

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4698842号
(P4698842)

(45) 発行日 平成23年6月8日(2011.6.8)

(24) 登録日 平成23年3月11日(2011.3.11)

(51) Int.Cl.

F 1

C08B 37/16	(2006.01)	C08B 37/16
A 61 K 47/40	(2006.01)	A 61 K 47/40
A 61 K 47/28	(2006.01)	A 61 K 47/28
A 61 K 47/24	(2006.01)	A 61 K 47/24
A 61 K 49/04	(2006.01)	A 61 K 49/04

K

請求項の数 14 (全 26 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-615663 (P2000-615663)
 (86) (22) 出願日 平成12年4月26日 (2000.4.26)
 (65) 公表番号 特表2002-543249 (P2002-543249A)
 (43) 公表日 平成14年12月17日 (2002.12.17)
 (86) 國際出願番号 PCT/FR2000/001102
 (87) 國際公開番号 WO2000/066635
 (87) 國際公開日 平成12年11月9日 (2000.11.9)
 審査請求日 平成19年2月27日 (2007.2.27)
 (31) 優先権主張番号 99/05460
 (32) 優先日 平成11年4月29日 (1999.4.29)
 (33) 優先権主張国 フランス (FR)

(73) 特許権者 502124444
 コミッサリア ア レネルジー アトミー
 ク エ オ ゼネルジ ザルタナティヴ
 フランス国 エフー 75015 パリ,
 バティマン 「ル ポナン テー」,
 リュ ルブラン 25
 (74) 代理人 100064908
 弁理士 志賀 正武
 (74) 代理人 100108578
 弁理士 高橋 詔男
 (74) 代理人 100089037
 弁理士 渡邊 隆
 (74) 代理人 100101465
 弁理士 青山 正和

最終頁に続く

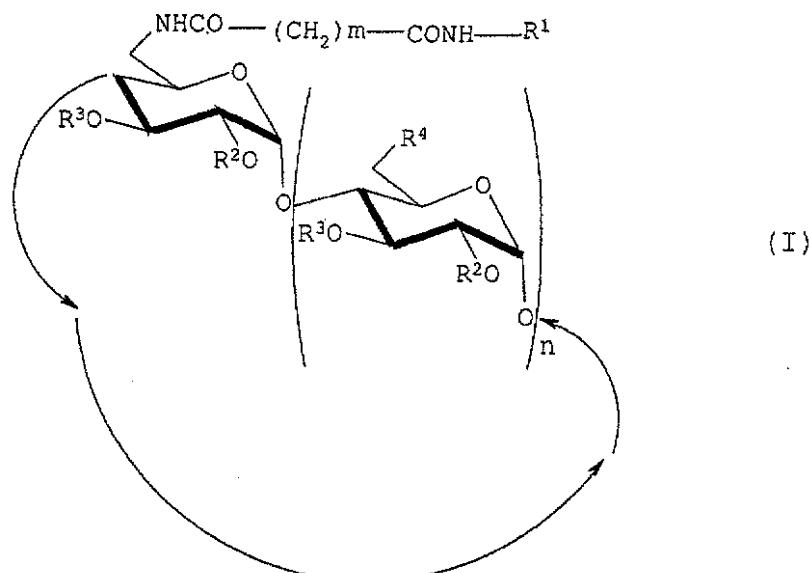
(54) 【発明の名称】両親媒性シクロデキストリン、組織的系を溶解して疎水性分子を組み込むための、前記シクロデキストリンの調製及び使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下式:

【化 1】



10

20

[式中、

・R¹は、ステロイドを表し、
 ・R²は、アルキルまたはアリール基、あるいは、ハロゲン原子、ヒドロキシリ基、カルボキシリ基、及びアミン基から選択される一以上の置換基を有するアルキルまたはアリール基を表し、

・R³は、HまたはR²を表し、
 ・全てのR⁴はOR²を表し、または
 ・R⁴の一つは-NHCO(CH₂)_mCONHR¹を表し、他のR⁴はOR²を表し(但し、置換基-NHCO-(CH₂)_m-CONH-R¹を含む二つのグルコースユニットの間に、そのR⁴がOR²を表す少なくとも一のグルコースユニットがあることを前提とする)、

・mは、1乃至8の整数であり、及び

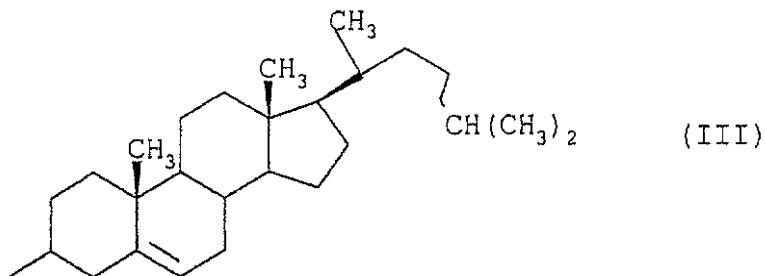
・nは、5、6、または7に等しい]

に従う両親媒性シクロデキストリン誘導体。

【請求項2】

R¹が、下式：

【化2】



に従う基を表す、請求項1に記載のシクロデキストリン誘導体。

【請求項3】

全てのR⁴がOR²を表す、請求項1または2に記載のシクロデキストリン誘導体。

【請求項4】

R²がメチル基を表し、R³が水素原子を表す、請求項1乃至3のいずれか一項に記載のシクロデキストリン誘導体。

【請求項5】

nが6である、請求項1乃至4のいずれか一項に記載のシクロデキストリン誘導体。

【請求項6】

mが2である、請求項1乃至5のいずれか一項に記載のシクロデキストリン誘導体。

【請求項7】

モノ-6-(コレスト-5-エン-3-イルアミド)スクシニルアミド-6-デオキシ-2,2',2'',2''',2'''',2''''',2'''''''',6,6',6'',6''',6''''',6'''''''',6''''''',6'''''''''-トリデカ-O-メチル-シクロマルトヘプタオース。

【請求項8】

下式に従うシクロデキストリン誘導体の調製方法であって：

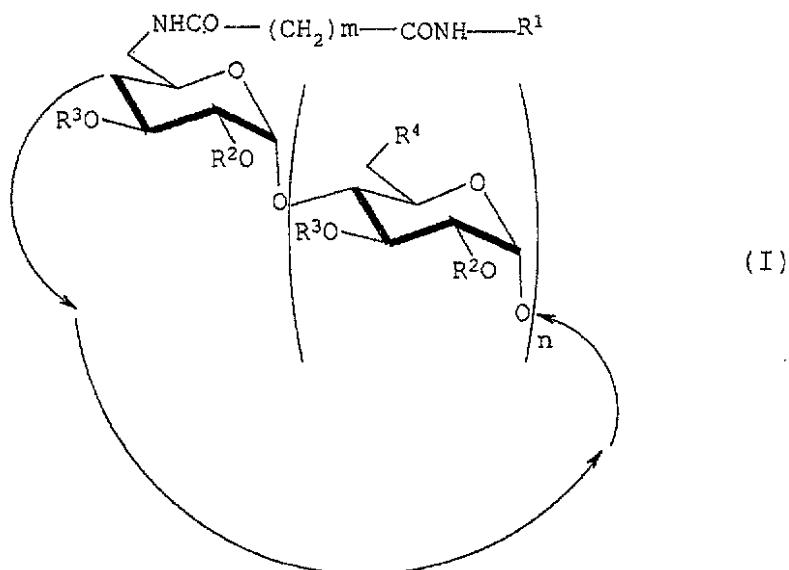
10

20

30

40

【化3】



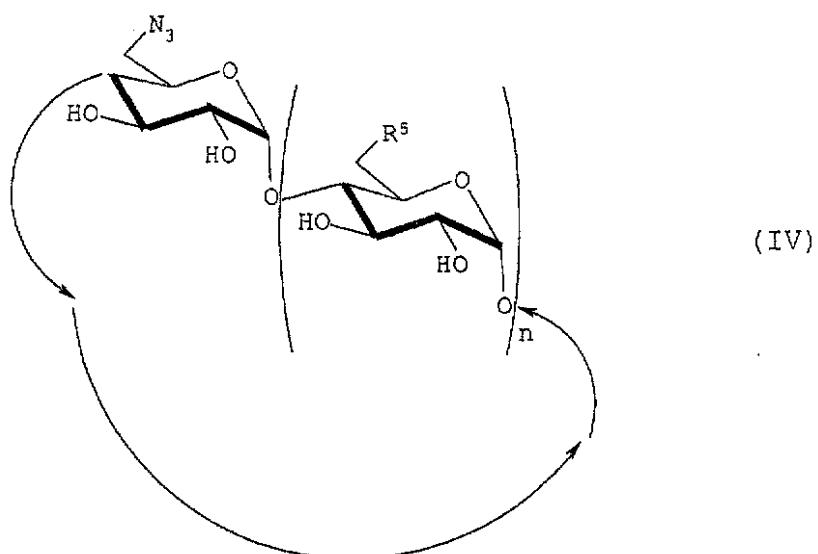
10

[式中、

- ・R¹は、ステロイドを表し、
- ・R²は、アルキルまたはアリール基、あるいは、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、カルボキシル基、及びアミン基から選択される一以上の置換基を有するアルキルまたはアリール基を表し、
- ・R³は、Hを表し、
- ・R⁴の一つは-NHCO(CH₂)_mCONHR¹を表し、他のR⁴はOR²を表し（但し、置換基-NHCO-(CH₂)_m-CONH-R¹を含む二つのグルコースユニットの間に、そのR⁴がOR²を表す少なくとも一のグルコースユニットがあることを前提とする）、
- ・mは、1乃至8の整数であり、及び
- ・nは、5、6、または7に等しい]、

a) 下式：

【化4】



30

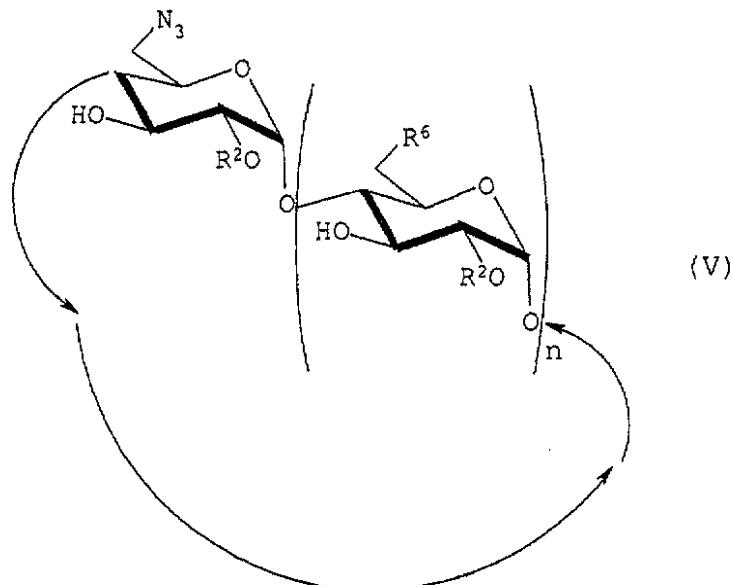
[式中、全てのR⁵がOHを表すか、またはR⁵の一つが-N₃を表して他のR⁵がOHを表し（但し、N₃置換基を有する二つのグルコースユニットの間に、そのR⁵がのOHを表す少なくとも一のグルコースユニットがあることを前提とする）

