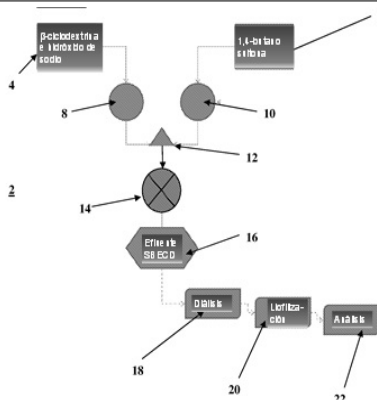


DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT



1	Título de la Invención (200 caracteres o espacios máximos)		
CICLODEXTRINA			
2	Datos del Solicitante / Titular		
Nombre:		CURADEV PHARMA PVT LTD	Dirección Electrónica:
			tobos@tobos.com.co
Dirección:		Plot No 87, Sector 83, Phase II, Noida 201305 India	Domicilio/País de constitución:
			INDIA - UTTAR PRADESH - NOIDA
Identificación:			
☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☒ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE		☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ NIT	
Número:		1042503-	
3	Solicitantes		

Apellidos - Nombres o Razón Social		Tipo	Identificación
1.	CURADEV PHARMA PVT LTD	NN	1042503
4	Datos del Inventor		
Nombre:		Tammy SAVAGE	Dirección Electrónica: tobos@tobos.com.co
Dirección:		c/o The University of Greenwich, The Faculty of Engineering and Science, Medway Campus, Central Avenue, Chatham Maritime, Kent ME4 4TB Reino Unido	Domicilio/País de constitución: REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA - INGLATERRA - KENT
Identificación:			
☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ NIT ☒ No Aplica			
Número:		-	
5	Inventor(es)		
Apellidos - Nombres		Domicilio	
1.	SAVAGE Tammy	REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA	
2.	WICKS Stephen	REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA	
3.	MITCHELL John	REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA	
6	Datos Inventor(es)		
País de Residencia		Departamento/Estado	Ciudad
			Dirección

1.	REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA	INGLATERRA	KENT	c/o The University of Greenwich, The Faculty of Engineering and Science, Medway Campus, Central Avenue, Chatham Maritime, Kent ME4 4TB Reino Unido
2.	REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA	INGLATERRA	KENT	c/o The University of Greenwich, The Faculty of Engineering and Science, Medway Campus, Central Avenue, Chatham Maritime, Kent ME4 4TB Reino Unido
3.	REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA	INGLATERRA	KENT	c/o The University of Greenwich, The Faculty of Engineering and Science, Medway Campus, Central Avenue, Chatham Maritime, Kent ME4 4TB Reino Unido
7	Datos del Representante Legal / Apoderado			
Nombre:		ANDREA TOBOS MATEUS	Dirección Electrónica:	tobos@tobos.com.co
Dirección:		Calle 151 No. 18A - 34 oficina 409	Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.
Identificación: ☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE Número: 52223325-				
Presentación de Poder				
Año de Radicación				
Número de Radicación				
8	Datos Solicitud: PCT / WO			
Número Solicitud:		PCT/GB2014/052173	Fecha Solicitud:	16/07/2014

Número Publicacion:		WO/2015/008066		Fecha Publicacion:		22/01/2015	
9	Declaraciones de prioridad			☒ SI ☐ NO			
	(33) País de origen	Codigo del país	(31) No. Solicitud	(32) Fecha			
1.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	US	61/847,509	17/07/2013			
2.	REINO UNIDO	RN	1312737.8	17/07/2013			
10	Reivindicaciones						
Número reivindicaciones:		27		Pago Reivindicaciones:		Si	
11	Reducción de tasas.						
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i> ☐ SI ☒ NO Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.							
☐ Micro, pequeñas y medianas empresas ☐ Universidades públicas o privadas ☐ Entidades sin ánimo de lucro Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos							
12	Documentos Anexos						
☒ Reivindicaciones ☒ Descripción ☒ Dibujos y/o Figuras ☒ Resumen ☐ Certificado Depósito Material Biológico ☐ Uso de Conocimiento tradicional ☐ Listado de secuencias ☒ Artes finales 12 x 12 cm ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad ☒ Otros Anexos							

