

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-525600

(P2016-525600A)

(43) 公表日 平成28年8月25日(2016.8.25)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C08B 37/16 (2006.01)	C08B 37/16	4C076
A61K 47/40 (2006.01)	A61K 47/40	4C084
A61K 47/48 (2006.01)	A61K 47/48	4C086
A61K 45/00 (2006.01)	A61K 45/00	4C090
A61K 31/506 (2006.01)	A61K 31/506	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 38 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2016-526700 (P2016-526700)
 (86) (22) 出願日 平成26年7月16日 (2014.7.16)
 (85) 翻訳文提出日 平成28年1月29日 (2016.1.29)
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2014/052173
 (87) 国際公開番号 W02015/008066
 (87) 国際公開日 平成27年1月22日 (2015.1.22)
 (31) 優先権主張番号 61/847,509
 (32) 優先日 平成25年7月17日 (2013.7.17)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 1312737.8
 (32) 優先日 平成25年7月17日 (2013.7.17)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

(71) 出願人 516016805
 キュラデブ ファーマ プライベート リミテッド
 CURADEV PHARMA PVT LTD
 インド, 201305 ノイダ, フェーズ 11, セクター 83, プロット No 87
 Plot No 87, Sector 83, Phase 11, Noida 201305, INDIA
 (74) 代理人 110000671
 八田国際特許業務法人

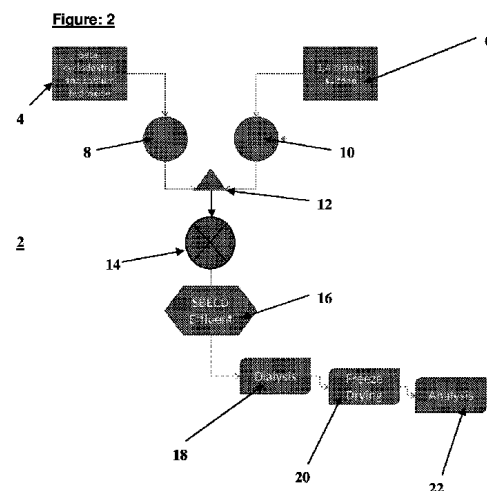
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 シクロデキストリン

(57) 【要約】

本発明は、スルホアルキルエーテル - シクロデキストリンを調製するための方法を提供する。前記方法は、最初にシクロデキストリンを塩基と接触させて活性化シクロデキストリンを形成することを含む。当該方法は、次いで、前記活性化シクロデキストリンをアルキルスルホンと別途接触させてスルホアルキルエーテル - シクロデキストリンを形成することを含む。前記活性化反応はバッチで行われ、前記スルホアルキル化反応は連続フロー条件下で行われる。

【選択図】 図2



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

スルホアルキルエーテル - シクロデキストリンを調製するための方法であって、シクロデキストリンを塩基と接触させて活性化シクロデキストリンを形成すること、および前記活性化シクロデキストリンをアルキルスルトンと別途接触させてスルホアルキルエーテル - シクロデキストリンを形成することを含み、前記スルホアルキル化反応が連続フロー条件下で行われることを特徴とする、方法。

【請求項 2】

前記活性化反応が、バッチプロセスとして行われる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記塩基が、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、または水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物、好ましくは水酸化ナトリウムを含む、請求項 1 または請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

シクロデキストリンに対する塩基の前記モル比が、 $2 : 1 \sim 22 : 1$ 、または $6 : 1 \sim 20 : 1$ 、または $6 : 1 \sim 15 : 1$ の範囲内である、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5】

前記方法が、前記活性化反応において前記塩基濃度を变化させることにより、前記スルホアルキル化反応におけるスルホアルキルエーテル - シクロデキストリンの前記平均置換度 (A D S) を制御することを含む、請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6】

前記シクロデキストリンが、 α 、 β 、または γ - シクロデキストリンである、請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7】

シクロデキストリンが、 α - シクロデキストリンである、請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8】

前記アルキルスルトンが、1, 4 - ブタンスルトンを含む、請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9】

前記スルホアルキルエーテル - シクロデキストリンが、スルホブチルエーテル - シクロデキストリン (S B E - C D) を含む、請求項 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 10】

前記活性化反応が、大気圧で実施される、請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 11】

前記活性化反応が、約 $50 \sim 95^\circ\text{C}$ 、好ましくは $60 \sim 70^\circ\text{C}$ の温度で、第 1 のリザーバ容器内で行われる、請求項 1 ～ 10 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 12】

前記アルキルスルトンが第 2 のリザーバ容器内に収容され、前記スルトンと前記塩基とが互いに反応しないように、前記第 1 および第 2 の容器が互いに直接に接続されない、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

前記活性化シクロデキストリンおよび前記アルキルスルトンは、それらを反応させて前記置換スルホアルキルエーテル - シクロデキストリンを生成する合流型三方向接合部に供給される、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

シクロデキストリンに対するスルトンの前記モル比が、約 $7 : 1$ と $33 : 1$ との間、好ましくは $7 : 1 \sim 17 : 1$ である、請求項 1 ～ 13 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 15】

前記スルホアルキル化反応が、60～100、好ましくは60～70の温度で実施される、請求項1～14のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 16】

前記スルホアルキル化反応が、大気圧で実施される、請求項1～15のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 17】

前記アルキル化反応が、連続撹拌槽型反応器(CSTR)内で行われる、請求項1～16のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 18】

生成された前記スルホアルキルエーテル - シクロデキストリンの平均置換度(ADS)が、7より大きく、好ましくは7.3以上であり、より好ましくは8以上であり、さらにより好ましくは9以上であり、最も好ましくは10以上である、請求項1～17のいずれか1項に記載の方法。

10

【請求項 19】

活性化シクロデキストリンとアルキルスルホンとの間でのスルホアルキル化反応で生成されたスルホアルキルエーテル - シクロデキストリンの平均置換度(ADS)を制御するための、水酸化ナトリウム濃度の使用。

【請求項 20】

請求項1～18のいずれか1項に記載の方法によって得られた、または得られうるスルホアルキルエーテル - シクロデキストリン。

20

【請求項 21】

平均置換度(ADS)が7.3以上であり、好ましくは8以上であり、さらにより好ましくは9以上であり、最も好ましくは10以上であるスルホブチルエーテル - シクロデキストリン(SBE - CD)を含む組成物。

【請求項 22】

前記スルホブチルエーテル - シクロデキストリン(SBE - CD)が、請求項1～18のいずれか1項に記載の方法により生成された、請求項21に記載の組成物。

【請求項 23】

前記組成物が、0.57より大きい、より好ましくは0.58より大きい、さらにより好ましくは0.59より大きい置換分子質量画分(SMF)を有するSBE - CDを含む、請求項21または22に記載の組成物。

30

【請求項 24】

請求項20に記載のスルホアルキルエーテル - シクロデキストリン、または請求項21～23のいずれか1項に記載の組成物の、薬物送達システムとしての使用。

【請求項 25】

前記薬物送達システムが、腎臓生理に関して殆どまたは全く副作用を呈さない賦形剤である、請求項24に記載の使用。

【請求項 26】

前記スルホアルキルエーテル - シクロデキストリンが、スルホブチルエーテル - シクロデキストリン(SBE - CD)を含む、請求項24または25に記載の使用。

40

【請求項 27】

請求項20に記載のスルホアルキルエーテル - シクロデキストリン、または請求項21～23のいずれか1項に記載の組成物を含む、医薬賦形剤。

【請求項 28】

前記スルホアルキルエーテル - シクロデキストリンが、スルホブチルエーテル - シクロデキストリン(SBE - CD)を含む、請求項27に記載の賦形剤。

【請求項 29】

医薬組成物を調製する方法であって、請求項27または請求項28に記載の医薬賦形剤を調製すること、および前記賦形剤を活性医薬成分(API)と接触させて医薬組成物を

50

製造することを含む、方法。

【請求項 30】

前記活性医薬成分が、ポリコナゾール、ジブラシドン、アリピブラゾール、マロピタント、アミオダロンもしくはカルフィルゾミブ、またはそれらの塩、溶媒和物、多形、疑似多形もしくは共結晶を含む、請求項 29 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、シクロデキストリンおよびスルホアルキルエーテル - シクロデキストリンなどの誘導体化シクロデキストリン、特に、その合成のための新規な方法に関する。本発明は、特に、スルホブチルエーテル - シクロデキストリンを生成することに関する。本発明は、スルホアルキルエーテル - シクロデキストリンを含む新規組成物、そのような組成物の、例えば溶液中の薬物の溶解性および化学的安定性を改善するための賦形剤としての、使用、に及ぶ。

10

【発明の概要】

【0002】

スルホブチルエーテル - シクロデキストリン (SBE - - CD、または SBECD) は、ポリアニオン性、親水性の水溶性シクロデキストリン誘導体のクラスの一つである。親 - シクロデキストリン (parent - cyclodextrin) は、ある種の活性医薬成分 (API) と 2 つの利点がある包接複合体を形成することができ、API の明白に水溶解性が増大し、不安定な官能基が含まれる場合、化学的安定性が向上する。しかしながら、親 - シクロデキストリンは、注射を介して、例えば静脈内経路で与えられたとき、低水溶性および腎毒性を含む二つの問題に悩まされる。 - シクロデキストリン (およびその変異形である および - シクロデキストリン) の誘導体化は、これら二つの欠陥の両方に関して有益であることが示されている。最初の誘導体化シクロデキストリンは、ヒドロキシプロピル誘導体であり、後にスルホブチルエーテルが続いた。これらの二つの誘導体化シクロデキストリンは、最も商業的に重要である。

20

【0003】

図 1 は、試薬 - シクロデキストリン (- CD) および 1, 4 - ブタンスルトン (BS) からの SBE - - CD の合成についての化学反応を示す。米国 6, 153, 746 号 (Shah ら、2000) は、SBE - - CD のバッチ合成を記載しており、そのプロセスは効果的に 3 つの主要な段階、すなわち最初の試薬溶解、スルホアルキル化反応および最終反応停止に分けられている。反応は、その後、下流の加工および精製、ならびに固体 SBE - - CD 物質の最終的な単離へと続く。しかしながら、バッチ合成法を使用することに関連する問題は、より低い置換の SBE - - CD の高い割合が観測されることである。それゆえ、SBE - - CD のような置換シクロデキストリンを製造するための改良された合成法を提供する必要がある。

30

【0004】

SBE - - CD は有効な医薬賦形剤として現在使用されており、商標名カプチソール (登録商標) が与えられている。現在までのところ、市場には 5 つの米国 FDA 承認された SBE - - CD 使用可能な医薬品がある：ネクステロン (Nexterone) (バクスター・インターナショナル)；ジオドン (Geodon) (ファイザー)；セレニア (Cerenia) (ゾエティス)；キプロリス (Kyprolis) (オニクス)；エビリファイ (Abilify) (ブリストルマイヤーズスクイブ)。

40

【0005】

また、米国 6, 632, 803 B1 号 (Harding、2003) に記載されているように、ファイザーは、賦形剤として SBE - - CD を用いて製剤化された、臨床的に重要な抗真菌薬、ポリコナゾールを開発した。シャー (Shah) およびハーディング (Harding) の特許と一緒に考慮すると、ポリコナゾールの注射可能な形態を製造するための全体的なプロセスは、図 22 に示すように 10 段階のスキームに従う。SBE -

50

- C D 賦形剤の製造は 6 つの白色のボックスで表され、最終的な注射可能なポリコナゾール（すなわち、賦形剤との A P I の製剤）の製造は、4 つの灰色のボックスで表される。このプロセスの問題は多くの段階を含むことであり、そのうちの 1 つは、ファインケミカル製造工場から、例えばポリコナゾールのような活性成分を添加する顧客への、S B E - - C D の輸送である。さらに、凍結乾燥および噴霧乾燥は、高価で時間のかかるプロセスである。それゆえ、置換シクロデキストリンベースの賦形剤を含む医薬の製造のための改良された方法を提供する必要がある。

【 0 0 0 6 】

実施例に記載のように、本発明者らは、米国 5 , 3 7 6 , 6 4 5 号 (S t e l l a ら、1 9 9 4) に記載されているバッチ S B E - - C D 生成方法を注意深く検討し、反応の化学量論で実験し、S B E - - C D のようなスルホアルキルエーテルシクロデキストリンを生成するための大幅に改善された連続フロー合成方法を考案した。

10

【 0 0 0 7 】

したがって、本発明の第一の側面によれば、スルホアルキルエーテル - シクロデキストリンを調製するための方法であって、シクロデキストリンを塩基と接触させて活性化シクロデキストリンを形成すること、および前記活性化シクロデキストリンをアルキルスルトンと別途接触させてスルホアルキルエーテル - シクロデキストリンを形成することを含み、前記スルホアルキル化反応が連続フロー条件下で行われることを特徴とする方法が提供される。

20

【 0 0 0 8 】

第二の側面では、第一の側面による方法によって得られた、または得られうるスルホアルキルエーテル - シクロデキストリンが提供される。

【 0 0 0 9 】

本発明者らは、第一の側面の方法でのスルホアルキル化反応の連続フロー性質が、従来技術のバッチプロセスに比べて驚くほど優れたプロセスとなることを発見した。なぜなら、これは、より大きな反応効率を呈し、および生じるスルホアルキルエーテル - シクロデキストリン、好ましくはスルホブチルエーテル - シクロデキストリン（すなわち、S B E - - C D）、のはるかに厳密な置換の制御をもたらすからである。実際、本発明の連続フロー合成プロセスは、従来技術のバッチプロセスにおいて使用される塩基（好ましくは水酸化ナトリウムである）の量の実質的に 5 0 % 未満であり、シクロデキストリンに対するアルキルスルトン（好ましくは、1 , 4 - ブタンスルトン）のたった 7 : 1 モル比が、従来の方法で使用される 1 0 : 1 の代わりである。最高でも、バッチおよび連続フロー法間で同等な合成効率が観察されるであろうということが、本発明者らの予想であったため、この発見は完全に予想外であった。したがって、第一の側面の連続フロー法を用いることで、アルキルスルトンがより効率的かつ完全にシクロデキストリンと反応し、これにより、出発物質をより効率的に使用したより高い置換度を生じることができる。また、より少ない水の量が、化学結合を達成するために必要であるといえる。

