

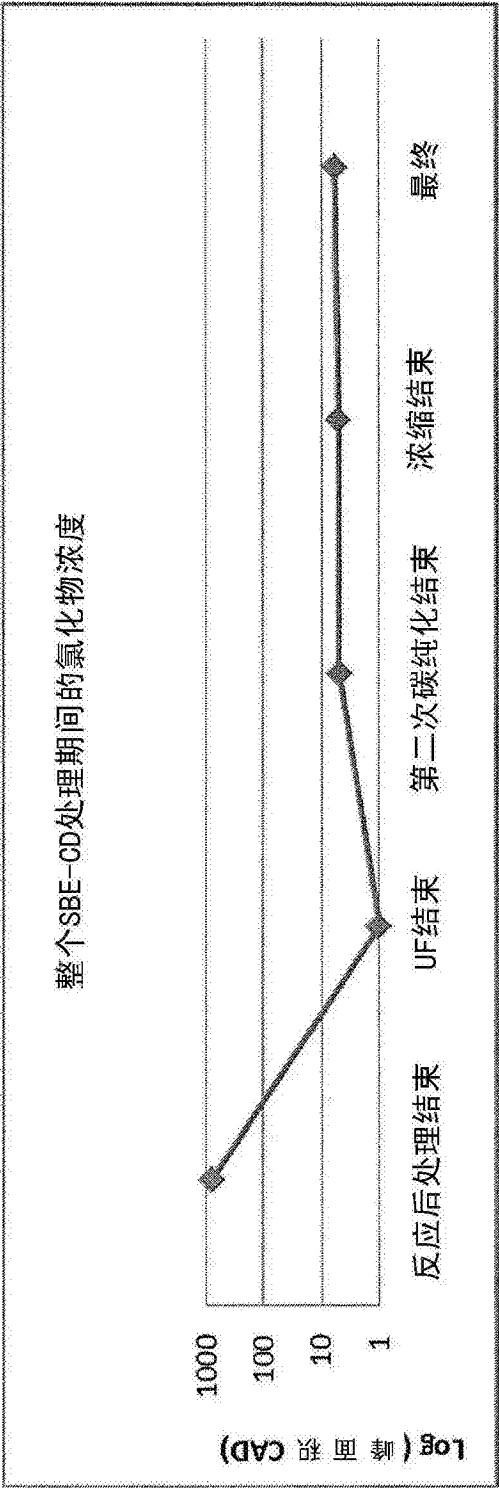


图7