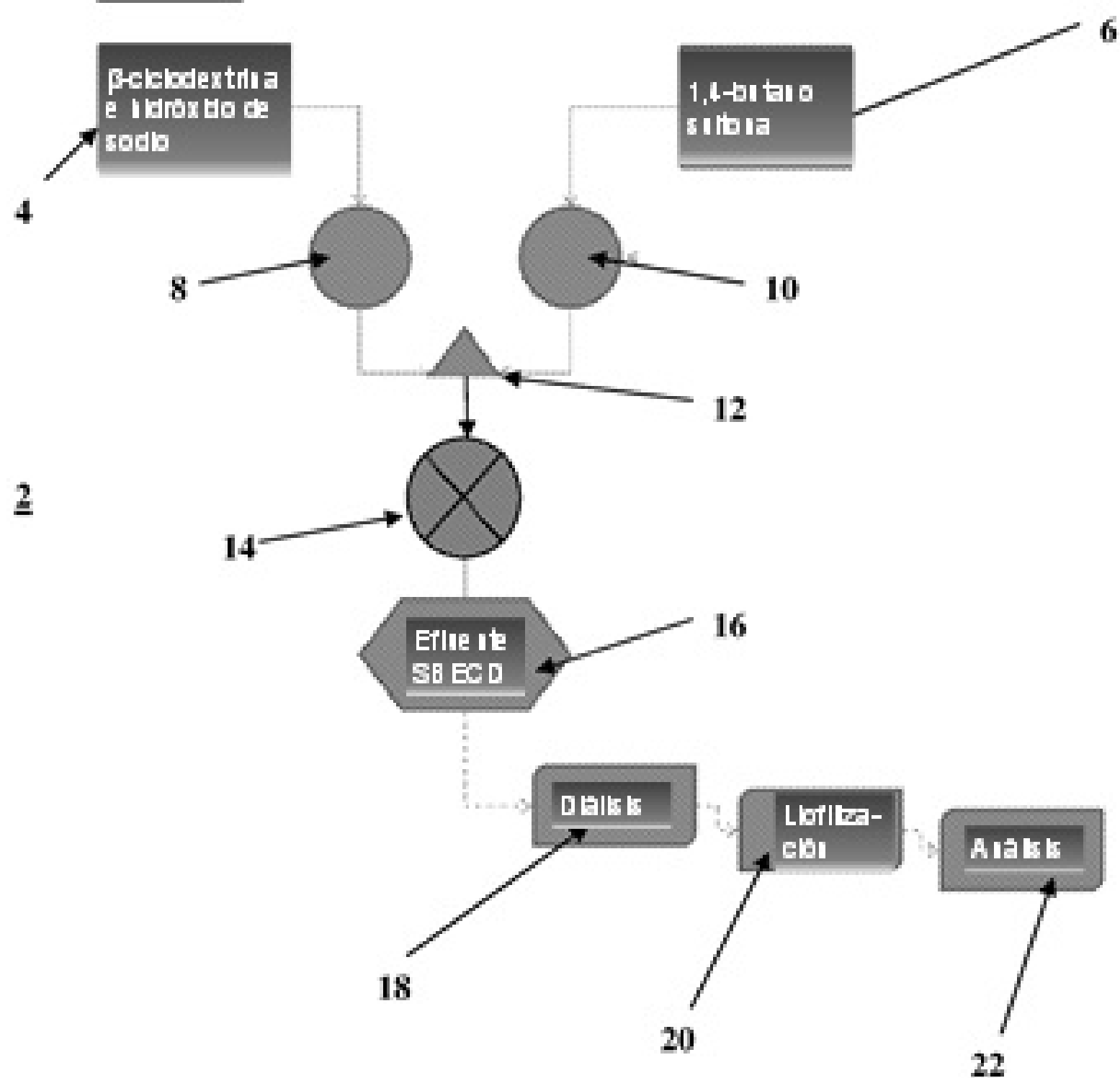


Figura 1