30

【 0 0 1 0 】

本発明の方法の一実施形態では、スルホアルキル化反応は連続フロー条件下で行われ、ただし、活性化反応は、連続的に、バッチで、またはフェッドバッチ (f e d - b a t c h) のいずれで行われてもよい。好ましくは、しかしながら、スルホアルキル化反応が連続フロー条件下で行われるのに対し、活性化反応がバッチプロセスとして行われる。

40

【 0 0 1 1 】

完全なバッチ、または完全に連続的な従来技術の方法に関連する問題（すなわち、活性化段階、およびスルホアルキル化反応段階の両方に関して）は、これらは、副生成物（例えば、二量体化生成物）の高濃度の産生をもたらす、低平均置換度の S B E - - C D を生成し、それだけでなく未反応のアルキルスルトンを残すことである。したがって、活性化段階がバッチでありスルホアルキル化反応段階が連続的である本発明の方法では、副生成物のより低い濃度、より高い平均置換度を有する S B E - - C D をもたらす、および全部ではなかったとしてもほとんどのアルキルスルトンが反応させられる。

50

【 0 0 1 2 】

好ましくは、シクロデキストリンは、
-、
-または
-シクロデキストリンである。
- および
-シクロデキストリンは、例えばプロスタバシン (P r o s t a v a s i n)、オパラモン (O p a l a m o n) (- C D) およびボルタレン (V o l t a r e n) (修飾 - C D) のような市販の薬物において、医薬賦形剤として使用され得ることが理解されるであろう。最も好ましくは、しかし、シクロデキストリンは、
-シクロデキストリンである。

【 0 0 1 3 】

アルキルスルトンは、プロパンスルトンを含んでもよい。つまり、スルホアルキルエーテル
-シクロデキストリンは、好ましくはスルホプロピルエーテル
-シクロデキストリン (S P E -
- C D) を含む。

10

【 0 0 1 4 】

しかし、最も好ましくは、アルキルスルトンは、1, 4 - ブタンスルトンを含む。好ましくは、したがって、スルホアルキルエーテル
-シクロデキストリンは、スルホブチルエーテル
-シクロデキストリン (S B E -
- C D) を含む。

【 0 0 1 5 】

第二の態様による結果として生じる置換スルホアルキルエーテル
-シクロデキストリンは、それ自体新規である。なぜなら、公知のバッチプロセスを用いて生成されるものよりも少ないアルキルスルトンおよび塩基の投入量にしては、より高い平均置換度を呈するためである。置換スルホアルキルエーテル
-シクロデキストリンを調製するバッチ法は、
連続フローを使用して生成されたものよりも、スルホアルキルエーテル
-シクロデキストリン置換のより低い程度のより高い濃度を生じさせる。図 2 0 および図 2 5 に示すように、本発明の連続フロープロセスは、しかし、より低く置換されたスルホアルキルエーテル
-シクロデキストリン (すなわち、1 ~ 4 の置換度の値) のより低い濃度、およびより高く置換されたスルホアルキルエーテル
-シクロデキストリン (すなわち、4 ~ 1 3 の個別置換度の値) の驚くほど非常に高い濃度をもたらす。

20

【 0 0 1 6 】

従って、第一の側面の方法により生成されたスルホアルキルエーテル
-シクロデキストリンまたは第二の側面の S B E -
- C D の好ましい平均置換度 (A D S) は 7 より大きく、より好ましくは 7 . 3 以上であり、より好ましくは 8 以上であり、さらにより好ましくは 9 以上であり、最も好ましくは 1 0 以上である。当業者は、以下の式を用いて置換度 (すなわち、置換エンベロープ) を算出することができることを理解するであろう：

30

【 0 0 1 7 】

【 数 1 】

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

【 0 0 1 8 】

ただし、P A C はピークエリアカウントを意味し；M T は移動時間を意味し；および、S C A は修正されたエリアの合計を意味する。本発明者らは、この増加した A D S は、本発明の重要な特徴であると考えている。

【 0 0 1 9 】

つまり、第 3 の側面では、スルホブチルエーテル
-シクロデキストリン (S B E -
- C D) を含み、平均置換度 (A D S) が 7 以上、好ましくは 7 . 3 以上、好ましくは 8 以上、さらにより好ましくは 9 以上、最も好ましくは 1 0 以上である組成物が提供される。

40

【 0 0 2 0 】

バッチ法は、より高く置換された S B E -
- C D よりも、より低く置換された S B E -
- C D のより高い割合を生成するので、本発明の連続フロー法は重要な利点を提供する。

【 0 0 2 1 】

好ましくは、第 3 の側面の組成物は、0 . 5 7 より大きい、より好ましくは 0 . 5 8 よ

50

り大きい、さらにより好ましくは0.59より大きい置換分子質量画分 (Substitution Molecular Mass Fraction) (SMF) を有するSBE - - CDを含む。好ましくは、第3の側面の組成物は、0.60より大きい、より好ましくは0.61より大きいSMFを有するSBE - - CDを含む。実施例8は、図28を参照してSMF値がどのように計算され得るのか説明している。

【0022】

塩基は、例えば水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、または水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物であってもよい。塩基は水酸化ナトリウムを含むことが好ましい。

【0023】

シクロデキストリンに対する塩基 (好ましくは、水酸化ナトリウムである) のモル比は、好ましくは2:1~22:1、好ましくは6:1~20:1、より好ましくは6:1~15:1、さらにより好ましくは6:1~14:1の範囲内である。シクロデキストリンに対する塩基の好ましいモル比は、6:1~14:1である。シクロデキストリンに対する塩基の最も好ましいモル比は、6:1~15:1である。

10

【0024】

その研究中に、本発明者らは従来技術のバッチプロセスを慎重に検討し、-シクロデキストリンのヒドロキシル基を化学的に活性化するために用いられる塩基が、アルキルスルトン試薬を攻撃し、それによってその有効濃度を低下させる傾向があり、結果として、最終生成物中において低置換度種が発生して平均置換度を低下させることを見出した。したがって、第一の側面の方法の間中、塩基は、アルキルスルトン、好ましくは1,4-ブタンスルトンから離れて維持されることが好ましい。好ましくは、塩基は、最初に、活性化シクロデキストリンを生成するためにシクロデキストリンと別途反応させられる。この反応は、好ましくは、第1のリザーバ容器内で実施される。活性化反応は、それゆえ、バッチまたはフェッドバッチプロセスとして行われてもよい。好ましくは、塩基とシクロデキストリンは水溶液を形成する。活性化反応は、好ましくは約50~95、より好ましくは60~70の温度で実施される。活性化反応は、好ましくは大気圧で実施される。

20

【0025】

好ましくは、アルキルスルトンは、第2のリザーバ容器内に収容されている。好ましくはスルトンと塩基とが互いに反応しないように、第1および第2の容器が互いに直接に接続されていない。

30

【0026】

活性化シクロデキストリン (すなわち、水溶液) およびアルキルスルトン (すなわち、純粋な) は、好ましくは、合流型三方向接合部 (confluent 3-way junction) に供給され、そこでそれらが置換スルホアルキルエーテル-シクロデキストリンを生成するように反応させられる。活性化水性シクロデキストリンおよびアルキルスルトンは、好ましくは、制御された速度で接合部にポンプ輸送される。

【0027】

シクロデキストリン (好ましくは、-シクロデキストリン) に対するスルトン (好ましくは、1,4-ブタンスルトン) のモル比は、好ましくは約7:1と33:1との間である。好ましくは、シクロデキストリンに対するスルトンのモル比は、7:1~17:1である。

40

【0028】

スルホアルキル化反応は、好ましくは60~100、より好ましくは65~95、さらにより好ましくは60~70の温度で実施される。スルホアルキル化反応は、好ましくは大気圧で実施される。

【0029】

アルキル化反応は、連続攪拌槽型反応器 (CSTR)、または、効率的な混合を有し且つ反応器チューブ内で反応を完了させるのに適切な長さの流通式反応器で行われてもよい。-シクロデキストリンの活性化は、反応前の重要なプロセスパラメータであり、これは反応容器構造に関係なく続くはずである。

50

【0030】

好ましい実施形態では、本発明の方法は、バッチまたはフェッドバッチ反応でシクロデキストリンを塩基と接触させて活性化シクロデキストリンを形成すること、および活性化シクロデキストリンをアルキルスルトンと別途接触させてスルホアルキルエーテル - シクロデキストリンを形成することを含み、スルホアルキル化反応は、連続フロー条件下で行われる。

【0031】

最も好ましい実施形態では、それゆえ、本方法は、バッチまたはフェッドバッチ反応で - シクロデキストリンを水酸化ナトリウムと別途反応させて活性化 - シクロデキストリンを形成すること、および、その後、連続フロー条件下で活性化 - シクロデキストリンを 1, 4 - ブタンスルトンと別途反応させて SBE - - CD を形成することを含む。

10

【0032】

本発明者らは、驚くべきことに、最初の活性化反応において水酸化ナトリウム濃度を変えることにより、スルホアルキル化反応において生成されるスルホアルキルエーテル - シクロデキストリンの平均置換度 (ADS) を正確に制御し、操作することが可能であることを実証した。

【0033】

好ましくは、それゆえ、本方法は、最初の活性化反応における塩基濃度を变化させることにより、スルホアルキル化反応におけるスルホアルキルエーテル - シクロデキストリンの平均置換度 (ADS) を制御することを含む。これは、本発明の重要な特徴である。

20

【0034】

したがって、別の側面では、活性化シクロデキストリンとアルキルスルトンとの間でのスルホアルキル化反応で生成されたスルホアルキルエーテル - シクロデキストリンの平均置換度 (ADS) を制御するための水酸化ナトリウム濃度の使用が提供される。

【0035】

好ましくは、本使用は、シクロデキストリンと塩基との間の最初の活性化反応を行って活性化シクロデキストリンを形成することを含む。

【0036】

今日まで、得られるスルホアルキルエーテル - シクロデキストリンの平均置換度 (ADS) を制御し、操作するために、最初の活性化反応における水酸化ナトリウムの濃度が変更され得ることは誰も認識していない。

30

【0037】

非置換の親 - CD は、注射製剤中の賦形剤として使用される場合、腎臓細胞に不可逆的なネフローゼ損傷を誘導することが示されている。SBE - - CD は、腎臓細胞の可逆的空胞化を引き起こすが、ネフローゼ損傷は無く、それゆえ注射可能な製剤における使用に好適である。本発明の方法では低置換度の SBE - - CD 種のより低い濃度を生じ、本発明者らが明確に実証していることから、前記 SBE - - CD が腎細胞に対して生理学的変化のより低いレベルを生じさせる可能性があると考えられる。従って、第二の側面の SBE - - CD、または第三の側面の組成物が、薬物送達システムとして使用される場合、腎細胞での変化を低減するために使用され得ると、彼らは考えている。

40

【0038】

従って、第四の側面では、第二の側面のスルホアルキルエーテル - シクロデキストリン、または第三の側面の組成物の、薬物送達システムとしての使用が提供される。

【0039】

好ましくは、薬物送達システムは、賦形剤であり、腎臓生理に関して好ましくは殆どまたは全く副作用を呈さない賦形剤である。好ましくは、スルホアルキルエーテル - シクロデキストリンは、スルホブチルエーテル - シクロデキストリン (SBE - - CD) を含む。

【0040】

第五の側面では、それゆえ、第二の側面のスルホアルキルエーテル - シクロデキスト

50

リン、または第三の側面の組成物を含む、医薬賦形剤が提供される。

【0041】

好ましくは、それゆえ、スルホアルキルエーテル - シクロデキストリンは、スルホブチルエーテル - シクロデキストリン (SBE - CD) を含む。

【0042】

有利には、実施例に記載されるように、本発明の連続フロー法の使用は、今や図22に示される2つのプロセス（すなわち、賦形剤製造、および医薬品製造）を結合することが可能であり、図23に示される6段階プロセスチェーンをもたらすことを意味する。

【0043】

したがって、第六の側面では、医薬組成物を調製する方法であって、第五側面の医薬賦形剤を調製すること、および賦形剤を活性医薬成分 (API) と接触させて医薬組成物を製造することを含む方法が提供される。

【0044】

図22に示すプロセスとは対照的に、賦形剤として作用するスルホブチルエーテルシクロデキストリンの生成は、図23に、今や（6の代わりに）わずか3つの白いボックスによって示されており、医薬品を作製するための賦形剤とのAPIの製剤化は（4の代わりに）たった3つの灰色のボックスで表されている。従って、本発明の方法は、図22に示す工程の3つは省略することができることを意味する。それゆえ、今や、ファインケミカルメーカーから顧客へスルホブチルエーテルシクロデキストリンを輸送する必要が無い。これはまた、倉庫等を含む。第2に、スルホアルキルエーテル - シクロデキストリンが、ジャストインタイム、ちょうど十分な量の基準で (just-enough basis) 製造され得る。第3に、高価で時間のかかる凍結または噴霧乾燥プロセス工程の2つのうち1つが回避され得る。

【0045】

好ましくは、本方法は、賦形剤を活性医薬成分 (API) と接触させて、賦形剤を乾燥または単離することなく、医薬組成物を製造することを含む。

【0046】

好ましくは、医薬賦形剤は、スルホブチルエーテル - シクロデキストリンを含む。

【0047】

好ましくは、活性医薬成分は、ボリコナゾール (voriconazole)、ジブラシドン (ziprasidone)、アリピプラゾール (aripiprazole)、マロピタント (maropitant)、アミオダロン (amiodarone)、もしくはカルフィルゾミブ (carfilzomib)、またはその塩、溶媒和物、多形 (polymorphs)、偽多形 (pseudopolymorphs)、または共結晶を含む。

