



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105431458 A

(43) 申请公布日 2016. 03. 23

(21) 申请号 201480040709. 2

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2014. 07. 16

C08B 37/16(2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 47/40(2006. 01)

1312737. 8 2013. 07. 17 GB

A61K 47/48(2006. 01)

61/847, 509 2013. 07. 17 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2016. 01. 18

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/GB2014/052173 2014. 07. 16

(87) PCT国际申请的公布数据

W02015/008066 EN 2015. 01. 22

(71) 申请人 库拉戴夫制药有限公司

地址 印度诺伊达

(72) 发明人 塔米·萨瓦 史蒂芬·威克斯

约翰·米切尔

(74) 专利代理机构 中国商标专利事务所有限公

司 11234

代理人 张硕 桑丽茹

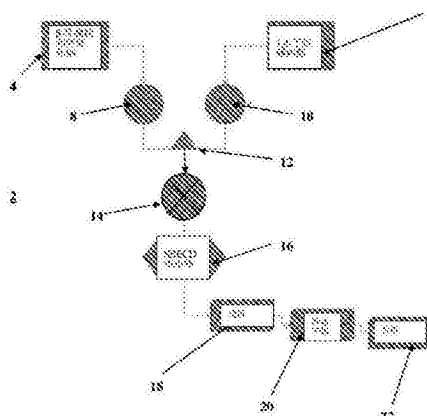
权利要求书2页 说明书20页 附图17页

(54) 发明名称

环糊精

(57) 摘要

本发明提供了一种用于制备磺基烷基醚-β-环糊精的方法。该方法包括首先接触环糊精和碱,以形成活化的环糊精。该方法然后包括分开地接触活化的环糊精和烷基磺内酯以形成磺基烷基醚-β-环糊精。批量进行活化反应,并且在连续流条件下进行磺基烷基化反应。



1. 一种用于制备磺基烷基醚- β -环糊精的方法,该方法包括将环糊精和碱接触以形成活化的环糊精,分开地接触活化的环糊精和烷基磺内酯以形成磺基烷基醚 β -环糊精,其特征在于磺基烷基化反应是在连续流条件下进行。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中进行活化反应作为批量工艺。

3. 根据权利要求1或权利要求2所述的方法,其中碱包括碱金属氢氧化物,例如,氢氧化钠、氢氧化锂或氢氧化钾,优选地氢氧化钠。

4. 根据任何前面权利要求所述的方法,其中碱与环糊精的摩尔比率是在2:1到22:1,或者6:1到20:1,或者6:1到15:1的范围。

5. 根据任何前面权利要求所述的方法,其中该方法包括通过改变活化反应中碱浓度,控制磺基烷基化反应中磺基烷基醚 β -环糊精的平均取代程度(ADS)。

6. 根据任何前面权利要求所述的方法,其中环糊精是 α -环糊精、 β -环糊精或 γ -环糊精。

7. 根据任何前面权利要求所述的方法,其中环糊精是 β -环糊精。

8. 根据任何前面权利要求所述的方法,其中烷基磺内酯包括1,4-丁烷磺内酯。

9. 根据任何前面权利要求所述的方法,其中磺基烷基醚 β -环糊精包括磺基丁基醚 β -环糊精(SBE- β -CD)。

10. 根据任何前面权利要求所述的方法,其中在环境压力下进行活化反应。

11. 根据任何前面权利要求所述的方法,其中在约50到95 $^{\circ}\text{C}$,优选地60到70 $^{\circ}\text{C}$ 的温度,在第一储存容器中进行活化反应。

12. 根据权利要求11所述的方法,其中烷基磺内酯装在第二储存容器中,并且第一和第二容器不直接地彼此连接,以致于磺内酯和碱不彼此反应。

13. 根据权利要求12所述的方法,其中活化的环糊精和烷基磺内酯被进料给汇合的3路接头,在接头里允许它们反应以产生取代的磺基烷基醚 β -环糊精。

14. 根据任何前面权利要求所述的方法,其中磺内酯与环糊精的摩尔比率在约7:1和33:1之间,优选地7:1到17:1之间。

15. 根据任何前面权利要求所述的方法,其中在60到100 $^{\circ}\text{C}$,优选地60到70 $^{\circ}\text{C}$ 的温度,进行磺基烷基化反应。

16. 根据任何前面权利要求所述的方法,其中在环境压力下进行磺基烷基化反应。

17. 根据任何前面权利要求所述的方法,其中在连续搅拌釜反应器(CSTR)中进行烷基化反应。

18. 根据任何前面权利要求所述的方法,其中所产生的磺基烷基醚 β -环糊精的平均取代程度(ADS)大于7,优选地7.3或以上,更优选地8或以上,甚至更优选地9或以上,并且最优选地10或以上。

19. 氢氧化钠浓度用于控制在活化的环糊精和烷基磺内酯之间的磺基烷基化反应中所产生的磺基烷基醚 β -环糊精的平均取代程度(ADS)的用途。

20. 通过根据权利要求1-18的任一权利要求所述的方法获得或可获得的磺基烷基醚 β -环糊精。

21. 一种包含磺基丁基醚 β -环糊精(SBE- β -CD)的组合物,其中平均取代程度(ADS)是7.3或以上,优选地8或以上,甚至更优选地9或以上,并且最优选地10或以上。

22. 根据权利要求21所述的组合物,其中通过根据权利要求1-18中任一权利要求所述的方法产生磺基丁基醚 β -环糊精(SBE- β -CD)。

23. 根据权利要求21或权利要求22所述的组合物,其中该组合物包含SBE- β -CD,其具有大于0.57,更优选地大于0.58,甚至更优选地大于0.59的取代分子量分数(SMF)。

24. 根据权利要求20所述的磺基烷基醚 β -环糊精,或者根据权利要求21-23中任一权利要求所述的组合物用作药物递送系统的用途。

25. 根据权利要求24所述的用途,其中药物递送系统是赋形剂,其显示了对肾生理学很小的副作用或者没有副作用。

26. 根据权利要求24或25所述的用途,其中磺基烷基醚 β -环糊精包括磺基丁基醚 β -环糊精(SBE- β -CD)。

27. 一种药物赋形剂,其包含根据权利要求20所述的磺基烷基醚 β -环糊或者根据权利要求21-23中任一权利要求所述的组合物。

28. 根据权利要求27所述的赋形剂,其中磺基烷基醚 β -环糊精包括磺基丁基醚 β -环糊精(SBE- β -CD)。

29. 一种用于制备药物组合物的方法,该方法包括制备根据权利要求27或权利要求28所述的药物赋形剂,并且用活性药物组分(API)接触赋形剂以产生药物组合物。

30. 根据权利要求29所述的方法,其中活性药物组分包括伏立康唑、齐拉西酮、阿立派唑、马罗匹坦、胺碘酮或卡非佐米,或它们的盐、溶剂化物、多晶型物、假多晶型物或共结晶。

环糊精

[0001] 本发明涉及环糊精和衍生的环糊精,诸如磺基烷基醚 β -环糊精,并且特别地涉及用于其合成的新方法。本发明特别地涉及产生磺基丁基醚 β -环糊精。本发明延及包含磺基烷基醚 β -环糊精的新组合物,以及延及这种组合物的用途,例如作为赋形剂,以改善溶液中药物的溶解度和化学稳定性。

[0002] 磺基丁基醚 β -环糊精(SBE- β -CD或SBECD)是一类聚阴离子亲水性水溶环糊精衍生物的一种。起源 β -环糊精可以与一些活性药物组分(API)形成包合络合物,具有两个益处:API的明显水溶解度增加,并且如果包含不稳定的官能团,改善了化学稳定性。然而,起源 β -环糊精有两个问题,包括当经由注射,例如,静脉内途径给药时,低的水溶解度和中毒性肾损害。 β -环糊精(以及其变异体 α 和 γ -环糊精)的衍生已经表明了关于这两个缺陷的益处。第一种衍生的环糊精是羟丙基衍生物,这之后是磺基丁基醚。这两种衍生的环糊精是商业上最重要的。

[0003] 图1示例了从试剂 β -环糊精(β -CD)和1,4-丁烷磺内酯(BS),用于SBE- β -CD合成的化学反应。US6,153,746(Shah等,2000)描述了SBE- β -CD的批量合成,该工艺有效地分成三个主要阶段,即,起始试剂溶解,磺基烷基化反应和最后的反应淬火。反应之后是下游处理和纯化,以及固体SBE- β -CD材料的最后分离。然而,与使用批量合成方法相关的问题是观察到了高比例低取代的SBE- β -CD。因此,需要提供一种改进的合成方法,用于生产取代的环糊精,诸如SBE- β -CD。

[0004] SBE- β -CD目前用作有效的药物佐剂,并且已经给与了商品名称Captisol(RTM)。至今,市场上有五种US FDA批准的SBE- β -CD起作用的药物产品:Nexterone(Baxter International);Geodon(Pfizer);止吐宁(Zoetis);卡非佐米(Onyx);阿力哌唑(Bristol Myers Squibb)。

[0005] 此外,如US 6,632,803B1(Harding,2003)中所述,Pfizer已经开发了临床重要的抗真菌药物,伏立康唑,其用SBE- β -CD作为赋形剂制备。如果将Shah和Harding的专利一起考虑,生产可注射形式的伏立康唑的总工艺遵循10步策略,如图22中所示。用六个白色方框表示SBE- β -CD赋形剂的生产,用四个灰色方框表示最后可注射的伏立康唑的生产(即,具有赋形剂的API的制剂)。这个工艺的问题是它包括许多步骤,其中一个步骤是从精细化学药品制造工厂到顾客的SBE- β -CD的运输,该顾客添加了活性组分,例如伏立康唑。而且,冷冻干燥和喷雾干燥都是昂贵和费时的工艺。因此需要提供一种用于包含基于取代的环糊精的赋形剂的药物生产的改进方法。

[0006] 如实施例中所描述的,发明人们仔细地研究了在US 5,376,645(Stella等,1994)中描述的批量SBE- β -CD生产方法,并且实验了反应的化学计量,以及设计了用于生产磺基烷基醚环糊精,诸如SBE- β -CD的明显地改进的连续流合成方法。

[0007] 因此,根据本发明的第一方面,提供了一种用于制备磺基烷基醚 β -环糊精的方法,该方法包括将环糊精和碱接触以形成活化的环糊精,分开地接触活化的环糊精和烷基磺内酯以形成磺基烷基醚 β -环糊精,其特征在于磺基烷基化反应是在连续流条件下进行。

[0008] 在第二方面,提供了通过根据第一方面的方法获得的或可获得的磺基烷基醚 β -环

糊精。

[0009] 发明人们已经发现第一方面的方法中磺基烷基化反应的连续流性质引起了令人惊奇地比现有技术批量工艺更优的工艺,因为它显示了更大的反应效率和引起了对所得到的磺基烷基醚 β -环糊精的取代的更严格的控制,该磺基烷基醚 β -环糊精更优选地是磺基丁基醚 β -环糊精(即,SBE- β -CD)。实际上,本发明的连续流合成工艺实际上小于现有批量工艺中所用碱(其优选地是氢氧化钠)量的50%,并且只有7:1摩尔比率的烷基磺内酯(其优选地是1,4-丁烷磺内酯)比环糊精,而不是现有方法所使用的10:1。该发现完全地出乎意料,因为发明人们的期待是会看到批量和连续流方法之间等同的合成效率。相应地,通过使用第一方面的连续流方法,烷基磺内酯可以与环糊精更有效地和完全地反应,以由此产生具有起始材料的更有效使用的更高取代程度。也已经注意到更低体积的水对于获得化学偶合是必要的。

[0010] 在本发明方法的一个实施方式中,在连续流条件下进行磺基烷基化反应,而可以连续地批量或分批给料地进行活化反应。优选地,然而,进行活化反应作为批量工艺,而磺基烷基化反应在连续流条件下进行。

[0011] 全部批量或全部连续的(即,关于活化阶段和磺基烷基化反应阶段两个阶段)现有技术方法有关的问题是它们引起高浓度副产物的产生(例如,二聚产物),产生了具有低平价取代程度的SBE- β -CD,也留下了未反应的烷基磺内酯。相应地,本发明的方法,其中活化阶段是批量的,并且磺基烷基化反应阶段是连续的,引起了更低浓度副产物,以及具有更高平均取代程度的SBE- β -CD,以及如果不是全部,反应了大多数的烷基磺内酯。

[0012] 优选地,环糊精是 α -、 β -或 γ -环糊精。将理解, α -环糊精和 γ -环糊精可以用作例如在商业上可得到的药物,诸如保达新、Opalamon(β -CD)和扶他林片(修饰的 γ -CD)的药物赋形剂。最优选地,然而,环糊精是 β -环糊精。

[0013] 烷基磺内酯可以包括丙烷磺内酯。因此,磺基烷基醚 β -环糊精优选地包括磺基丙基醚 β -环糊精(SPE- β -CD)。

[0014] 然而,最优选地,烷基磺内酯包括1,4-丁烷磺内酯。优选地,因此,磺基烷基醚 β -环糊精包括磺基丁基醚 β -环糊精(SBE- β -CD)。

[0015] 根据第二方面所得到的取代的磺基烷基醚 β -环糊精本身是新的,因为它显示了对更低烷基磺内酯和碱的输入,比使用已知批量工艺所产生的取代更高的平均取代程度。制备取代的磺基烷基醚 β -环糊精的批量方法比使用连续流所产生的磺基烷基醚 β -环糊精取代产生了更高浓度的更低程度的磺基烷基醚 β -环糊精取代。如图20和25中所示,然而,本发明的连续流工艺产生了更低浓度的更低取代的磺基烷基醚 β -环糊精(即,1-4取代程度值),以及令人惊奇地更高浓度的更高取代的磺基烷基醚 β -环糊精(即,4-13单个的取代程度值)。

[0016] 因此,通过第一方面的方法所产生的磺基烷基醚 β -环糊精或者第二方面的SBE- β -CD的平均取代程度(ADS)大于7,更优选地7.3或更高,更优选地8或更高,甚至更优选地9或更高,最优选地10或更高。本领域技术人员将理解通过使用下面的公式可以计算取代程度(即,取代包络)

[0017]
$$ADS = \sum((PAC) \times (MT) / SCA \times 100) / 100$$

[0018] 其中PAC指峰面积计数;MT指迁移时间;以及SCA指修正面积的总和。发明人们认为

该增加的ADS是本发明的重要特征。

[0019] 因此,第三方面提供了一种组合物,该组合物包含磺基丁基醚 β -环糊精(SBE- β -CD),其中平均取代程度(ADS)是7,或者更优选地7.3或更高,更优选地8或更高,甚至更优选地9或更高,以及最优选地10或更高。

[0020] 因为批量方法产生比更高取代的SBE- β -CD更高比例的更低取代的SBE- β -CD,本发明的连续流方法提供了重要的优点:

[0021] 优选地,第三方面的组合物包含SBE- β -CD,其具有大于0.57,更优选地大于0.58,甚至更优选地大于0.59的取代分子量分数(SMF)。优选地,第三方面的组合物包含SBE- β -CD,其具有大于0.60,以及更优选地大于0.61的SMF。实施例8描述了如何参考图28可以计算SMF值。

[0022] 碱可以是碱金属氢氧化物,例如,氢氧化钠、氢氧化锂或氢氧化钾。优选地,碱包括氢氧化钠。

[0023] 碱(其优选地是氢氧化钠)与环糊精的摩尔比率优选地在2:1到22:1,优选地6:1到20:1,更优选地6:1到15:1,甚至更优选地6:1到14:1的范围。碱与环糊精的优选的摩尔比率是6:1到14:1。碱与环糊精的最优选的摩尔比率是6:1到15:1。

[0024] 在他们的研究期间,发明人们仔细地考虑了现有技术的批量工艺,并且发现用于化学地活化 β -环糊精羟基基团的碱具有攻击烷基磺内酯试剂的趋势,因此减少了其有效浓度,因此减少了具有低取代程度种类产生的最终产物中平均取代程度。相应地,在第一方面的方法期间,优选地保持碱与烷基磺内酯,优选地1,4-丁烷磺内酯分离。优选地,碱首先分开地与环糊精反应,以产生活化的环糊精。优选地,在第一个储存容器中进行该反应。因此,可以进行该活化反应为批量工艺或分批給料工艺。优选地,碱和环糊精形成水溶液。优选地,在50到95°C,更优选地60到70°C进行活化反应。优选地,在环境压力下进行活化反应。