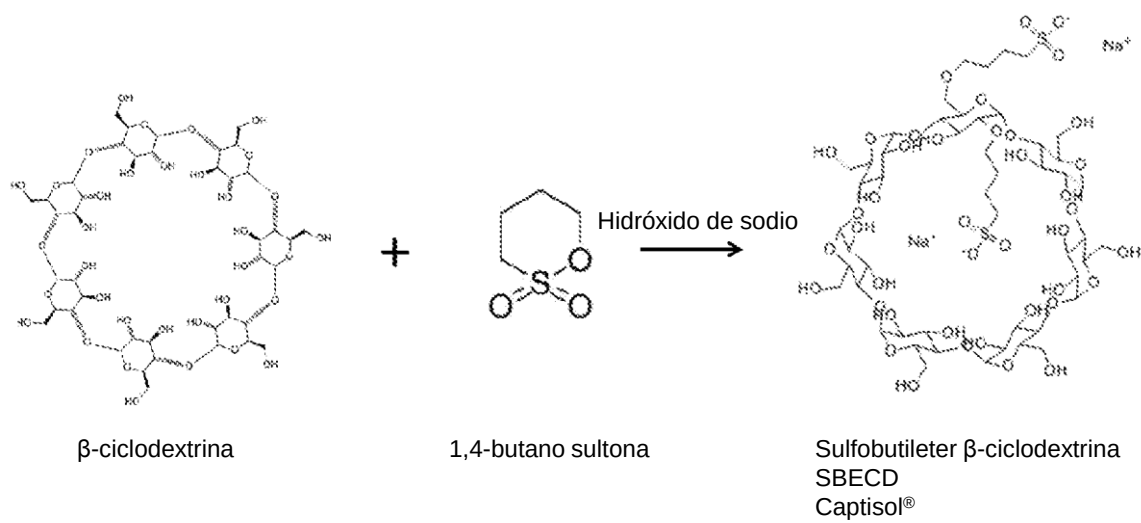
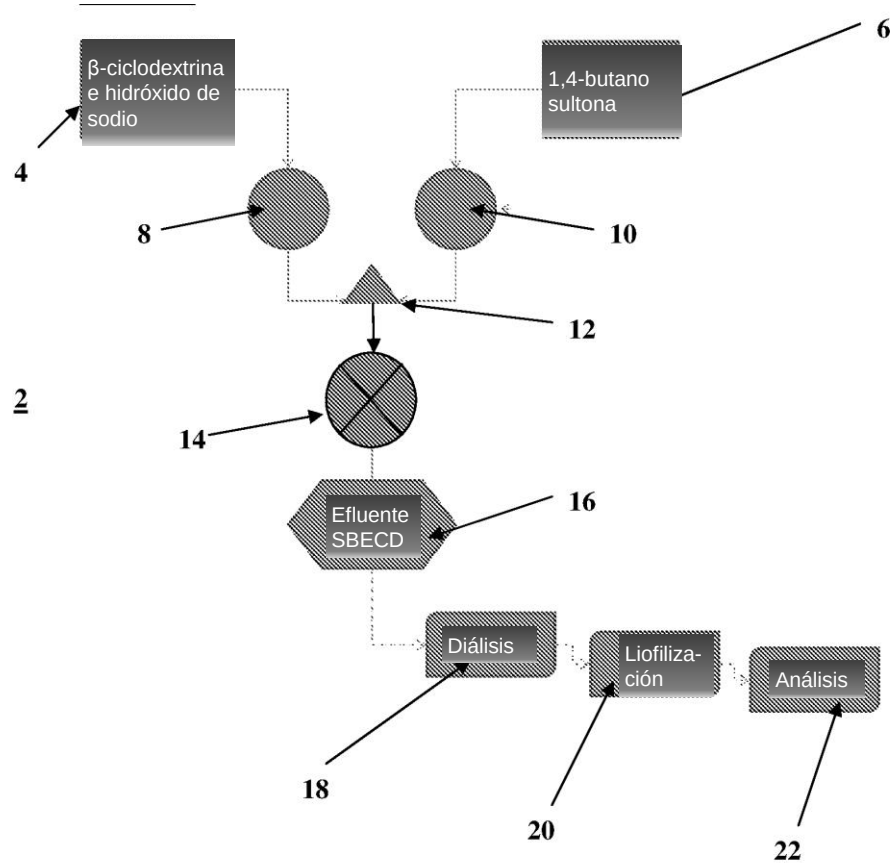