【0048】

別の実施形態では、本発明の方法は、全て連続フロー条件下で、 - シクロデキストリンを水酸化ナトリウムと別途反応させて活性化 - シクロデキストリンを形成すること、および、その後、活性化 - シクロデキストリンを1,4-ブタンスルトンと別途接触させてSBE - CDを形成することを含む。有利には、反応の化学量論は、活性化シクロデキストリン溶液および/または液体スルトンの流量を変えることによって、容易に制御され得る。

【0049】

したがって、本発明の別の側面では、スルホアルキルエーテル - シクロデキストリンを調製するための方法であって、シクロデキストリンを塩基と接触させて活性化シクロデキストリンを形成すること、および活性化シクロデキストリンをアルキルスルトンと別途接触させてスルホアルキルエーテル - シクロデキストリンを形成することを含み、プロセスは、連続フロー条件下で行われることを特徴とする方法が提供される。

【0050】

本明細書に記載された特徴の全て（添付の特許請求の範囲、要約書および図面を含む）

10

20

30

40

50

、および／またはそのように開示されるいずれの方法またはプロセスの工程すべては、そのような特徴および／または工程の少なくともいくつかが互いに排他的である組み合わせを除き、任意の組み合わせで、上記の側面のいずれと組み合わせもよい。

【0051】

本発明のより良い理解のため、およびいくつかの実施形態がどのように有効に行われ得るのかを示すために、今ここで、一例として、以下の添付の図面が参照される：

【図面の簡単な説明】

【0052】

【図1】図1は、 γ -シクロデキストリン(CD)および1,4-ブタンスルトン(BS)からのスルホブチルエーテル γ -シクロデキストリン(SBE-CD)の合成についての化学反応を示す。

10

【図2】図2は、本発明のSBE-CDについての連続フロー(CF)合成を行うための装置の一実施形態の概略図である。

【図3】図3は、SBE-CDについての連続フロー合成を行うための実際の実験室ベースの装置を示す。

【図4】図4は、BS/CDモル比7:1および10:1での、NaOHの量を変化させたことを示すグラフである；100%標準水酸化ナトリウムは、米国5,376,645号(Stellaら、1994)で使用される塩基含有量と同等である。

【図5】図5は、バッチ製造したSBE-CD(米国6,153,746号、Shahら、2000)を実線で、 γ -シクロデキストリンに対するブタンスルトンのモル比8:1での本発明の連続フロープロセスで製造されたSBE-CDを点線で示す電気泳動図である。 γ -CDに対する水酸化ナトリウムのモル比は11:1である。

20

【図6】図6は、バッチ製造したSBE-CD(米国6,153,746号、Shahら、2000)を実線で、 γ -シクロデキストリンに対するブタンスルトンのモル比11:1での本発明の連続フロープロセスで製造されたSBE-CDを点線で示す電気泳動図である。 γ -CDに対する水酸化ナトリウムのモル比は11:1である。

【図7】図7は、バッチ製造したSBE-CD(米国6,153,746号、Shahら、2000)を実線で、 γ -シクロデキストリンに対するブタンスルトンのモル比14:1での本発明の連続フロープロセスで製造されたSBE-CDを点線で示す電気泳動図である。 γ -CDに対する水酸化ナトリウムのモル比は11:1である。

30

【図8】図8は、バッチ製造したSBE-CD(米国6,153,746号、Shahら、2000)を実線で、 γ -シクロデキストリンに対するブタンスルトンのモル比17:1での本発明の連続フロープロセスで製造されたSBE-CDを点線で示す電気泳動図である。 γ -CDに対する水酸化ナトリウムのモル比は11:1である。

【図9】図9は、バッチ製造したSBE-CD(米国6,153,746号、Shahら、2000)を実線で、 γ -シクロデキストリンに対するブタンスルトンのモル比19:1での本発明の連続フロープロセスで製造されたSBE-CDを点線で示す電気泳動図である。 γ -CDに対する水酸化ナトリウムのモル比は11:1である。

【図10】図10は、バッチ製造したSBE-CD(米国6,153,746号、Shahら、2000)を実線で、 γ -シクロデキストリンに対するブタンスルトンのモル比23:1での本発明の連続フロープロセスで製造されたSBE-CDを点線で示す電気泳動図である。 γ -CDに対する水酸化ナトリウムのモル比は11:1である。

40

【図11】図11は、バッチ製造したSBE-CD(米国6,153,746号、Shahら、2000)を実線で、 γ -シクロデキストリンに対するブタンスルトンのモル比28:1での本発明の連続フロープロセスで製造されたSBE-CDを点線で示す電気泳動図である。 γ -CDに対する水酸化ナトリウムのモル比は11:1である。

【図12】図12は、バッチ製造したSBE-CD(米国6,153,746号、Shahら、2000)を実線で、 γ -シクロデキストリンに対するブタンスルトンのモル比33:1での本発明の連続フロープロセスで製造されたSBE-CDを点線で示す電気泳動図である。 γ -CDに対する水酸化ナトリウムのモル比は11:1である。

50

【図 1 3】図 1 3 は、バッチ製造した S B E - - C D (米国 6 , 1 5 3 , 7 4 6 号、S h a h ら、2 0 0 0) を実線で、- シクロデキストリンに対するブタンスルトンのモル比 7 : 1 での本発明の連続フロープロセスで製造された S B E - - C D を点線で示す電気泳動図である。- C D に対する水酸化ナトリウムのモル比は 6 : 1 である。

【図 1 4】図 1 4 は、バッチ製造した S B E - - C D (米国 6 , 1 5 3 , 7 4 6 号、S h a h ら、2 0 0 0) を実線で、- シクロデキストリンに対するブタンスルトンのモル比 7 : 1 での本発明の連続フロープロセスで製造された S B E - - C D を点線で示す電気泳動図である。- C D に対する水酸化ナトリウムのモル比は 9 : 1 である。

【図 1 5】図 1 5 は、バッチ製造した S B E - - C D (米国 6 , 1 5 3 , 7 4 6 号、S h a h ら、2 0 0 0) を実線で、- シクロデキストリンに対するブタンスルトンのモル比 7 : 1 での本発明の連続フロープロセスで製造された S B E - - C D を点線で示す電気泳動図である。- C D に対する水酸化ナトリウムのモル比は 1 1 : 1 である。

10

【図 1 6】図 1 6 は、バッチ製造した S B E - - C D (米国 6 , 1 5 3 , 7 4 6 号、S h a h ら、2 0 0 0) を実線で、- シクロデキストリンに対するブタンスルトンのモル比 7 : 1 での本発明の連続フロープロセスで製造された S B E - - C D を点線で示す電気泳動図である。- C D に対する水酸化ナトリウムのモル比は 1 4 : 1 である。

【図 1 7】図 1 7 は、バッチ製造した S B E - - C D (米国 6 , 1 5 3 , 7 4 6 号、S h a h ら、2 0 0 0) を実線で、- シクロデキストリンに対するブタンスルトンのモル比 1 0 : 1 での本発明の連続フロープロセスで製造された S B E - - C D を点線で示す電気泳動図である。- C D に対する水酸化ナトリウムのモル比は 6 : 1 である。

20

【図 1 8】図 1 8 は、バッチ製造した S B E - - C D (米国 6 , 1 5 3 , 7 4 6 号、S h a h ら、2 0 0 0) を実線で、- シクロデキストリンに対するブタンスルトンのモル比 1 0 : 1 での本発明の連続フロープロセスで製造された S B E - - C D を点線で示す電気泳動図である。- C D に対する水酸化ナトリウムのモル比は 9 : 1 である。

【図 1 9】図 1 9 は、バッチ製造した S B E - - C D (米国 6 , 1 5 3 , 7 4 6 号、S h a h ら、2 0 0 0) を実線で、- シクロデキストリンに対するブタンスルトンのモル比 1 0 : 1 での本発明の連続フロープロセスで製造された S B E - - C D を点線で示す電気泳動図である。- C D に対する水酸化ナトリウムのモル比は 1 1 : 1 である。

【図 2 0】図 2 0 は、バッチ製造した S B E - - C D (米国 6 , 1 5 3 , 7 4 6 号、S h a h ら、2 0 0 0) を実線で、- シクロデキストリンに対するブタンスルトンのモル比 1 0 : 1 での本発明の連続フロープロセスで製造された S B E - - C D を点線で示す電気泳動図である。- C D に対する水酸化ナトリウムのモル比は 1 4 : 1 である。

30

【図 2 1】図 2 1 は、薬物製品を生産するための二次医薬品生産製造エリアにおいて S B E - - C D および A P I の統合された製造のために最終的に好ましいであろう、ヴァプアテック社 (V a p o u r t e c) 統合流通式反応器および関連機器を示す。

【図 2 2】図 2 2 は、標準的な S B E C D バッチプロセスおよびファインケミカルモデルに基づく、ポリコナゾール注射剤についての従来のプロセスチェーンの概略図である (賦形剤の生産は白、二次医薬品生産は灰色) 。

【図 2 3】図 2 3 は、S B E C D 連続フロー (C F) プロセス、および統合された製造モデルに基づく、ポリコナゾール注射剤についての改訂プロセスチェーンの概略図である (賦形剤の生産は白、二次医薬品生産は灰色) 。

40

【図 2 4】図 2 4 は、米国 6 , 1 5 3 , 7 4 6 号 (S h a h 、 2 0 0 0) に記載の方法により生成されたスルホブチルエーテル - シクロデキストリンのクロマトグラムであり、米国薬局方 3 5 / 国民医薬品集 3 0 (U S P 3 5 / N F 3 0) に記載の方法に従って試験された。H P L C 条件は、C D - S c r e e n - D A P カラムおよび E L S D 検出を用いた勾配分離に基づく。

【図 2 5】図 2 5 は、本発明による方法によって生成されたスルホブチルエーテル - シクロデキストリンのクロマトグラムである。反応条件は、図 2 0 を作成するために使用されたものに対応し、H P L C 条件は、C D - S c r e e n - D A P カラムおよび E L S D 検出を用いた勾配分離に基づく。

50

【図 26】図 26 は、平均置換度データおよび分散データ (dispersion data) を追加するデータのまとめを示す表である。

【図 27】図 27 は、より穏やかな反応条件を用いて、USP35/NF30 承認基準に準拠した物質を生成する試みを記述した表である。

【図 28】図 28 は、SBE - - CD についての置換分子質量比 (substitution molecular mass ratio) を示すグラフである。

【図 29】図 29 は、SBE - - CD についての分子量および個別置換度を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0053】

実施例]

本発明者らは、例えばスルホブチルエーテル - シクロデキストリン (SBE - - CD) のようなスルホアルキルエーテル - シクロデキストリンの合成のための新規な連続フロー (CF) 法を開発した。本発明は、スルホアルキルエーテル - シクロデキストリンを含む新規組成物、および、例えば、溶液中の薬物の溶解性および化学的安定性を改善するための、そのような組成物の治療的使用を含む。

【0054】

材料

ベータシクロデキストリン (- CD)、1,4 - ブタンスルトン (BS)、注射用水、および水酸化ナトリウム (NaOH)。

【0055】

実験機器

連続攪拌槽型反応器 (CSTR) 容器、マスターフレックスポンプ、ホットプレートスターラー、ウォーターバス、PTFEチューブ (2 ミリメートル ID / 4 ミリメートル ID)、オムニフィットコネクタ、透析チューブ (バイオテックグレード、セルロースエステル、0.5 ~ 1 kDa MWCO)。

【0056】

方法

連続フロー実験のセットアップは、ダブル 10 ml (すなわち、10 ml チャンバ 2 つ) ジャケット付き連続攪拌槽型反応器 (CSTR) または保持チャンバ / 点検窓として使用される保持チャンバ (14) に接続された、2 つのマスターフレックスポンプ (8、10) からなる。2 つのポンプ (8、10) は、三方コネクタ (12) および PTFE チューブを介して、CSTR / 保持チャンバ (14) に接続されていた。逆止バルブが、供給ラインのいずれかにおける流れ圧力差の結果としての試薬ストリーム逆流を防止するために、三方コネクタ (12) の近傍に沿って取り付けられた。一実施形態では、PTFE チューブは、約 50 ~ 60 で温度を維持するために、ウォーターバスに入れられた。別の実施形態では、PTFE チューブは、約 60 ~ 100 で温度を維持するために、ウォーターバスに入れられた。

【0057】

丸底フラスコ内で、NaOH 溶液中の - CD のストック溶液 (4) が、最初に以下のように調製された: 15 g の - CD (1.32×10^{-2} モル) が、30 ml の水中に 6 g の NaOH から構成される水溶液に、攪拌しながら加えられた。この溶液は、ホットプレートスターラーで 60 ~ 70 の間に維持された。

【0058】

所定の駆動速度で、反応が最初に起こる三方コネクタ (12) を介して CSTR (14) へとストック - CD 溶液を輸送するためにポンプ (8) が使用された一方、CSTR (14) へとコネクタ (12) を通って周囲温度で純 (neat) ブタンスルトン (6) を輸送するためにポンプ (10) も使用された。しかしながら、いくつかの実施形態では、純スルトン (6) は、60 ~ 90 まで加熱され得る。CSTR (14) は、2 つの 10 ml チャンバを含み、コネクタ (12) 内で開始している反応が継続するための滞留時

10

20

30

40

50

間を増加させるために提供された。一実施形態では、CSTR(14)の第1チャンバに到達するまで - CDを供給するためにポンプ(8)が最初に作動させられ、その後に、CSTR(14)へとブタンスルトンを供給するためにポンプ(10)が続いて作動させられた。しかし、別の実施形態では、システムを通過して純粋な - CDがポンプ輸送されてしまい、下流の加工により最終的には除去されることが必要であろう未反応の前駆体を、望ましいより高く生成することを避けるため、ポンプ(8、10)が両方同時に駆動させられた。急速混合を確かなものにするCSTR(14)内の連続フロー反応ストリーム内では、内部渦の循環が作り出された。効率的な攪拌は、プロセスの成功に非常に重要であると思われる。反応液は、連続的手段でCSTR(14)へとポンプ(8、10)を介して輸送された。