[0025] 优选地,烷基磺内酯装在第二储存容器中。优选地,第一和第二容器不直接地彼此连接,以致于磺内酯和碱不彼此反应。

[0026] 活化的环糊精(即,水溶液)和烷基磺内酯(即,纯的)优选地被进料给汇合的3路接头,在这里允许它们反应以产生取代的磺基烷基醚 β -环糊精。活化的含水环糊精和烷基磺内酯优选地以可控速率泵吸到接头。

[0027] 磺内酯(优选地1,4-丁烷磺内酯)与环糊精(优选地 β -环糊精)的摩尔比率是优选地在约7:1和33:1之间。优选地,磺内酯与环糊精的摩尔比率是7:1到17:1。

[0028] 优选地在60到100°C,更优选地65到95°C,甚至更优选地60到70°C的温度进行磺基烷基化反应。优选地,在环境压力下进行磺基烷基化反应。

[0029] 可以在连续搅拌釜反应器(CSTR)中或在具有有效搅拌和适合长度的流反应器中进行烷基化反应,以允许在反应器管中完成反应。 β -环糊精的活化是反应之前的重要工艺参数,并且与反应器结构无关,这必须继续。

[0030] 在优选的实施方式中,本发明的方法包括在批量或分批进料反应中接触环糊精与碱,以形成活化的环糊精,并且分开地接触活化的环糊精与烷基磺内酯,以形成磺基烷基醚 β -环糊精,其中在连续流条件下进行磺基烷基化反应。

[0031] 在最优选的实施方式中,因此,该方法包括在批量或分批进料反应中分开地反应 β -环糊精与氢氧化钠,以形成活化的 β -环糊精,然后在连续流条件下,分开地接触活化的 β -

环糊精与1,4-丁烷磺内酯,以形成SBE- β -CD。

[0032] 发明人们已经惊奇地证明通过改变起始活化反应中氢氧化钠的浓度,可以精确地控制和操作磺基烷基化反应中所产生的磺基烷基醚 β -环糊精的平均取代程度(ADS)。

[0033] 优选地,因此,该方法包括通过改变起始活化反应中碱浓度,控制磺基烷基化反应中磺基烷基醚 β -环糊精的平均取代程度(ADS)。

[0034] 相应地,在另一方面,提供了氢氧化钠浓度用于控制活化环糊精和烷基磺内酯之间磺基烷基化反应中所产生的磺基烷基醚 β -环糊精的平均取代程度(ADS)的用途。

[0035] 优选地,该用途包括进行环糊精和碱之间的起始活化反应,以形成活化环糊精。

[0036] 至今,没有人意识到可以改变起始活化反应中氢氧化钠的浓度,以控制和操作所得到的磺基烷基醚 β -环糊精的平均取代程度(ADS)。

[0037] 表明未取代的起源 β -CD当用作注射制剂中赋形剂时,诱导不可逆的对肾细胞的肾病损害。SBE- β -CD引起肾细胞的可逆的空泡,而不是肾病损害,由此优选地用于在可注射制剂中使用。鉴于发明人们已经清楚地证明本发明的方法引起了更低浓度的低程度取代的SBE- β -CD种类,认为SBE- β -CD可以引起更低水平的对肾细胞的生理学改变。相应地,它们认为第二方面的SBE- β -CD或者第三方面的组合物当用作药物递送系统时可以用于减少肾细胞中改变。

[0038] 因此,在第四方面,提供了第二方面的磺基烷基醚 β -环糊精或者第三方面的组合物用作药物递送系统的用途。

[0039] 优选地,药物递送系统是赋形剂,其优选地显示了对肾生理学很少或没有副作用。优选地,磺基烷基醚 β -环糊精包括磺基丁基醚 β -环糊精(SBE- β -CD)。

[0040] 在第五方面,因此,提供了药物赋形剂,其包含第二方面的磺基烷基醚 β -环糊精或者第三方面的组合物。

[0041] 优选地,因此,磺基烷基醚 β -环糊精包括磺基丁基醚 β -环糊精(SBE- β -CD)。

[0042] 有利地,如实施例中所述,本发明的连续流方法的用途意指它现在可以联合如图22中所示(即,赋形剂生产和药物生产)的两种工艺,以产生如图23中所示的六步工艺链。

[0043] 因此,在第六方面,提供了制备药物组合物的方法,该方法包括制备根据第五方面的药物赋形剂,并且接触赋形剂与活性的药物组分(API)以产生药物组合物。

[0044] 与图22中所示的工艺比较,现在,只通过三个(而不是六个)白方框,在图23中表示作为赋形剂的磺基丁基醚环糊精的生产,以及仅通过三个(而不是四个)灰色方框表示API与赋形剂的配制以产生药物产品。相应地,本发明的方法意指可以省略图22中所示的三个步骤。因此,现在不必从精细化学药品制造商到顾客运输磺基丁基醚环糊精了。这也将包括入库等。其次,可以刚刚适时适量地制造磺基烷基醚 β -环糊精。第三,可以避免两个昂贵和费时的冷冻或喷雾干燥工艺步骤之一。

[0045] 优选地,该方法包括接触赋形剂与活性药物组分(API)以产生药物组合物,不需要干燥或分离赋形剂。

[0046] 优选地,药物赋形剂包含磺基丁基醚 β -环糊精。

[0047] 优选地,活性药物组分包含伏立康唑、齐拉西酮、阿立派唑、马罗匹坦、胺碘酮或卡非佐米,或它们的盐、溶剂化物、多晶型物、假多晶型物或共结晶。

[0048] 在另一个实施方式中,本发明的方法包括分开地反应 β -环糊精与氢氧化钠以形成

活化的 β -环糊精,然后分开地接触活化的 β -环糊精与1,4-丁烷磺内酯以形成SBE- β -CD,所有都在连续流条件下进行。有利地,通过改变活化的环糊精溶液和/或液体磺内酯的流速,可以容易地控制反应的化学计量学。

[0049] 因此,在本发明的另一方面,提供了用于制备磺基烷基醚 β -环糊精的方法,该方法包括接触环糊精与碱,以形成活化的环糊精,并且分开地接触活化的环糊精与烷基磺内酯以形成磺基烷基醚 β -环糊精,其特征在于在连续流条件下进行该工艺。

[0050] 这里所述的所有特征(包括任何所附的权利要求、摘要和附图),和/或所公开的任何方法和工艺的所有步骤可以通过任何联合方式与任何上述方面联合,除了至少一些这种特征和/或步骤的联合是相互地排他的除外。

[0051] 为了更好地理解本发明,并且为了表示本发明的实施方式如何可以实施生效,现在将通过实施例方式参考附图,其中:

[0052] 图1表示从 β -环糊精(CD)和1,4-丁烷磺内酯(BS),磺基丁基醚 β -环糊精(SEB- β -CD)合成的化学反应;

[0053] 图2是根据本发明用于进行SEB- β -CD的连续流(CF)合成的设备的实施方式的示意图;

[0054] 图3表示用于进行用于SEB- β -CD的连续流合成的实际上基于实验室的设备;

[0055] 图4是图表,表示在7:1和10:1BS/CD摩尔比率,变化量的NaOH;100%标称的氢氧化钠等于US 5,376,645(Stella等,1994)中使用的碱含量。

[0056] 图5表示批量制造的SEB- β -CD作为实线(US 6,153,746-Shah等,2000)以及用8:1丁烷磺内酯与 β -环糊精的摩尔比率,根据本发明通过连续流制造的SEB- β -CD作为虚线的电泳图。氢氧化钠与 β -CD的摩尔比率是11:1。

[0057] 图6表示批量制造的SEB- β -CD作为实线(US 6,153,746-Shah等,2000)以及用11:1丁烷磺内酯与 β -环糊精的摩尔比率,根据本发明通过连续流制造的SEB- β -CD作为虚线的电泳图。氢氧化钠与 β -CD的摩尔比率是11:1。

[0058] 图7表示批量制造的SEB- β -CD作为实线(US 6,153,746-Shah等,2000)以及用14:1丁烷磺内酯与 β -环糊精的摩尔比率,根据本发明通过连续流制造的SEB- β -CD作为虚线的电泳图。氢氧化钠与 β -CD的摩尔比率是11:1。

[0059] 图8表示批量制造的SEB- β -CD作为实线(US 6,153,746-Shah等,2000)以及用17:1丁烷磺内酯与 β -环糊精的摩尔比率,根据本发明通过连续流制造的SEB- β -CD作为虚线的电泳图。氢氧化钠与 β -CD的摩尔比率是11:1。

[0060] 图9表示批量制造的SEB- β -CD作为实线(US 6,153,746-Shah等,2000)以及用19:1丁烷磺内酯与 β -环糊精的摩尔比率,根据本发明通过连续流制造的SEB- β -CD作为虚线的电泳图。氢氧化钠与 β -CD的摩尔比率是11:1。

[0061] 图10表示批量制造的SEB- β -CD作为实线(US 6,153,746-Shah等,2000)以及用23:1丁烷磺内酯与 β -环糊精的摩尔比率,根据本发明通过连续流制造的SEB- β -CD作为虚线的电泳图。氢氧化钠与 β -CD的摩尔比率是11:1。

[0062] 图11表示批量制造的SEB- β -CD作为实线(US 6,153,746-Shah等,2000)以及用28:1丁烷磺内酯与 β -环糊精的摩尔比率,根据本发明通过连续流制造的SEB- β -CD作为虚线的电泳图。氢氧化钠与 β -CD的摩尔比率是11:1。

[0063] 图12表示批量制造的SEB- β -CD作为实线(US 6,153,746-Shah等,2000)以及用33:1丁烷磺内酯与 β -环糊精的摩尔比率,根据本发明通过连续流制造的SEB- β -CD作为虚线的电泳图。氢氧化钠与 β -CD的摩尔比率是11:1。

[0064] 图13表示批量制造的SEB- β -CD作为实线(US 6,153,746-Shah等,2000)以及用7:1丁烷磺内酯与 β -环糊精的摩尔比率,根据本发明通过连续流制造的SEB- β -CD作为虚线的电泳图。氢氧化钠与 β -CD的摩尔比率是6:1。

[0065] 图14表示批量制造的SEB- β -CD作为实线(US 6,153,746-Shah等,2000)以及用7:1丁烷磺内酯与 β -环糊精的摩尔比率,根据本发明通过连续流制造的SEB- β -CD作为虚线的电泳图。氢氧化钠与 β -CD的摩尔比率是9:1。

[0066] 图15表示批量制造的SEB- β -CD作为实线(US 6,153,746-Shah等,2000)以及用7:1丁烷磺内酯与 β -环糊精的摩尔比率,根据本发明通过连续流制造的SEB- β -CD作为虚线的电泳图。氢氧化钠与 β -CD的摩尔比率是11:1。

[0067] 图16表示批量制造的SEB- β -CD作为实线(US 6,153,746-Shah等,2000)以及用7:1丁烷磺内酯与 β -环糊精的摩尔比率,根据本发明通过连续流制造的SEB- β -CD作为虚线的电泳图。氢氧化钠与 β -CD的摩尔比率是14:1。

[0068] 图17表示批量制造的SEB- β -CD作为实线(US 6,153,746-Shah等,2000)以及用10:1丁烷磺内酯与 β -环糊精的摩尔比率,根据本发明通过连续流制造的SEB- β -CD作为虚线的电泳图。氢氧化钠与 β -CD的摩尔比率是6:1。

[0069] 图18表示批量制造的SEB- β -CD作为实线(US 6,153,746-Shah等,2000)以及用10:1丁烷磺内酯与 β -环糊精的摩尔比率,根据本发明通过连续流制造的SEB- β -CD作为虚线的电泳图。氢氧化钠与 β -CD的摩尔比率是9:1。

[0070] 图19表示批量制造的SEB- β -CD作为实线(US 6,153,746-Shah等,2000)以及用10:1丁烷磺内酯与 β -环糊精的摩尔比率,根据本发明通过连续流制造的SEB- β -CD作为虚线的电泳图。氢氧化钠与 β -CD的摩尔比率是11:1。

[0071] 图20表示批量制造的SEB- β -CD作为实线(US 6,153,746-Shah等,2000)以及用10:1丁烷磺内酯与 β -环糊精的摩尔比率,根据本发明通过连续流制造的SEB- β -CD作为虚线的电泳图。氢氧化钠与 β -CD的摩尔比率是14:1。

[0072] 图21表示Vapourtec整体的流动反应器和相关设备,其最终地优选地将用于附属药物生产制造领域中SEB- β -CD和API的整体制造,以产生药物产品。

[0073] 图22是基于标准SBECD批量工艺和精细化学药品模式,伏立康唑注射的常规工艺链的示意图(白色表示赋形剂生产;灰色表示次级药物生产)。

[0074] 图23是基于SBECD连续流(CF)工艺和整体制造模式,伏立康唑注射的修正的工艺链的示意图(白色表示赋形剂生产;灰色表示次级药物生产)。

[0075] 图24是通过US 6,153,746(Shah,2000)中描述的方法生产的磺基丁基醚 β -环糊精的层析图,以及根据美国药典35/国家处方30(USP35/NF30)中描述的方法实验。HPLC条件是基于一用CD-筛选-DAP柱和ELSD检测的梯度分离。

[0076] 图25是根据本发明方法所产生的磺基丁基醚 β -环糊精的层析图。反应条件对应于用于产生图20的条件,并且HPLC条件基于一用CD-筛选-DAP柱和ELSD检测的梯度分离。

[0077] 图26是表格,表示添加平均取代程度数据和离差数据的数据的概述。

[0078] 图27是表格,描述了试图用更多的适合的反应条件产生符合USP35/NF30专著的材料。

[0079] 图28是图表,表示用于SEB- β -CD的取代分子质量比率。

[0080] 图29是图表,表示SEB- β -CD的分子量和单个的取代程度。

实施例

[0081] 发明人已经开发了用于磺基烷基醚 β -环糊精,例如磺基丁基醚 β -环糊精(SEB- β -CD)合成的新的连续流(CF)方法。本发明包括新的组合物,该组合物包含磺基烷基醚 β -环糊精,以及涉及这种组合物的治疗用途,例如用于改善溶液中药物的溶解度和化学稳定性。

[0082] 材料

[0083] β -环糊精(β -CD),1,4-丁烷磺内酯(BS),用于注射的水和氢氧化钠(NaOH)。

[0084] 实验设备

[0085] 连续搅拌釜反应器(CSTR)容器,Masterflex泵、电炉搅拌器、水浴器、PTFE管(2mm ID/4mm ID)、Omnifit连接器,透析管(生物技术级,纤维素酯0.5-1kDa MWCO)。

[0086] 方法

[0087] 用于连续流实验的设备包括两个Masterflex泵(8、10),它们连接双10ml(即,两个10ml室)置于壳内的连续搅拌釜反应器(CSTR)或用作保持室/观察窗的保持室(14)。两个泵(8、10)通过三路接头(12)和PTFE管连接CSTR/保持室(14)。止回阀装配在三路接头(12)附近的管路中,以防止由于进料管路中任何一个中差别的流动压力所引起的试剂流反流。在一个实施方式中,PTFE管放置在水浴中以维持温度在约50-60°C。在另一个实施方式中,PTFE管放置在水浴中以维持温度在约60-100°C。

[0088] 在圆底烧瓶中,首先如下制备NaOH溶液(4)中 β -CD的母液:向30ml水中6g NaOH组成的水溶液添加15g β -CD(1.32×10^{-2} 摩尔),同时搅拌。使用电炉搅拌器维持该溶液在60-70°C之间。

[0089] 以给定的驱动速度,泵(8)用于通过三路接头(12)递送母液 β -CD溶液到CSTR(14)中,在三路接头(12)这里起始地发生反应,同时泵(10)还用于在环境温度下,通过接头(12)递送纯丁烷磺内酯(6)到CSTR(14)中。然而,在一些实施方式中,可以加热纯磺内酯(6)到60-90°C。CSTR(14)包括两个10ml的室,并且提供它以增加接头(12)中已经开始的反应继续的停留时间。在一个实施方式中,首先打开泵(8)以进料 β -CD,直到它到达CSTR(14)的第一室,之后,打开泵(10)以进料丁烷磺内酯到CSTR(14)中。然而,在另一个实施方式中,同时激活泵(8、10),以避免通过系统泵吸纯 β -CD产生比期望更高的未反应的前体,该未反应的前体最终需要通过下游处理移除。在CSTR(4)内连续流动的反应流内产生内涡流循环,这确保快速搅拌。有效的搅拌看起来对该工艺的成功非常重要。以连续的方式,通过泵(8、10)递送反应溶液到CSTR(14)中。

[0090] PTEF管是约30cm长,并且在进入CSTR(14)之前,是不足以用于完成反应。关于在CSTR(14)的第一室中看到的两个相,最有可能在那里少量体积的加热试剂被递送和反应。鉴于流速不是过多地高,CSTR(14)的第二室和接收容器都包含清液,表明一旦从CSTR(14)的第一室退出,反应完成。高流速将递送未反应的材料到第二室,并且在极端条件下,递送到接收容器。收集粗产物在20ml样品瓶中。