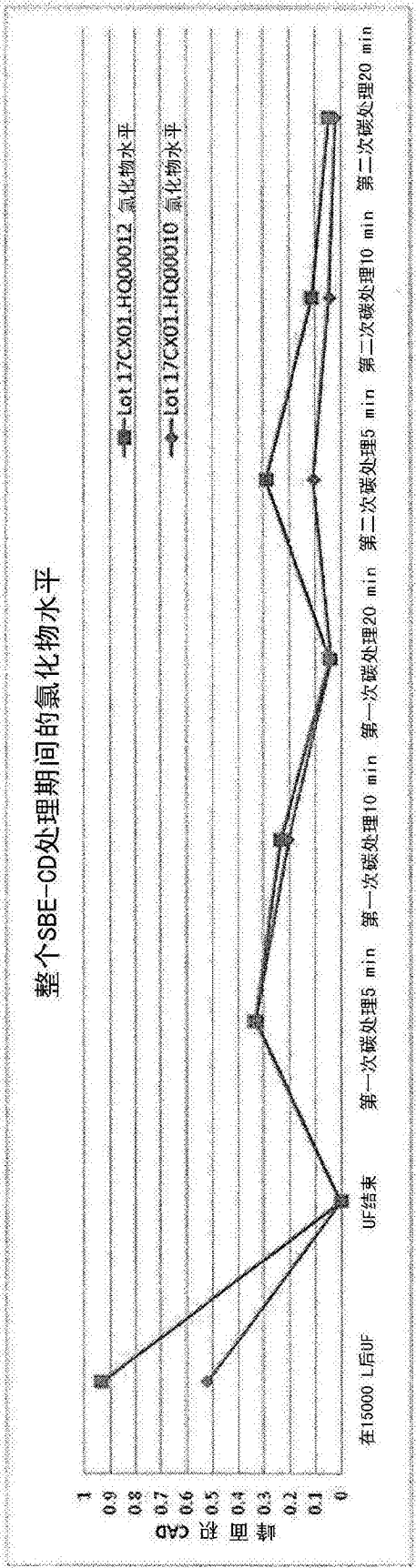


图8