40

n が 5、6、または 7 である]

に従う誘導体を、ジアルキルスルフェート $\text{SO}_4 \text{R}^2_2$ (式中、 R^2 は上記の特徴を有する) と、塩基性媒質中にて反応させ、下式：

【化 5】

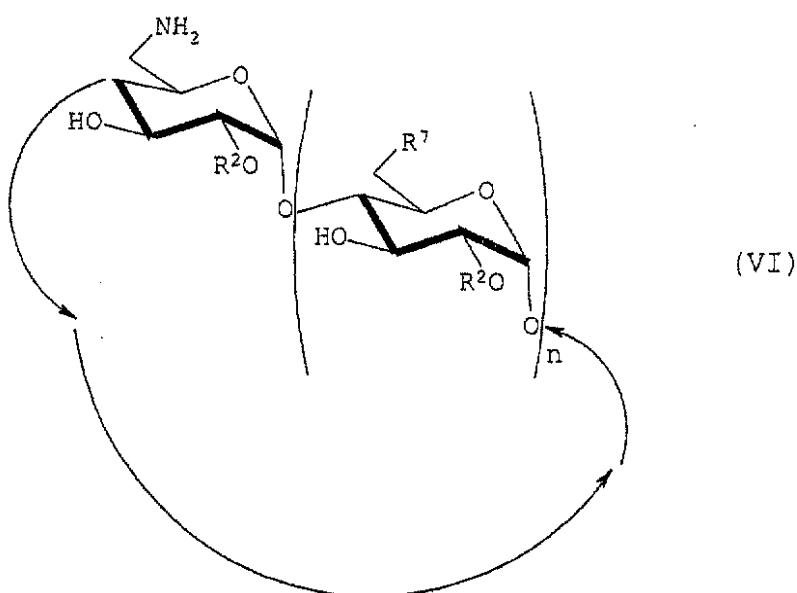


[式中、全ての R^6 が OR^2 を表すか、または R^6 の一つが N_3 を表して他の R^6 が OR^2 を表し、 R^2 及び n は上述の通りである]

に従うシクロデキストリン誘導体を得る工程、

b) 式 (V) に従う誘導体に、トリフェニルホスフィン及びアンモニアを使用してシュタウディンガー反応を行い、 N_3 を NH_2 に転化させて、下式：

【化 6】

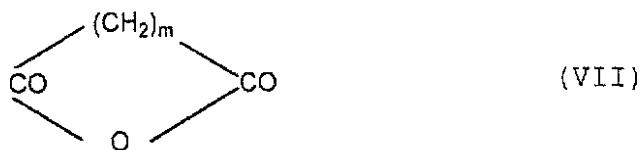


[式中、全ての R^7 が OR^2 を表すか、または R^7 の一つが NH_2 を表して他の R^7 が OR^2 を表し、 R^2 及び n は上述の通りである]

の誘導体を得る工程、

c) 式 (VI) に従う誘導体を、下式：

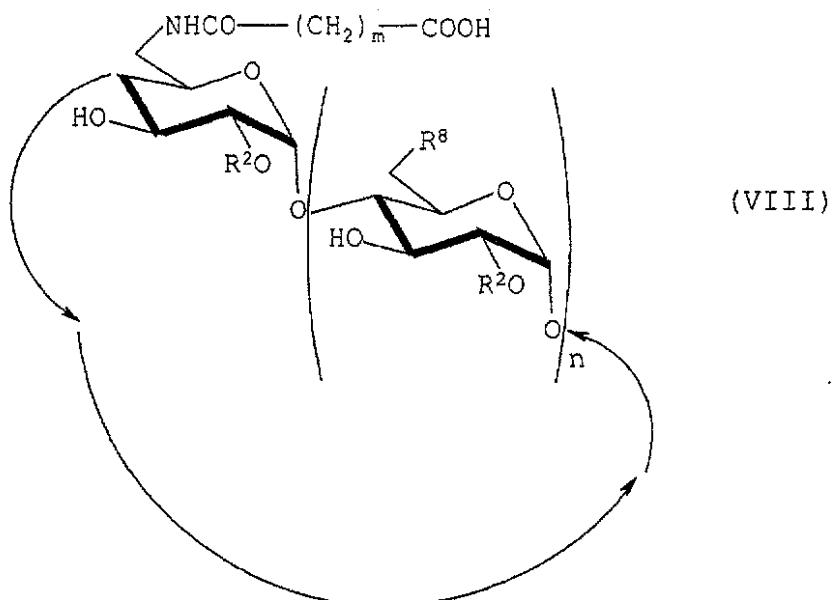
【化7】



[式中、mは上述の通りである]

に従う酸無水物と反応させて、下式：

【化8】



10

20

[式中、全てのR⁸がOR²を表すか、またはR⁸の一つが-NHCO-(CH₂)_m-COOを表して他のR⁸がOR²を表し、R²、m、及びnは上述の通りである]

に従う誘導体を得る工程、及び

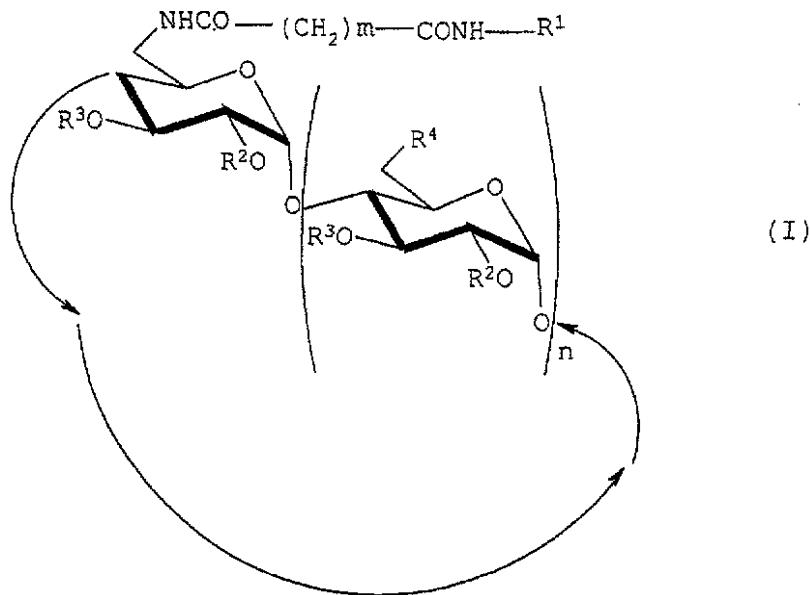
30

d) 式(VIII)に従う誘導体を、式NH₂-R¹に従う化合物と反応させて、上記の式(I)に従うシクロデキストリン誘導体を得る工程、
を含む方法。

【請求項9】

下式に従うシクロデキストリン誘導体の調製方法であって：

【化9】



10

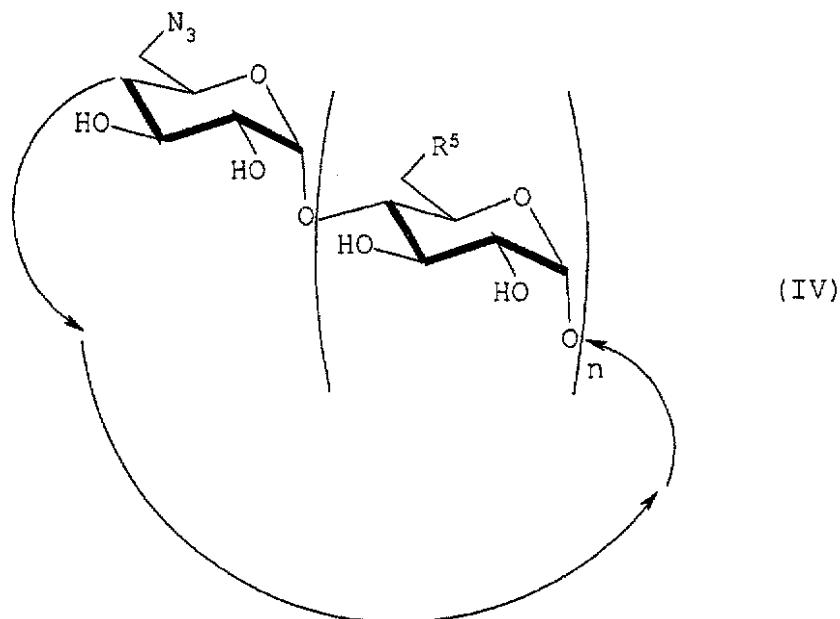
[式中、

20

- ・R¹は、ステロイドを表し、
 - ・R²は、アルキルまたはアリール基、あるいは、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、カルボキシル基、及びアミン基から選択される一以上の置換基を有するアルキルまたはアリール基を表し、
 - ・R³は、R²を表し、
 - ・全てのR⁴はOR²を表し、または
 - ・R⁴の一つは-NHCO(CH₂)_mCONHR¹を表し、他のR⁴はOR²を表し（但し、置換基-NHCO-(CH₂)_m-CONH-R¹を含む二つのグルコースユニットの間に、そのR⁴がOR²を表す少なくとも一のグルコースユニットがあることを前提とする）、
 - ・mは、1乃至8の整数であり、及び
 - ・nは、5、6、または7に等しい]、
- a) 下式：

30

【化10】

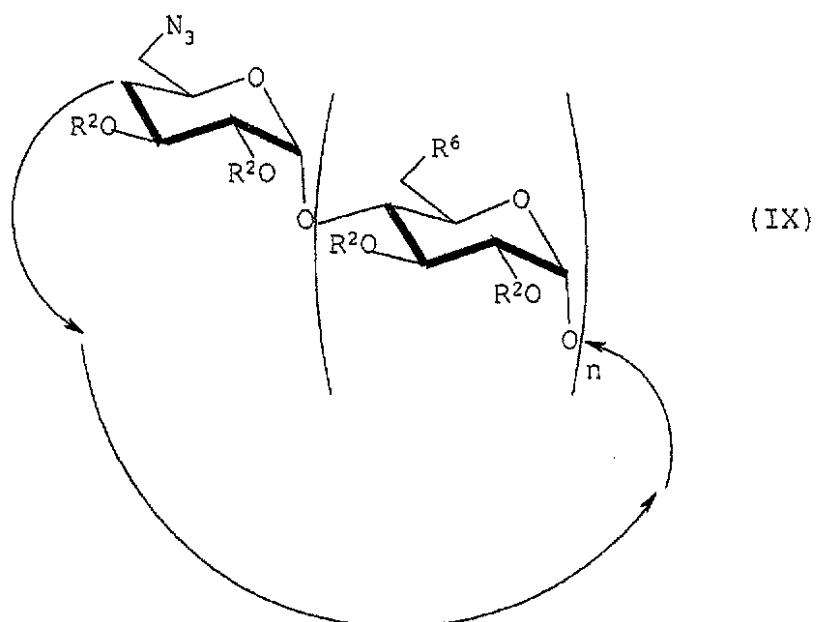


[式中、全てのR⁵がOHを表すか、またはR⁵の一つが-N₃を表して他のR⁵がOHを表し（但し、N₃置換基を有する二つのグルコースユニットの間に、そのR⁵がOHを表す少なくとも一のグルコースユニットがあることを前提とする）、nが5、6、または7である]