10

【0059】

PTFEチューブは約30cmの長さであり、CSTR(14)へと進入する前に反応が完了するのには十分ではない。CSTR(14)の第1チャンバ内に二相が見られると、加熱された試薬の少量が輸送されてそこで反応する可能性が最も高い。流量が過度に高くなければ、CSTR(14)の第2チャンバと受け容器の両方が、CSTR(14)の第1チャンバからの出口で反応が完了したことを示唆して透明な液体を含む。高流量は、第2チャンバへと、極端な状況では受け容器へと、未反応の物質を輸送するであろう。粗生成物が20mlサンプル瓶に採取された。

【0060】

表1及び表2に示すように、ポンプ(8)および(10)についての異なる駆動速度の組み合わせで連続フロー実験が行われ、こうして一連のBS:CDモル比を取得した。

20

【0061】

【表1】

表1 異なるブタンスルトン-β-シクロデキストリンモル比を生み出すポンプ駆動速度と流量との関係 — 一定のβ-シクロデキストリン流量

ブタンスルトン									β-CD
駆動速度 (rpm)	3	4	5	6	7	8	10	12	8
流量 (ml/min)	0.27	0.36	0.45	0.54	0.63	0.72	0.90	1.08	0.72
濃度 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
モル比 [BS: β-CD]	8:1	11:1	14:1	17:1	19:1	23:1	28:1	33:1	-

30

【0062】

【表2】

表2 異なるブタンスルトン-β-シクロデキストリンモル比を生み出すポンプ駆動速度と流量との関係 — 一定のブタンスルトン流量

40

β -CD			BS
駆動速度 (rpm)	11	15	5
流量 (ml/min)	0.99	1.35	0.45
濃度 Mol.min $\times 10^{-4}$	4.36	5.94	4.4×10^{-3}
[BS: β -CD] モル比	10:1	7:1	—

50

【0063】

また、所定の駆動速度 / B S : - C D モル比での N a O H の量を変化させる効果もまた行われ、図 4 に示すように、こうして一連の N a O H : C D モル比を得た。粗反応生成物は透析され、凍結乾燥され、化学分析のための白色の固体中間体として - C D のスルホブチルエーテルを得た。生成物は、置換度を示すためにキャピラリー電気泳動、質量分析および H P L C を用いて分析され、未反応の - C D を示すために H P L C が行われ、B S 残留のレベルがガスクロマトグラフィーにより分析された。凍結乾燥生成物は、収率を得るために秤量された。

【0064】

実施例 1

図 2 および図 3 を参照すると、S B E - - C D の連続フロー合成のための装置 2 の実施形態が示されている。2 つのリザーバ (4)、(6) はブライミングされ、第 1 のリザーバ (4) は水溶液中で「活性化」- シクロデキストリンおよび水酸化ナトリウムを含み、第 2 のリザーバ (6) は純粋な 1 , 4 - ブタンスルトンを含む。第 1 蠕動ポンプ (8) は、水溶液中の - シクロデキストリンおよび水酸化ナトリウムを、逆止バルブを有する三方向接合部 (1 2) を通って供給するために作動させられた。第 2 蠕動ポンプ (1 0) は、1 , 4 - ブタンスルトンをまた、接合部 (1 2)、ここでそれは - シクロデキストリンと反応する、を通過して供給するために作動させられた。反応の化学量論は、異なる割合で 2 つの反応ストリームを混合することによって制御されることができ、水酸化ナトリウムに対する - シクロデキストリンの比率は、1 , 4 - ブタンスルトンと混合する前にリザーバ (4) 内で調整されることができた。プロセスで生成される S B E - - C D の量は、それゆえ、ポンピング時間の機能であり、装置規模ではない。- シクロデキストリン / N a O H 溶液と 1 , 4 - ブタンスルトンとの間の反応の滞留時間は、三方向接合部 (1 2) の出口から、さらなる反応が起こる保持チャンバ / 点検窓または連続攪拌槽型反応器 (C S T R) (1 4) へと、混合物を通過させることによって増加させられた。C S T R (1 4) は、全体的にまたは部分的に、十分な長さの温度制御されたコイルチューブに置き換えることができた。これは、効率的に完了するために、カップリング反応のための乱流および滞留時間の適切なレベルを提供するであろう。

【0065】

発明者らの主な焦点は、フロー合成モードでのスルホアルキル化反応の複雑性を検討することであった。それゆえ、反応流出物 (1 6) を透析し、それを凍結乾燥 (2 0) し、それからそれを分析する (2 2) 必要があった。商業的な条件下では、C S T R (1 4) を離れた S B E - - C D 流出物 (1 6) は、図 2 3 に記載の動的活性医薬成分の添加プロセスの前に、下流の加工要素、例えば、連続透析、フロースルー発熱除去 (d e p y r o g e n a t i o n) カラム、および膜プレフィルター (孔径 0 . 2 2 μ m 以上) に接続されるであろう。生成された S B E - - C D は、特許文献との比較のために、質量分析、キャピラリー電気泳動によって分析された。水性 S B E - - C D または S B E - - C D - 薬物複合体溶液の混合または精製を伴うような他の加工は、単に設計上の問題になる。

【0066】

結果

図 5 ~ 2 0 参照すると、一定の - C D : 水酸化ナトリウム質量比での異なるポンプ速度から得られた異なる B S : - C D モル比における、または示されているような 2 つの異なる B S : - C D モル比についての異なる - C D : 水酸化ナトリウム質量比における、S B E - - C D の標準バッチ (標準) および連続フロー (C F) 合成についての電気泳動図が示されている。標準曲線 (実線) は、米国 6 , 1 5 3 , 7 4 6 号 (S h a h r a , 2 0 0 0 年) に記載のような、S B E - - C D の既知のバッチ製造方法に相当する。各グラフの点線トレースは、しかしながら、本発明に係る連続フロー (C F) 合成プロセスによって生成された S B E - - C D 試料についてのものである。

【0067】

図 5 を参照すると、3 : 8 の 1 , 4 - ブタンスルトン (B S) : ベータシクロデキストリン (- C D) 駆動速度および表 1 に示すような所定の B S : C D モル比での連続フロー (C F) と比較した、既知のバッチ法を用いて生成された S B E - - C D についての電気泳動図が示される。見てのとおり、C F 法については 10 個のピーク、およびバッチ法についてはたった 9 個のピークが存在する。ピークの数、誘導体の置換度の指標である。

【 0 0 6 8 】

図 6 を参照すると、バッチ生成 S B E - - C D の標準試料、ならびに 4 : 8 B S / C D 駆動速度で、およびそれゆえ表 1 に示すような所定の B S : C D モル比で連続フロー合成によって生成された S B E - - C D についての、電気泳動図が示されている。見てのとおり、C F 法については 10 個のピーク、およびバッチ法についてはたった 9 個のピークが存在する。ピークの数、誘導体の置換度の指標である。

10

【 0 0 6 9 】

図 7 を参照すると、バッチ生成 S B E - - C D の標準試料、ならびに 5 : 8 B S / C D 駆動速度で、表 1 に示すような所定の B S : C D モル比で連続フロー合成によって生成された S B E - - C D についての、電気泳動図が示されている。2 つの電気泳動図は、置換エンベロープの等価性を示す一致を示している。両方のプロットは、置換度に対応した約 9 個の識別可能なピークを示す。

【 0 0 7 0 】

図 8 を参照すると、バッチ生成 S B E - - C D の標準試料、ならびに 6 : 8 B S / C D 駆動速度で、表 1 に示すような所定の B S : C D モル比で連続フロー合成によって生成された S B E - - C D についての、電気泳動図が示されている。2 つの電気泳動図は、置換エンベロープの等価性を示す一致を示している。両方のプロットは、置換度に対応した約 9 個の識別可能なピークを示す。

20

【 0 0 7 1 】

図 9 を参照すると、バッチ生成 S B E - - C D の標準試料、ならびに 7 : 8 B S / C D 駆動速度で、表 1 に示すような所定の B S : C D モル比で連続フロー合成によって生成された S B E - - C D についての、電気泳動図が示されている。連続フローについての電気泳動図は、4 と 5 分の間に強いピークを示し、このピークは、おそらく反応不純物の存在を示す。B S : - C D のモル比は、B S の過剰を示す。

30

【 0 0 7 2 】

図 10 を参照すると、バッチ生成 S B E - - C D の標準試料、ならびに 8 : 8 B S / - C D 駆動速度で、表 1 に示すような所定の B S : C D モル比で連続フロー合成によって生成された S B E - - C D についての、電気泳動図が示されている。見てのとおり、C F 法については 10 個のピーク、およびバッチ法についてはたった 9 個のピークが存在する。ピークの数、誘導体の置換度の指標である。

【 0 0 7 3 】

図 11 を参照すると、バッチ生成 S B E - - C D の標準試料、ならびに 10 : 8 B S / C D 駆動速度で、表 1 に示すような所定の B S : C D モル比で連続フロー合成によって生成された S B E - - C D についての、電気泳動図が示されている。連続フローについての電気泳動図は、4 と 5 分の間に強いピークを示し、やはりこのピークは、おそらく反応不純物の存在を示す。B S : - C D のモル比は、B S の過剰を示す。

40

【 0 0 7 4 】

図 12 を参照すると、バッチ生成 S B E - - C D の標準試料、ならびに 12 : 8 B S / C D 駆動速度で、表 1 に示すような所定の B S : C D モル比で連続フロー合成によって生成された S B E - - C D についての、電気泳動図が示されている。連続フローについての電気泳動図はまた、4 と 5 分の間に強いピークを示し、このピークは、おそらく反応不純物の存在を示す。B S : - C D のモル比は、B S の過剰を示す。

【 0 0 7 5 】

図 13 を参照すると、バッチ製造された S B E - - C D が実線で、- シクロデキス

50

トリンに対するブタンスルトンのモル比 7 : 1 での連続フロープロセスによって製造された S B E - - C D が点線で、電気泳動図が示されている。 - C D に対する水酸化ナトリウムのモル比は 6 : 1 である。見ての通り、2 つの電気泳動図の一致は、等価な「置換エンベロップ」、すなわち置換度を示す。しかしながら、本発明の連続フロー合成プロセスは、従来技術のバッチプロセス (S t e l l a ら、1994) で使用される 50 % より少ない水酸化ナトリウム、および - シクロデキストリンに対する 1 , 4 - ブタンスルトンの 7 : 1 のモル比を従来法で使用される 10 : 1 の代わりに必要とすることは、特筆すべきである。この知見は、最高でも同等の合成効率が本発明者らの期待であったことを考えると、完全に予想外であった。本発明者らはいかなる理論にも束縛されることを望まないが、反応ストリームが混合して反応が起こる時点までの 1 , 4 - ブタンスルトンからの水酸化ナトリウムの遮蔽 (s h i e l d i n g) が、低分子量副生成物へと 1 , 4 - ブタンスルトンが劣化することを最小限にし、反応の時点での - シクロデキストリンヒドロキシル基の効率的な活性化を可能にしていると思われる。要するに、本発明の連続フロー法を用いることで、1 , 4 - ブタンスルトンが、より効率的かつ完全に シクロデキストリンと反応し、出発物質のより効率的な使用によるより高い置換度を作り出すことができる。

10

【0076】

平均置換度 (A D S) は、米国 7 , 635 , 77 B 2 号 (A n t l e , 2009) から与えられる以下の式を用いて容易に求められる：

20

【0077】

【数 2】

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

【0078】

ただし、P A C はピークエリアカウントを意味し；M T は移動時間を意味し；および、S C A は修正されたエリアの合計を意味する。

【0079】

この仮説をさらに検証するために、本発明者らは、 - シクロデキストリンに対する水酸化ナトリウムの比を大きくすることを試み、その結果が、図 14 ~ 20 に示されている。従来技術のバッチプロセスでは、シャー (S h a h) によると、水酸化ナトリウムが、ヒドロキシルとの反応が起こる前に 1 , 4 - ブタンスルトンを単に破壊するのであるから、平均置換度または低置換種の分布に有益な影響、すなわち置換エンベロップの変化、を与えないであろう。本質的には、バッチプロセス条件下では、置換度に対して速度論的限界がある。シャーは、置換度を最大化し、反応物質の残留濃度を減少させるためにこれを利用する。

30

【0080】

図 14 を参照すると、バッチ生成 S B E - - C D の標準試料、および連続フロー合成によって生成された S B E - - C D 試料についての、電気泳動図が示されている。見てのとおり、連続フローは、バッチプロセス (S t e l l a ら、1994) で使用される量と比較してわずか 75 % の水酸化ナトリウム、および - シクロデキストリンに対する 1 , 4 - ブタンスルトンの 7 : 1 のモル比を従来法で使用される 10 : 1 の代わりに、使用する。連続フローについての電気泳動図は、置換エンベロップの正のシフト、および ~ 6 分から 8 分の置換度の様相における変化を示し、これは、より高い平均置換度が、より経済的に実現され得ることを示している。

40

【0081】

図 15 を参照すると、バッチ生成 S B E - - C D の標準試料、および連続フロー合成によって生成された S B E - - C D 試料についての、電気泳動図が示されている。見てのとおり、連続フローは、バッチプロセス (S t e l l a ら、1994) で使用される量と比較して同じ量の水酸化ナトリウム、および - シクロデキストリンに対する 1 , 4 - ブタンスルトンの 7 : 1 のモル比を従来法で使用される 10 : 1 の代わりに、使用する。連続フローについての電気泳動図は、置換エンベロップの正のシフト、および ~ 6 分から

50

8.5分の置換度の様相におけるさらなる変化を示し、これは、より高い平均置換度を示している。

【0082】

図16を参照すると、バッチ生成SBE-CDの標準試料、および連続フロー合成によって生成されたSBE-CD試料についての、電気泳動図が示されている。見てのとおり、連続フローは、バッチプロセス(Stellaら、1994)で使用される量と比較して25%多い水酸化ナトリウム、および-シクロデキストリンに対する1,4-ブタンスルトンの7:1のモル比を従来法で使用される10:1の代わりに、使用する。連続フローについての電気泳動図は、置換エンベロープの正のシフト、および~6分から8分の置換度の様相における変化、より低い置換度(移動時間~2~7分)の非常に小さな集団を示し、これは、より高い置換度を示す。