[0091] 在泵(8)和(10)的不同驱动速度组合下进行连续流实验,由此获得一系列BS:CD摩尔比率,如表1和表2中所示。

[0092] 表1-泵驱动速度和流速之间的关系导致不同的丁烷磺内酯β-环糊精摩尔比率-恒定的β-环糊精流速

[0093]

丁烷磺内酯									β-CD
驱动速度 (rpm)	3	4	5	6	7	8	10	12	8
流速 (ml/min)	0.27	0.36	0.45	0.54	0.63	0.72	0.90	1.08	0.72
浓度 Mol/min	$2.65e^{-3}$	$3.53e^{-3}$	$4.41e^{-3}$	$5.29e^{-3}$	$6.17e^{-3}$	$7.04e^{-3}$	$8.82e^{-3}$	$1.06e^{-2}$	$3.17e^{-3}$
摩尔比率 [BS: β-CD]	8:1	11:1	14:1	17:1	19:1	23:1	28:1	33:1	—

[0094] 表2-泵驱动速度和流速之间的关系导致不同的丁烷磺内酯β-环糊精摩尔比率-恒定的丁烷磺内酯流速

β-CD			BS
驱动速度(rpm)	11	15	5
流速(ml/min)	0.99	1.35	0.45
浓度 Mol.min $\times 10^{-4}$	4.36	5.94	4.4×10^{-3}
[BS: β-CD] 摩尔比率	10:1	7:1	—

[0096] 此外,也进行在给定驱动速度/BS:β-CD摩尔比率,改变NaOH量的效果,因此获得一系列NaOH:CD摩尔比率,如图4中所示。透析和冻干粗反应产物,以获得磺基丁基醚β-CD作为白色固体中间产物用于化学分析。使用毛细管电泳分析产物,质谱仪和HPLC表明取代程度,进行HPLC以表明未反应的β-CD,并且通过气相层析分析BS残余的水平。称重冻干产物以给出产率。

[0097] 实施例1

[0098] 参考图2和图3,表示用于SBE-β-CD的连续流合成的设备2的实施方式。灌注两个储存器(4)、(6),第一个储存器(4)装有在水溶液中“活化的”β-环糊精和氢氧化钠,并且第二个储存器(6)装有纯的1,4-丁烷磺内酯。打开第一个蠕动泵(8),以通过具有止回阀的三路接头(12),进料水溶液中β-环糊精和氢氧化钠。打开第二个蠕动泵(10),也通过接头(12)进

料1,4-丁烷磺内酯,在接头(14),1,4-丁烷磺内酯与 β -环糊精反应。通过在不同速率混合两个反应流,可以控制反应的化学计量,并且在与1,4-丁烷磺内酯混合之前,可以调整储存器(4)中 β -环糊精与氢氧化钠的比率。因此,该工艺中所产生的SBE- β -CD的量是泵吸时间的函数,而不是设备规模的函数。通过将来自于三路接头(12)出口的混合物通向发生进一步反应的保持室/观察窗或连续搅拌釜反应器(CSTR)(14),增加 β -环糊精/氢氧化钠溶液和1,4-丁烷磺内酯之间反应的停留时间。可以用足够长的温度可控的盘管整体或部分地替换CSTR(14)。这将提供足够水平的湍流和停留时间,用于有效地完成偶联反应。

[0099] 发明人们主要聚焦是研究流合成模式中磺基烷基化反应的复杂性。因此,必须透析(18)反应流出物(16),冻干它(20),然后分析它(22)。在商业条件下,在图23中描述的动态活性药物组分添加工艺之前,离开CSTR(14)的SBE- β -CD流出物(16)将连接下游处理元件,例如,连续透析、流过除热原柱和膜预过滤器(孔尺寸0.22 μm 或更大)。已经通过质谱仪、毛细管电泳分析了所产生的SBE- β -CD,用于与专利文献比较。其它的处理简单地变成工程学问题,因为它涉及含水SBE- β -CD或SBE- β -CD-药物复合物溶液的混合或纯化。

[0100] 结果

[0101] 参考图5-20,表示在恒定 β -CD:氢氧化钠摩尔比率,在由不同泵速度引起的不同BS: β -CD摩尔比率,或者如所示,在用于两个不同BS: β -CD摩尔比率的不同 β -CD:氢氧化钠摩尔比率,SBE- β -CD的标准批量(标准的)和连续流(CF)合成的电泳图。标准曲线(实线)对应于如US 6,153,746(Shah等,2000)中所述的已知的SBE- β -CD的批量制造方法。然而,在每个图表中虚线是用于通过根据本发明的连续流(CF)合成工艺所产生的SBE- β -CD样品。

[0102] 参考图5,表示如表1中所示,使用已知批量方法与使用3:8的1,4-丁烷磺内酯(BS): β -环糊精(β -CD)驱动速度以及使用给定的BS:CD摩尔比率的连续流(CF)比较所产生的SBE- β -CD的电泳图。如可以看到的,对于CF方法有10个峰,并且对于批量方法只有9个峰。峰的数量表示衍生物的取代程度。

[0103] 参考图6,表示如表1中所示,在4:8BS/CD驱动速度和由此给定的BS:CD摩尔比率,批量产生的SBE- β -CD和通过连续流合成产生的SBE- β -CD的标准样品的电泳图。如可以看到的,对于CF方法有10个峰,并且对于批量方法只有9个峰。峰的数量表示衍生物的取代程度。

[0104] 参考图7,表示如表1中所示,在5:8BS/CD驱动速度,在给定的BS:CD摩尔比率,批量产生的SBE- β -CD和通过连续流合成产生的SBE- β -CD的标准样品的电泳图。两个电泳图表示一致性,这表明取代包络的等价。这两个绘图都表明9个区别的峰,这些峰对应于取代程度。

[0105] 参考图8,表示如表1中所示,在6:8BS/CD驱动速度,在给定的BS:CD摩尔比率,批量产生的SBE- β -CD和通过连续流合成产生的SBE- β -CD的标准样品的电泳图。两个电泳图表示一致性,这表明取代包络的等价。这两个绘图都表明9个区别的峰,这些峰对应于取代的程度。

[0106] 参考图9,表示如表1中所示,在7:8BS/CD驱动速度,在给定的BS:CD摩尔比率,批量产生的SBE- β -CD和通过连续流合成产生的SBE- β -CD的标准样品的电泳图。用于连续流的电泳图表明在4和5分钟之间的强的峰,该峰可能地表明反应杂质的存在。BS: β -CD的摩尔比率表示BS过量。

[0107] 参考图10,表示如表1中所示,在8:8BS/CD驱动速度,在给定的BS:CD摩尔比率,批量产生的SBE- β -CD和通过连续流合成产生的SBE- β -CD的标准样品的电泳图。如可以看到

的,对于CF方法有10个峰,并且对于批量方法只有9个峰。峰的数量表示衍生物的取代程度。

[0108] 参考图11,表示如表1中所示,在10:8BS/CD驱动速度,在给定的BS:CD摩尔比率,批量产生的SBE- β -CD和通过连续流合成产生的SBE- β -CD的标准样品的电泳图。用于连续流的电泳图表明在4和5分钟之间的强的峰,再次该峰可能地表明反应杂质的存在。BS: β -CD的摩尔比率表示BS过量。

[0109] 参考图12,表示如表1中所示,在12:8BS/CD驱动速度,在给定的BS:CD摩尔比率,批量产生的SBE- β -CD和通过连续流合成产生的SBE- β -CD的标准样品的电泳图。用于连续流的电泳图也表明在4和5分钟之间的强的峰,该峰可能地表明反应杂质的存在。BS: β -CD的摩尔比率表示BS过量。

[0110] 参考图13,表示批量产生的SBE- β -CD作为实线以及使用7:1丁烷磺内酯与 β -环糊精的摩尔比率,通过连续流工艺生产的SBE- β -CD作为虚线的电泳图。氢氧化钠与 β -CD的摩尔比率是6:1。如可以看到的,两个电泳图的一致表明等价的“取代包络”,即,取代分布的程度。然而,显著地,本发明的连续流合成工艺需要少于50%现有技术批量工艺中所用的氢氧化钠(Stella等,1994),并且是7:1,而不是现有技术使用的10:1的摩尔比率的1,4-丁烷磺内酯与 β -环糊精。这个发现是完全地意外的,因为发明人们期望最好是等价合成效率。尽管发明人们不希望受任何理论束缚,显然,保护氢氧化钠免受1,4-丁烷磺内酯影响,直到反应流混合和反应发生的点,这允许在反应点, β -环糊精的羟基的有效活化,具有1,4-丁烷磺内酯最小地降解为低分子量的副产物。简而言之,使用本发明的连续流方法,1,4-丁烷磺内酯可以更有效地和完全地与 β -环糊精反应,以产生具有更有效利用起始材料的更高的取代程度。

[0111] 使用取自US7,635,77B2(Antle,2009)的下面公式,可以容易地确定平均取代程度(ADS):

$$[0112] \quad ADS = \Sigma((PAC) \times (MT) / SCA \times 100) / 100$$

[0113] 其中PAC指峰面积计数;MT指迁移时间;以及SCA指修正面积的总和。

[0114] 为了进一步实验这个假说,发明人们试图增加氢氧化钠与 β -环糊精的比率,并且结果如图14-20中所示。在现有技术批量工艺中,根据Shah,这将对平均取代程度或低程度取代种类的分布,即,取代包络中的改变具有有益的作用,因为在与羟基反应发生之前,氢氧化钠将简单地毁坏1,4-丁烷磺内酯。实质上,在批量工艺条件下,存在对取代的程度的动力学限制。Shah研究了以最大化取代程度和减少反应物的残留浓度。

[0115] 参考图14,表示批量产生的SBE- β -CD标准样品和通过连续流合成产生的SBE- β -CD样品的电泳图。如可以看到的,与批量工艺中使用的量比较(Stella等,1994),连续流仅使用75%的氢氧化钠,并且是7:1,而不是现有技术方法使用的10:1的摩尔比率的1,4-丁烷磺内酯与 β -环糊精。连续流的电泳图表明取代包络的正移位以及模态取代程度的改变,从~6分钟到8分钟,并且这表明可以更经济地获得更高平均的取代程度。

[0116] 参考图15,表示批量产生的SBE- β -CD标准样品和通过连续流合成产生的SBE- β -CD样品的电泳图。如可以看到的,与批量工艺中使用的量比较(Stella等,1994),连续流使用了相同量的氢氧化钠,并且是7:1,而不是现有技术方法使用的10:1的摩尔比率的1,4-丁烷磺内酯与 β -环糊精。连续流的电泳图表明取代包络的正移位以及模态取代程度的进一步改变,从~6分钟到8.5分钟,并且这表明更高的平均取代程度。

[0117] 参考图16,表示批量产生的SBE- β -CD标准样品和通过连续流合成产生的SBE- β -CD样品的电泳图。如可以看到的,与批量工艺中使用的量比较(Stella等,1994),连续流使用高于25%的氢氧化钠,并且是7:1,而不是现有技术方法使用的10:1的摩尔比率的1,4-丁烷磺内酯与 β -环糊精。连续流的电泳图表明取代包络的正移位以及模态取代程度的进一步改变,从~6分钟到8分钟,非常小群体的低程度的取代(迁移时间~6-7分钟),并且这表明更高的取代程度。

[0118] 参考图17,表示批量产生的SBE- β -CD标准样品和通过连续流合成产生的SBE- β -CD样品的电泳图。如可以看到的,与批量工艺中使用的量比较(Stella等,1994),连续流使用仅仅50%的氢氧化钠,并且从7:1增加到10:1的摩尔比率的1,4-丁烷磺内酯与 β -环糊精。如可以看到的,对于CF方法有10个峰,并且对于批量方法只有9个峰。峰的数量表示衍生物的取代程度的分布。然而,用于连续流的电泳图表明在5分钟的强的峰,该峰可能地表明反应杂质的存在。

[0119] 参考图18,表示批量产生的SBE- β -CD标准样品和通过连续流合成产生的SBE- β -CD样品的电泳图。如可以看到的,与批量工艺中使用的量比较(Stella等,1994),连续流使用仅仅75%的氢氧化钠,并且从7:1增加到10:1的摩尔比率的1,4-丁烷磺内酯与 β -环糊精。连续流的电泳图表明取代包络的正移位以及模态取代程度的改变,从~6分钟到8分钟,这表明更高的平均取代程度。

[0120] 参考图19,表示批量产生的SBE- β -CD标准样品和通过连续流合成产生的SBE- β -CD样品的电泳图。如可以看到的,与批量工艺中使用的量比较(Stella等,1994),连续流使用相同量的氢氧化钠,以及10:1的摩尔比率的1,4-丁烷磺内酯与 β -环糊精,(Stella等,1994)所用的相同条件。连续流的电泳图表明取代包络的正移动以及模态取代程度的改变,从~6分钟到8分钟,更小群体的更低程度的取代(迁移时间~2-7分钟),并且这表明更高程度的取代。与以所用材料的相同摩尔比率的电泳图比较,该流方法引起了具有更高的取代程度种类,表明更高效,因此更经济的环糊精的生产。

[0121] 参考图20,表示批量产生的(Shah等,2000)和连续流产生的标准SBE- β -CD的电泳图。用于产生图20中所示材料的连续工艺使用了比批量工艺(Stella等,1994)高25%的氢氧化钠,具有从7:1到10:1的摩尔比率的1,4-丁烷磺内酯与 β -环糊精的增加。因此,由流合成方法所产生的材料是新的,并且证明在取代包络中的正不对称,该取代包络具有更小群体的更低程度的取代(迁移时间范围~2-7分钟)以及从~6分钟到~8分钟改变的模态取代程度。因此得出结论:本发明的连续流方法引起了效率的增加(通过氢氧化钠, β -环糊精的更有效活化;1,4-丁烷磺内酯的更少消耗),导致更高的取代程度。

[0122] 通过改变与批量方法中所有量(Stella等,1994)比较的0%到200%之间的氢氧化钠含量,进行了大量实验,以充分地研究改变 β -CD:氢氧化钠的摩尔比率的作用。在表3中已经强调了该研究的结果。

[0123] 表3-通过改变NaOH含量,改变NaOH: β -CD的摩尔比率的作用;100%标称的氢氧化钠等价于US 5,376,645(Stella等,1994)中所用的碱含量

[0124]

NaOH % 的百分数	NaOH: β -CD 摩尔比 率	(当与丁烷磺内酯反应时)的观察资料
0	-	非常浑浊的不稳定溶液, 在溶液外沉淀有固体白色 β -CD
20	2:1	不太浑浊的不混溶溶液, 具有两层形成
25	3:1	不太浑浊的不混溶溶液, 具有两层形成
40	5:1	不太浑浊的不混溶溶液, 具有微量丁烷磺内酯颗粒悬浮
50	6:1	丁烷磺内酯与 β -CD 溶液反应形成单相均质溶液
75	9:1	丁烷磺内酯与 β -CD 溶液反应形成单相均质溶液
100	11:1	丁烷磺内酯与 β -CD 溶液反应形成单相均质溶液
125	14:1	丁烷磺内酯与 β -CD 溶液反应形成单相均质溶液
150	17:1	丁烷磺内酯与 β -CD 溶液反应形成单相均质溶液, 溶液变得更粘性
160	18:1	丁烷磺内酯与 β -CD 溶液反应形成单相均质溶液, 溶液变得更粘性
175	20:1	丁烷磺内酯与 β -CD 溶液反应形成单相均质溶液, 溶液变得更粘性
200	22:1	丁烷磺内酯与 β -CD 溶液反应形成稠的粘性糊

[0125] 在碱缺少的情况下(即, 0%NaOH), β -CD不能溶解, 因此不与BS反应, 由此沉淀出。在20-40%NaOH, 两个相将不混合, 并且 β -CD与BS不充分地反应。在150%NaOH, 不能冷冻干燥透析的产物, 并且未反应的丁烷磺内酯损坏透析膜, 并且高浓度的氢氧化钠引起了非常碱性的条件, 因此导致削弱或损坏膜。在200%NaOH, 形成了粘性糊, 这阻止了反应产物的泵吸。因此, 在所使用的设备的几何学内, 与批量工艺中所用的量比较(Stella et al, 1994), 50-125%将允许使用流式化学制造SBE- β -CD。

[0126] 实施例2

[0127] 在2003Pfizer专利US 6,632,803B1中描述了可注射的药物学药物产品(伏立康唑)中SB- β -CD的第一应用。在表4中描述了伏立康唑的可注射形式的配方。