20

に従う誘導体を、式 I R²（式中、R²は上記の特徴を有する）に従うヨードアルカンと、NaHの存在下にて反応させ、下式：

【化11】

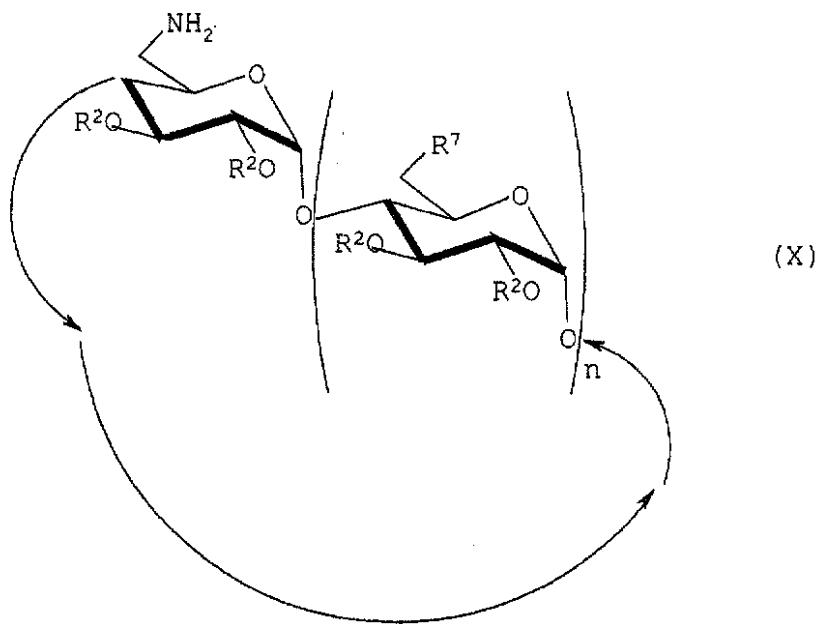


[式中、全てのR⁶がOR²を表すか、またはR⁶の一つがN₃を表して他のR⁶がOR²を表し、R²及びnは上述の通りである]

に従うシクロデキストリン誘導体を得る工程、

b) 式(IX)に従う誘導体に、トリフェニルホスフィン及びアンモニアを使用してシュタウディンガー反応を行い、N₃をNH₂に転化させて、下式：

【化12】

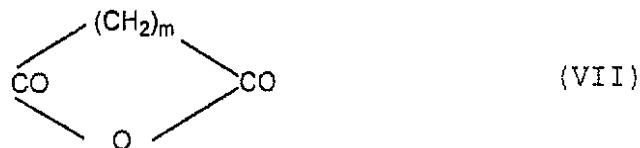


[式中、全てのR⁷がOR²を表すか、またはR⁷の一つがNH₂を表して他のR⁷がOR²を表し、R²及びnは上述の通りである]

の誘導体を得る工程、

c) 式(X)に従う誘導体を、下式：

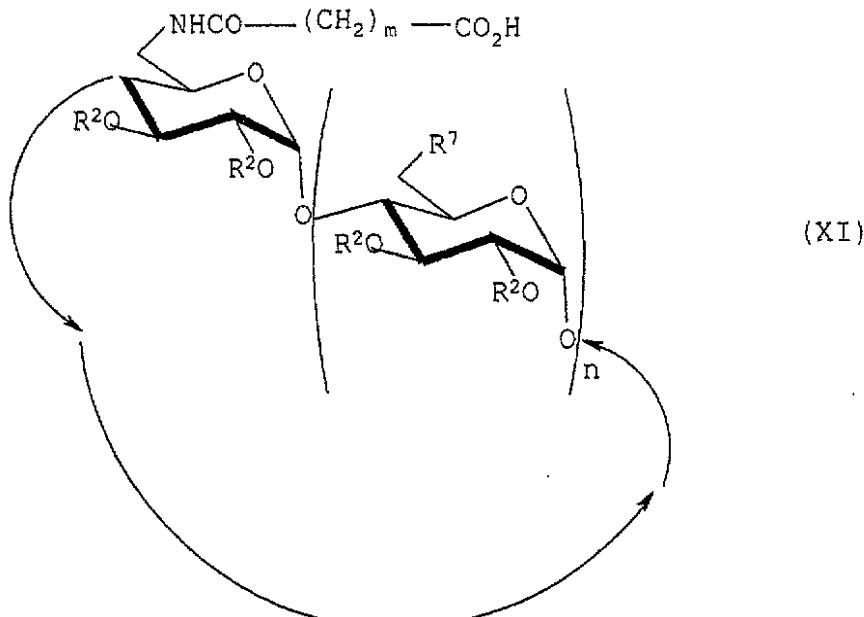
【化13】



[式中、mは上述の通りである]

に従う酸無水物と反応させて、下式：

【化14】



[式中、全ての R⁷ が OR² を表すか、または R⁷ の一つが -NHC(O)-(CH₂)_m-CO を表して他の R⁷ が OR² を表し、R²、m、及び n は上述の通りである]
に従う誘導体を得る工程、及び

d) 式 (XI) に従う誘導体を、式 NH₂-R¹ に従う化合物と反応させて、上記の式 (I) に従うシクロデキストリン誘導体を得る工程、
を含む方法。

【請求項 10】

請求項 1 乃至 7 のいずれか一項に記載のシクロデキストリン誘導体と 16-ヨード-3-
メチルヘキサデカン酸、ドチエピン、クロラムフェニコール、ビタミン A、及びエスクリ
ンから選択される化合物との包接複合物。

10

【請求項 11】

請求項 1 乃至 7 のいずれか一項に記載のシクロデキストリン誘導体のナノ粒子を含む水性溶液。

【請求項 12】

リン脂質または膜タンパク質ベシクルと、請求項 1 乃至 7 のいずれか一項に記載の少なくとも一のシクロデキストリン誘導体との組み合わせから形成される系を、溶解状態で含む水性溶液。

【請求項 13】

請求項 10 に記載の包接複合物のナノ粒子を含む水性溶液。

【請求項 14】

リン脂質または膜タンパク質ベシクルと、請求項 10 に記載の少なくとも一の包接複合物との組み合わせから形成される系を、溶解状態で含む水性溶液。

20

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、新規なシクロデキストリン誘導体に関し、これは特に、水性媒質中において、製薬活性分子、化粧品としての応用を有する分子、及び医療造影のために造影剤として使用される分子等の疎水性化合物を組み込むために使用可能である。

【0002】

とりわけ、これは、水性媒質中において自己組織特性を示し、組織的界面活性剤系に組み込まれやすく、結果として結合系を生成する、両親媒性シクロデキストリン誘導体に関する。

30

【0003】

前記の、小さなリン酸ベシクル等の組織的界面活性剤系への取り込みは、シクロデキストリン中に含まれる疎水性分子、例えば活性成分の輸送を、特に膜内外経路、例えば経皮経路によって可能にすることを企図している。

【0004】

【従来の技術】

シクロデキストリンまたはシクロマルトオリゴサッカリドは、-1-4 方式で結合した 6, 7 または 8 のグルコースユニットを整列させることによって形成される天然化合物である。多数の研究により、これらの化合物は疎水性分子と包接複合物を形成し、これにより水性媒質中におけるその溶解を可能にすることができる旨を示している。この現象を利用する多くの応用が、特に製薬分野において、D. Ducheneにより "Pharmaceutical Applications of Cyclodextrins", published in "Cyclodextrins and their industrial uses", Editions de Sante, Paris 1987, pp. 213-257 [1] に記載のように提案されている。シクロデキストリンを使用する製薬処方は、既に日本、イタリア及び、更に最近ではフランスにおいて、例えば、-シクロデキストリン中のピロキシカムの包接複合物である、Pierre Fabre Medicament for Brexin (登録商標) 等により、市場に導入されている。

40

【0005】

使用しても良いシクロデキストリンの中で、-シクロデキストリン (7 のグルコースユ

50

ニットを含む)が、その空洞のサイズに関して最も安定であり、三つの中でもっとも安価である。 -シクロデキストリンの化学変性が、これを両親媒性として組織的系に組み込むために開示されている。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】

このように、第一面上に多数の鎖を有する両親媒性シクロデキストリンが研究されてきた。A. Yabeらは、"Thin Solid Films", (1988), 160, pp. 33-41 [2]において、安定なラングミュア プロジェット膜を形成するための、誘導体ペル(6-ドデシルアミノ-6-デオキシ)- -シクロデキストリンを記載している。同様に、L. Julienらは、J. Chem. Soc. Perkin Trans 2, 1993, pp. 1011-1022 [3]において、第一級及び第二級の位置に脂肪鎖を有する -シクロデキストリンを、前記シクロデキストリン誘導体をホスファチジルコリンベシクルに組み込むことを目的として記載している。前記誘導体は、両親媒性であり、ベシクルに組み込むことができるが、該シクロデキストリンの内部空洞は、前記脂肪鎖の著しい立体サイズのためにもはや利用不能である。したがって、前記誘導体は、疎水性分子、特に活性分子をを包含することができない。

【0007】

近年、A. Gulikらにより、Langmuir (1988), 14, pp. 1050-1057 [4]において、第二級ヒドロキシルにグラフト結合した脂肪酸鎖を含む、いわゆる「スカート状」シクロデキストリンが、安定なナノスフェアを形成可能であることが示された。これらの分子超アッセンブリは、第一にシクロデキストリンサイズ及び輸送の特異性、第二にナノ粒子組織化の累積効果により、非常に有望なカプセル化及び放出の特性を示すようである。しかしながら、こうしたシクロデキストリンの合成、特に精製は、依然非常に困難であって、長い精製工程をして低い収率を得るものである。超分子(spramolecular)組織特性は、両親媒性シクロデキストリン誘導体の化学純度に、根本的に関連していることは明らかである。

【0008】

J. Lineらは、FR-A-2736056[5]及びJ. Chem. Soc. Perkin Trans 2, (1988), pp. 2638-2646[6]において、一以上の両親媒性鎖を含み、これによってシクロデキストリン中への鎖の自己包接現象を誘発することなく両親媒性特性を得ている、「ボール接合(ball joints)」と呼称されるシクロデキストリン誘導体の合成について記載している。このため、こうした誘導体によれば、疎水性分子を含む包接複合物及び前記複合物のリン脂質ベシクルへの組み込みが得られる。しかしながら、これらの分子は、生理学的媒質中、すなわち、7以上のpH値においては比較的に不安定であることが判明しており、その組織化系中の組み込み能は、依然限られている。更に、前記「ボール接合」分子は、水性媒質中において、それ自体が自ずから組織化して規定サイズ及び形状の粒子を与えることはない。