10

【0083】

図17を参照すると、バッチ生成SBE-CDの標準試料、および連続フロー合成によって生成されたSBE-CD試料についての、電気泳動図が示されている。見てのとおり、連続フローは、バッチプロセス(Stellaら、1994)で使用される量と比較してわずか50%の水酸化ナトリウム、および-シクロデキストリンに対する1,4-ブタンスルトンの7:1から10:1へのモル比の増加を使用する。見てのとおり、CF法については10個のピーク、およびバッチ法についてはたった9個のピークが存在する。ピークの数、誘導体についての置換度の分布の指標である。しかし、連続フローについての電気泳動図は5分に強いピークを示し、これはおそらく反応不純物の存在を示す。

20

【0084】

図18を参照すると、バッチ生成SBE-CDの標準試料、および連続フロー合成によって生成されたSBE-CD試料についての、電気泳動図が示されている。連続フローは、バッチプロセス(Stellaら、1994)で使用される量と比較してわずか75%の水酸化ナトリウム、および-シクロデキストリンに対する1,4-ブタンスルトンの7:1から10:1へのモル比の増加を使用する。連続フローについての電気泳動図は、置換エンベロープの正のシフト、および~6分から8分の置換度の様相における変化を示し、これは、より高い平均置換度を示している。

【0085】

図19を参照すると、バッチ生成SBE-CDの標準試料、および連続フロー合成によって生成されたSBE-CD試料についての、電気泳動図が示されている。連続フローは、バッチプロセス(Stellaら、1994)で使用される量と比較して同じ量の水酸化ナトリウム、および(Stellaら、1994)で使用されるのと同じ条件である-シクロデキストリンに対する1,4-ブタンスルトンの10:1のモル比を、使用する。連続フローについての電気泳動図は、置換エンベロープの正のシフト、および~6分から8分の置換度の様相における変化、より低い置換度(移動時間2~7分)のより小さい集団を示し、これは、より高い置換度を示す。使用される物質の同一モル比で電気泳動を比較すると、フロー法はより高い置換度を有する種をもたらし、これは、より効率的で、したがってより経済的なシクロデキストリンの生産を示唆している。

30

40

【0086】

図20を参照すると、バッチ生成(Shahら、2000)および連続フロー生産標準SBE-CDの電気泳動が示されている。図20に示した物質を製造するために使用される連続プロセスは、バッチプロセス(Stellaら、1994)よりも25%多い水酸化ナトリウムを使用し、-シクロデキストリンに対する1,4-ブタンスルトンのモル比を7:1から10:1へ増加している。したがって、フロー合成によって製造された物質は新規であり、より低い置換度(移動時間範囲2~7分)のより小さい集団を有する置換エンベロープにおける正の歪み(skew)、および置換度の様相が~6分から8分にかけて変化していることを実証する。それゆえ、本発明の連続フロー法は、効率の増加(水酸化ナトリウムによる-シクロデキストリンヒドロキシル基のより効率的な活性

50

化；1，4 - ブタンスルトンのより少ない消費）をもたらし、より高い置換度をとることが結論される。

【0087】

バッチプロセス（Steillaら、1994）で使用される量と比較して0%～200%の間で水酸化ナトリウム含有量を変化させることにより、 β -CD：水酸化ナトリウム質量比を変化させる影響を十分に調べるために、多くの実験が行われた。この研究の結果は、表3で強調されている。

【0088】

【表3】

表3 — NaOH含有量を変化させることによりNaOH： β -CDモル比を変化させた影響；100%標準水酸化ナトリウムは、米国5,376,645号（Steillaら、1994）で使用される塩基含有量と同等である。

NaOHの百分率 %	NaOH： β -CDモル比	所見（ブタンスルトンと反応したとき）
0	-	非常に濁った不安定な溶液で、固体の白い β -CDが溶液から析出している
20	2:1	やや濁った不混和溶液で、二相が形成されている
25	3:1	やや濁った不混和溶液で、二相が形成されている
40	5:1	やや濁った不混和溶液で、微小なブタンスルトン粒子が分散している
50	6:1	ブタンスルトンが β -CD溶液と反応し、単相で均一な溶液を形成している
75	9:1	ブタンスルトンが β -CD溶液と反応し、単相で均一な溶液を形成している
100	11:1	ブタンスルトンが β -CD溶液と反応し、単相で均一な溶液を形成している
125	14:1	ブタンスルトンが β -CD溶液と反応し、単相で均一な溶液を形成している
150	17:1	ブタンスルトンが β -CD溶液と反応し、単相で均一な溶液を形成しており、溶液がより粘稠になっている
160	18:1	ブタンスルトンが β -CD溶液と反応し、単相で均一な溶液を形成しており、溶液がより粘稠になっている
175	20:1	ブタンスルトンが β -CD溶液と反応し、単相で均一な溶液を形成しており、溶液がより粘稠になっている
200	22:1	ブタンスルトンが β -CD溶液と反応し、どろっとした粘稠なペーストを形成している

【0089】

塩基の非存在下（すなわち、0%NaOH）では β -CDは不溶であり、それゆえ、BSと反応せずに析出した。20～40%NaOHでは2つの相は混合せず、 β -CDは、完全にはBSと反応することができなかった。150%NaOHでは、透析生成物は凍結乾燥され得ず、また、透析膜が未反応のブタンスルトンで損傷を受け、水酸化ナトリウムの高濃度に起因する非常に塩基性な条件であり、それゆえ膜の脆弱化および損傷を引き起こした。200%水酸化ナトリウムでは、粘稠なペーストが形成され、反応生成物のポンピングを妨げた。したがって、使用される装置の幾何学的形状内では、バッチプロセス（Steillaら、1994）で使用される量と比較して50～125%が、フロー化学を用いてSBE- β -CDを製造することができるようにするであろう。

【0090】

実施例2

注射可能な医薬品中のSBE- β -CDの最初の適用（すなわち、ポリコナゾール）は、2003年ファイザー特許、米国6,632,803B1号に記載されている。ポリコナゾールの注射可能な形態の製剤が、表4に記載されている。

【0091】

【表 4】

表 4：SBE-β-CD プラットフォームを用いた、ポリコナゾールの注射可能な形態の製剤

成分または賦形剤	目的	1mlの注射可能な医薬品中の濃度 mg/ml
ポリコナゾール	活性医薬成分	10.0
SBE-β-CD	可溶化剤	160.0
注射用水	溶媒ビヒクル	1.0ml に

【0092】

10

製造プロセスは以下である：

1. 溶解するまで一定に攪拌しながら、注射用水の最終容量の80%に、SBE-β-CDを添加する；
2. ポリコナゾールを加え、溶解するまで攪拌する；
3. 残りの注射用水で、その最終容量（したがって濃度）へと溶液を仕上げる；
4. 適切に認証されたGMP製造エリアで、滅菌容器へと、得られた溶液を滅菌フィルター（0.22 μm孔径）を通してろ過する；
5. 20ml注射用バイアルおよびストッパーに充填する；および
6. 製品、ストッパー、オーバーキャップおよびラベルを凍結乾燥させる。

【0093】

20

この作業の目的は、製薬産業でのSBE-β-CDの製造および応用への革新的なアプローチを試して開発することであった。図23から分かるように、本発明の方法の使用は、図22に示す3工程が省略され得ることを意味する。2つのプロセスを組み合わせることにより、3つの商業利点が生じることが、図23の検査で明らかである：

1. ファインケミカルメーカーから顧客へSBE-β-CDを輸送する必要性がなくなる。これはまた、倉庫等を含むであろう。
2. SBE-β-CDが、ジャストインタイム、ちょうど十分な量の基準で製造されることができた。
3. 高価で時間のかかる凍結乾燥または噴霧乾燥プロセス工程の2つのうち1つが、回避されることができた。

30

【0094】

実施例 3

本発明者らは、図21に示すような、ヴァプアテック社フロー化学装置を入手しており、これは、これまでに使用されていた「手作りの」反応器よりも商業生産に適している。残留β-シクロデキストリンおよび1,4-ブタンスルトンに関してシャーの特許に記載された仕様基準を満たすために、反応を最適化する必要があった。また、SBE-β-CD流出物ストリームは、薬局方注射用水承認基準の要件を満たすように調整された。

【0095】

実施例 4

β-CDの水溶液は、本質的に発熱性であるので、バッチプロセスは、下流の精製の一部として、発熱除去を必要とする。このCF製造方法を用いれば、反応後よりも、反応前にリザーバ(4)内でシステムを発熱除去することができる。

40

【0096】

概要

本明細書において示される結果は、連続フロープロセス化学がSBE-β-CDを製造するより効率的な方法であることを実証し、これは以下に反映されている：

- (i) 平均置換度、
- (ii) 低置換度のSBE-β-CD種の低頻度；
- (iii) 出発物質の減少した量でのSBE-β-CDの生成；
- (iv) 顕著な不純物を含まない物質を生成し、停止および徹底的な下流の加工を回避で

50

きるようにする。

【 0 0 9 7 】

従来技術のバッチ反応を用いた低置換度の S B E C D 種の頻度は、本発明の連続フロー化学を用いた場合よりもはるかに高い。本発明の連続フロー法は、より大きな反応効率を可能にする。連続フロープロセスによって生成された新規の種は、より狭い置換の分布でのより高い置換度を有するだけでなく、平均置換度それ自体がより高い。

【 0 0 9 8 】

実施例 5

C S T R ベースの製造プロセス

この作業の目的は、スルホブチルエーテル - シクロデキストリンの製造のための連続的な製造プロセスを開発することであった。制御された方法で - シクロデキストリンと水酸化ナトリウムとを混合することが、本発明の方法の成功にとって重要であることが分かっている。第一に、水性、塩基性化（すなわち、活性化） - シクロデキストリン溶液（ 4 ）の両方が、混合の前に 6 0 ~ 9 0 の範囲内で加熱されることが重要である。第二に、 - シクロデキストリンが水酸化ナトリウム溶液に添加されると、3 段階「活性化」プロセスが発生する： -

1) 第一に、水酸化ナトリウム水溶液を含むリザーバ容器へと - シクロデキストリンを添加するために、有限の時間を要する。

2) 次に、 - シクロデキストリンが、水酸化ナトリウム溶液に溶解する。

3) 最後に、そしてより重要なことに、初期溶液の淡黄色の着色が次第に「濃くなり」、これは水酸化ナトリウムによる - シクロデキストリンの活性化の完了の兆候であると考えられている。濃い着色があり、および試薬を指定された温度で、混合は次に進む。

【 0 0 9 9 】

反応は連続的に進行し、すなわち、一度ポンプ（ 8、 1 0 ）が起動すると、反応の完了までそれらは電源が切られない。現在、一般的に、主反応は、第 1 C S T R チャンバ（ 1 4 ）内で起こると考えられている。反応は、低温（ 6 5 ~ 1 0 0 ）および大気圧で起こる。C S T R - プロセスは、不混和な二相系として、 - シクロデキストリン - 水酸化ナトリウム溶液およびブタンスルトンを処理する。

【 0 1 0 0 】

いくつかの従来技術の方法は、ブタンスルトンおよび水性 - シクロデキストリン - 水酸化ナトリウムストリームが混和性になることができる条件を作り出すことが知られている；混和性は一般に、フロー化学加工の重要なプロセス条件であると考えられている。従来技術の方法によって達成された平均置換度から判断すると、混和性の目標は、ブタンスルトン安定性を犠牲にして達成され、これは非常に低い平均置換度をもたらしていたと思われる。

【 0 1 0 1 】

本発明の方法は、しかし、二相連続フロー反応の前に、活性化のために水酸化ナトリウムを - シクロデキストリンと慎重に反応させて活性化させることを含み、これは、小さな設置面積（ f o o t p r i n t ）で、高い反応効率および制御可能な平均置換度を生み出す上で重要である。活性化プロセスは、高温（ 6 5 ~ 1 0 0 ）で、かつ、水酸化ナトリウム水溶液に - シクロデキストリンが溶解した後一定の時間内で実施されなければならない。活性化プロセスは、典型的には、この規模では 3 0 分を要した；完了の主要な指標は、比色分析によって測定できる色の変化である。

【 0 1 0 2 】

この時間および温度依存的活性化は、任意の従来技術のバッチまたは連続フロー法で達成され得ることは非常に考えにくい。反応手順が C S T R を採用してはいるが、これは、効率的な混合を有しかつ反応器チューブ内で反応を完了させるための適当な長さの連続フロー反応器の使用についての、代理である。 - シクロデキストリンの活性化は、反応前の重要なプロセスパラメータであり、これは、反応器構造に関係なく続くはずである。

【 0 1 0 3 】

10

20

30

40

50

実施例 6

高置換度 S B E C D 種についての分析手法

本明細書中に記載の元々の作業は、米国薬局方 35 / 国民医薬品集 30 (U S P 35 / N F 30) に記載のスルホブチルエーテル - シクロデキストリンについてのキャピラリー電気泳動法に基づいていた。分析の出力、いわゆる電気泳動図は、図 5 ~ 20 に示される。

【 0 1 0 4 】

置換パターンの定性的な考え方が可能であるものの、ベースラインシフトが確実に原因で、ピーク下面積を積分することは容易ではないことが分かる。図 14 ~ 16 および 18 ~ 20 から、ピーク分離能は置換の増加に伴って低下することも明らかである。ピークは、測定開始約 8 分後は融合しているように見え、置換のパターンを定量化することを困難にしている。さらに、置換エンベロープの真の性質を、明確に理解することができなかった。