[0128] 表4: 使用SBE- β -CD平台的伏立康唑的可注射形式的配方

[0129]

赋形剂的组分	目的	1ml 可注射的药物产品中以 mg/ml 为单位的浓度
伏立康唑	活性药物组分	10.0
SBE- β -CD	可溶试剂	160.0
注射用水	溶剂载体	到 1.0ml

[0130] 制造工艺如下:

[0131] 1. 向80%最终体积的注射用水添加SBE- β -CD, 同时恒定搅拌至溶解;

[0132] 2.添加伏立康唑,并且搅拌至溶解;

[0133] 3.用剩余的注射用水配置溶液至其最终体积(因此浓度);

[0134] 4.在适合地验证的GMP制造场地,过滤所得到的溶液通过无菌过滤器(0.22 μ m孔大小)进入到无菌容器中;

[0135] 5.装入到20ml注射小瓶中,用塞子塞住;和

[0136] 6.冷冻干燥产品,用塞子塞住,封盖和贴标签。

[0137] 该工作的目的是试图研发药物工业中SBE- β -CD的制造和应用的创新方法。如从图23可以看到的,本发明方法的用途意指可以省略图22中所示的三个步骤。通过联合两个工艺,图23的检验是显然的,出现了三个商业上的优点:

[0138] 1.将SBE- β -CD从精细化学药品制造商运输到顾客变得不必要了。这也将包括入库等。

[0139] 2.将刚刚适时适量地制造SBECD。

[0140] 3.将避免两个昂贵和费时的冷冻干燥或喷雾干燥工艺步骤之一。

[0141] 实施例3

[0142] 如图21中所示例的,发明人们已经获得了Vapourtec流式化学设备,其比至今所用的“手建”的反应器更适于商业制造。必须优化反应,以满足Shah专利中关于残留的 β -环糊精和1,4-丁烷磺内酯所述的详细说明书的标准。此外,调节SBE- β -CD流出物的流,以满足药典注射用水专著的要求。

[0143] 实施例4

[0144] β -CD的含水溶液本质上是发热的,批量工艺要求除热原,作为下游纯化的一部分。使用该CF制造方法,可以在反应前而不是反应后除热原储存器(4)中系统。

[0145] 概述

[0146] 这里描述的结果证明连续流工艺化学是生产SBECD更有效的方法,并且这放映在:

[0147] (i)平均的取代程度;

[0148] (ii)低频率的低程度的取代的SBECD种类;

[0149] (iii)具有减少数量的起始材料的SBECD的生产;

[0150] (iv)没有明显杂质的材料的生产,允许避免猝火和增强的下游处理。

[0151] 使用现有技术批量反应,低程度取代的SBECD种类的频率比使用本发明的连续流化学方法更高。本发明的连续流方法能够实现更大的反应效率。通过连续流工艺产生的新的种类具有更密集取代分布的更高程度的取代,以及本身更高的平均取代程度。

[0152] 实施例5

[0153] 基于CSTR的制造工艺

[0154] 该工作的目的是研发用于磺基丁基醚 β -环糊精制造的连续制造工艺。已知,以可控方式混合 β -环糊精和氢氧化钠对于本发明方法的成功是重要的。首先,在混合前,在60-90 $^{\circ}$ C范围内加热含水的碱化(即,活化的) β -环糊精溶液(4)是重要的。其次,当向氢氧化钠溶液添加 β -环糊精时,出现了三阶段的“激活”工艺:

[0155] 1)首先,花费有限的时间向包含含水的氢氧化钠的储存容器中添加 β -环糊精。

[0156] 2)接着, β -环糊精溶解在氢氧化钠溶液中。

[0157] 3)最后,并更重要地,起始的溶液稻草色逐渐地“加深”,考虑这个为通过氢氧化钠

的β-环糊精活化完成的标记。随着深的色彩出现,以及在指定温度的试剂,然后进行混合。

[0158] 以连续方式进行反应,即,一旦已经启动泵(8、10),直到反应完成,它们才会关闭。现在通常考虑主要反应发生在第一CSTR室(14)中。在低温(65–100℃)和环境压力下发生反应。CSTR工艺处理β-环糊精-氢氧化钠溶液和丁烷磺内酯作为不混溶的两相系统。

[0159] 已知一些现有技术方法创造了丁烷磺内酯和含水β-环糊精-氢氧化钠溶液流可以变得混溶的条件;混溶性通常考虑为流化学工艺的重要工艺条件。通过现有技术方法获得的平均取代程度的取代进行判断,看起来以丁烷磺内酯稳定性为代价已经获得了混溶的目的,这已经导致非常低的平均的取代程度。

[0160] 然而,本发明的方法涉及仔细地反应氢氧化钠与β-环糊精,以在两相连续流反应之前活化它,这在以小足迹产生高效反应和可控的平均取代程度方面是重要的。β-环糊精已经溶解在含水氢氧化钠溶液中以后,必须在升高温度(65–100℃)和特定的时间进行活化过程。在这种规模下,通常花费30分钟进行活化过程;完成的主要指标是可以比色地测量的颜色改变。

[0161] 在任何现有技术批量或连续流方法中可以获得该时间和温度依赖的活化是高度不可能的。尽管反应方法利用了CSTR,但是它是具有有效混合和适合长度的流反应器的应用的替代品,以允许反应在反应器管内完成。β-环糊精的活化是反应之前的重要工艺参数,与反应器结构无关,这必须继续进行。

[0162] 实施例6

[0163] 高取代程度的SBECD种类的分析方法学

[0164] 这里描述的开始工作是基于美国药典35/国家处方30(USP35/NF30)中描述的用于磺基丁基醚β-环糊精的毛细管电泳方法。分析的结果,所谓的电泳图,如图5–20中所示。

[0165] 可以看到,尽管取代模式的定性想法是可能的,但是由于移位的基线,不容易可靠地求峰下面积的积分。从图14–16和18–20也可以明显地看到随着增加的取代,峰的分辨率变差。峰看起来在大约8分钟合并到流动中,这使得难于定量取代的模式。而且,不能清楚地理解取代包络的真正性质。

[0166] 已经提出了可替代的方法用于使用高效液相层析分析环糊精衍生物(J.Szeman2006)。这最近已经被更新,并且应用于磺基丁基醚β-环糊精(J.Szeman 2012)。该方法是基于专门的离子交换HPLC柱,CD-筛选–DAP,在这里结合的二甲基氨基苯基官能团包含在洗脱磺基丁基醚β-环糊精中,以改善分析方法的选择性。具有蒸发光散射检测(ELSD)的高效液相层析用于分离磺基丁基醚–β-环糊精成其取代的组分,以确定平均的取代程度。通过比较标准、US 6,153,746(Shah,2000)中所述方法产生的以及根据USP35/NF30中所述方法实验的保留时间,确定每个取代的环糊精的身份,该根据USP35/NF30中所述方法实验使用了这里所述工艺方法产生的材料。

[0167] 层析条件概述如下:

[0168] 试剂

[0169] 1.乙腈,HPLC级

[0170] 2.0.5%三乙胺-乙酸缓冲液,pH=5.0

[0171] 层析条件

[0172]

仪器:	Agilent 1100 系列或等同的 HPLC 仪器			
软件:	OpenLAB 或类似系统			
柱:	CD-筛选-DAP, 3 μ m, 150 x 4.0mm, CDS-DAP-1504-03			
柱温度:	25°C $\pm$ 1°C			
移动相 A (MPA):	0.5%三乙胺-乙酸缓冲液, pH=5			
移动相 B (MPB):	乙腈, HPLC 级			
流速:	1.0 ml/min			
梯度比率	时间(min)	0	6	15
	MPA (%)	100	50	50
	MPB (%)	0	50	50
检测:	ELSD			
注射体积:	5 μ l			
浓度:	10 mg/ml			
采集时间:	15 分钟, 具有 5 分钟的发送时间			
针冲洗:	无			

[0173] ELSD条件

[0174]

仪器:	Alltech ELSD 2000或等同的ELSD仪器
管温度:	115°C
气流(氮):	3.2L/min
增益:	2
撞击器:	离开

[0175] 在图24中示出了使用US 6,153,746(Shah,2000)中所述现有技术批量方法所产生的标准材料的通常层析。对图24进行进一步检查,可以看出现有技术工艺所产生的材料具有取代程度从2到10的取代范围。平均取代程度是6.6。

[0176] 在图25中示出了使用本发明方法并且对应于图20所产生的磺基丁基醚 β -环糊精的层析。容易看到产生了稳定的基线,这有利于信号的求积和随后处理。图25表示使用本发明所产生的材料具有取代程度从3到13的取代范围。平均的取代程度是10.4,如下所述。

[0177] 除了产生具有更高平均的取代程度的磺基丁基醚 β -环糊精,本发明的方法,在这些条件下,不会产生任何可检测到的二-取代磺基丁基醚 β -环糊精,以及会产生US 6,153,746(Shah,2000)材料中没有检测到的显著量的11-13取代程度。

[0178] 发明人们也有对应于图12到图20的电泳图的相应HPLC踪迹。技术的力量给予接近描述的统计学。

[0179] 这里使用标准的计算方法讨论平均的取代程度。为了与HPLC输出一一起使用,修改

了该方法,并且解释如下。

[0180] 使用下面的公式计算单个的取代程度(IDS_n):

[0181] $IDS_n = (PA_n / \sum PA) \times 100 \cdots \cdots (1)$

[0182] 其中 $\sum PA = \sum PA_L + PA_{L+1} \cdots PA_H \cdots \cdots (2)$

[0183] n =取代数

[0184] PA =峰面积

[0185] PA_L =从层析看出的对应于最低程度取代的峰面积

[0186] PA_H =从层析看出的对应于最高程度取代的峰面积

[0187] 这些数据可以用于描述“取代包络”,这用作USP35/NF30中详细说明部分的基础,其中每个 IDS_n 应该落入到系列的指定证明的可接受范围内,由此限定“取代包络”。

[0188] 单个的取代程度量度然后用于计算平均的取代程度,如下:

[0189] $ADS = \sum (IDS_n \times n) / 100 \cdots \cdots (3)$

[0190] 表1表示图25中所示层析的数据。这现在可以使用如下等式1-3处理:

[0191] 表1:本发明方法所产生的磺基丁基醚 β -环糊精的层析的积分表。反应条件对应于用于产生图20 HPLC条件的条件,HPLC条件基于用CD-筛选-DAP柱和ELSD检测的梯度分离。

[0192]

取代数:	保留时间:	峰面积:
3	5.77	0.271
4	6.29	0.507
5	6.67	1.455
6	6.98	3.142
7	7.33	5.221
8	7.63	13.283
9	7.99	24.842
10	8.31	46.056
11	8.58	53.920
12	8.90	39.220
13	9.28	16.570

[0193] 单个的取代程度-样本计算

[0194] $\sum PA = \sum PA_L + PA_{L+1} \cdots PA_H$

[0195] $\sum PA = PA_3 + PA_4 + PA_5 + PA_6 + PA_7 + PA_8 + PA_9 + PA_{10} + PA_{11} + PA_{12} + PA_{13}$

[0196] $\sum PA = 0.271 + 0.507 + 1.455 + 3.142 + 5.221 + 13.283 + 24.842 + 46.056 +$

[0197] $53.920 + 39.220 + 16.570$

[0198] $\sum PA = 204.487$

[0199] $IDS_n = (PA_n / \sum PA) \times 100$

[0200] $IDS_3 = (PA_3 / \sum PA) \times 100 = (0.271 / 204.487) \times 100 = 0.132527$

[0201] $IDS_4 = (PA_4 / \sum PA) \times 100 = (0.507 / 204.487) \times 100 = 0.247938$

[0202] $IDS_5 = (PA_5 / \sum PA) \times 100 = (1.455 / 204.487) \times 100 = 0.711537$

[0203] $IDS_6 = (PA_6 / \sum PA) \times 100 = (3.142 / 204.487) \times 100 = 1.536528$

[0204] $IDS_7 = (PA_7 / \Sigma PA)_x \ 100 = (5.221 / 204.487)_x \ 100 = 2.553219$

[0205] $IDS_8 = (PA_8 / \Sigma PA)_x \ 100 = (13.283 / 204.487)_x \ 100 = 6.495767$

[0206] $IDS_9 = (PA_9 / \Sigma PA)_x \ 100 = (24.842 / 204.487)_x \ 100 = 12.14845$

[0207] $IDS_{10} = (PA_{10} / \Sigma PA)_x \ 100 = (46.056 / 204.487)_x \ 100 = 22.5277$

[0208] $IDS_{11} = (PA_{11} / \Sigma PA)_x \ 100 = (53.920 / 204.487)_x \ 100 = 26.36842$

[0209] $IDS_{12} = (PA_{12} / \Sigma PA)_x \ 100 = (39.220 / 204.487)_x \ 100 = 19.1797$

[0210] $IDS_{13} = (PA_{13} / \Sigma PA)_x \ 100 = (16.570 / 204.487)_x \ 100 = 8.103205$

[0211] 平均的取代程度-样本计算

[0212] $ADS = \Sigma (IDS_{nX} \text{取代数}) / 100$

[0213] $n = \text{取代数}$

[0214] $IDS_{nX} \text{取代数}$

[0215] $IDS_{3X} \ 3 = 0.132527_x \ 3 = 0.397580$

[0216] $IDS_{4X} \ 4 = 0.247938_x \ 4 = 0.991750$

[0217] $IDS_{5X} \ 5 = 0.711537_x \ 5 = 3.557683$

[0218] $IDS_{6X} \ 6 = 1.536528_x \ 6 = 9.219168$

[0219] $IDS_{7X} \ 7 = 2.553219_x \ 7 = 17.872530$

[0220] $IDS_{8X} \ 8 = 6.495767_x \ 8 = 51.966140$

[0221] $IDS_{9X} \ 9 = 12.14845_x \ 9 = 109.336046$

[0222] $IDS_{10X} \ 10 = 22.5277_x \ 10 = 225.227032$

[0223] $IDS_{11X} \ 11 = 26.36842_x \ 11 = 290.052668$

[0224] $IDS_{12X} \ 12 = 19.1797_x \ 12 = 230.156440$

[0225] $IDS_{13X} \ 13 = 8.103205_x \ 13 = 105.341660$

[0226] $\Sigma (IDS_{nX} \text{取代数}) = (IDS_{3X} \ 3) + (IDS_{4X} \ 4) + (IDS_{5X} \ 5) + (IDS_{6X} \ 6) + (IDS_{7X} \ 7) + (IDS_{8X} \ 8) + (IDS_{9X} \ 9) + (IDS_{10X} \ 10) + (IDS_{11X} \ 11) + (IDS_{12X} \ 12) + (IDS_{13X} \ 13)$

[0227] $\Sigma (IDS_{nX} \text{取代数}) = 0.397580 + 0.991750 + 3.557683 + 9.219168 + 17.872530$

[0228] $+ 51.966140 + 109.336046 + 225.227032 + 290.052668 + 230.156440 + 105.341660$

[0229] $\Sigma (IDS_{nX} \text{取代数}) = 1044.118697$

[0230] $ADS = \Sigma (IDS_{nX} \text{取代数}) / 100 = 1044.118697 / 100 = 10.44$

[0231] 平均的取代程度 = 10.4

[0232] 图25中所描述的材料因此具有10.4平均的取代程度,这实质上高于通过批量制造或完全连续流工艺所产生的材料。

[0233] 实施例7

[0234] 使用氢氧化钠的平均取代程度的操作

[0235] 现在已经通过HPLC再次分析了已经产生的磺基丁基β-环糊精的样品。处理数据以产生平均的取代程度。图26中的表表示添加了平均的取代程度数据和离差数据的数据的概述。

[0236] 通常,从图26中的表可以看出氢氧化钠含量的增加将增加磺基丁基醚β-环糊精的平均取代程度。而且,更极端的CSTR反应产生了具有平均的取代程度的材料,该平均的取代程度水平不是之前用批量或连续流反应所看到的水平。由于具有超过10的单个的取代程度

的高取代种类的存在,出现了更高的平均的取代程度。

[0237] 图27中所示的表格描述了使用更中等的反应条件,试图产生符合USP35/NF30专著的材料。分析表明存在于CSTR10:1丁烷磺内酯:β-环糊精摩尔比率和6:1的氢氧化钠与β-环糊精摩尔比率反应中的IDS_n“包络”产生最接近的匹配。可以看出使用HPLC方法,US 6,153,746(Shah,2000)材料广泛地符合详细说明。由于IDS_n更多对称的分布,通过CSTR方法所产生的材料更少地符合。尽管还没有产生符合的材料,但是控制工艺关于化学计量的能力表明随着进一步工艺改进,这应该是可能的。