Figura 2



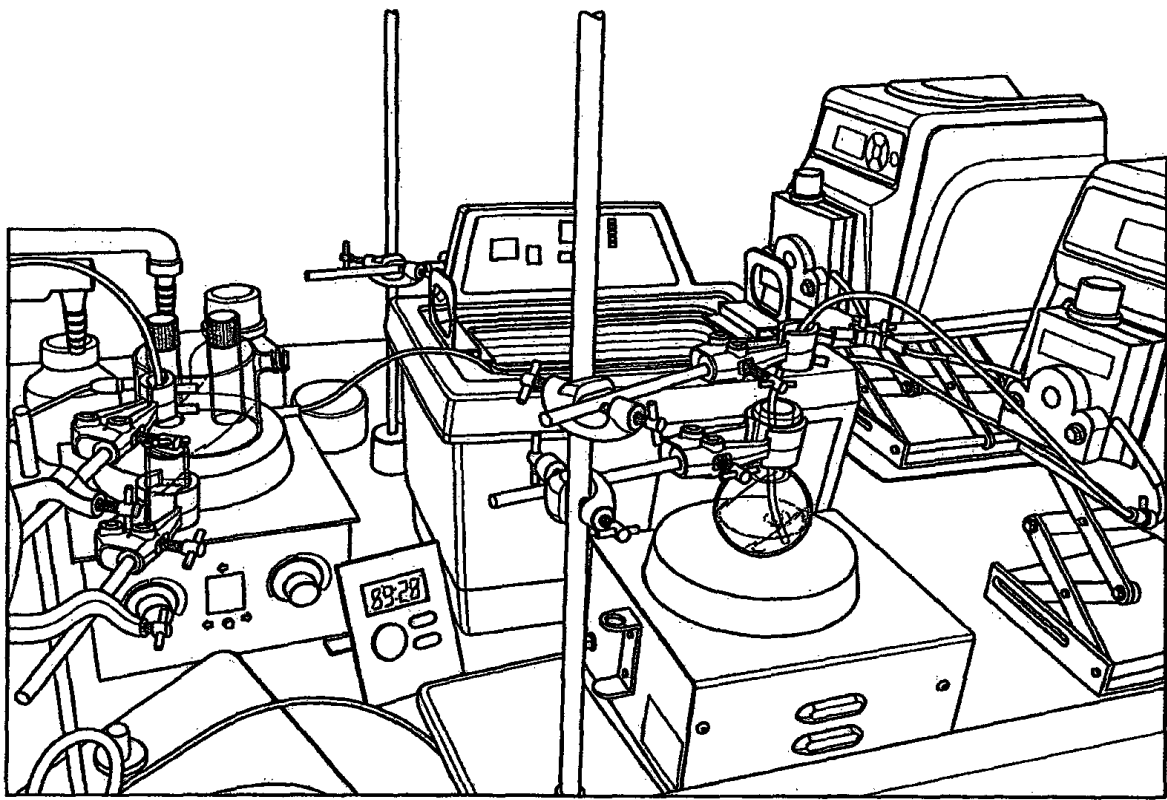


FIG. 3

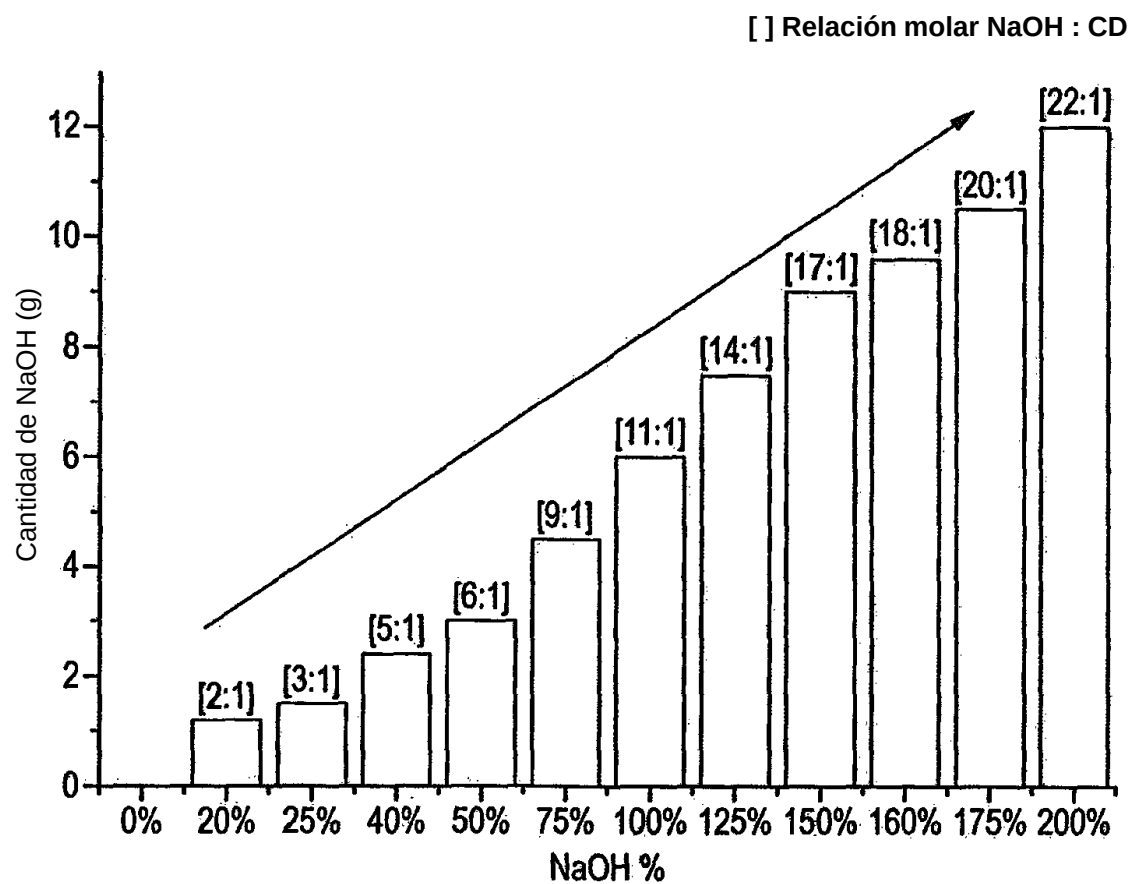


FIG. 4