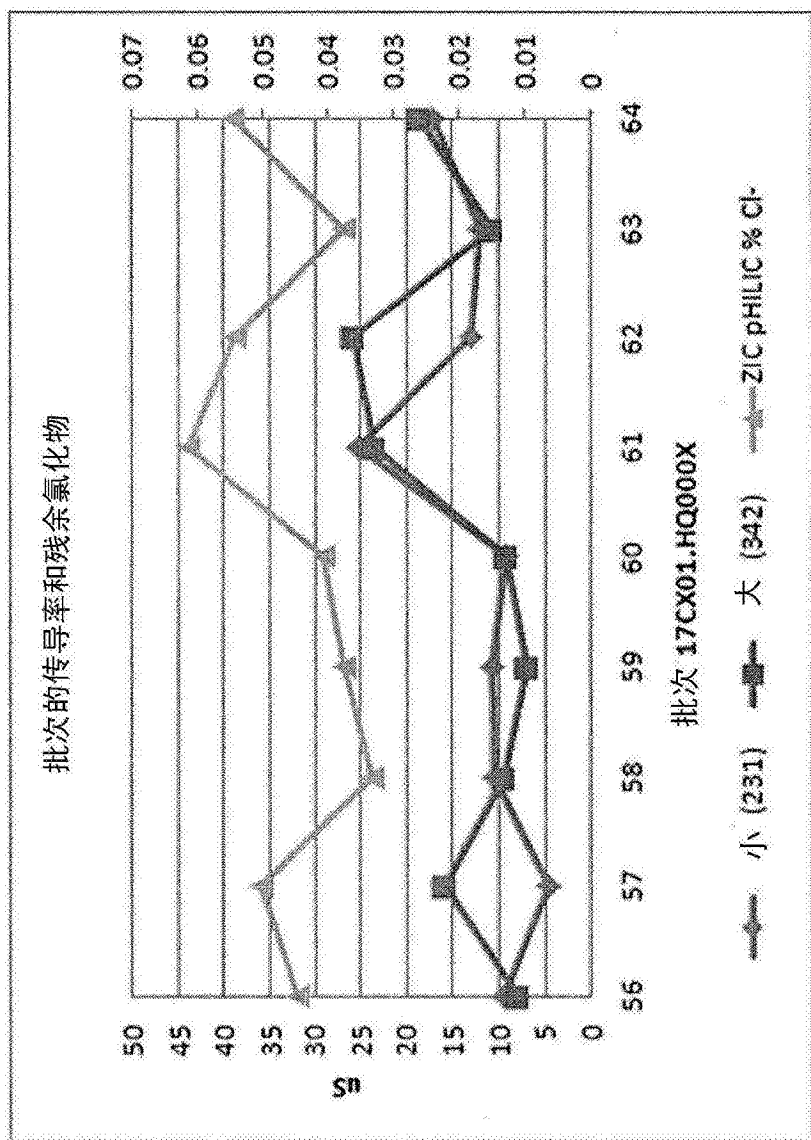


图9

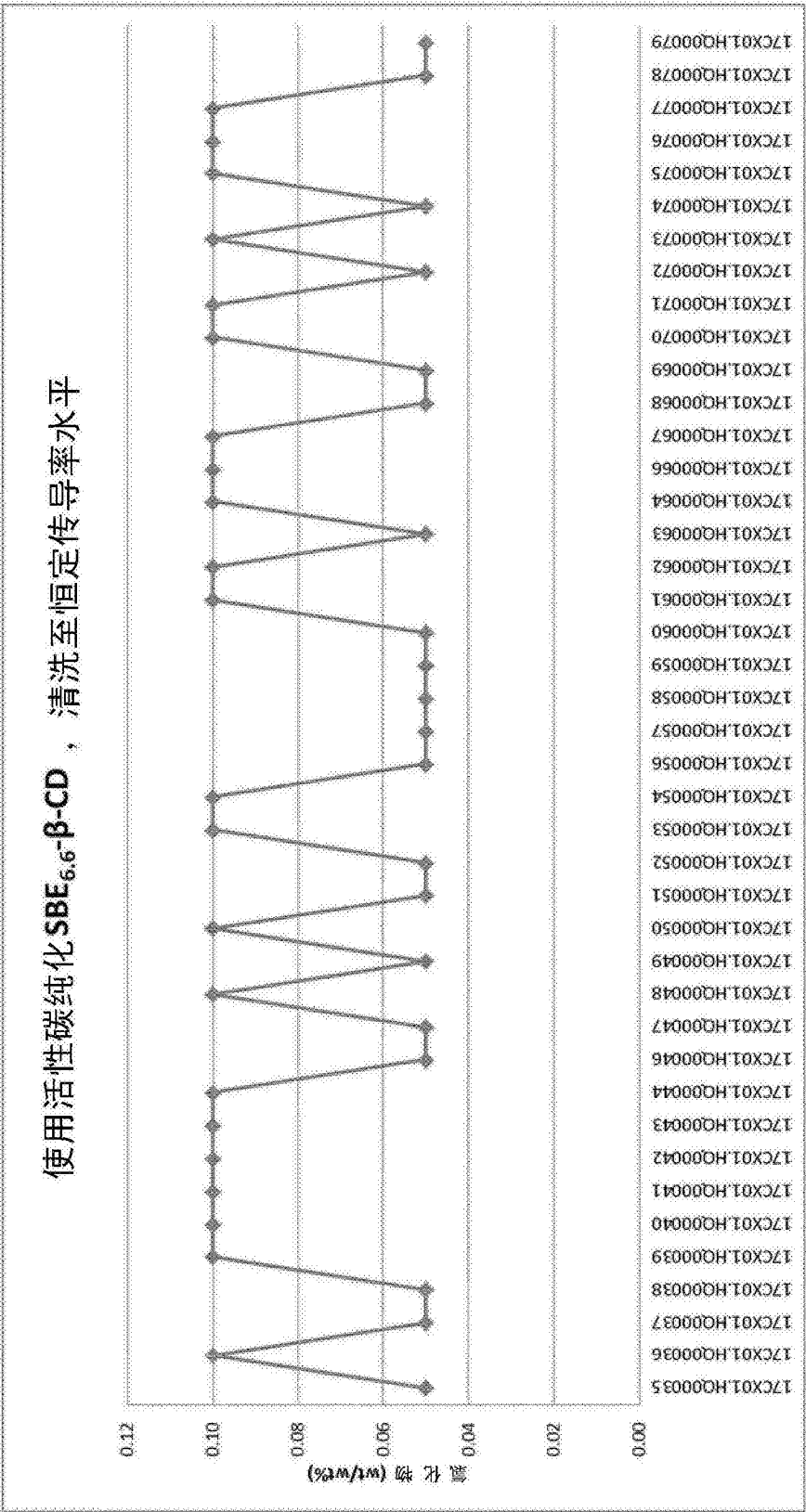