10

【 0 1 0 5 】

高速液体クロマトグラフィーを使用したシクロデキストリン誘導体の分析について、代替的な方法が提案されている (J . S z e m a n 2006)。これは、最近更新され、スルホブチルエーテル - シクロデキストリンに適用された (J . S z e m a n 2012)。この方法は、分析法の選択性を向上させる目的で、結合したジメチルアミノフェニル基を溶出するスルホブチルエーテル シクロデキストリンに含める特殊なイオン交換 H P L C カラム、C D - S c r e e n - D A P に基づく。蒸発光散乱検出 (E L S D) を備えた高速液体クロマトグラフィーが、平均置換度を決定するために、その置換された成分にスルホブチルエーテル - シクロデキストリンを分離するために使用される。それぞれの置換シクロデキストリンの同定は、米国 6 , 153 , 746 号 (S h a h , 2000) に記載の方法により生成され U S P 35 / N F 30 に記載の方法に従って試験された標準品の保持時間を、本明細書に記載プロセス方法を用いて生成された物質のものと比較することによって決定された。

20

【 0 1 0 6 】

クロマトグラフィー条件は以下のように要約される：

試薬

- 1 . アセトニトリル、H P L C グレード
- 2 . 0 . 5 % トリエチルアミン - 酢酸緩衝液、p H = 5 . 0

30

【 0 1 0 7 】

【表 5】

クロマトグラフィー条件

装置：	Agilent 1100 シリーズ、または同等の HPLC 装置			
ソフトウェア：	OpenLAB、または類似のシステム			
カラム：	CD-Screen-DAP, 3 μ m, 150x4.0mm, CDS-DAP-1504-03			
カラム温度：	25°C \pm 1°C			
移動相 A (MPA)：	0.5% トリエチルアミン-酢酸緩衝液, pH=5			
移動相 B (MPB)：	アセトニトリル, HPLC グレード			
流速：	1.0 ml/min			
勾配率	時間 (min)	0	6	15
	MPA (%)	100	50	50
	MPB (%)	0	50	50
検出：	ELSD			
インジェクション量：	5 μ l			
濃度：	10 mg/ml			
取得時間：	5 分のポストタイム後、15 分			
ニードル洗浄：	無し			

10

【0108】

20

【表 6】

ELSD 条件

装置：	Alltech ELSD 2000、または同等の ELSD 装置
チューブ温度：	115°C
ガスフロー(窒素)：	3.2 L/min
ゲイン：	2
インパクター：	オフ

【0109】

30

米国 6,153,746 号 (Shah, 2000) に記載された従来技術のバッチ法を用いて生成された標準物質についての典型的なクロマトグラムが、図 24 に示される。図 24 の更なる検討において、従来技術のプロセスによって生成された物質は、置換度 2 ~ 10 の置換の範囲を有することが分かる。平均置換度は 6.6 である。

【0110】

本発明の方法を使用して生成され、図 20 に対応するスルホブチルエーテル - シクロデキストリンについてのクロマトグラムが、図 25 に示される。シグナルの積分およびその後の処理を促進する安定したベースラインが作成されることが容易に分かる。図 25 は、本発明を使用して生成された物質が、置換度 3 ~ 13 の置換の範囲を有することを示す。下記のように、平均置換度は 10.4 である。

【0111】

40

より高い平均置換度のスルホブチルエーテル - シクロデキストリンを生成することに加えて、本発明の方法は、これらの条件下で、検出可能な二置換スルホブチルエーテル - シクロデキストリンを生成せず、米国 6,153,746 号 (Shah, 2000) 物質で検出されなかった置換度 11 ~ 13 の有意な量を生成する。

【0112】

本発明者らはまた、図 12 ~ 20 の電気泳動図に対応する同様の HPLC トレースをまた有している。技術の力は、記述統計量にアクセスすることができるようにする。

【0113】

平均置換度は、本明細書では、算出の標準的な方法を使用して考察される。この方法は、HPLC 出力での使用のために改変され、以下に説明される。

50

【 0 1 1 4 】

個別置換度 (IDS_n) は、以下の式を用いて計算される：

【 0 1 1 5 】

【 数 3 】

$$IDS_n = (PA_n / \sum PA) \times 100 \dots\dots(1)$$

$$\text{ただし、} \sum PA = \sum PA_L + PA_{L+1} \dots PA_H \dots\dots(2)$$

n = 置換数

PA = ピークエリア

PA_L = クロマトグラム上に見られる最も低い置換度に対応するピークエリア

PA_H = クロマトグラム上に見られる最も高い置換度に対応するピークエリア

10

【 0 1 1 6 】

これらのデータは、USP 35 / NF 30での仕様要素の基礎として使用される「置換のエンベロップ (*Envelope of Substitution*)」を説明するために使用され、ここで、それぞれの IDS_n は、特定の立証済み許容範囲の一連の範囲内となるはずであり、こうして「置換エンベロップ」を定義している。

【 0 1 1 7 】

個別置換度メトリック (*Individual Degree of Substitution metric*) は、次いで、以下のように、平均置換度を計算するために使用される：

20

【 0 1 1 8 】

【 数 4 】

$$ADS = \sum (IDS_n \times n) / 100 \dots\dots(3)$$

【 0 1 1 9 】

表 1 は、図 2 5 に示されるクロマトグラムについてのデータを示す。これは、現在では、方程式 1 ~ 3 を用いて以下のように加工され得る：

【 0 1 2 0 】

【 表 7 】

30

表 1：本発明の方法によって生成されたスルホブチルエーテル β -シクロデキストリンのクロマトグラムの統合表。反応条件は、図 2 0 を作成するために使用されたものに対応。HPLC 条件は、CD-Screen-DAP カラムおよび ELSD 検出を用いた勾配分離に基づく。

置換数：	保持時間：	ピークエリア：
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

40

【 0 1 2 1 】

個別置換度 - 見本計算

50

【 0 1 2 2 】

【 数 5 】

$$\sum PA = \sum PA_L + PA_{L+1} \dots PA_H$$

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

$$\sum PA = 0.271 + 0.507 + 1.455 + 3.142 + 5.221 + 13.283 + 24.842 + 46.056 + 53.920 + 39.220 + 16.570$$

$$\sum PA = 204.487$$

10

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

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

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

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

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

$$IDS_7 = (PA_7 / \sum PA) \times 100 = (5.221 / 204.487) \times 100 = 2.553219$$

$$IDS_8 = (PA_8 / \sum PA) \times 100 = (13.283 / 204.487) \times 100 = 6.495767$$

$$IDS_9 = (PA_9 / \sum PA) \times 100 = (24.842 / 204.487) \times 100 = 12.14845$$

$$IDS_{10} = (PA_{10} / \sum PA) \times 100 = (46.056 / 204.487) \times 100 = 22.5277$$

$$IDS_{11} = (PA_{11} / \sum PA) \times 100 = (53.920 / 204.487) \times 100 = 26.36842$$

$$IDS_{12} = (PA_{12} / \sum PA) \times 100 = (39.220 / 204.487) \times 100 = 19.1797$$

$$IDS_{13} = (PA_{13} / \sum PA) \times 100 = (16.570 / 204.487) \times 100 = 8.103205$$

20

【 0 1 2 3 】

平均置換度 - 見本計算

【 0 1 2 4 】

【数 6】

$$ADS = \sum(IDS_n \times \text{置換数}) / 100$$

n = 置換数

$IDS_n \times \text{置換数}$

$$\begin{aligned} IDS_3 \times 3 &= 0.132527 \times 3 = 0.397580 \\ IDS_4 \times 4 &= 0.247938 \times 4 = 0.991750 \\ IDS_5 \times 5 &= 0.711537 \times 5 = 3.557683 \\ IDS_6 \times 6 &= 1.536528 \times 6 = 9.219168 \\ IDS_7 \times 7 &= 2.553219 \times 7 = 17.872530 \\ IDS_8 \times 8 &= 6.495767 \times 8 = 51.966140 \\ IDS_9 \times 9 &= 12.14845 \times 9 = 109.336046 \\ IDS_{10} \times 10 &= 22.5277 \times 10 = 225.227032 \\ IDS_{11} \times 11 &= 26.36842 \times 11 = 290.052668 \\ IDS_{12} \times 12 &= 19.1797 \times 12 = 230.156440 \\ IDS_{13} \times 13 &= 8.103205 \times 13 = 105.341660 \end{aligned}$$

10

$$\sum(IDS_n \times \text{置換数}) = (IDS_3 \times 3) + (IDS_4 \times 4) + (IDS_5 \times 5) + (IDS_6 \times 6) + (IDS_7 \times 7) + (IDS_8 \times 8) + (IDS_9 \times 9) + (IDS_{10} \times 10) + (IDS_{11} \times 11) + (IDS_{12} \times 12) + (IDS_{13} \times 13)$$

20

$$\sum(IDS_n \times \text{置換数}) = 0.397580 + 0.991750 + 3.557683 + 9.219168 + 17.872530 + 51.966140 + 109.336046 + 225.227032 + 290.052668 + 230.156440 + 105.341660$$

$$\sum(IDS_n \times \text{置換数}) = 1044.118697$$

$$ADS = \sum(IDS_n \times \text{置換数}) / 100 = 1044.118697 / 100 = 10.44$$

30

$$\text{平均置換度} = 10.4$$

【0 1 2 5】

図 2 5 に記載の物質は、それゆえ、バッチ製造または完全な連続フロープロセスにより生成された物質よりも実質的に高い 10.4 の平均置換度を有している。

【0 1 2 6】

実施例 7

水酸化ナトリウムを用いた平均置換度の操作

製造されたスルホブチルエーテル - シクロデキストリンの試料について、今や、HPLC により再分析されている。データは、平均置換度を作り出すために加工された。図 2 6 に示す表は、平均置換度データ、および分散データを加えるデータをまとめたものである。

40

【0 1 2 7】

一般的には、水酸化ナトリウムの含有量の増加は、スルホブチルエーテル - シクロデキストリンの平均置換度を増加させることが、図 2 6 の表から見て取れる。さらに、より極端な CSTR 反応は、バッチまたは連続フロー反応を使用して以前には見られなかったレベルでの平均置換度を有する物質を生成する。より高い平均置換度は、10 を超える個別置換度を有する高度に置換された種の存在に起因して生じる。

【0 1 2 8】

図 2 7 に示すテーブルは、より穏やかな反応条件を用いて、USP 35 / NF 30 承認

50

基準に準拠した物質を生成する試みを説明する。分析は、CSTR 10 : 1 のブタンスルトン : α -シクロデキストリンモル比、および 6 : 1 の α -シクロデキストリンに対する水酸化ナトリウムモル比の反応に存在する IDS_n 「エンベロープ」が、最も近い一致を生成したことを示した。HPLC 法を用い、米国 6,153,746 号 (Shah、2000) 物質が、仕様に広範に準拠していることが分かる。CSTR 法により生成された物質は、より対称な IDS_n の分布であるため、あまり準拠していない。準拠した物質がいまだ生成されていない一方で、化学量論に関してプロセスを制御する能力は、プロセスのさらなる精緻化により、これが可能であることを示している。

【0129】

実施例 8

本発明の方法を用いて調製された SBE - α -CD の新規性

歴史的には、シクロデキストリンのペンダントスルホブチル基の数は、個別置換度メトリックおよび置換エンベロープを決定する。それぞれの種の存在度の加重平均は、平均置換度メトリックを生じさせる。本発明の方法を用いて調製された SBE - α -CD の新規性を定義するための、3つの可能性がある。

【0130】

a) 置換

本当に重要なことは、化学的には、薬物との包接複合体の形成に利用可能なシクロデキストリン環の数であり、なぜなら、これがシクロデキストリンを機能させるものであるからである。親 α -シクロデキストリンは、所定の分子質量についての環の最大数を与える一方で、それは腎毒性であると考えられ、これが置換を必要にさせている。置換度を増加させることはシクロデキストリンの水溶解性を増加させ、シクロデキストリンの高溶解性は、高い積載量 (payload) の薬物溶解性を達成するための前提条件であることが知られている。次の表は、置換分子質量比を要約する。

【0131】

【表 8】

IDS	ベータシクロデキストリン分子質量	プロトン損失	プロトン損失後の分子質量	ブタンスルトン基寄与	IDS についての分子質量	置換分子質量画分
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

【0132】

ベータシクロデキストリンの分子質量は 1134.98 ダルトンである。モノ - 置換ベータシクロデキストリンを作り出すために、1つのプロトンが除去され、136.17 ダルトンの分子質量を有する直鎖ブタンスルトン官能基に置き換えられる。個別置換度 (IDS) の結果として生じる分子質量、ただし、 $n = 1$ は 1270.15 ダルトンである。総質量の一つの画分としてシクロデキストリン環に関連する質量を考慮した場合、置換分子質量画分を算出することができる。これは、質量の 11% が、置換官能基と関連している (または 89% が、シクロデキストリン環官能基と関連している) ことを意味する。表

は、本発明の方法を用いて調製された、驚くほど高いIDS = 13種を有するSBE - C Dまでのこれらの値を示す。

【0133】

上記の表に示した個別置換度 (IDS) および置換分子質量画分 (SMF) の値は、図28上にプロットされており、その関連性が見られる。本発明者らは、これまで、0.57よりも大きいSMFを有するSBE - C Dは以前に報告されておらず、そのような組成物は、それ自体が新規であると考ええる。

【0134】

b) 分子量

これは、2486.68ダルトンを超える、または2621.85 ~ 2892.19の範囲内の分子量を有する誘導体化種の最初の報告である。図29を参照すると、個別置換度と分子量との関係性が示されている。分子量は、個別置換度の別名であると考えられるので、置換分子質量画分 (SMF) は、より良い選択であろう。

【0135】

c) 置換エンベロップ

図27の列2を考慮すると、新規なピークエリア制限を次のように定義することが可能である：

【0136】

【表9】

IDS _n	USP-NF ピークエリア 百分率下限	USP-NF ピークエリア 百分率上限	範囲	Shah	新規 ピークエリア 百分率下限	新規 ピークエリア 百分率上限	範囲	CSTR 10:1 および+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