Figura 5

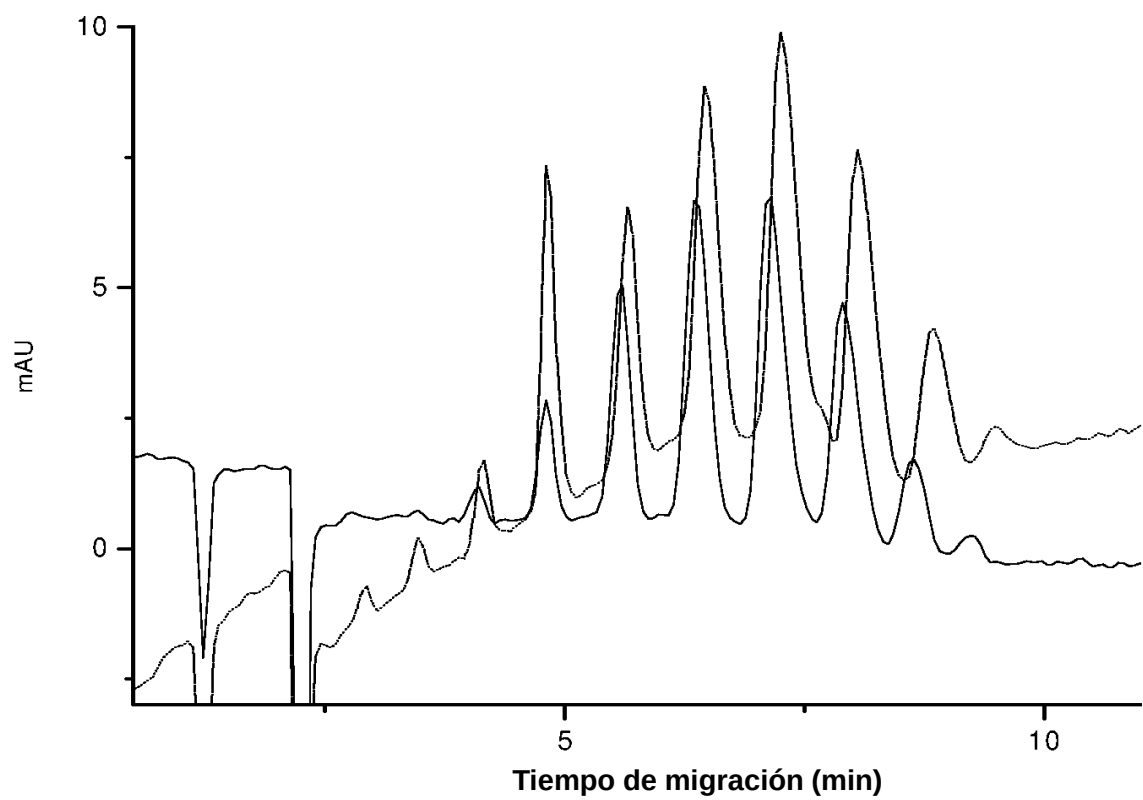


Figura: 6

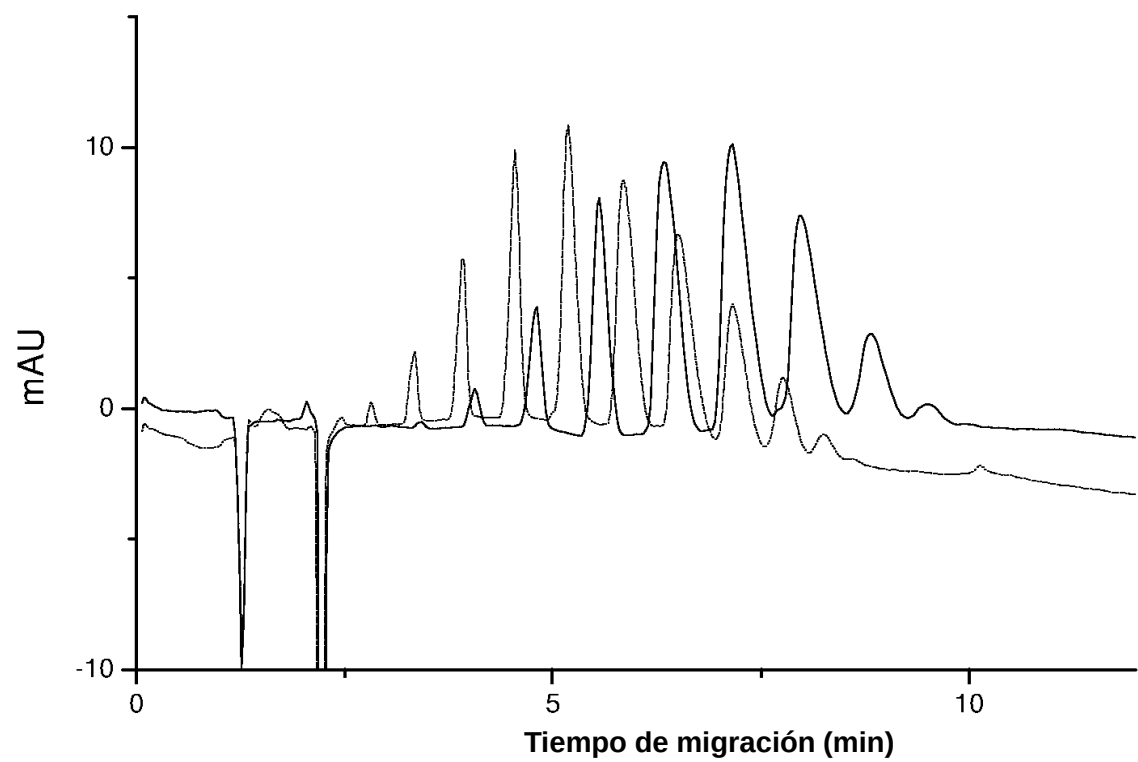


Figura 7:

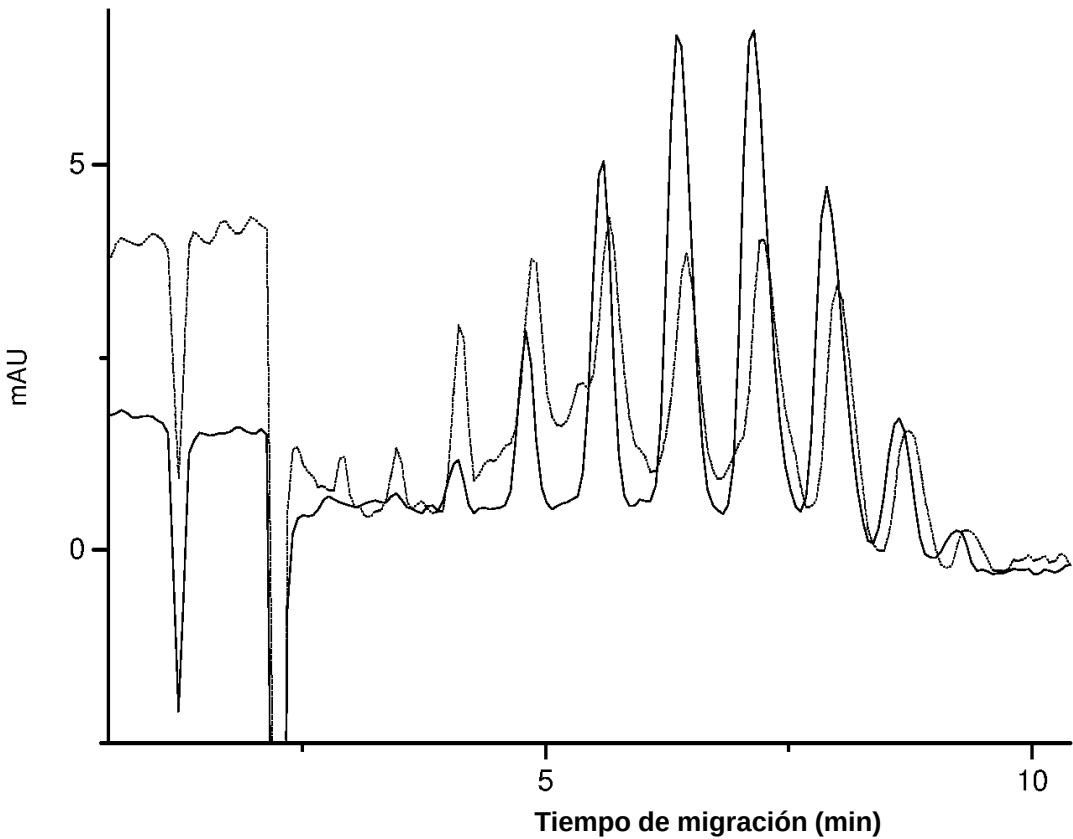


Figura: 8

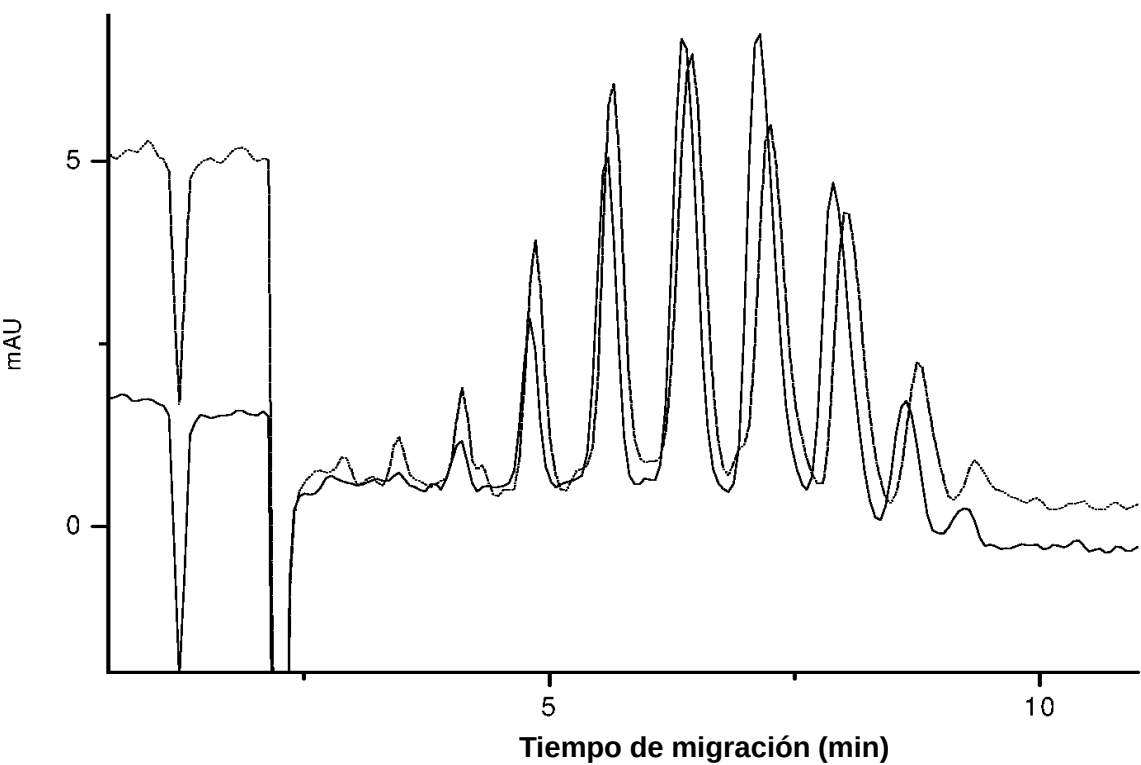


Figura: 9