图10

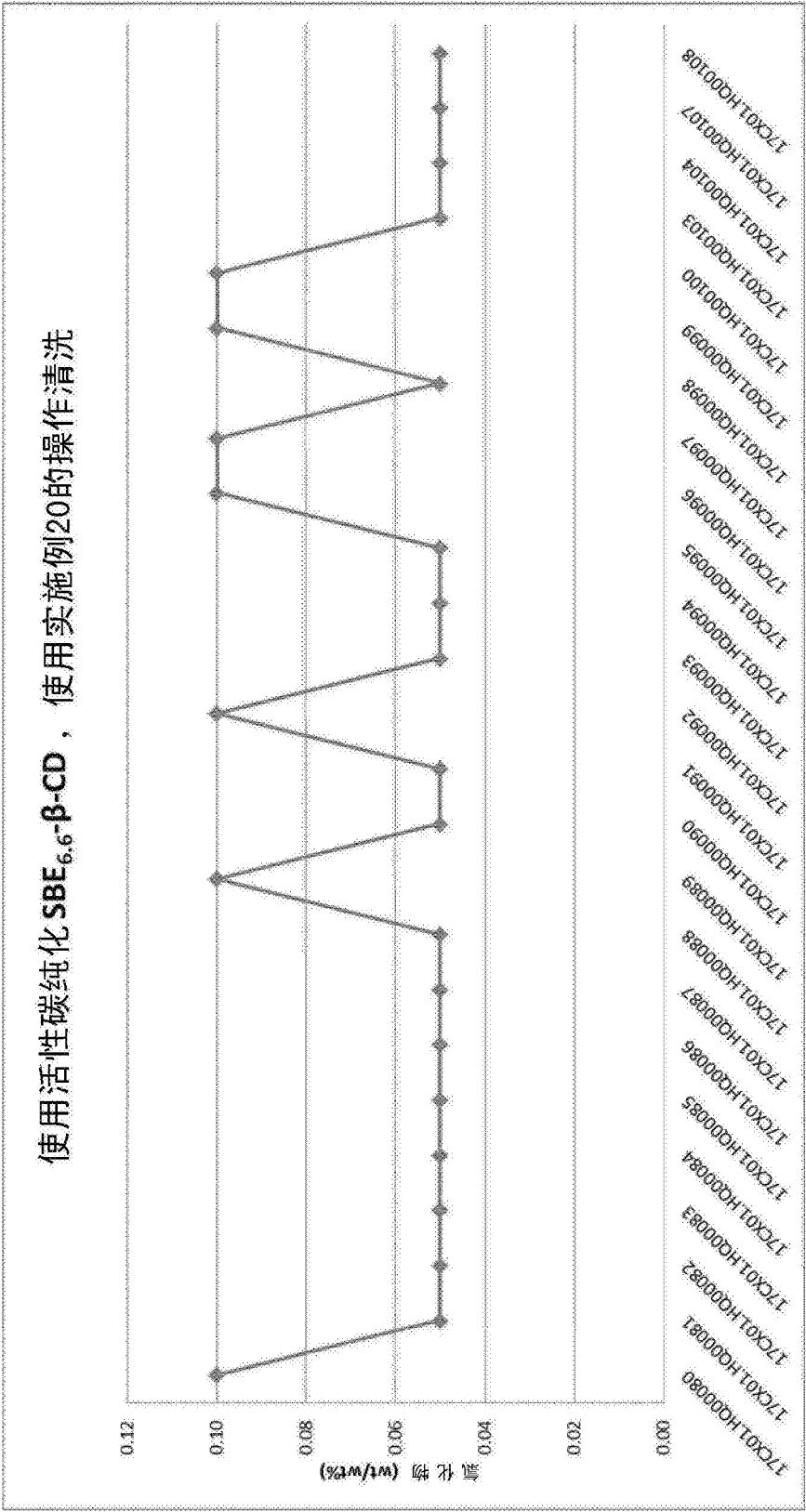