[0238] 实施例8

[0239] 使用本发明方法制备的SBE-β-CD的新颖性

[0240] 历史地,环糊精上磺基丁基侧基的数量确定了单个的取代程度的量度和取代包络。每个种类的加权的平均丰度导致了平均的取代程度量度。存在三种可能性,用于限定使用本发明方法制备的SBE-β-CD的新颖性。

[0241] a)取代

[0242] 化学地真正重要的是与药物形成包络络合物可用的环糊精环的数量,因为这使得环糊精起作用。尽管对于给定的分子量,起源β-环糊精给出了最大数量的环,但是认为它是肾中毒的以及这使得取代成为必需。已知增加取代程度增加了环糊精的水溶性,并且环糊精的高溶解度是获得高有效载荷药物溶解度的先决条件。下面的表格概述了取代分子量比率:

[0243]

IDS	β-环糊精分子量	质子损失	质子损失后分子量	丁烷磺内酯基团贡献	IDS 的分子量	取代分子量分数
1	1134.98	-1	1133.98	136.17	1270.15	0.11
2	1134.98	-2	1132.98	272.34	1405.32	0.19
3	1134.98	-3	1131.98	408.51	1540.49	0.26
4	1134.98	-4	1130.98	544.68	1675.66	0.32
5	1134.98	-5	1129.98	680.85	1810.83	0.37
6	1134.98	-6	1128.98	817.02	1946.00	0.42
7	1134.98	-7	1127.98	953.19	2081.17	0.45
8	1134.98	-8	1126.98	1089.36	2216.34	0.49
9	1134.98	-9	1125.98	1225.53	2351.51	0.52
10	1134.98	-10	1124.98	1361.70	2486.68	0.54
11	1134.98	-11	1123.98	1497.87	2621.85	0.57
12	1134.98	-12	1122.98	1634.04	2757.02	0.59
13	1134.98	-13	1121.98	1770.21	2892.19	0.61

[0244] β-环糊精的分子量是1134.98道尔顿。为了产生单取代的β-环糊精,移除质子,用分子量136.17道尔顿的线性丁烷磺内酯官能团取代。所得到的单个的取代程度(IDS)的分子量,其中n=1是1270.15道尔顿。如果人们考虑与环糊精环相关的质量作为总质量一部分,可能计算取代分子量分数。这意味着11%的质量与取代官能相关(或者89%与环糊精环官能相关)。表格表明这些值直到使用本发明的方法制备的SBE-β-CD为止,具有令人惊奇地高IDS=13种类。

[0245] 上表中表示的单个的取代程度(IDS)的值和取代分子量分数(SMF)已经绘制在图28上,并且可以看到关系。发明人们认为至今还没有报道过具有SMF大于0.57的SBE- β -CD,并且同样组合物本身是新的。

[0246] b)分子量

[0247] 这是第一次报道具有超过2486.68道尔顿或范围在2621.85-2892.19内的分子量的衍生种类。参考图29,表示了单个的取代程度和分子量之间的关系。认为分子量是单个的取代程度的别名,并且因此取代分子量分数(SMF)可以是更好的选择。

[0248] c)取代包络

[0249] 当考虑图27的柱2时,可以限定新的峰面积限值如下:

[0250]

IDS _n	USP-NF 峰面积百分数下限	USP-NF 峰面积百分数上限	范围	Shah	新的峰面积百分数下限	新的峰面积百分数上限	范围	CSTR 10:1 和 +25%
1	0.00	0.30	0.30	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
2	0.00	0.90	0.90	0.13	0.00	0.00	0.00	0.00
3	0.50	5.00	4.50	0.88	0.00	0.30	0.30	0.10
4	2.00	10.00	8.00	4.91	0.00	0.90	0.90	0.20
5	10.00	20.00	10.00	14.61	0.50	5.00	4.50	0.70
6	15.00	25.00	10.00	25.45	0.50	5.00	4.50	1.50
7	20.00	30.00	10.00	29.50	0.50	5.00	4.50	2.60
8	10.00	25.00	15.00	19.01	2.00	10.00	8.00	6.50
9	2.00	12.00	10.00	4.99	10.00	20.00	10.00	12.10
10	0.00	4.00	4.00	0.51	15.00	25.00	10.00	22.50
11	0.00	0.00	0.00	0.00	20.00	30.00	10.00	26.40
12	0.00	0.00	0.00	0.00	10.00	25.00	15.00	19.20
13	0.00	0.00	0.00	0.00	2.00	12.00	10.00	8.10
14	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	4.00	4.00	0.00

[0251] USP-NF峰面积百分数描述了“取代包络”残留其中的IDS_n的上限和下限分布的系列的证明的可接受的范围。使用本发明的工艺,在IDS_n中变换到更高值,可能变换包络。如图27中所示,可能“解调”本发明的工艺,以广泛地符合USP-NF包络,并且使用现有技术中描述的完全批量或完全连续工艺,这是不可能的。

[0252] 概述

[0253] 使用新的、改进的HPLC分析方法,发明人们已经验证了这里所述的他们更早的观察。技术已经允许他们对高程度的取代材料产生描述性统计学。根据这里所述本发明的CSTR工艺产生的磺基丁基醚 β -环糊精组合物是新的,在于两方面:(i)它具有无前例的高平均的取代程度;和(ii)具有IDS_n高于10的高取代的类型的存在。CSTR工艺取决于通过氢氧化钠的 β -环糊精进料的预先活化,其中活化程度决定平均的取代程度。该工艺允许通过改变氢氧化钠浓度,控制平均的取代程度。该工艺可以用于产生具有高平均的取代程度的材料。可能地制造材料符合USP35/NF30磺基丁基醚的 β -环糊精的详细说明。该工艺能够实现现在小制造场地,刚刚地适合适量地生产磺基丁基 β -环糊精。

[0254] 参考文献:

[0255] J.Szeman,K.Csabai,K.Kekesi,L.Szente,G.Varga. "Novel stationary phases for high-performance liquid chromatography." Journal of Chromatography A, 2006: 76-82.

[0256] J.Szeman,T.Sohajda,E.Olah,E.Varga,K.Csabai,G.Varga,L.Szente.

[0257] "Characterization of Randomly Substituted Anionic Cyclodextrin Derivatives with Different Analytical Methods." 16th International Cyclodextrin Symposium. Tianjin, China, 2012.

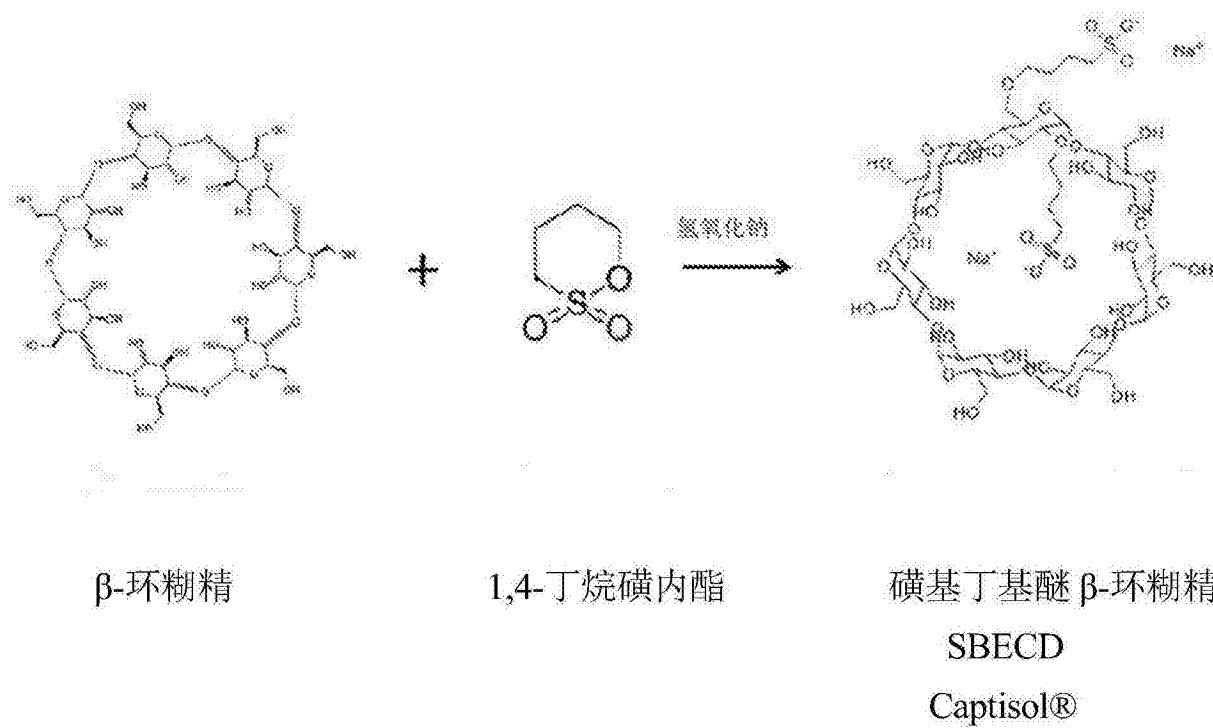


图1

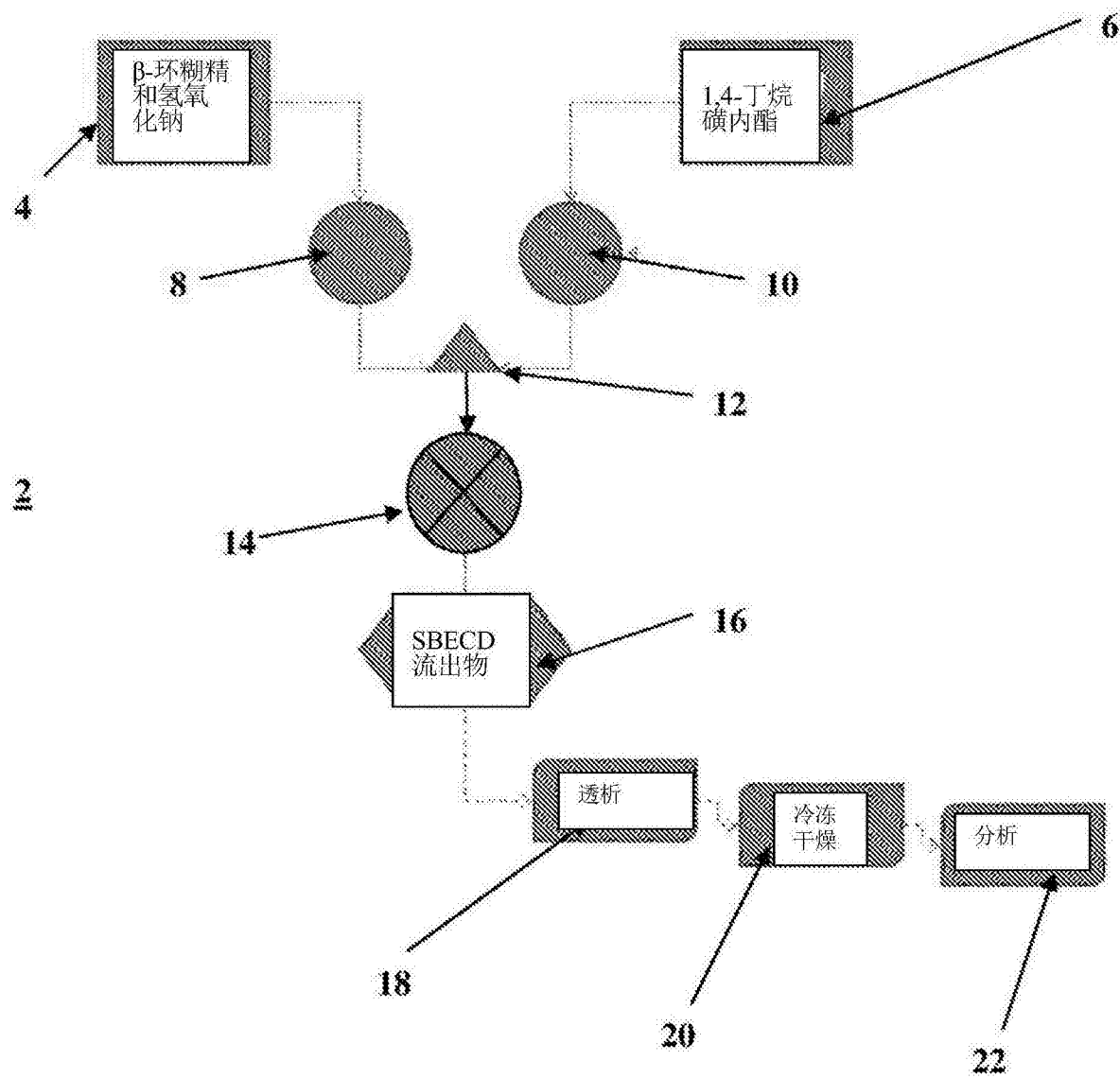


图2

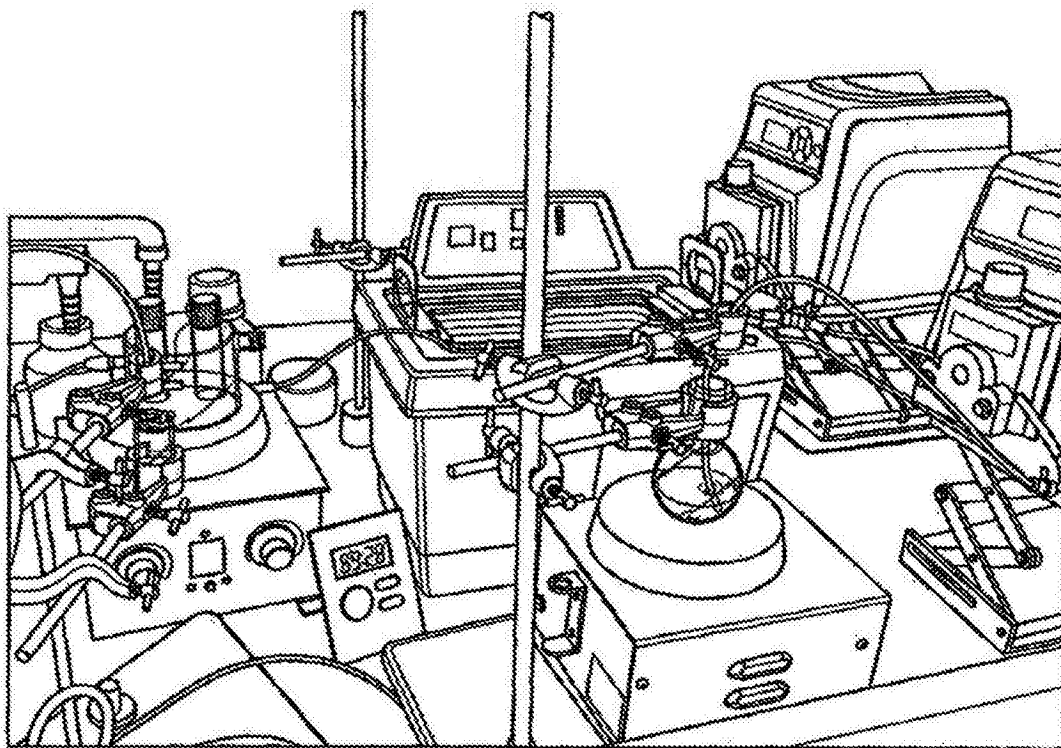


图3

[NaOH:CD 摩尔比率]