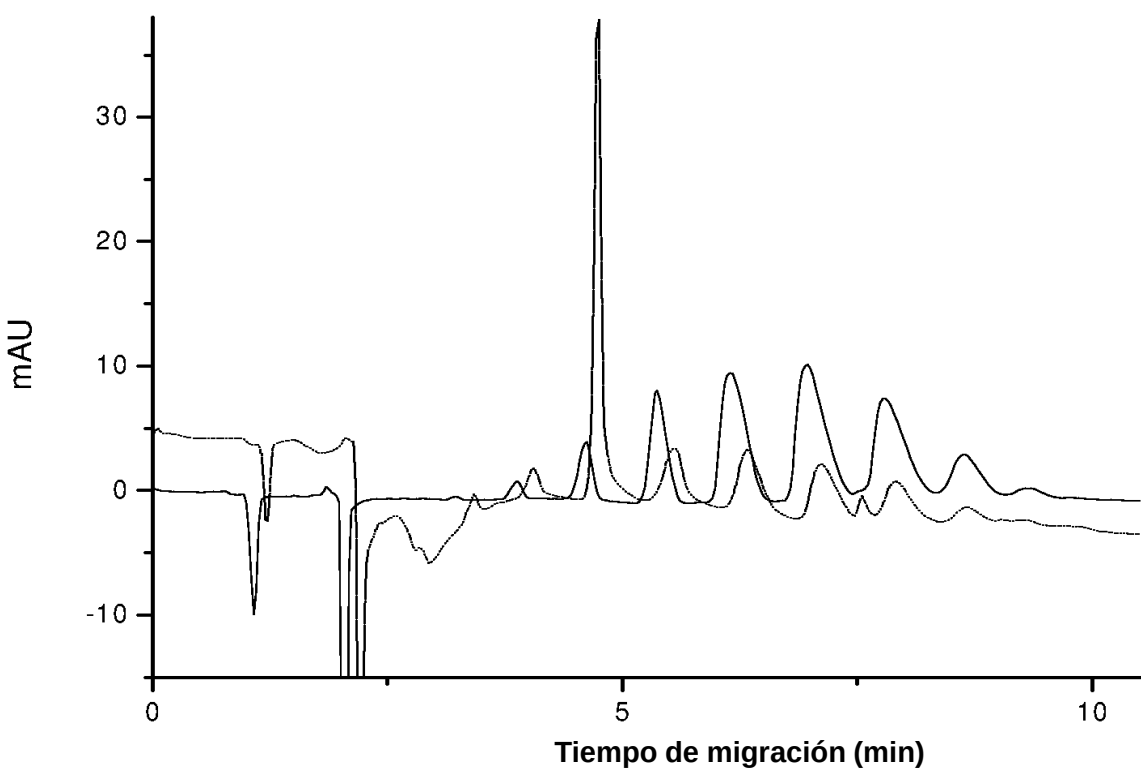


Figura: 10

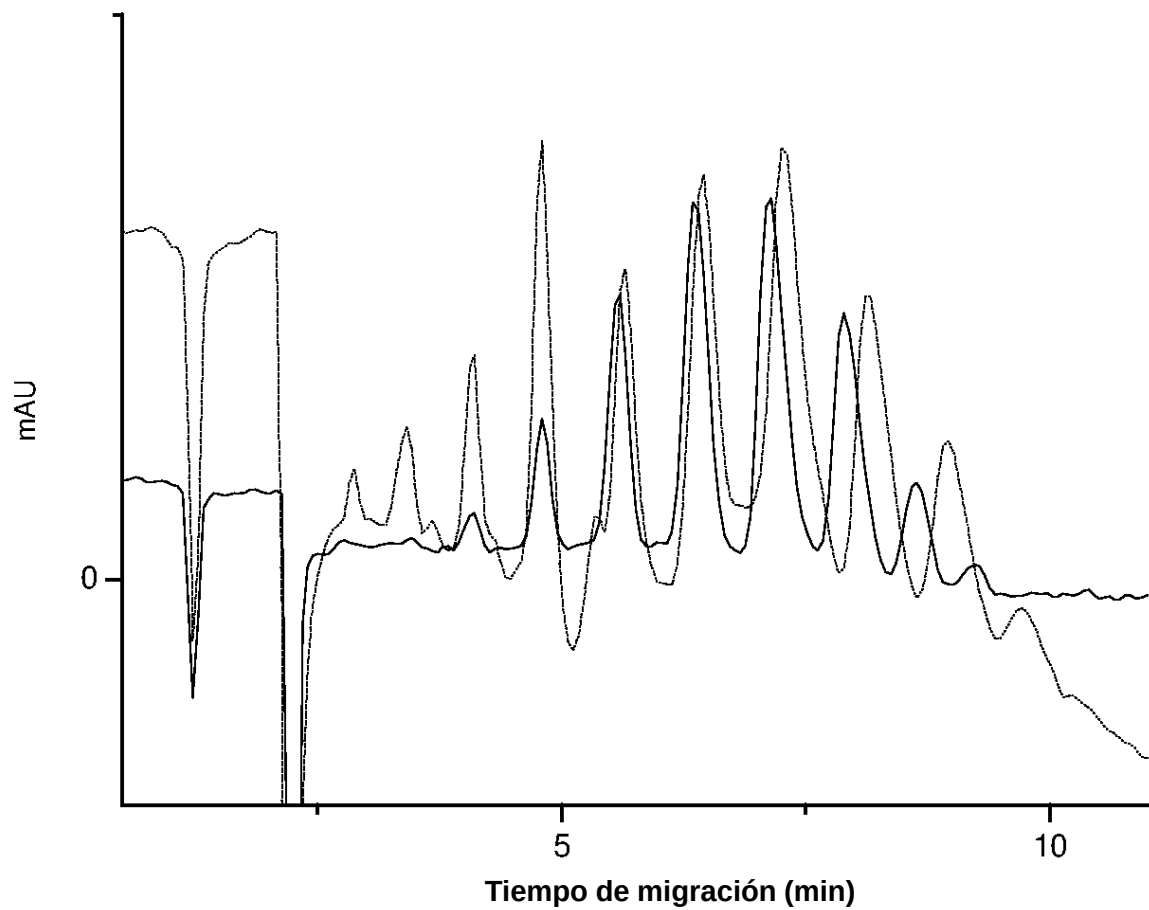


Figura: 11