【0137】

USP - NF ピークエリア百分率は、「置換エンベロップ」が存在する、IDS_nの分布の上下についての立証済みの許容範囲のシリーズを説明する。本発明の方法を使用した、より高い値へのIDS_nのシフトにより、エンベロップをシフトすることが可能である。図27に示すように、広くUSP - NF エンベロップを遵守するために、本発明のプロセスの「性能を下げる (de-tune)」ことが可能であり、これは、先行技術に記載の完全なバッチまたは完全な連続プロセスを用いては不可能である。

【0138】

概要

新規の、改良されたHPLC分析法を用いて、本発明者らは、本明細書に記載の彼らの以前の観察を検証した。技術が、高置換度物質についての記述統計量を彼らに生成できるようにした。本明細書に記載の本発明のCSTRプロセスによって生成されたスルホプチ

ルエーテル - シクロデキストリン組成物は、2つの点で新規である：(i) 前例のない高い平均置換度を有する；および(ii) 10よりも高いIDS_nを有する高度に置換された種の存在。CSTRプロセスは、水酸化ナトリウムによる - シクロデキストリン原料のプレ活性化に依存し、活性化の程度が平均置換度を決定する。前記プロセスは、水酸化ナトリウム濃度を変えることによる平均置換度の制御を可能にする。前記プロセスは、高平均置換度を有する物質を生成するために使用され得る。スルホブチルエーテル - シクロデキストリンについてUSP 35 / NF 30仕様に準拠した物質を製造可能であろう。前記プロセスは、小さな製造設置面積で、「ジャストインタイム」、「ちょうど十分な量」に基づくスルホブチルエーテル - シクロデキストリンの生成を可能にする。

【0139】

参考文献

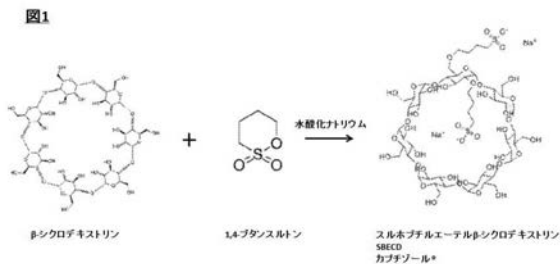
J. Szeman, K. Csabai, K. Kekesi, L. Szenté, G. Varga. "Novel stationary phases for high-performance liquid chromatography." Journal of Chromatography A, 2006: 76 - 82.

J. Szeman, T. Sohajda, E. Olah, E. Varga, K. Csabai, G. Varga, L. Szenté. "Characterization of Randomly Substituted Anionic Cyclodextrin Derivatives with Different Analytical Methods." 第16回 国際シクロデキストリンシンポジウム 天津, 中国, 2012.

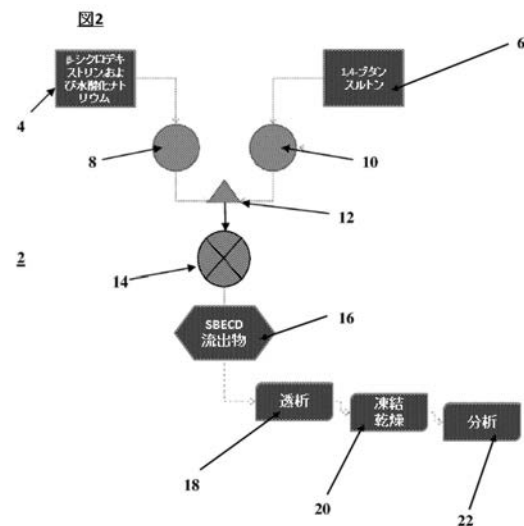
10

20

【図1】



【図2】



【 図 3 】

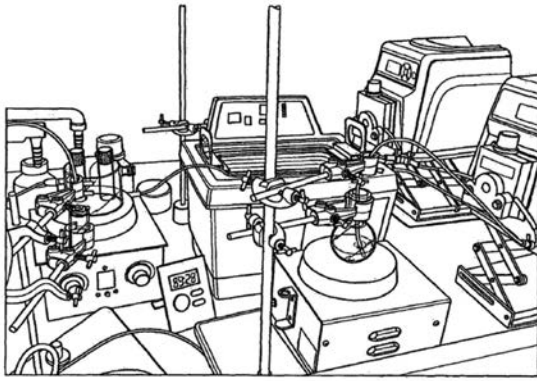


図3

【 図 4 】

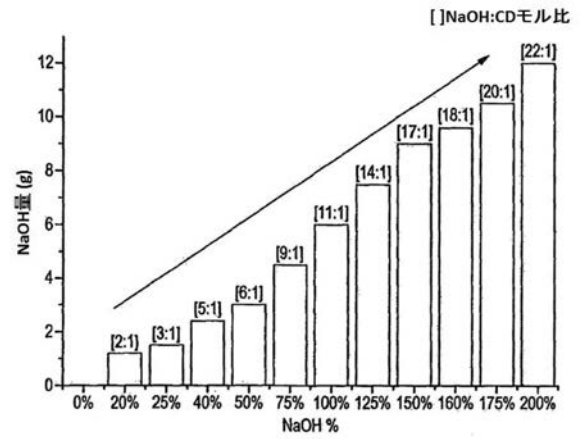
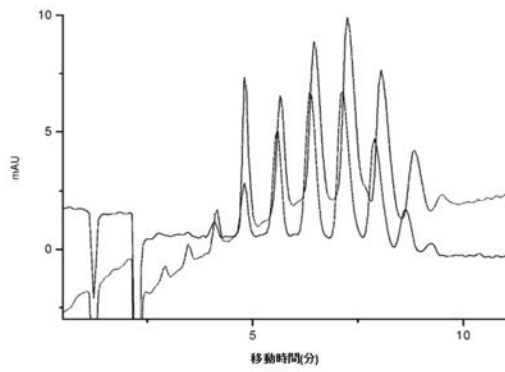