【0009】

【課題を解決するための手段及び発明の実施の形態】

本発明は、特に、生理学的媒質中において安定であり、疎水性化合物を組み込み可能であり、組織化系中において優れた取り込み能を有し、更に水性媒質中において自己組織化特性を示す、両親媒性シクロデキストリン誘導体に関する。

【0010】

本発明によれば、両親媒性シクロデキストリン誘導体は、下式に従う。

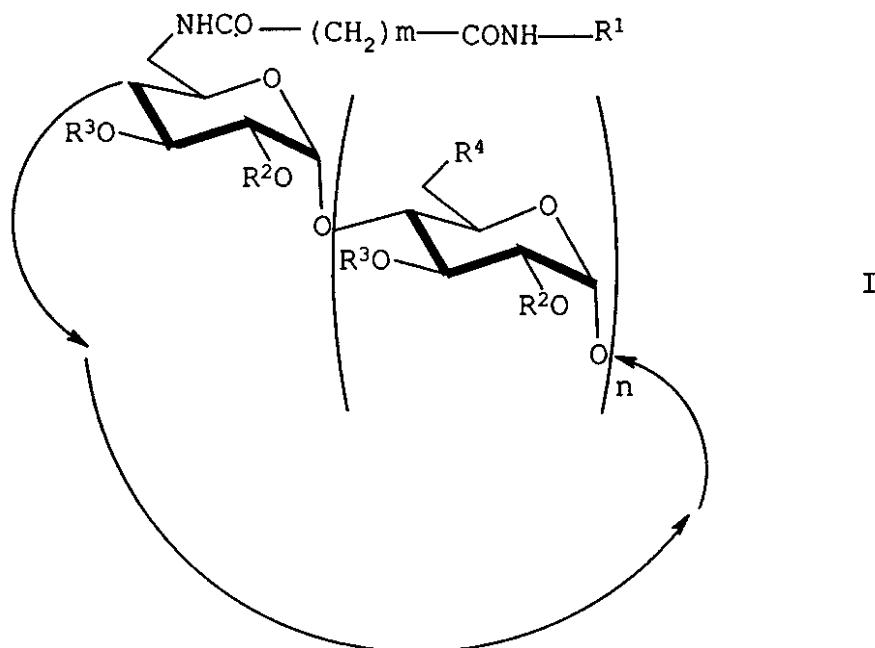
【化15】

10

20

30

40



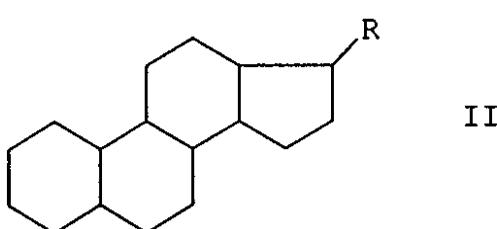
式中、

- ・ R¹は、ステロイドから誘導された基を表し、
- ・ R²は、場合によって置換された、アルキルまたはアリール基を表し、
- ・ R³は、HまたはR²を表し、
- ・ 全てのR⁴はOR²を表し、または
 - ・ R⁴の一つは-NHCO(CH₂)_mCONHR¹を表し、他のR⁴はOR²を表し（但し、R⁴がOR²を表す場合、置換基-NHCO-(CH₂)_m-CONH-R¹を含む二つのグルコースユニットの間に、少なくとも一のグルコースユニットがあることを前提とする）、
 - ・ mは、1乃至8の整数であり、及び
 - ・ nは、5、6、または7に等しい。

【0011】

ステロイドは、下式に従う多環式核から誘導される化合物であることに留意されたい。

【化16】

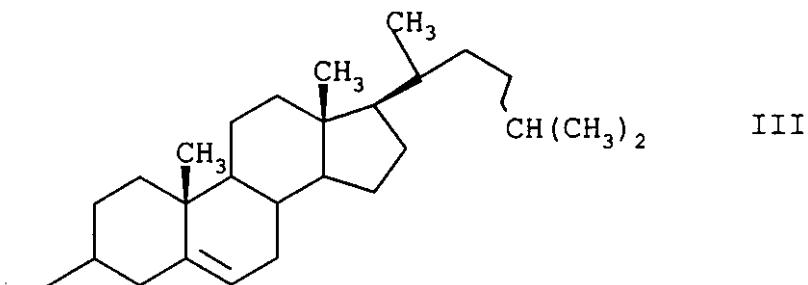


式中、Rは、1乃至9の炭素原子の直鎖状又は分岐した炭化水素基を表し、ここで該多環式核は、一以上の二重結合、CH₃、OH、及びOから選択される一以上の置換基を、環の一以上の炭素原子上に含んで良い。

【0012】

本発明によるシクロデキストリン誘導体において、R¹は、ステロールから、第一の環からヒドロキシル基を排除することによって誘導される、0乃至6の不飽和度をもつ基を表してもよい。これは、ステロンから誘導される基からなってもよい。例えば、R¹は、コレステロールから誘導される、例えば下記のような基を表しても良い。

【化17】



【0013】

10

本発明による誘導体においては、両親媒性特性は、ステロイドから誘導される基を含む、一又は二の置換基の存在によって得られる。

【0014】

誘導体が、このタイプの二つの置換基を含んでいるならば、これらは、そのサイズのため、シクロデキストリンの二つの隣接グルコースユニット上には位置しないことが必要である。

【0015】

さらに、前記置換基を含む二つのグルコースユニットは、 $O R^2$ 置換基を含む一又は二のグルコースユニットによって隔てられている。

好ましくは、シクロデキストリン誘導体は、このタイプの置換基を一つだけ含み、全ての R^4 が $O R^2$ を表す。

20

【0016】

本発明によるシクロデキストリン誘導体においては、 R^2 は、場合によって置換された、直鎖状または分岐したアルキルまたはアリール基を表す。アルキル基を用いるならば、前記基は一般的に 1 乃至 4 の炭素原子を有し、好ましくは直鎖状である。アリール基は、例えば、フェニル基またはベンジル基であって良い。前記アルキルまたはアリール基の置換基とは、例えばハロゲン原子及びヒドロキシル、カルボキシル、及びアミン基であってよい。有利には、 R^2 は、メチル基を表す。

【0017】

R^3 は、水素原子または、 R^2 と同一または相違するアルキル基を表すと良い。好ましくは、 R^3 は、H を表す。

30

【0018】

上記の式 I においては、ステロイド誘導基をグルコースユニットに結合させる脂肪鎖は、二つのアミド基の間に、1 乃至 8 の炭素原子を含んでいて良い。十分な結果が、炭素原子二つの場合に、すなわち m が 2 である場合に得られる。

【0019】

本発明によるシクロデキストリン誘導体は、-、-、または -CD 誘導体であってよい。好ましくは、-CD 誘導体が使用され、これは上記の式 I において n が 6 の場合に相当する。

本発明によるシクロデキストリン誘導体は、対応するモノ-アジドまたはジアジドシクロデキストリン誘導体から、従来法を用いて調製することができる。

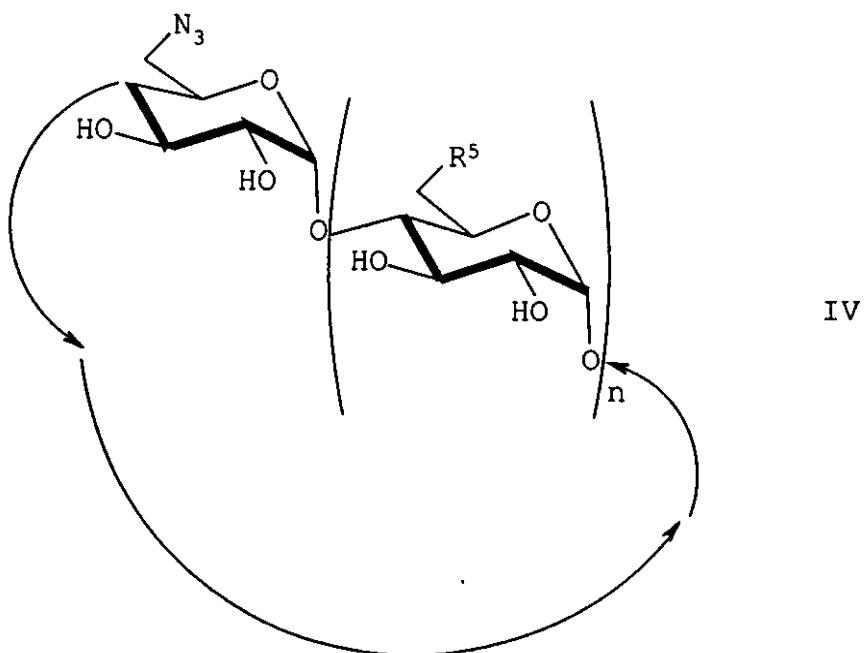
40

【0020】

上述の式 I に従い、 R^3 が水素原子を表す誘導体を調製することが所望であれば、その方法には、下記の工程が含まれる。

a) 下式：

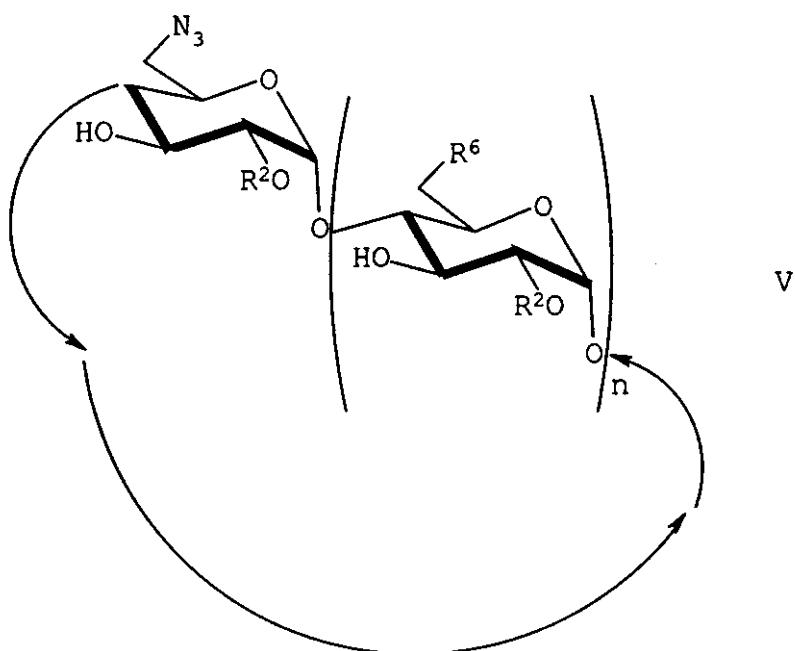
【化18】



[式中、全てのR⁵がOHを表すか、またはR⁵の一つが-N₃を表して他のR⁵がOHを表し（但し、R⁵がOHを表す場合、N₃置換基を有する二つのグルコースユニットの間に、少なくとも一のグルコースユニットがあることを前提とする）、nが5、6、または7である]