图11

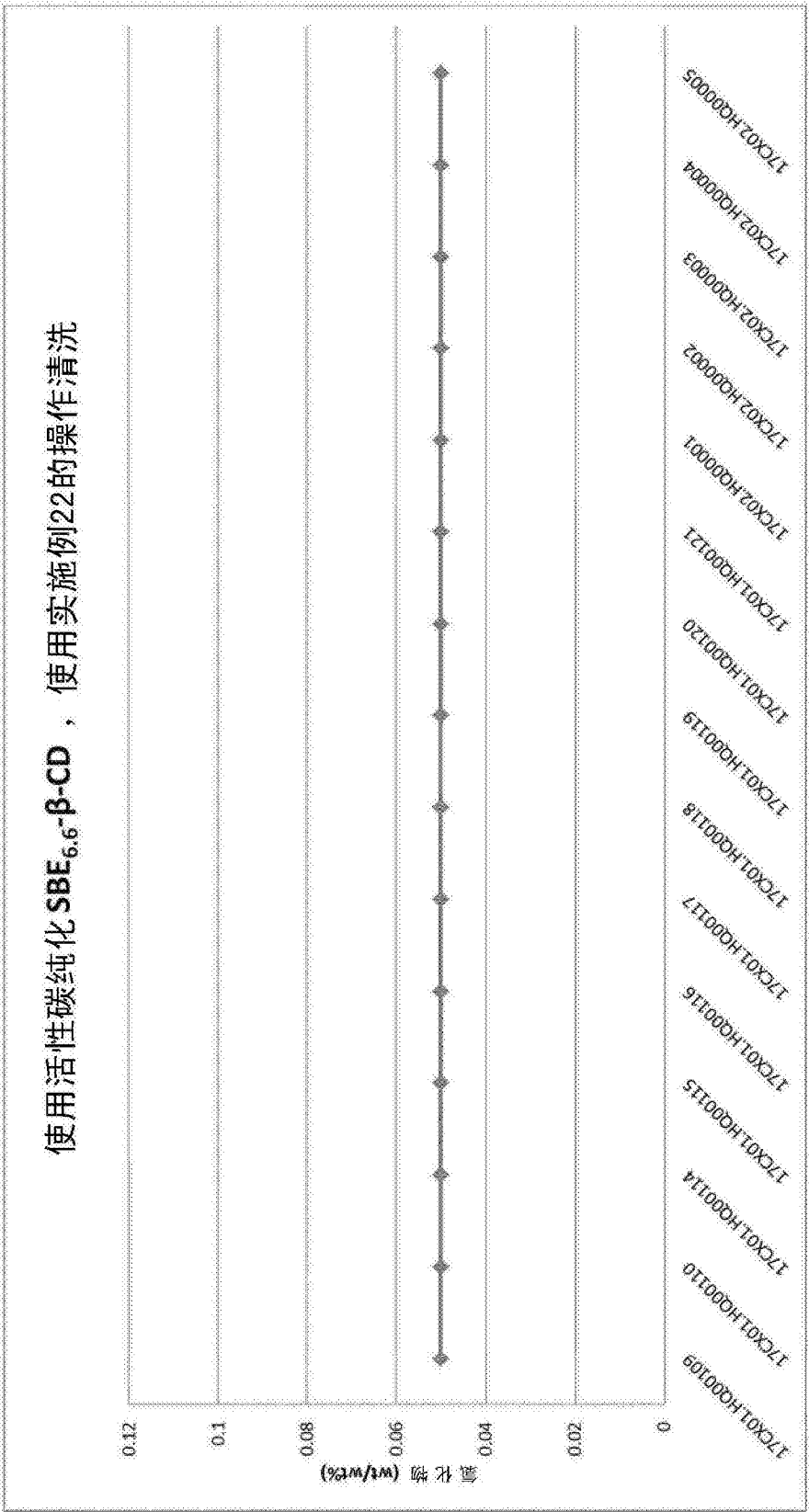


图12