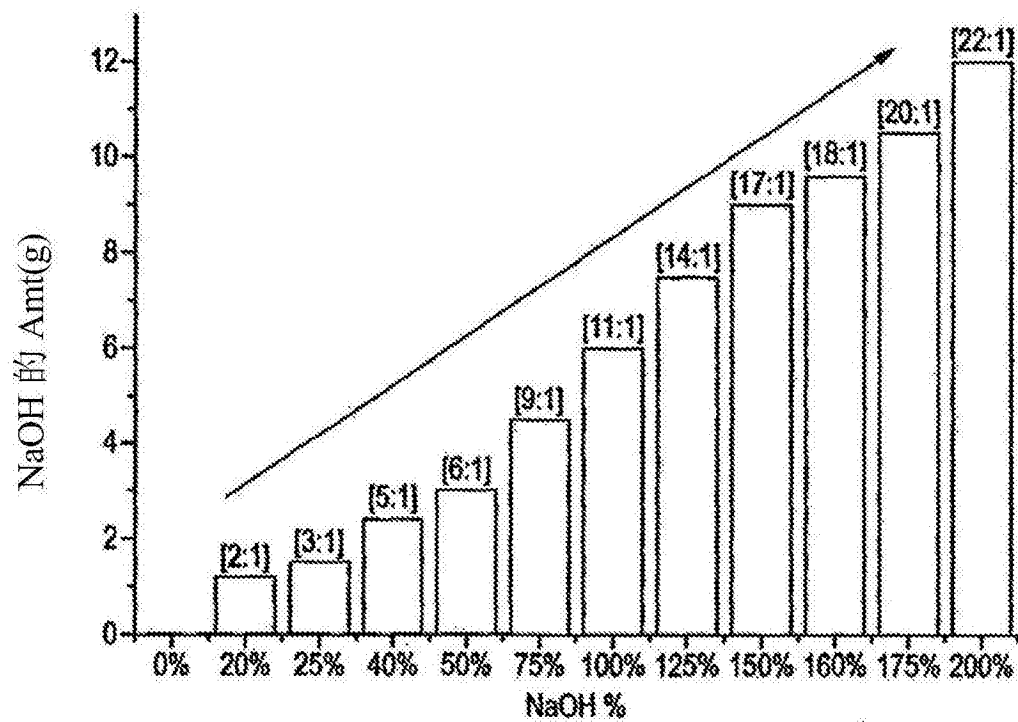


图4

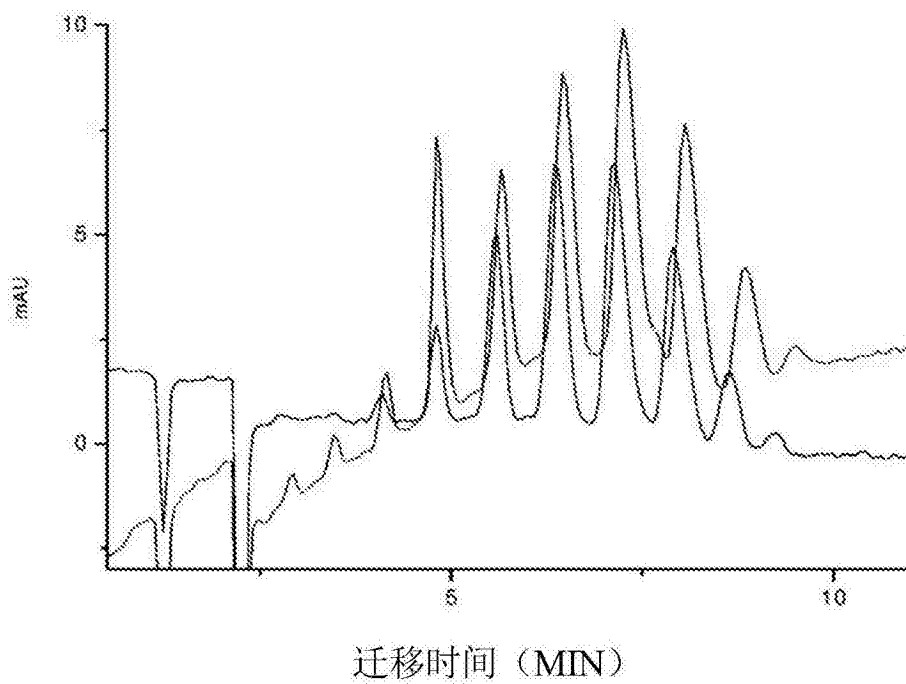


图5

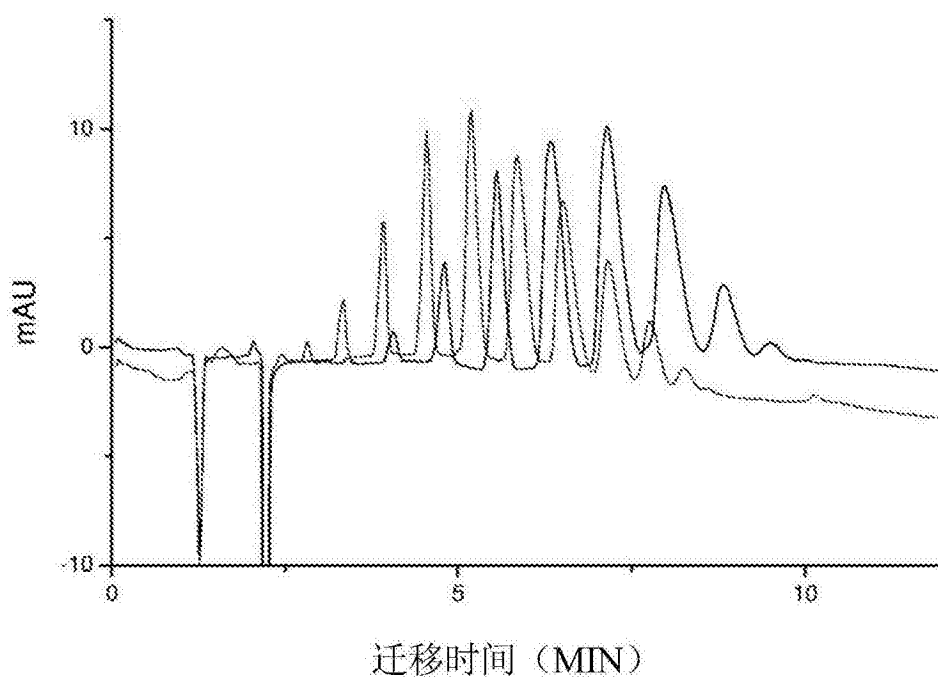


图6

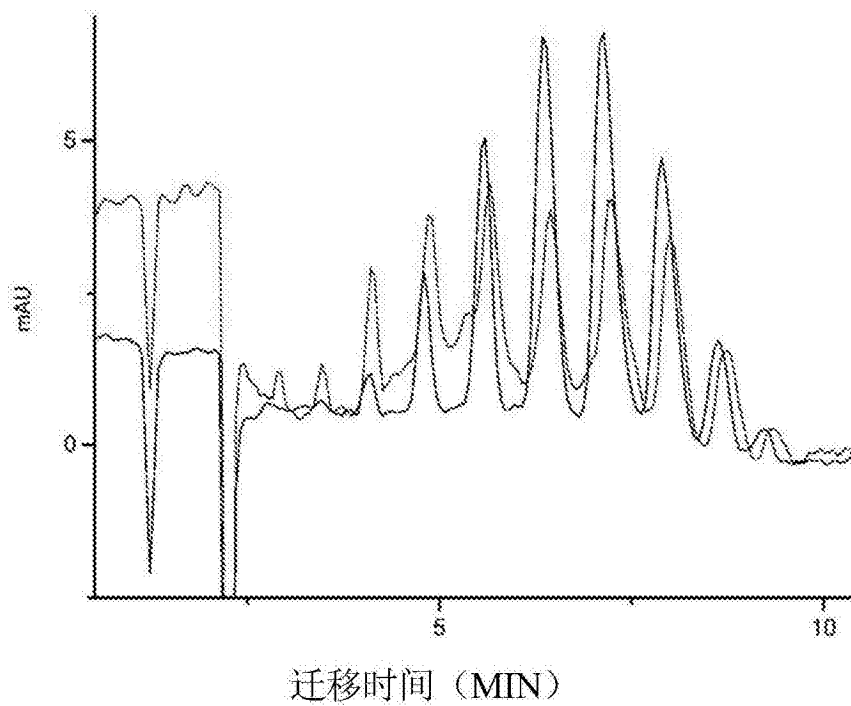


图7

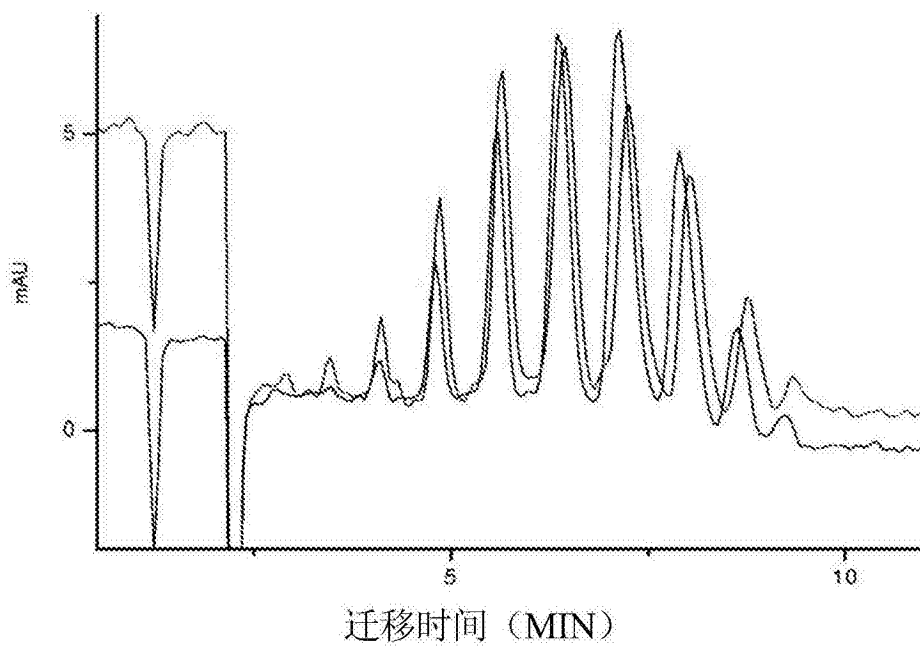


图8

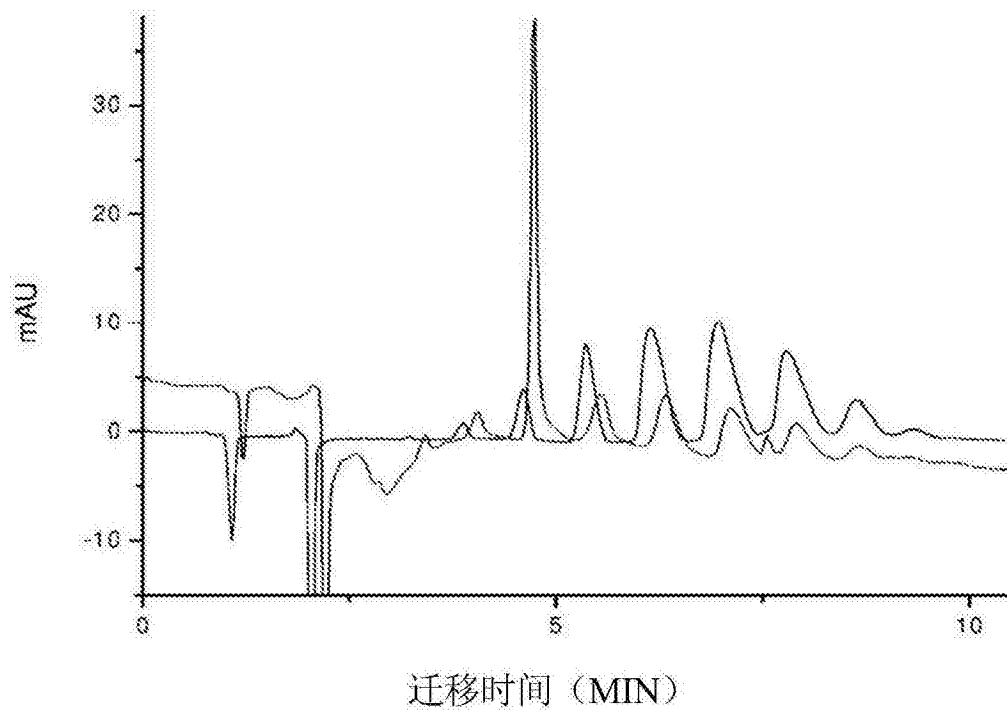


图9

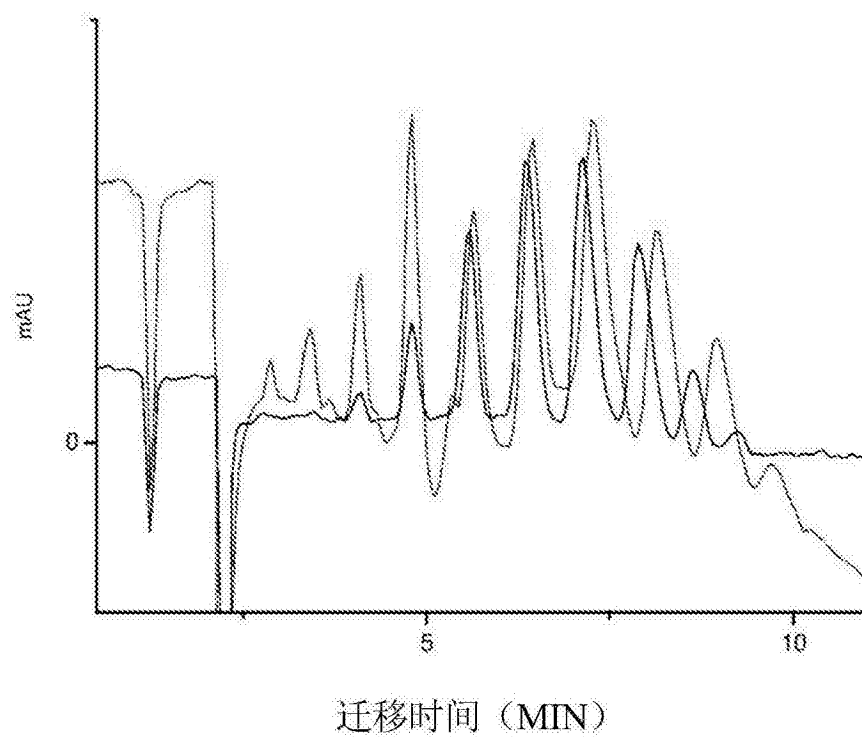


图10

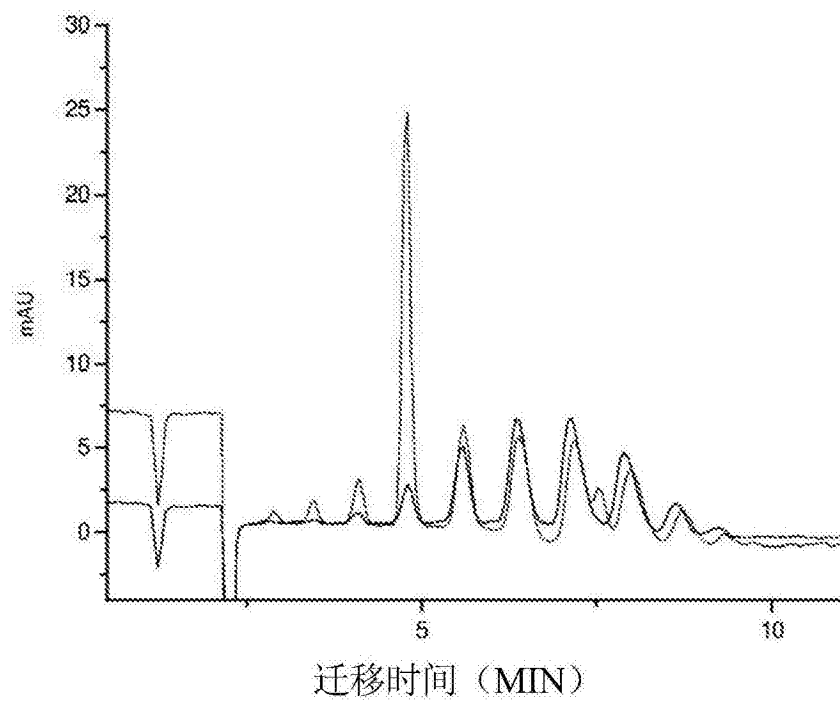


图11

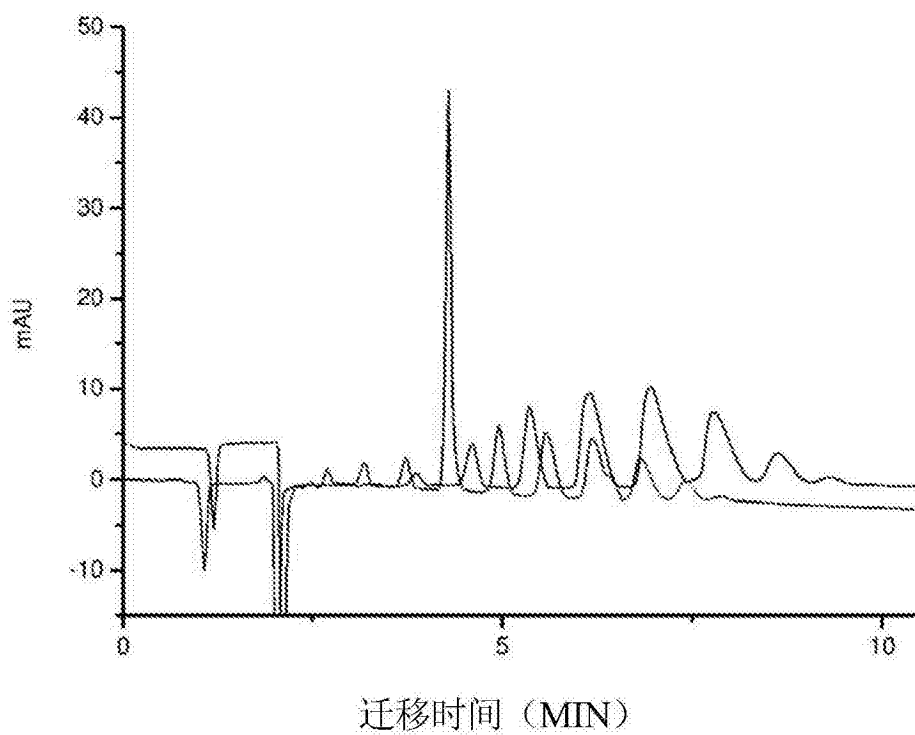


图12

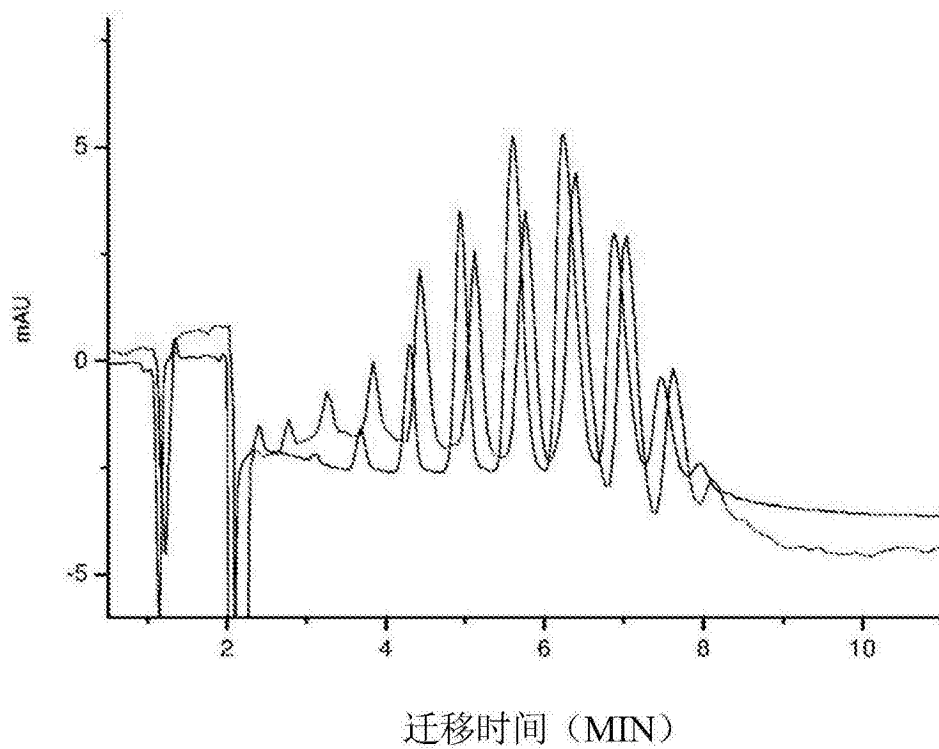


图13

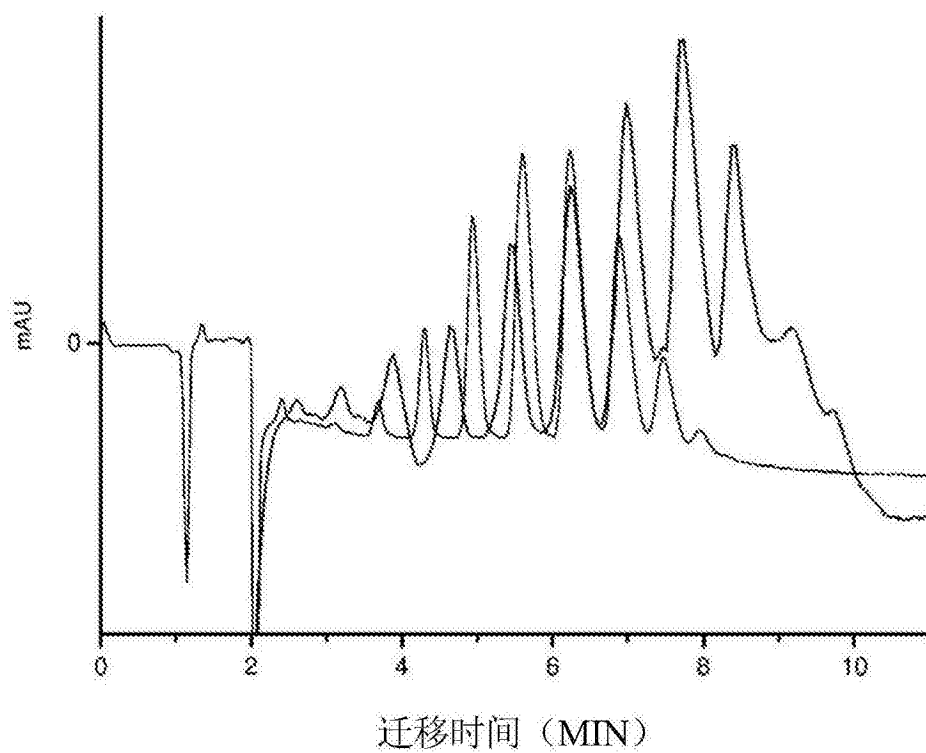


图14

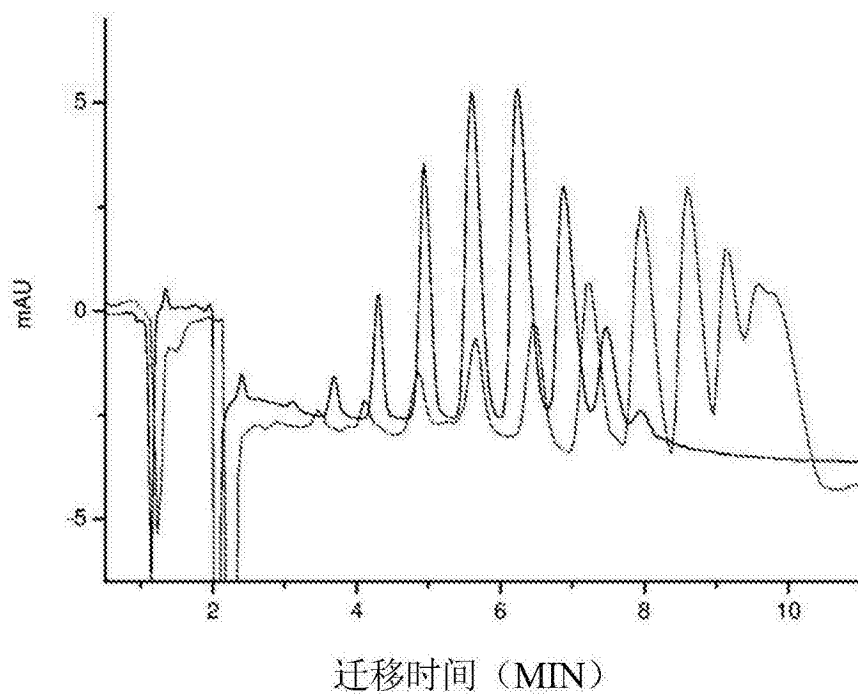


图15

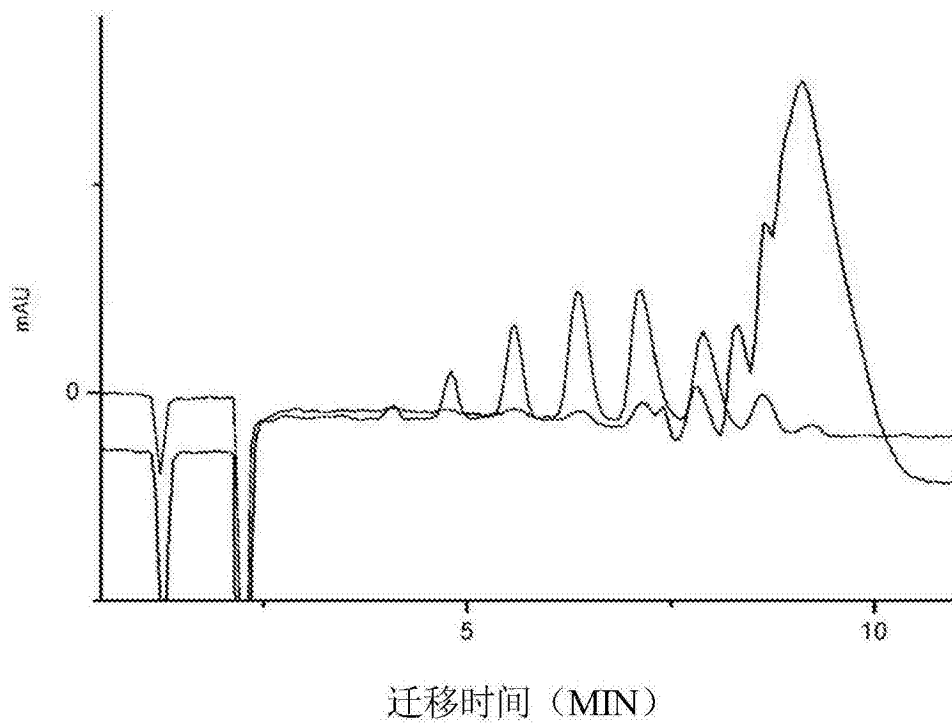


图16

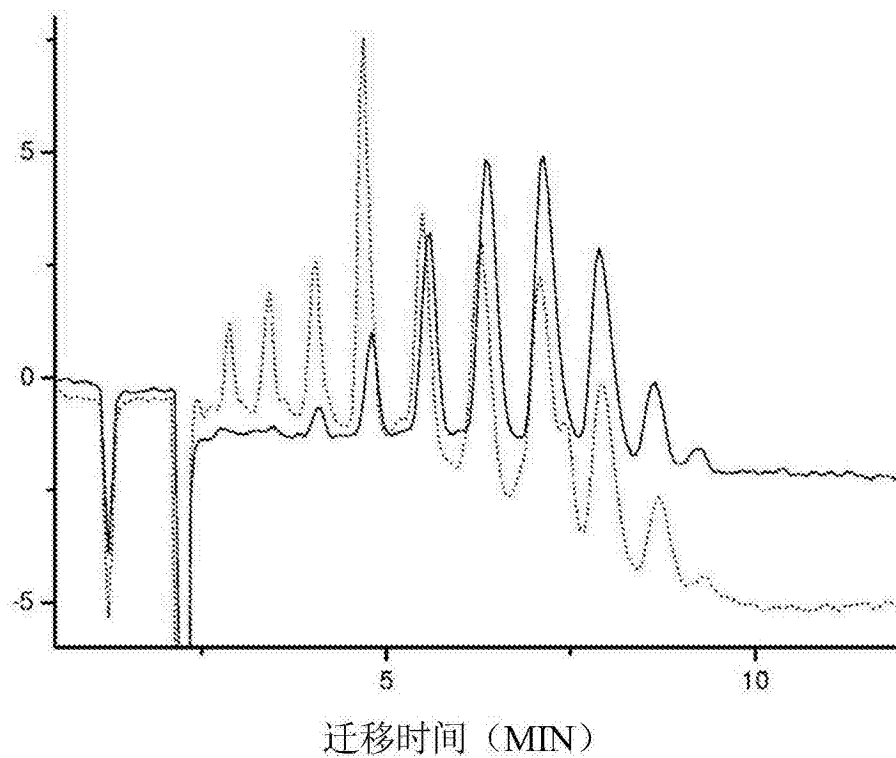


图17

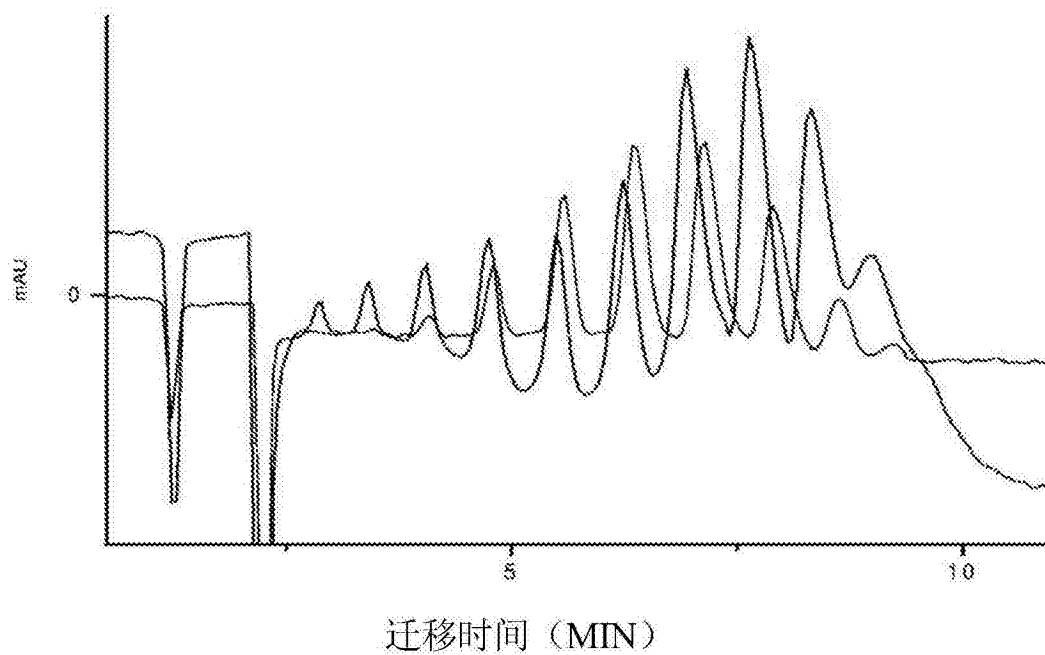


图18

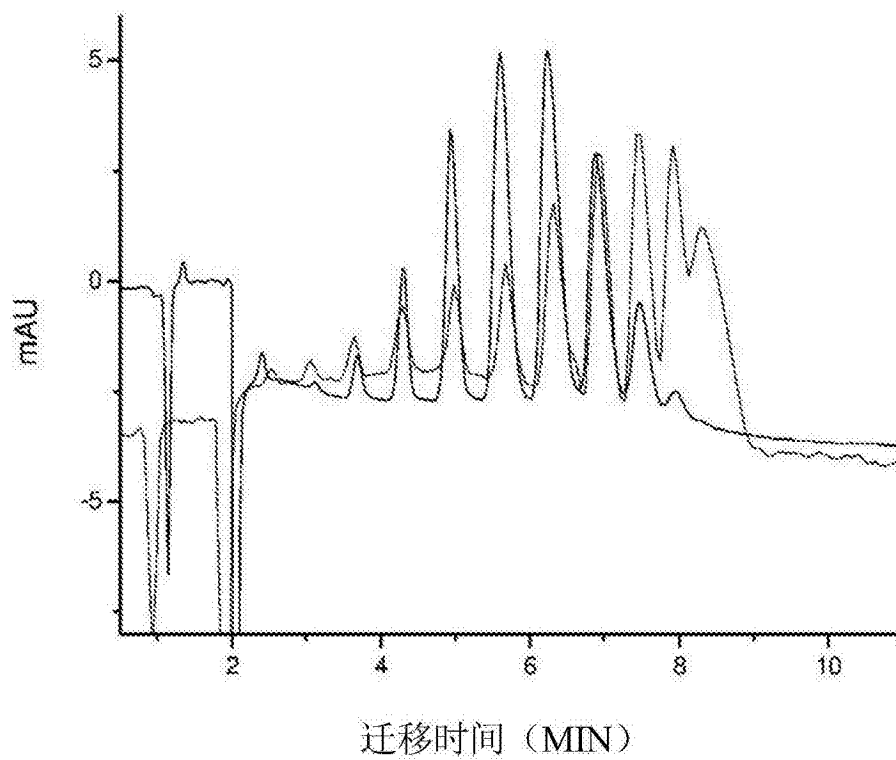