に従う誘導体を、ジアルキルスルフェートSO₄R²₂（式中、R²は上記の特徴を有する）と、塩基性媒質中にて反応させ、下式：

【化19】



[式中、全てのR⁶がOR²を表すか、またはR⁶の一つがN₃を表して他のR⁶がOR²を表し、R²及びnは上述の通りである]

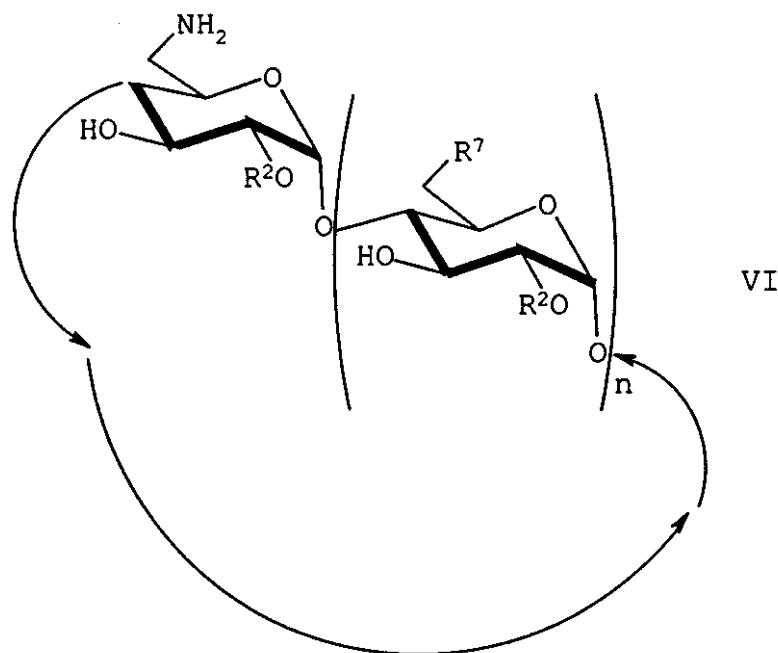
に従うシクロデキストリン誘導体を得る工程、

b) 式(V)に従う誘導体に、トリフェニルホスフィン及びアンモニアを使用してシュタウディンガー反応を行い、N₃をNH₂に転化させて、下式：

【化20】

20

40

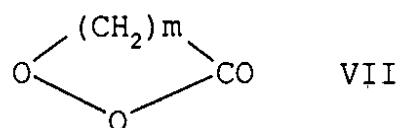


[式中、全てのR⁷がOR²を表すか、またはR⁷の一つがNH₂を表して他のR⁷がOR²を表し、R²及びnは上述の通りである]

の誘導体を得る工程、

c) 式(VI)に従う誘導体を、下式：

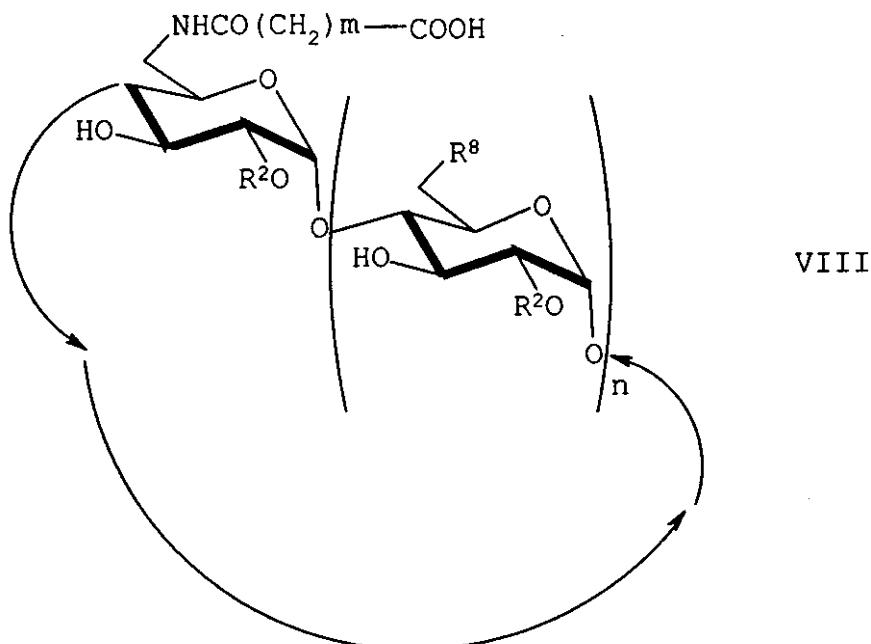
【化21】



[式中、mは上述の通りである]

に従う酸無水物と反応させて、下式：

【化22】



[式中、全てのR⁸がOR²を表すか、またはR⁸の一つが-NHCO-(CH₂)_m-COOHを表して他のR⁸がOR²を表し、R²、m、及びnは上述の通りである]に従う誘導体を得る工程、及び

d) 式(VIII)に従う誘導体を、式NH₂-R¹に従う化合物と反応させて、上記の式(I)に従うシクロデキストリン誘導体を得る工程。

【0021】

該方法において出発物質として使用されるモノアジドまたはジアジド誘導体は、対応するモノトシレートまたはジトシレートシクロデキストリン誘導体から、水中における窒化リチウムの作用によって得られる

【0022】

上記方法の工程aにおいては、式IVに従うシクロデキストリン誘導体を、50:50の体積割合でのジメチルホルムアミドDMF及びジメチルスルホキシドDMSO等の有機溶媒の混合物中において、酸化バリウム及び水酸化バリウム等の塩基の存在下、8にて、ジアルキルスルフェートSO₄R²₂と反応させる。こうして得られる、式Vに従う誘導体は、実施例1に詳説する方法を利用して分離してもよい。

10

【0023】

工程bにおいては、式Vに従う誘導体を、DMS等の有機溶媒中においてトリフェニルホスフィンと反応させ、20%アンモニアを添加する。こうして得られる、式VIに従う誘導体は、溶媒を蒸発させ、精製した白色沈殿物を濾過によって除去した後、イオン交換クロマトグラフィーによって分離することによって精製しても良い。工程cにおいては、式VIに従う誘導体を、DMFなどの有機溶媒中において、所望の式VIIに従う酸無水物と反応させる。得られる式VIIIに従う誘導体は単離せずに、次の工程dを、同一の反応媒質中において直接実行する。その後、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド及びヒドロキシベンゾトリアゾール等のペプチドカップリング試薬を添加する。式VIIIに従う誘導体を、その後、コレスト-5-エン-3-イルアミド等の式H₂N-R¹に従う化合物と反応させる。こうして得られる、式Iに従う誘導体は、溶媒を蒸発させ、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製することによって、反応媒質から分離しても良い。

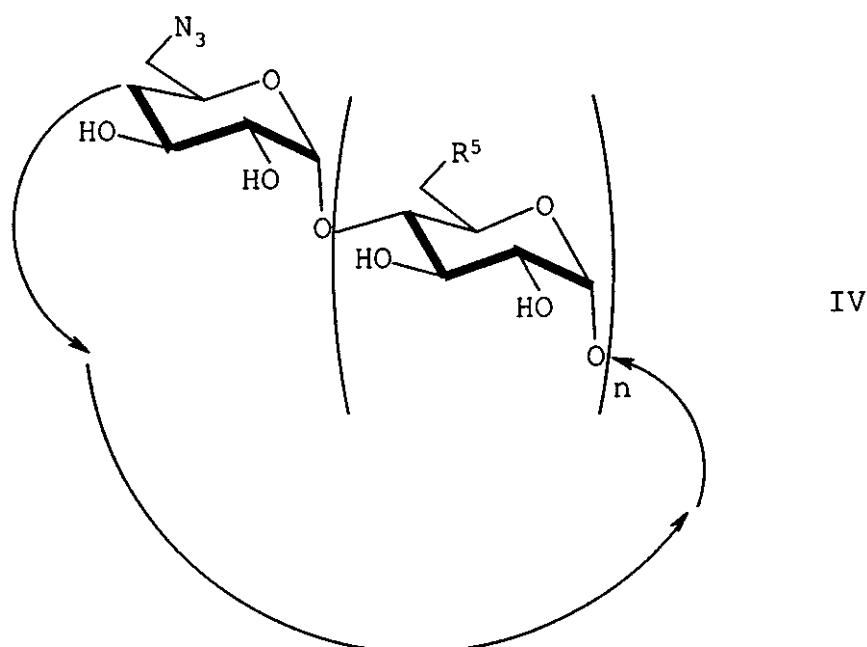
20

【0024】

上記式IにおいてR³がR²を表す誘導体の調製が必要であれば、その方法には、上述と同様での工程が含まれるが、工程aにおいては、全てのOH基のアルカリ化はヨードアルカンを用いて行われる。この場合は、以下の工程を実行する。a) 下式：

30

【化23】



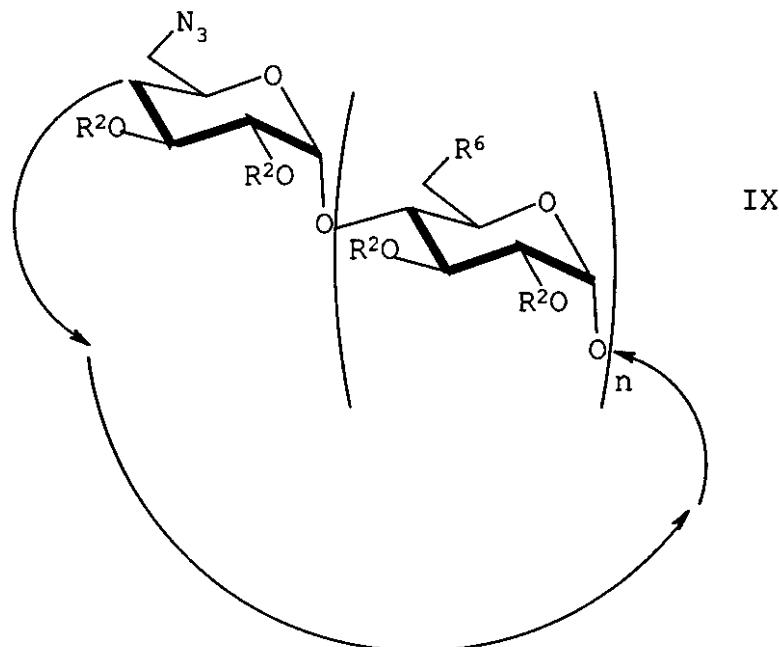
40

50

[式中、全ての R^5 が OH を表すか、または R^5 の一つが $-N_3$ を表して他の R^5 が OH を表し（但し、 R^5 が OH を表す場合、 N_3 置換基を有する二つのグルコースユニットの間に、少なくとも一のグルコースユニットがあることを前提とする）、 n が 5、6、または 7 である]