図4

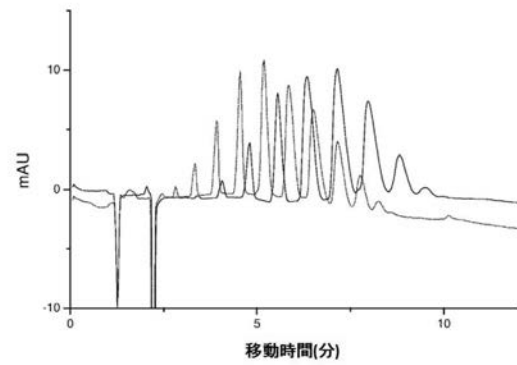
【 図 5 】

図5



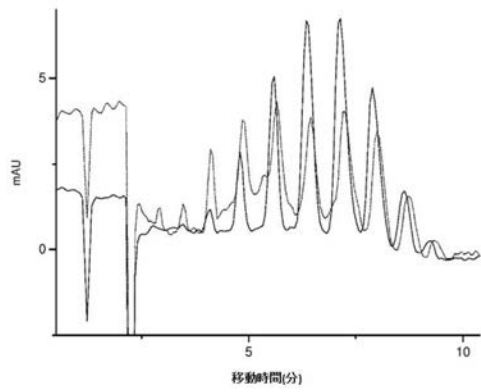
【 図 6 】

図6



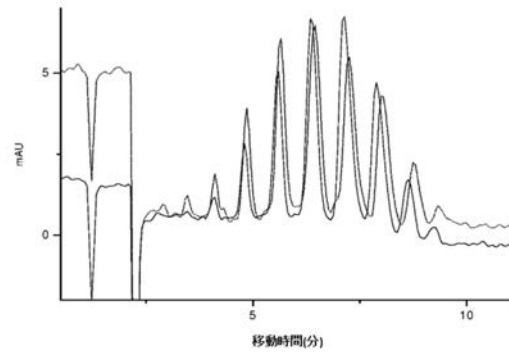
【 図 7 】

図7



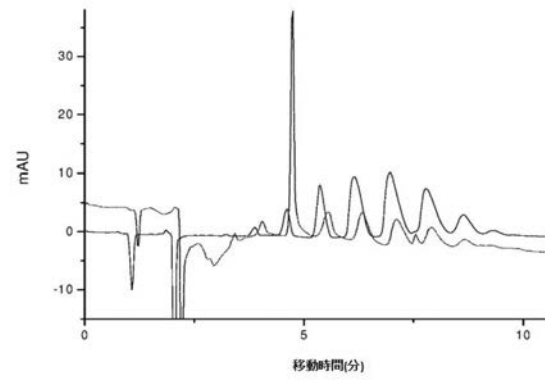
【 図 8 】

図8



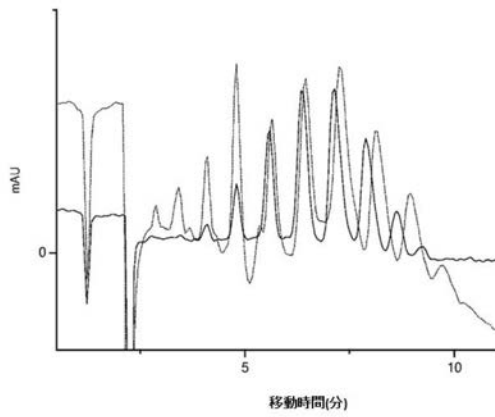
【 図 9 】

図9



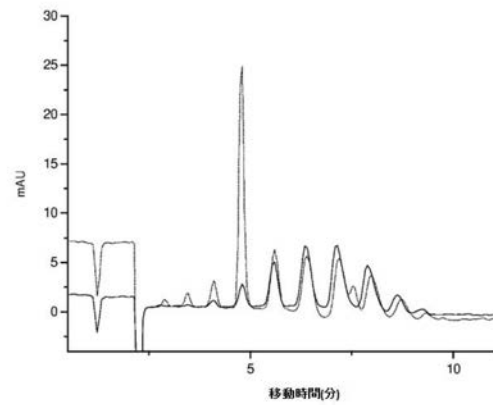
【 図 1 0 】

図10



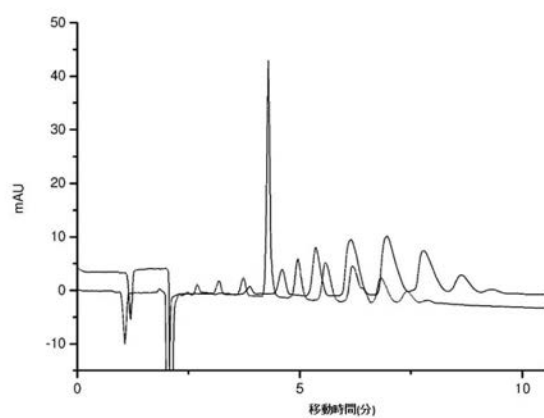
【 図 1 1 】

図11



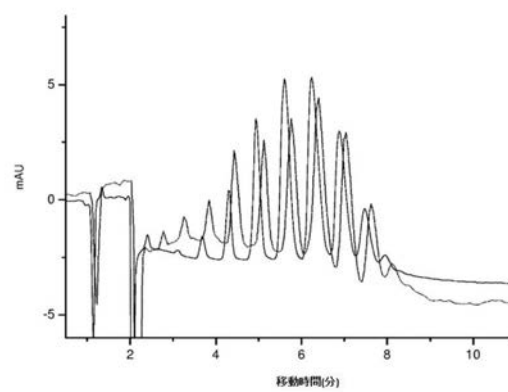
【図 1 2】

図12



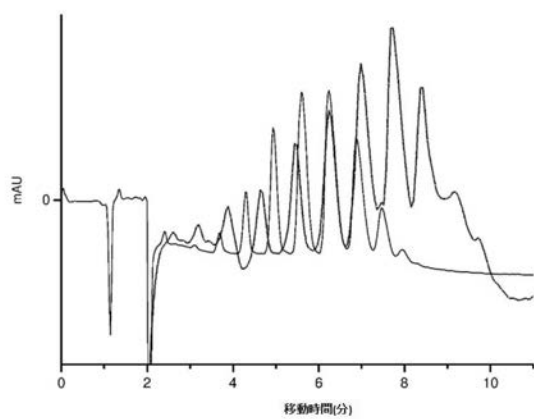
【図 1 3】

図13



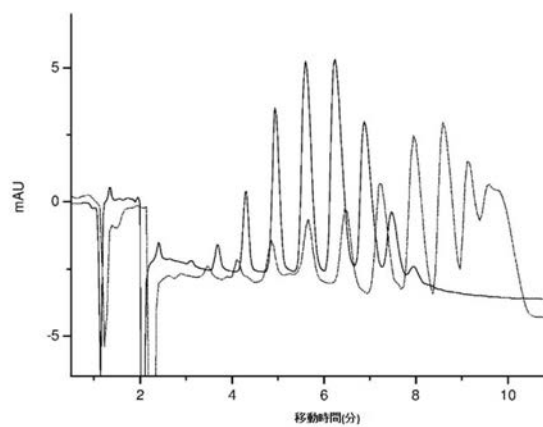
【図 1 4】

図14



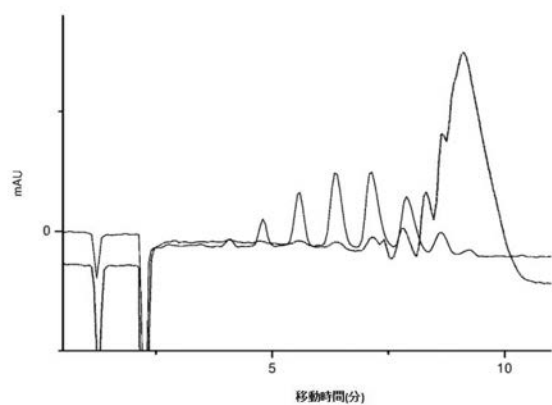
【図 1 5】

図15



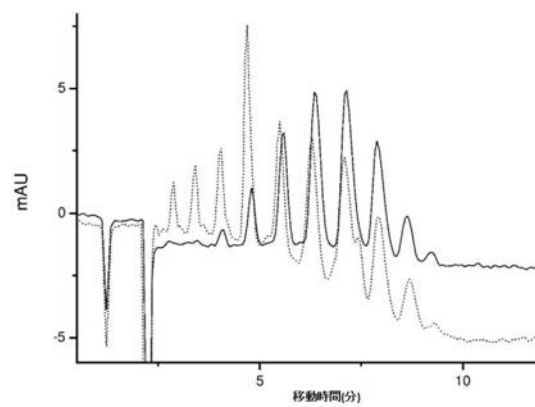
【図 16】

図16



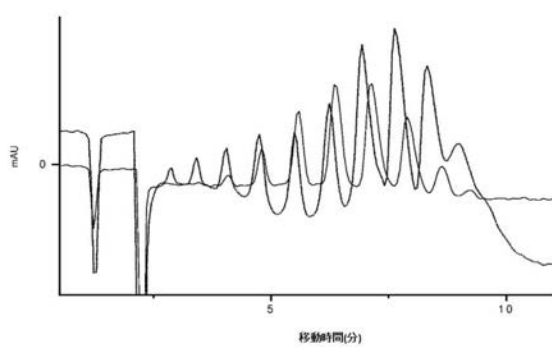
【図 17】

図17



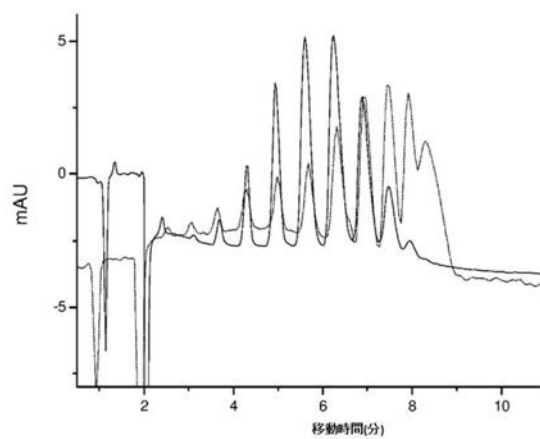
【図 18】

図18



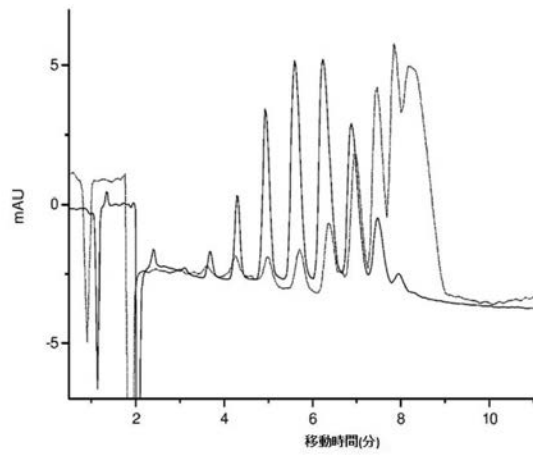
【図 19】

図19



【図 20】

図20



【図 21】

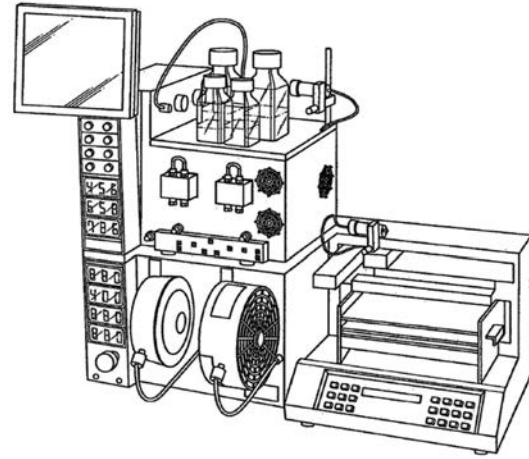
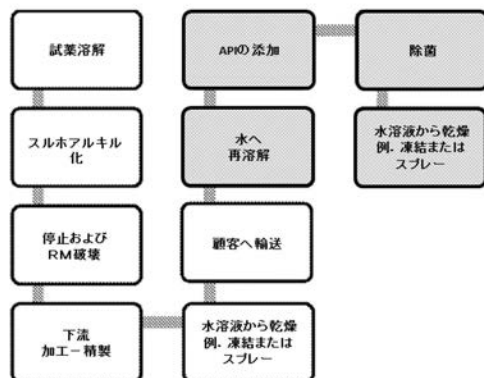


図21

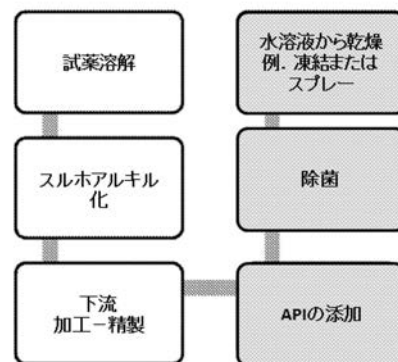
【図 22】

図22

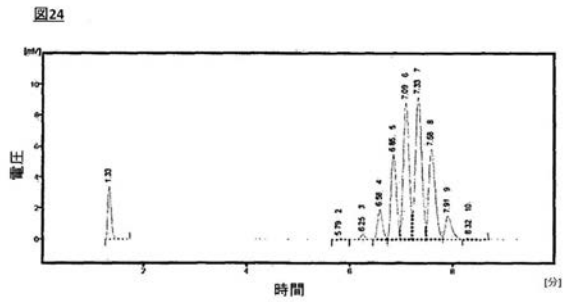


【図 23】

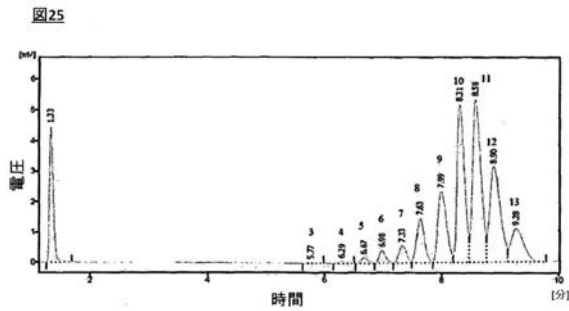
図23



【 図 2 4 】



【 図 2 5 】



【 図 2 7 】

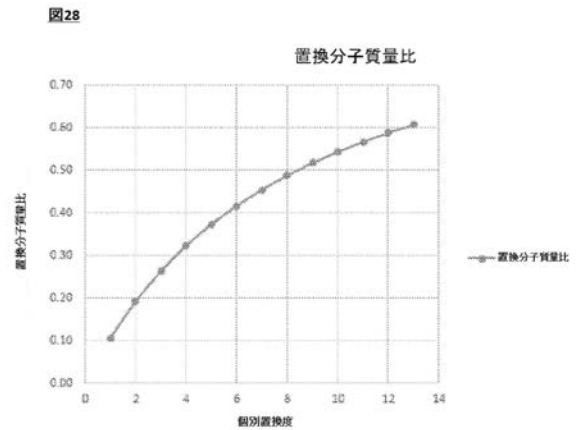
IDS ₅	USF-MPC-2-クエリア 自分半限許	HPCに存在するIDS ₅ に 6,153,748(shain, 2000)	受け入れ	CTR testでテストパスをクリアするシステムに おおよそ1/2の割合で存在するIDS ₅	受け入れ
1	0-0.3	不検出	受容	不検出	受容
2	0-0.9	0.13	受容	2.71	拒否
3	0	0.3	受容	5.49	拒否
4	0.5-10	0.88	受容	12.48	拒否
5	2-10.0	4.91	受容	19.61	受容
6	5	14.61	拒否	19.61	受容
7	10.0-20.0	25.45	拒否	17.57	拒否
8	15.0-25.0	29.50	受容	14.39	拒否
9	20.0-30.0	19.01	受容	7.06	受容
10	10.0-25.0	4.99	受容	1.70	受容
	2-0.12.0	0.51	受容		受容
	0-4.0		受容		受容

27

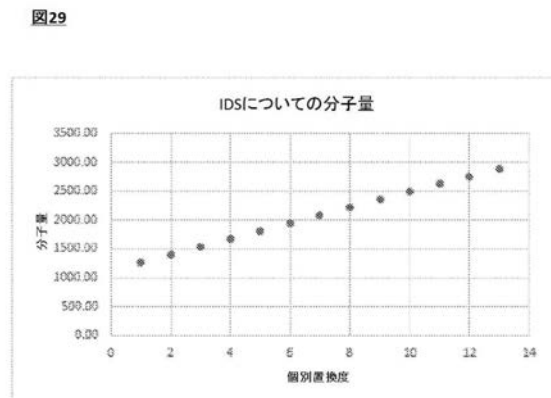
【 図 2 6 】

β-シクロデキサンリンに基くβ-シクロデキサンリンのモル比	β-シクロデキサンリンに基くβ-シクロデキサンのモル比	米国1,376,646号(US8,650,680)と特許上の米国1,353,746号(US6,740,674)の平均組成	米国1,353,746号(US6,740,674)に存在し、米国1,376,646号(US8,650,680)に存在しないβ-DG、	米国1,376,646号(US6,740,674)に存在し、米国1,353,746号(US8,650,680)に存在しないβ-DG、	対応する図番番号
8:1	1:1	1:1			5
1:1	1:1	1:1			6
1:4:1	1:1	1:1			7
1:7:1	1:1	1:1			8
1:9:1	1:1	1:1			9
2:3:1	1:1	1:1			10
2:8:1	1:1	1:1			11
3:3:1	1:1	1:1			12
7:1	6:1	10:7	無し	IDS ₁₁ -IDS ₁₄	13
7:1	9:1	6:9	無し	IDS ₁ -IDS ₁₁	14
7:1	1:1	0%	無し	IDS ₁ -IDS ₁₁	15
7:1	1:4:1	4:25%	IDS ₁ -IDS ₁₁	IDS ₁₁ -IDS ₁₄	16
10:1	6:1	6:9	無し	無し	17
10:1	9:1	25%	無し	IDS ₁ -IDS ₁₁	18
10:1	1:1	0%	無し	IDS ₁ -IDS ₁₁ , IDS ₁₂	19
10:1	1:4:1	4:25%	IDS ₁	IDS ₁ -IDS ₁₁	20

【 図 2 8 】



【 図 2 9 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2014/052173

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C08B37/16 A61K47/40 A61K47/48
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C08B A61K

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

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

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 2013/123254 A1 (CYDEX PHARMACEUTICALS INC [US]; MATOS JOSE R [US]) 22 August 2013 (2013-08-22) claim 13; examples 1,3; table 7 -----	1-4, 6-18, 20-30
X	EP 1 950 227 A1 (UNIV NANJING NORMAL [CN]; NANJING JUHUAN CURATIVE SCIENC [CN] HAINAN H) 30 July 2008 (2008-07-30)	20-30
Y	claims 1-16; examples 1-16 -----	1-19
X	US 2009/270348 A1 (ANTLE VINCENT [US]) 29 October 2009 (2009-10-29)	20-30
Y	examples 1-34 ----- -/--	1-19

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 September 2014

Date of mailing of the international search report

07/10/2014

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Friedrich, Christof

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2014/052173

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	D. TYLER MCQUADE ET AL: "Applying Flow Chemistry: Methods, Materials, and Multistep Synthesis", THE JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 78, no. 13, 5 July 2013 (2013-07-05), pages 6384-6389, XP055142267, ISSN: 0022-3263, DOI: 10.1021/jo400583m the whole document -----	1-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2014/052173

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2013123254	A1	22-08-2013	NONE
EP 1950227	A1	30-07-2008	CN 1800221 A 12-07-2006 EP 1950227 A1 30-07-2008 US 2009012042 A1 08-01-2009 WO 2007051358 A1 10-05-2007
US 2009270348	A1	29-10-2009	AU 2009241858 A1 05-11-2009 CA 2702603 A1 05-11-2009 CA 2771879 A1 05-11-2009 CN 101959508 A 26-01-2011 EA 201000828 A1 31-10-2011 EP 2268269 A2 05-01-2011 JP 4923144 B2 25-04-2012 JP 2010539193 A 16-12-2010 JP 2012072160 A 12-04-2012 KR 20110010742 A 07-02-2011 NZ 589290 A 21-12-2012 US 2009270348 A1 29-10-2009 US 2010093663 A1 15-04-2010 US 2013184357 A1 18-07-2013 WO 2009134347 A2 05-11-2009

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/439 (2006.01)	A 6 1 K 31/439	
A 6 1 K 31/343 (2006.01)	A 6 1 K 31/343	
A 6 1 K 31/5375 (2006.01)	A 6 1 K 31/5375	
A 6 1 P 31/10 (2006.01)	A 6 1 P 31/10	
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 1/08 (2006.01)	A 6 1 P 1/08	
A 6 1 P 9/06 (2006.01)	A 6 1 P 9/06	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(72)発明者 サベージ, タミー

英国, ME 4 4 T B ケント, チャタム マリタイム, セントラル アベニュー, ミッドウェイ
キャンパス, ザ ファクulty オブ エンジニアリング アンド サイエンス, c/o ザ
ユニバーシティー オブ グリーンウィッチ

(72)発明者 ウィックス, ステファン

英国, ME 4 4 T B ケント, チャタム マリタイム, セントラル アベニュー, ミッドウェイ
キャンパス, ザ ファクulty オブ エンジニアリング アンド サイエンス, c/o ザ
ユニバーシティー オブ グリーンウィッチ

(72)発明者 ミッチェル, ジョン

英国, ME 4 4 T B ケント, チャタム マリタイム, セントラル アベニュー, ミッドウェイ
キャンパス, ザ ファクulty オブ エンジニアリング アンド サイエンス, c/o ザ
ユニバーシティー オブ グリーンウィッチ

F ターム(参考) 4C076 CC47 EE39Q FF15 FF63

4C084 AA17 MA05 MA17 MA66 NA02 NA03

4C086 AA01 AA02 BA06 BC42 BC50 BC73 BC80 CB17 GA07 GA10

GA12 MA02 MA05 MA17 MA66 NA02 NA03 ZA18 ZA36 ZA71

ZB26 ZB35

4C090 AA02 AA03 AA09 BA10 BB04 BB12 BB63 BB72 BB92 BD36

BD42 CA04 CA36 DA23