图19

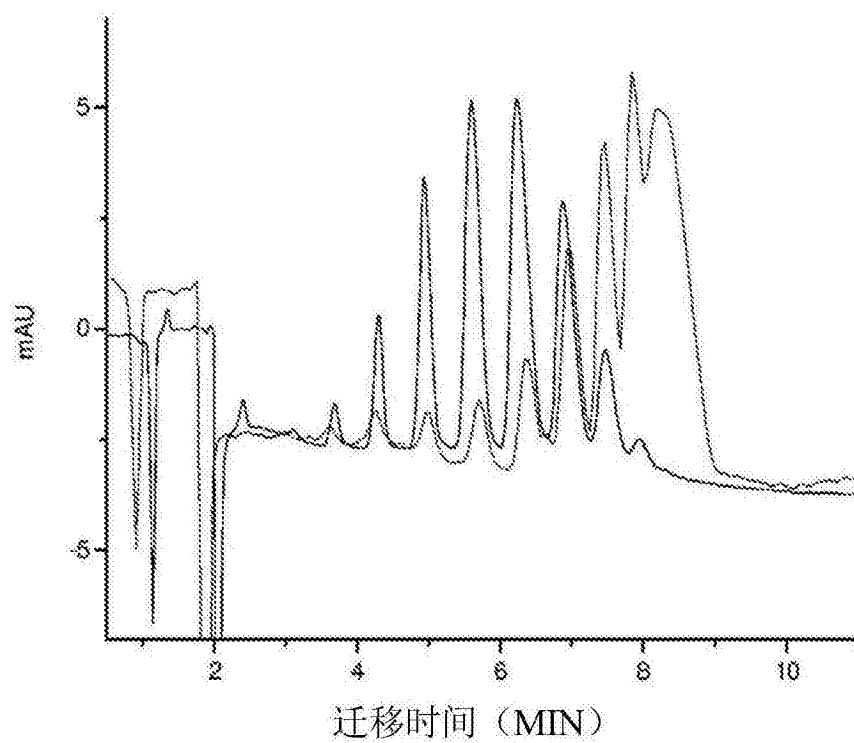


图20

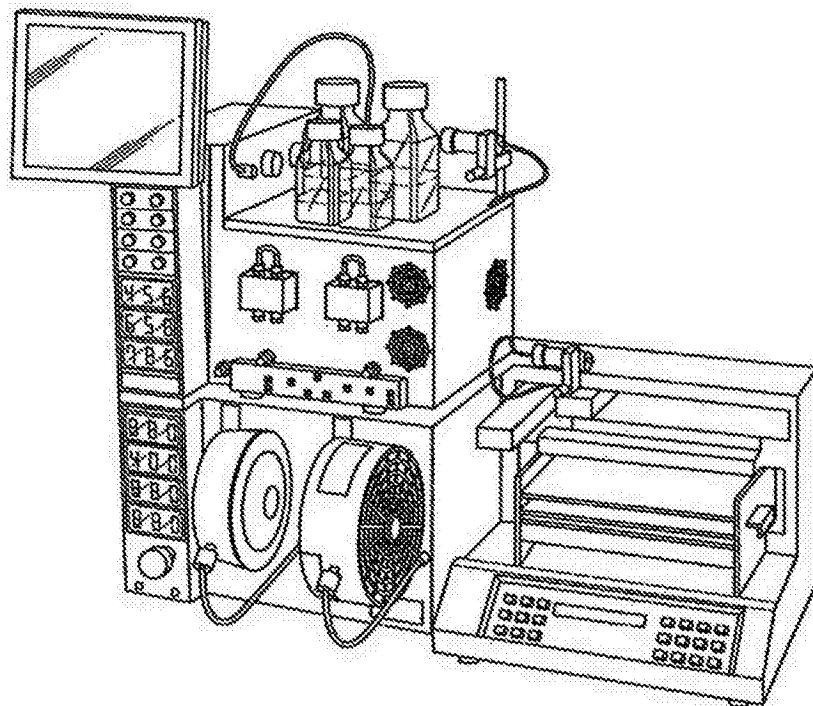


图21

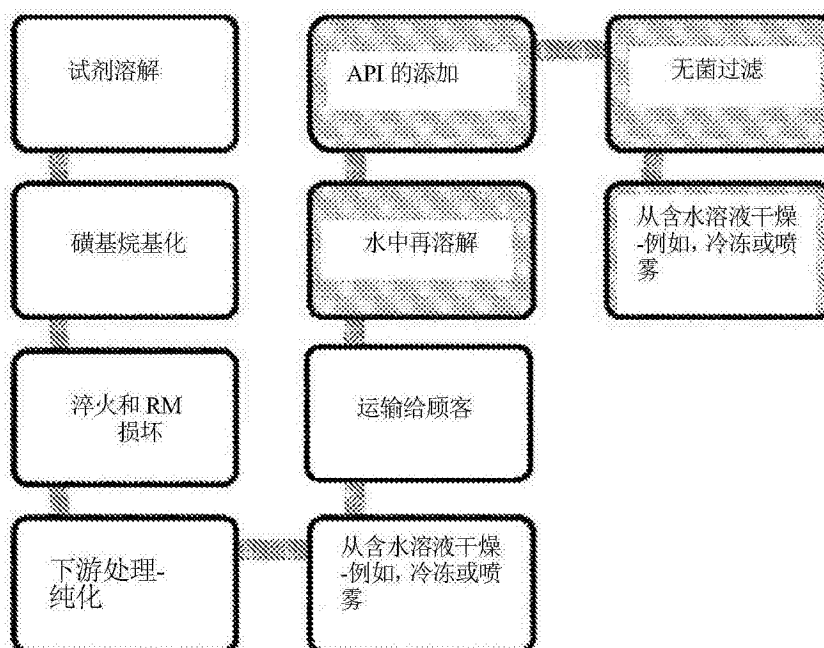


图22

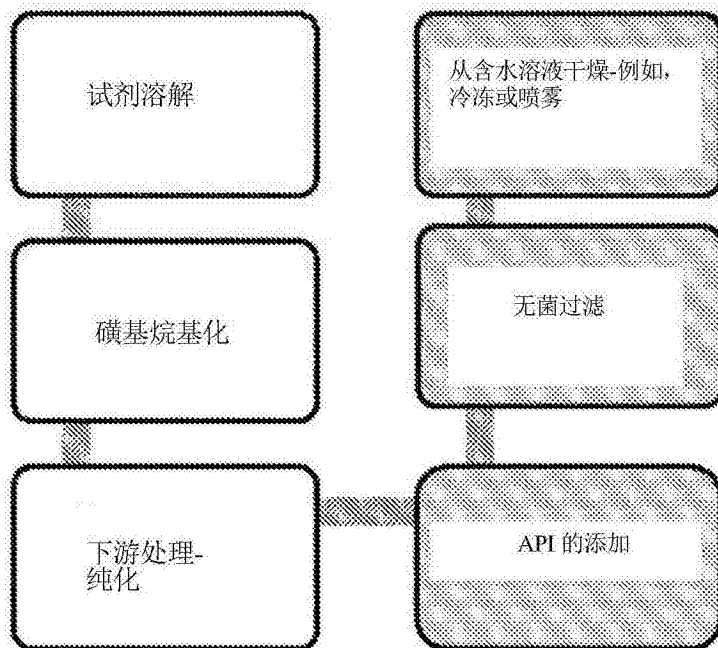


图23

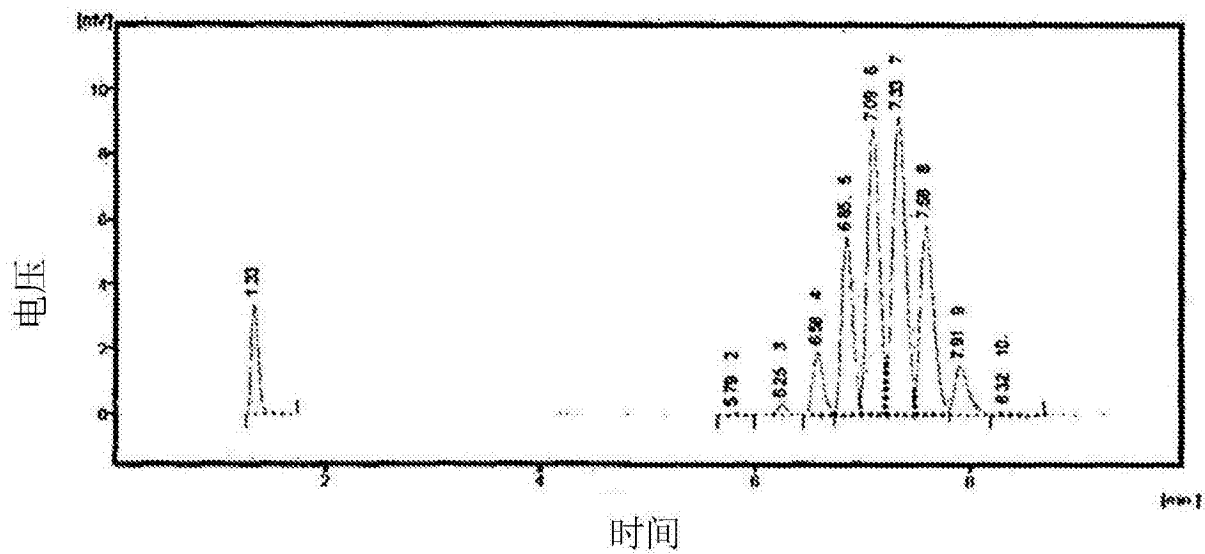


图24

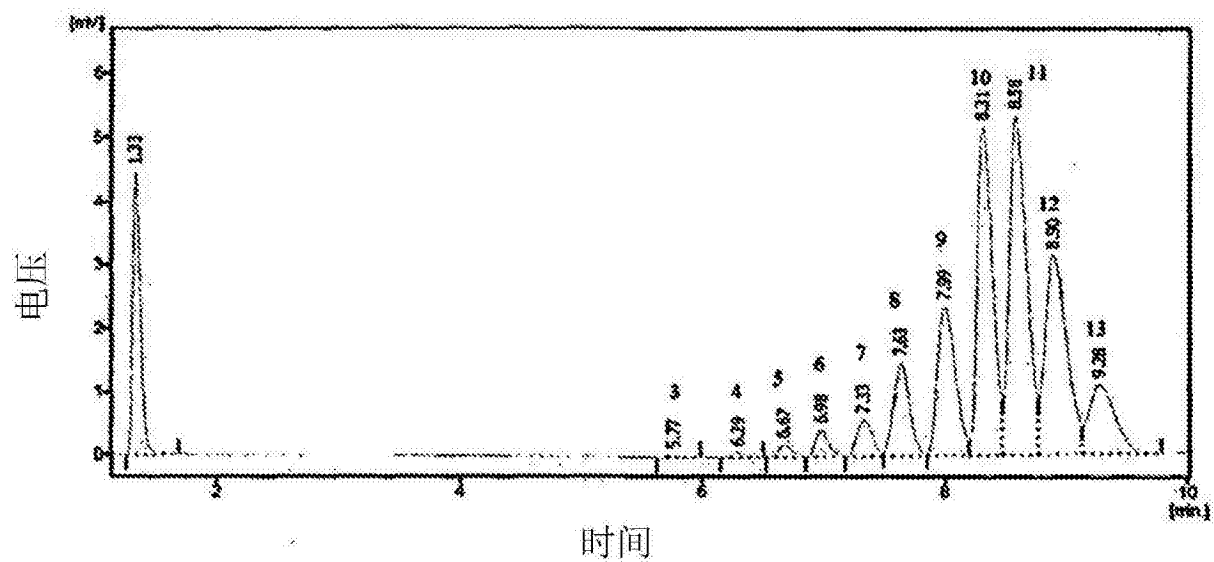


图25

丁烷内酯与 β -环糊 精的摩尔比率	氢氧化钠与 β -环糊 精的摩尔比率	与 US5,376,645(Stella) 比较氢氧化钠 不足 / 过量	平均取代程 度	US6,153,746(Shah,2000)中 存在, 而 CSTR 产生的 SBECD 中不存在的 IDS _n	CSTR 产生的 SBECD 中存在, 而 US6,153,746(Shah,2000)中不存在 的 IDS _n	相应的数字
8:1	11:1					5
11:1	11:1					6
14:1	11:1					7
17:1	11:1					8
19:1	11:1					9
23:1	11:1					10
28:1	11:1					11
33:1	11:1					12
7:1	6:1	-50%	10.7	无	IDS ₁₁ -IDS ₁₄	13
7:1	9:1	-25%	6.9	无	IDS ₁₁ , IDS ₁₁	14
7:1	11:1	0%	8.7	无	IDS ₁₁ - IDS ₁₃	15