に従う誘導体を、式 I R^2 （式中、 R^2 は上記の特徴を有する）に従うヨードアルカンと、 NaH の存在下にて反応させ、下式：

【化 2 4】

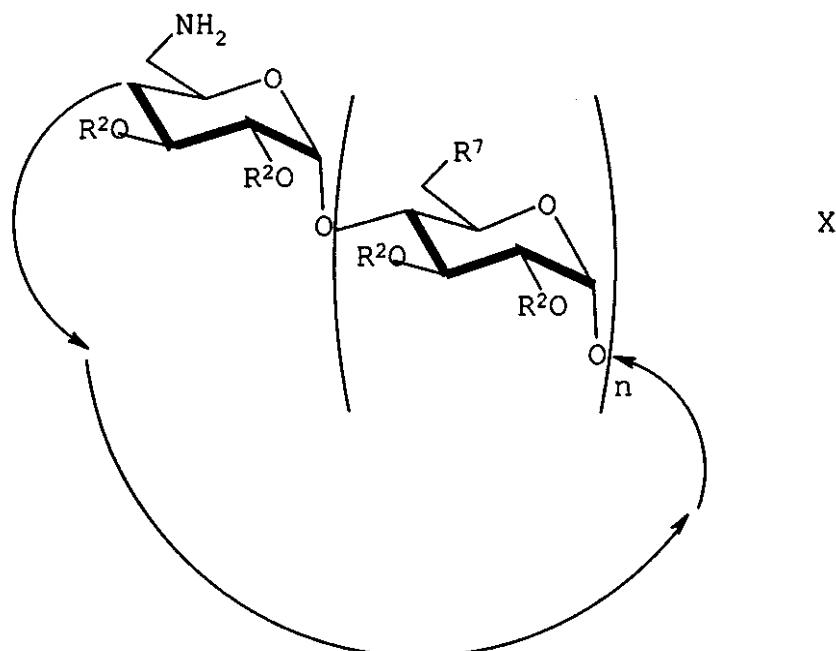


[式中、全ての R^6 が OR^2 を表すか、または R^6 の一つが N_3 を表して他の R^6 が OR^2 を表し、 R^2 及び n は上述の通りである]

に従うシクロデキストリン誘導体を得る工程、

b) 式 (IX) に従う誘導体に、トリフェニルホスフィン及びアンモニアを使用してシュタウディンガー反応を行い、 N_3 を NH_2 に転化させて、下式：

【化 2 5】



[式中、全ての R^7 が OR^2 を表すか、または R^7 の一つが NH_2 を表して他の R^7 が OR^2 を

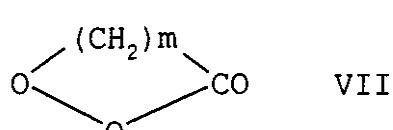
40

50

表し、 R^2 及びnは上述の通りである]に従う誘導体を得る工程、

c) 式(X)に従う誘導体を、下式：

【化26】

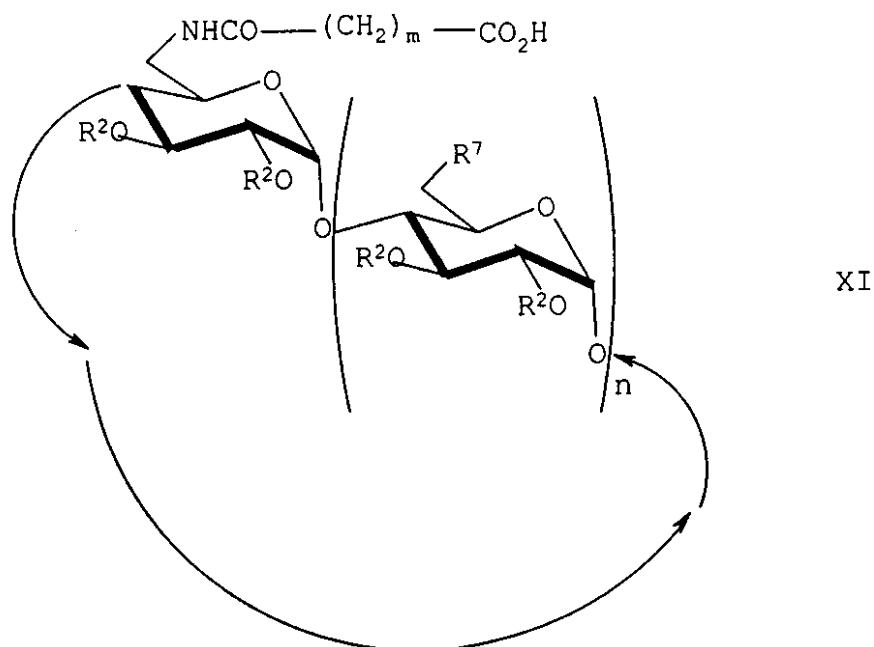


[式中、mは上述の通りである]

に従う酸無水物と反応させて、下式：

10

【化27】



20

[式中、全ての R^7 が OR^2 を表すか、または R^7 の一つが-NHCO-(CH₂)_m-COOHを表して他の R^7 が OR^2 を表し、 R^2 、m、及びnは上述の通りである]に従う誘導体を得る工程、及び

30

d) 式(XI)に従う誘導体を、式 NH_2-R^1 に従う化合物と反応させて、上記の式(I)に従うシクロデキストリン誘導体を得る工程。

【0025】

本発明はまた、水性媒質中の、式Iに従うシクロデキストリン誘導体の、疎水性化合物との包接複合物にも関する。前記シクロデキストリン誘導体Iによって水性媒質中に可溶化されやすくなる疎水性化合物は、多様なタイプのものであってよい。こうした化合物の例には、化粧品、ビタミン、製薬活性分子、及び医療造影のために造影剤として使用される分子、例えばUekama and IrieによりChemical Review (1988), 98, pp/ 2045-2076[7]に記載の化合物等が含まれる。

40

【0026】

本発明においては、疎水性化合物は、製薬活性分子であることが好ましい。こうした分子の例には、例えばプレドニゾロン等のステロイド、ドチエピン(dothiepin)等のニューロトロープ、クロラムフェニコール等の静菌剤、ビタミンA等のビタミン、エスクリン等の血管壁強壮剤、及び16-ヨード-3-メチルヘキサデカン酸等の医療造影のための造影剤が含まれる。

【0027】

前記包接複合物は、例えば、使用する式Iのシクロデキストリンの溶液または懸濁液に、例えばアセトン等の好適な有機溶媒中の疎水性化合物の溶液を添加することによって、定

50

法を用いて調製しても良い。

【0028】

式Iのシクロデキストリン誘導体は、水性媒質中において、それ自体が自ずから組織化して、完全に球形状であって25乃至30の平均直径のナノ粒子を与えることを特徴とする。モノマーの平均数は、ナノ粒子1つにつき、24のシクロデキストリン誘導体分子である。更に、本発明はまた、式Iに従うシクロデキストリン誘導体の、単独で、または疎水性化合物との包接複合物の形態での、ナノ粒子の水性溶液にも関する。

【0029】

前記ナノ粒子溶液は、シクロデキストリン誘導体または前記誘導体の包接複合物の水性溶液を、該誘導体の臨界ミセル濃度より大なる、誘導体または複合物の濃度を有するように形成することによって調製可能である。

10

【0030】

両親媒性シクロデキストリンの、水性媒質中におけるナノ粒子への自己組織化により、例えば活性成分等の疎水性分子を、特に膜内外または非経口経路によって輸送することが可能になる。

【0031】

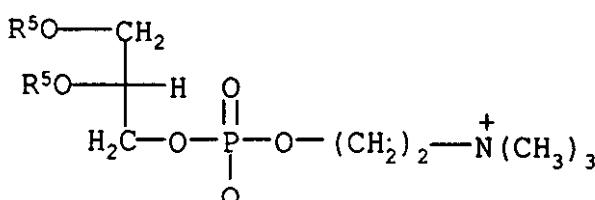
さらにまた、本発明によるシクロデキストリン誘導体は、小さなリン脂質ベシクルまたはミセル等の組織化界面活性剤系に組み込み可能であることにより、特に重要である。前記の組み込みは、シクロデキストリン誘導体中に包接された活性成分の輸送を目的として、組織化された系の可溶化を可能にすることを企図するものである。

20

【0032】

更に、本発明はまた、本発明によるシクロデキストリン誘導体または前記誘導体の包接複合物を含む、組織化界面活性剤系にも関する。界面活性剤は、多様なタイプであって良い、こうした組織化系を形成しがちである。例には、下記の一般式：

【化28】



XII

30

[式中、

R^5 は、 $\text{C H}_3-\text{(C H}_2\text{)}_p-\text{C O}$ を表し、ここで p は6乃至18の範囲の整数である]

に従うリン脂質が含まれる。前記リン脂質は、小さな単一成層(unilamellar)ベシクルを形成することができる。これは特に、上記式において $p=12$ に相当する、ジミリストイルホスファチジルコリンD M P Cに適合する。

【0033】

本発明によるシクロデキストリン誘導体または前記誘導体の包接複合物を、組織化界面活性剤系に取り込むためには、予め超音波処理によって小さなD M P Cベシクルを形成しておき、その後水性溶液中においてシクロデキストリン誘導体または包接複合物を添加することができる。こうして得られた結合系は、完全に水に可溶となり、透明な溶液を生じる。この特定の場合に得られる結合系は、平均径60の結合ミセラである。

40

【0034】

更に、本発明はまた、リン脂質または膜タンパク質ベシクルと、本発明による、少なくとも一のシクロデキストリン誘導体または少なくとも一のシクロデキストリン誘導体包接複合物とから形成される結合系を、溶解状態で含む水性溶液にも関する。

【0035】

こうした溶液は、疎水性分子、例えば活性成分の輸送を、膜内外または非経口の経路によって可能にするため、製薬または化粧品としての応用に有用である。

50

【0036】

本発明の他の特徴及び利点は、もとより詳説のためであって、徹底的な藻のではない下記の実施例を、添付の図1乃至5を参照して読むに従って、より明確に理解されるであろう。

【0037】

【実施例】

(実施例1：モノ-6-(コレスト-5-エン-3-イルアミド)スクシニルアミド-6-デオキシ-2', 2'', 2''', 2'''', 2''''', 2'''''', 2'''''''', 6, 6', 6'', 6''', 6''''', 6'''''''-トリデカ-O-メチル-シクロマルトヘプタオースの合成)

この化合物は、式IにおいてR¹が式IIIに従う基を表し、R²がメチル基であり、R³がHを表し、全てのR⁴がOCH₃を表し、mが2であり、nが6である誘導体である。 10

【0038】

a) モノ-6-アジド-6-デオキシ-2', 2'', 2''', 2'''', 2''''', 2'''''''', 6, 6', 6'', 6''', 6''''', 6'''''''-トリデカ-O-メチル-シクロマルトヘプタオースの調製

フラスコ中において、2g(1.7mmol)のモノ-6-アジド-6-デオキシ-シクロマルトヘプタオース(例えば、Tetrahedron Lett. (1993), 34, pp. 2457-2460 [8]及びJ. Chem. Soc. Perkin Trans 2 (1995), pp. 723-730 [9]に記載のプロトコルに従って得られる)を、15mlの無水ジメチルスルホキシド中に溶解させた。この溶液に、15mlの無水ジメチルホルムアミドDMFを補填した。窒素雰囲気中にて、激しく攪拌しつつ、3.8g(~12mmol)の水酸化バリウム八水和物及び3.6g(~24mmol)の酸化バリウムを添加した。媒質を均質化した後、8mlのジメチルスルフェート(~84mmol)を添加し、該混合物を、窒素雰囲気中、8にて30分間、激しく攪拌し続けた。乳状懸濁液に、5mlの20%アンモニアを補填し、環境温度にて3時間攪拌した。懸濁液を、一晩、冷蔵庫内に静置した。上澄み液を減圧下にて濃縮した後、残留固体を100mlのジクロロメタンで溶解させ、更に50mlのジクロロメタンを用いて二度溶解させた。有機相をまとめ、塩化ナトリウムで飽和させた水溶液20mlで三度洗浄し、20mlの水で二度洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。100mlのn-ヘキサンを添加することによって生成物を沈殿させ、濾過し、100mlのn-ヘキサンで洗浄して、真空中で乾燥させた。

0.80g(0.60mmol)のモノ-6-アジド-6-デオキシ-2', 2'', 2''', 2'''', 2''''', 2'''''''', 2'''''''', 2'''''''', 6, 6', 6'', 6''', 6''''', 6'''''''', 6'''''''-トリデカ-O-メチル-シクロマルトヘプタオースが、白色粉末の形態を呈して回収された。 30

【0039】

b) モノ-6-アミド-6-デオキシ-2', 2'', 2''', 2'''', 2''''', 2'''''''', 2'''''''-トリデカ-O-メチル-シクロマルトヘプタオースの調製

aにおいて得られた化合物0.75g(0.56mmol)を30mlのDMF中に溶解させた。この溶液に、5mlのDMF中とした0.75g(2.86mmol)のトリフェニルホスフィンを、環境温度にて攪拌しつつ、滴々と添加した。反応媒質を、環境温度に2時間維持し、0に冷却し、14mlの20%アンモニアで処理した。これを攪拌しつつ、環境温度下に18時間置いた後、溶媒を減圧下で除去し、残留固体を30mlの水で溶解させた。トリフェニルホスフィンの不溶な過剰分及び対応する酸化物を、濾過によって除去した。溶液を真空中で濃縮し、生成物をイオン交換樹脂カラムクロマトグラフィー(Lewatit_{登録商標})SP 1080樹脂、H⁺形態にて)によって精製した。0.35g(0.27mmol)のモノ-6-アミド-6-デオキシ-2', 2'', 2''', 2'''', 2''''', 2'''''''', 6, 6', 6'', 6''', 6''''', 6'''''''-トリデカ-O-メチル-シクロマルトヘプタオースが、白色の形態を呈して回収された。 40

【0040】

c) モノ-6-(コレスト-5-エン-3-イルアミド)スクシニルアミド-6-デオキシ-2

10

20

30

40

50

, 2' , 2'', 2''', 2'''' , 2''''' , 2'''''' , 6 , 6' , 6'' , 6''' , 6'''' ,
6''''' , 6'''''' -トリデカ-O-メチル-シクロマルトヘプタオースの調製

bにおいて得られた化合物 0.25g (0.19mmol) の、無水DMF 6ml中の溶液に、窒素雰囲気下にて攪拌しつつ、2mlの無水DMF 中とした 0.019g (0.19mmol) の無水コハク酸を添加した。反応媒質を環境温度に5時間維持した後、2mlの無水DMF 中とした 0.028g (0.19mmol) のヒドロキシベンゾトリアゾール及び 0.11ml (0.76mmol) のN,N'-ジイソプロピルカルボジイミドを補填した。環境温度にて30分間攪拌した後、0.089g (0.23mmol) のコレスト-5-エン-3-イルアミド (Tetrahedron Lett. (1977), pp. 1977-1980 [10]に記載のプロトコルに従って、コレスト-5-エン-3-オールから二工程で得られる) を添加した。反応媒質を、環境温度にて48時間攪拌し続け、0.30mlの水を添加することにより加水分解し、減圧下で濃縮した。残留固体を、シリカゲルクロマトグラフィー (60 Fluka silica gel ; 溶離剤 : CH₂Cl₂-MeOH 95:5、次いで 9:1 (v/v)) によって精製した。0.24gのモノ-6-(コレスト-5-エン-3-イルアミド)スクシニルアミド-6-デオキシ-2', 2'', 2''', 2'''' , 2''''' , 2'''''' , 6 , 6' , 6'' , 6''' , 6'''' , 6''''' , 6''''' -トリデカ-O-メチル-シクロマルトヘプタオースが回収された。(モノ-6-アミド-6-デオキシ-2', 2'', 2''', 2''''' , 2'''''' , 2''''' , 2'''''' , 6 , 6' , 6'', 6''', 6''''' , 6''''' , 6''''' , 6''''' -トリデカ-O-メチル-シクロマルトヘプタオースからの最終化合物収率 71%)

【0041】

10

この化合物の特徴は以下の通りであった。

- ・薄層クロマトグラフィー (Merk Silica Plates) 、9:1 (v/v) CH₂Cl₂-MeOH混合物中、Rf = 0.50、10%のH₂SO₄にて検出。
- ・マススペクトル : ESI-MS : m/z = 1805.95 [M + Na]⁺ (C₈₆H₁₄₆N₂O₃₆Naについて)
- ・NMR ¹H (500MHz、25°C、CDCl₃中 7mM溶液) : COSY 及びリレー-COSY 実験による帰属 :

[元素分析データ]

δ = 6.49 (NH CD), 5.70 (NH Chol), 5.38 (H-6 Chol), 5.28-4.88 (H-1, OH-3 CD), 4.11 (H-3 Chol), 3.99-3.16 (H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, H-6', OCH₃ CD), 2.60-2.48 (CH₂ succ, H-4 Chol), 2.04-0.68 (H Chol).

30

【0042】

(実施例2: モノ-6-(コレスト-5-エン-3-イルアミド)スクシニルアミド-6-デオキシ-2', 2'', 2''', 2'''' , 2''''' , 2'''''' , 2''''' , 2'''''' , 6 , 6' , 6'', 6''' , 6'''' , 6''''' , 6''''' -トリデカ-O-メチル-シクロマルトヘプタオースナノ粒子の調製)

40

モノ-6-(コレスト-5-エン-3-イルアミド)スクシニルアミド-6-デオキシ-2', 2'', 2''', 2'''' , 2''''' , 2'''''' , 2''''' , 2'''''' , 6 , 6' , 6'', 6''' , 6'''' , 6''''' -トリデカ-O-メチル-シクロマルトヘプタオースナノ粒子を、単に、このコレステリルシクロデキストリンの水性溶液を、その臨界ミセル濃度cmcより大なる濃度にて形成することによって調製した。

【0043】

実施例1のシクロデキストリンのcmcを、表面張力測定により決定した。cmcの値は、9.10⁻⁶mol/lであった。

【0044】

ナノ粒子の平均流体力学的直径を、準弾性光拡散によって測定した。相互作用のない完全

50

な球形モデルに基づき、ストークス・AINシュタイン近似に従って算出された平均直径MD値は、0.6nm(60)であった。様々な濃度(2.5.10⁻³、5.10⁻³、及び10⁻²mol/l)におけるナノ粒子の水性溶液の、静的光拡散分析により、43,000g/molの平均凝集質量(mean aggregate mass)が得られ、これはナノ粒子1つにつき、平均24のモノマーに相当する。

【0045】

ナノ粒子の完全に球形の形状及びサイズが、中性子拡散によって確認された。実施例1におけるシクロデキストリン誘導体のD₂O中の10⁻²mol/l溶液から得られた、拡散スペクトルを、図1に示した(スペクトル1)。

【0046】

図1には、実施例1のシクロデキストリン誘導体から形成される球(スペクトル2)、円筒(スペクトル3)、または薄層(スペクトル4)を、D₂O中10⁻²mol/lの濃度でシュミレートした理論スペクトルもまた示される。実験スペクトル1と重なる、球をシュミレートしたスペクトル2により、コレステリル-シクロデキストリン凝集体の球形状が証明された。これらの凝集体は、表面上に並び、シクロデキストリンの空洞は疎水性活性分子の包接に利用可能なままであり、核がコレステロール基を包含する。球をシュミレートした理論スペクトルは、0.5nm(50)の平均径及び、ナノ粒子1つにつき24の平均モノマー数を与えた。

【0047】

(実施例3：モノ-6-(コレスト-5-エン-3-イルアミド)スクシニルアミド-6-デオキシ-2,2',2'',2''',2'''',2''''',2''''''',6,6',6'',6''',6''''',6''''''-トリデカ-O-メチル-シクロマルトヘプタオースヒジ-ミリストイル--ホスファチジル-コリンDMPGとの結合系の調製)

15.10⁻³mol/lのDMPG水性溶液を、例えば"liposomes: a practical approach", R. R. C. New Ed., IRL Press Oxford University Press, 1990 [11]に記載の調製プロトコルに従って、多層大型ベシクルMLVの形態または小型単一成層ベシクルSUVの形態のいずれかに調製した。DMPG MLVまたはSUV懸濁のためには、実施例1のシクロデキストリンを、水性シクロデキストリン/DMPG混合物中の最終シクロデキストリン濃度が、0.5.10⁻³または2.5.10⁻³mol/lとなるように添加した。

【0048】

図2は、25にて12時間経過後の、様々な混合物の外観を示す。試験管aは、15mMのDMPG単一成層ベシクルの水性懸濁液を収容している。試験管c及びdは、下記のDMPG/シクロデキストリン混合物に相当する：それぞれ、15.10⁻³/0.5.10⁻³及び15.10⁻³/2.5.10⁻³mol/l。試験管bは、DMPG/ヘプタキス(2,6-ジ-O-メチル)シクロマルトヘプタオース混合物、すなわち、DMPGとステロイド置換基を含まないシクロデキストリンとの混合物15.10⁻³/2.5.10⁻³mol/lに相当する、「コントロール」試験管である。

【0049】

様々な混合物を、³¹P NMRスペクトルにより、81MHzにて試験した。

図3は、試験管a(DMPGのみ)に対応するスペクトルを表す。

図4は、試験管d(DMPG/シクロデキストリン混合物；15.10⁻³/2.5.10⁻³mol/l)に対応するスペクトルを表す。

図5は、試験管b(従来のDMPG/シクロデキストリン混合物)に対応するスペクトルを表す。

【0050】

試験管a中の小型単一成層DMPGベシクルの存在が、図3中のスペクトルにおいて、ベシクルの内外に位置する蛍光体に相当する0ppm周辺の非常に小さなピークの存在によって確認された。

【0051】

図4中のスペクトルは、完全に透明なサンプルdに相当するものであるが、0ppmに中心

10

20

30

40

50

をもつ単一の弱いピークに減衰されており、試験管 a 中における単一成層ベシクルよりも小さな凝集体の存在を示している。「コントロール」試験管 b に相当するスペクトルは、最初のベシクルよりも大きなベシクルの形成を示している。このシクロデキストリンでは、媒質の再組織化は見られなかった。