7:1	14:1	+25%	12.1	IDS ₂ - IDS ₆	IDS ₁₁ -IDS ₁₄	16
10:1	6:1	-50%	6.0	无	无	17
10:1	9:1	-25%	6.8	无	IDS ₁₁ , IDS ₁₁	18
10:1	11:1	0%	8.4	无	IDS ₁₁ , IDS ₁₁ , IDS ₁₂	19
10:1	14:1	+25%	10.4	IDS ₂	IDS ₁₁ - IDS ₁₃	20

图26

IDS _n	USP-NF峰面积百分 数限值	通过HPLC, 在 US6, 153, 746(Shah, 2000)中 存在的IDS _n	接受	10:1 丁烷磺内酯: β-环糊精的摩尔 比率以及 6:1 氢氧化钠与 β-环糊精 的摩尔比率的 CSTR 中存在的 IDS _n	接受
1	0-0.3	未检测到	接受	未检测到	接受
2	0-0.9	0.13	接受	2.71	拒绝
3	0.5-5.0	0.88	接受	5.49	拒绝
4	2.0-10.0	4.91	接受	12.48	拒绝
5	10.0-20.0	14.61	接受	19.01	接受
6	15.0-25.0	25.45	拒绝	19.61	接受
7	20.0-30.0	29.50	接受	17.57	拒绝
8	10.0-25.0	19.01	接受	14.39	接受
9	2.0-12.0	4.99	接受	7.06	接受
10	0-4.0	0.51	接受	1.70	接受

图27

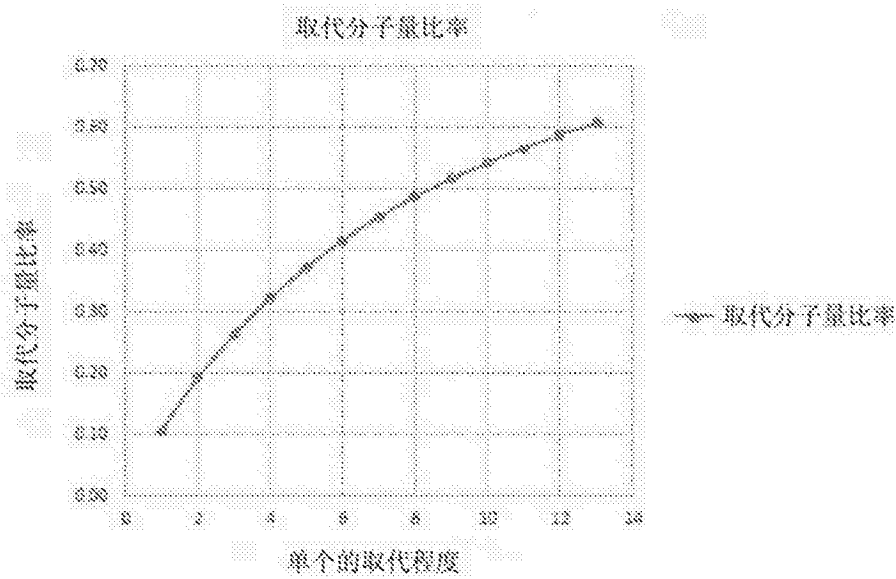


图28

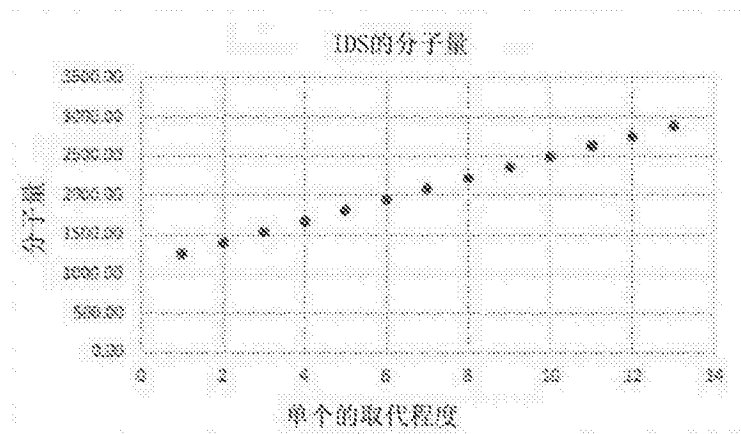


图29