【0052】

試験管 c においては、試験管 b のような透明な溶液を製造するには、本発明によるシクロデキストリンの量が、D M P C の量に対して少な過ぎた。二相混合物が得られた。

【0053】

サンプル d 中における結合凝集体の平均流体力学的直径を、準弾性光拡散によって測定した。相互作用のない完全な球形モデルに基づき、ストークス・AINSHUTAIN近似に従って算出された平均直径MD値は、13nm(130)であった。
10

【0054】

サンプル d を、中性子拡散によって試験した。

図6は、得られた拡散スペクトル(スペクトル5)を示す。図6においては、実施例1のシクロデキストリン誘導体から形成される、球(スペクトル6)、円筒(スペクトル7)、または薄層(スペクトル8)を、D₂O中15.10⁻³/2.5.10⁻³mol/lの比でシユミレートした理論スペクトルを更に示す。実験スペクトル5と重なる、球をシユミレートしたスペクトル6により、実施例1によるD M P C /シクロデキストリンの結合凝集体の球形状が証明された。これらの結合球系は、その表面に、疎水性活性分子の包接に利用可能なシクロデキストリン空洞を有する。球をシユミレートした理論スペクトルは、10
20.8nm(108)の平均径を与えた。

【0055】

(実施例4：モノ-6-(コレスト-5-エン-3-イルアミド)スクシニルアミド-6-デオキシ-2',2'',2''',2'''',2''''',2'''''''',6,6',6'',6''',6''''',6'''''''',6'''''''-トリデカ-O-メチル-シクロマルトヘプタオース化合物の、様々な疎水性活性分子との包接複合物の調製)

実施例2で得られたモノ-6-(コレスト-5-エン-3-イルアミド)スクシニルアミド-6-デオキシ-2',2'',2''',2'''',2''''',2'''''''',6,6',6'',6''',6''''',6'''''''',6'''''''-トリデカ-O-メチル-シクロマルトヘプタオースナノ粒子の水性溶液に、疎水性化合物を、直接または、好適な有機溶媒、例えばアセトン(これは徐々に空気中に蒸発するがままにする)中の溶液として、単に添加した。
30

【0056】

様々な疎水性活性分子を試験し、実施例1のシクロデキストリンと包接複合物を形成可能であることが判明した。このように、医療造影に使用される造影剤である16-ヨード-3-メチルヘキサデカン酸を、FR-A-2726765[12]に記載のようにシクロデキストリン中に可溶化させたものは、包接複合物を形成することによって水性媒質中に可溶化された。

【0057】

図7は、下記より得られた中性子拡散スペクトルを表す。

- ・実施例1によるシクロデキストリンと脂肪酸とのナノ粒子溶液(1:0.5当量モル)(スペクトル9);
40
- ・実施例1によるシクロデキストリンと脂肪酸とのナノ粒子の溶液(1:1当量モル)(スペクトル10);
- ・シクロデキストリン単独のナノ粒子の溶液(スペクトル11)。

【0058】

この図には、球をシユミレートした理論スペクトル(スペクトル12)もまた示される。この図において、実施例1によるシクロデキストリンのナノ粒子中の、脂肪酸分子の包接により、拡散スペクトルに著しい変化が生じることが観察できる。強度I(q)が増大した。強度I(q)は、ナノ粒子の体積に比例した。ナノ粒子中の付加的分子(脂肪酸分子)の存在により、造影値が増大し、従って強度が増大した。

【0059】

10

20

30

40

50

モノ-6-(コレスト-5-エン-3-イルアミド)スクシニルアミド-6-デオキシ-2, 2', 2'', 2''', 2'''', 2''''', 2'''''', 6, 6', 6'', 6''', 6'''', 6'''', 6''''''-トリデカ-O-メチル-シクロマルトヘプタオースナノ粒子中の、下記の疎水性化合物の包接もまた、中性子拡散によって検出された。

- ・ドチエピン(ニューロトロープ)、
- ・クロラムフェニコール(静菌剤)、
- ・ビタミンA、及び
- ・エスクリン(血管壁強壮薬)。

【0060】

【参考文献】

10

[1]: D. Duchêne "Pharmaceutical Applications of Cyclodextrins", published in "Cyclodextrins and their industrial uses", Editions de Santé, Paris 1987, pp. 213-257.

[2]: A. Yabe et al, Thin Solid Films, (1988), 160, pp. 33-41.

[3]: L. Julien et al, "J. Chem. Soc. Perkin Trans 2", 1993, pp. 1011-1022.

20

[4]: A. Gulik et al in Langmuir (1998), 14, pp. 1050-1057.

[5]: FR-A-2 736 056.

[6]: J. Chem. Soc. Perkin Trans 2, (1998), pp. 2638-2646.

[7]: Uekama and Irie in Chemical Review (1998), 98, pp. 2045-2076.

30

[8]: Tetrahedron Lett. (1993), 34, pp. 2457-2460.

[9]: J. Chem. Soc. Perkin Trans 2 (1995), pp. 723-730.

[10]: Tetrahedron Lett. (1977), pp. 1977-1980.

[11]: "Liposomes: a practical approach", R.R.C. New Ed., IRL Press; Oxford University Press, 1990.

40

[12]: FR-A-2 726 765.

【図面の簡単な説明】

【図1】 図1は、対数目盛上に、実施例1で得られたシクロデキストリン誘導体のナノ粒子の水性溶液の実験中性子拡散スペクトルを、球状ミセラ、円筒状ミセラ、及び二重層の、三つの理論曲線と共に図示する。

【図2】 図2は、様々なシクロデキストリンとリン脂質との混合物の外観を図示する。

50

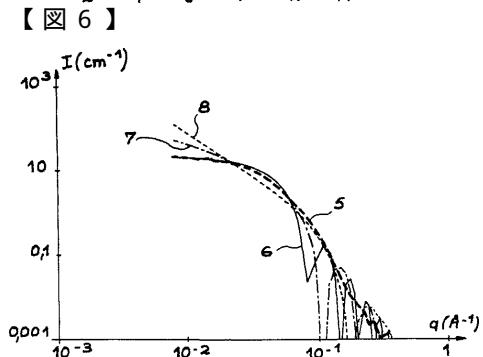
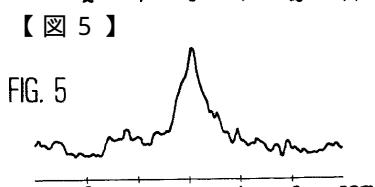
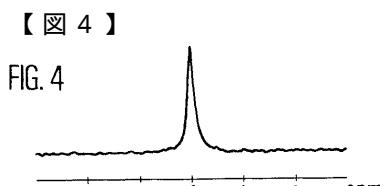
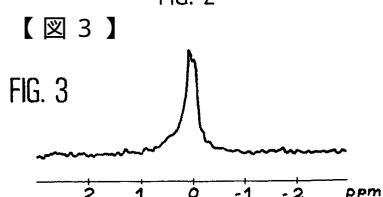
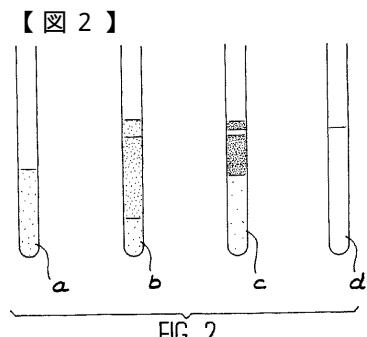
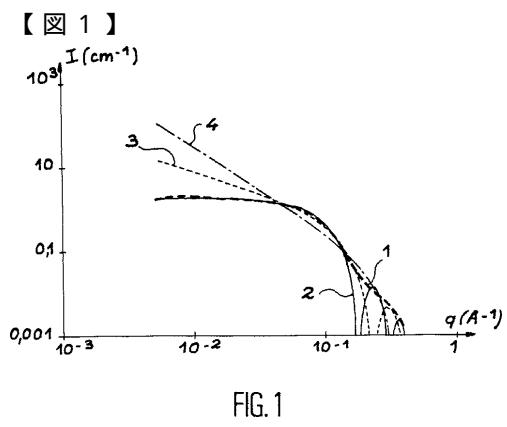
【図3】 図3は、実施例3におけるサンプルaから得られた、 ^{31}P 核磁気共鳴スペクトルを図示する。

【図4】 図4は、実施例3におけるサンプルdから得られた、 ^{31}P 核磁気共鳴スペクトルを図示する。

【図5】 図5は、実施例3におけるサンプルbから得られた、 ^{31}P 核磁気共鳴スペクトルを図示する。

【図6】 図6は、対数目盛上に、実施例3で得られたD M P C /シクロデキストリン誘導体混合物（サンプルd）の実験中性子拡散スペクトルを、球状ミセラ、円筒状ミセラ、及び二重層の、三つの理論曲線と共に図示する。 10

【図7】 図7は、対数目盛上に、16-ヨード-3-メチルヘキサデカン酸と実施例1のシクロデキストリン誘導体との混合物（1/1及び0.1/1 mol）の実験中性子拡散スペクトル、及び実施例1のシクロデキストリン誘導体単独の中性子拡散スペクトルを、ナノ粒子単独の理論核酸曲線と共に図示する。



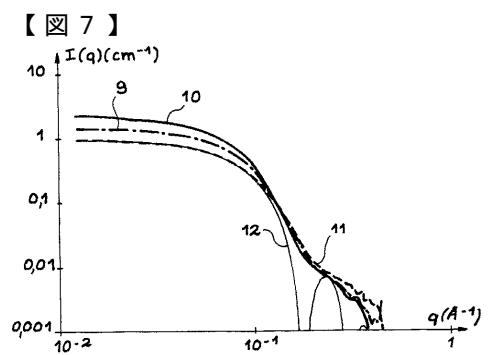


FIG. 7

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 K 31/38 (2006.01)	A 6 1 K 31/38
A 6 1 K 31/07 (2006.01)	A 6 1 K 31/07
A 6 1 K 31/165 (2006.01)	A 6 1 K 31/165
A 6 1 K 31/7048 (2006.01)	A 6 1 K 31/7048
A 6 1 P 3/02 (2006.01)	A 6 1 P 3/02 102
A 6 1 P 9/14 (2006.01)	A 6 1 P 9/14
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24

(74)代理人 100094400
弁理士 鈴木 三義

(74)代理人 100107836
弁理士 西 和哉

(74)代理人 100108453
弁理士 村山 靖彦

(74)代理人 100110364
弁理士 実広 信哉

(72)発明者 ラシェル・オーズリー - ヴェルティ
フランス・F - 38800・ル・ポン・ドゥ・クレ・リュ・ポール・ブルトン・8

(72)発明者 プリュノ・ペルリ
フランス・F - 78320・ラ・ヴリエール・リュ・オーギュストゥ・ベルナール・7

(72)発明者 フローレンス・ドジェダイニ - ピラール
フランス・F - 91150・エタンブ・リュ・デュ・バ・デ・フィエフ・21

審査官 井上 典之

(56)参考文献 仏国特許出願公開第02681868(FR,A1)
特開平09-012605(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C08B 37/
CA/REGISTRY(STN)