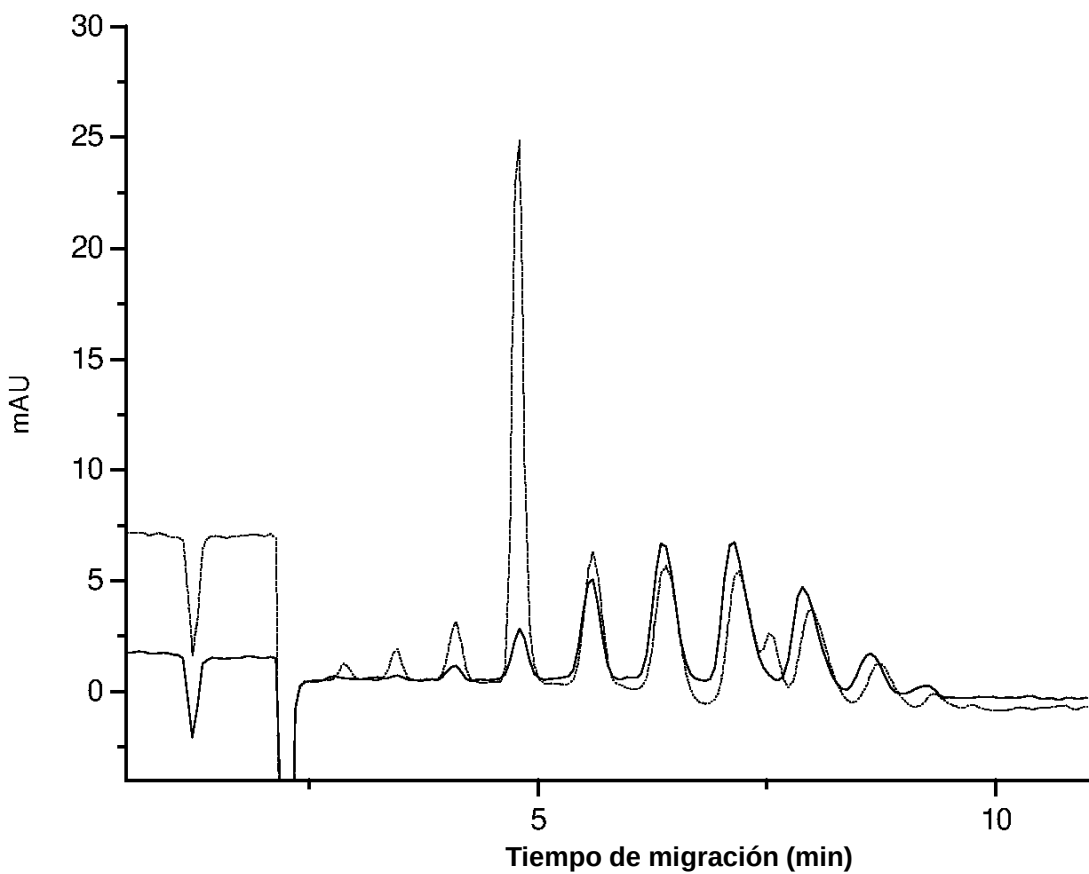


Figura: 12

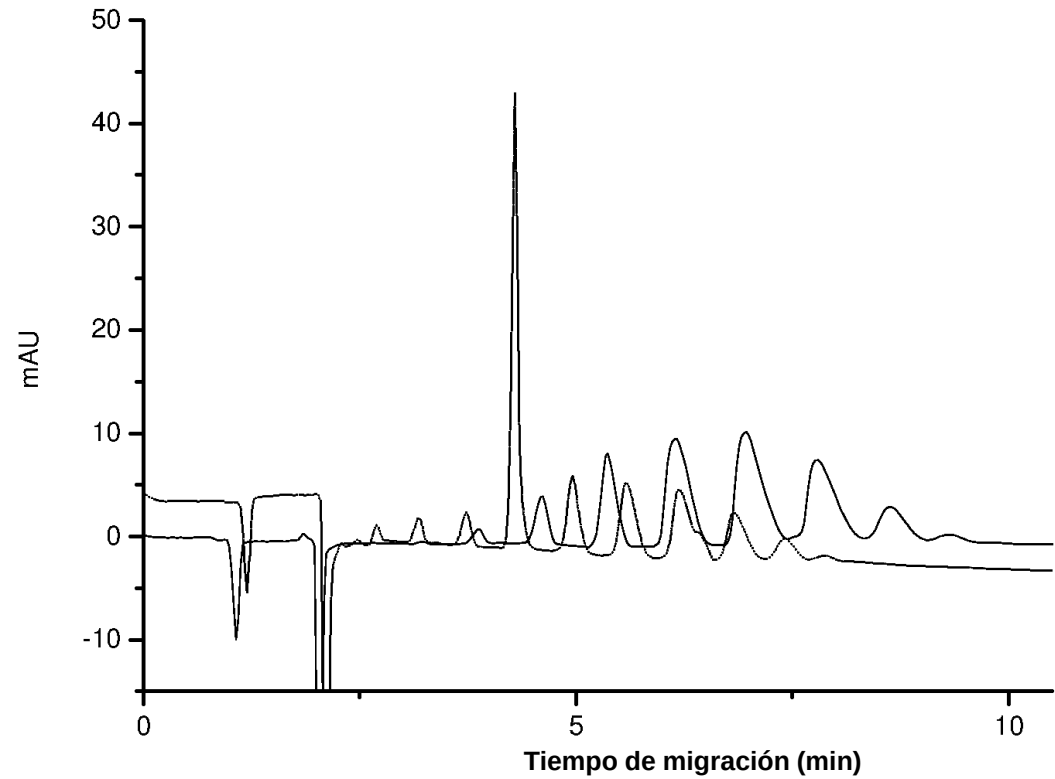


Figura: 13

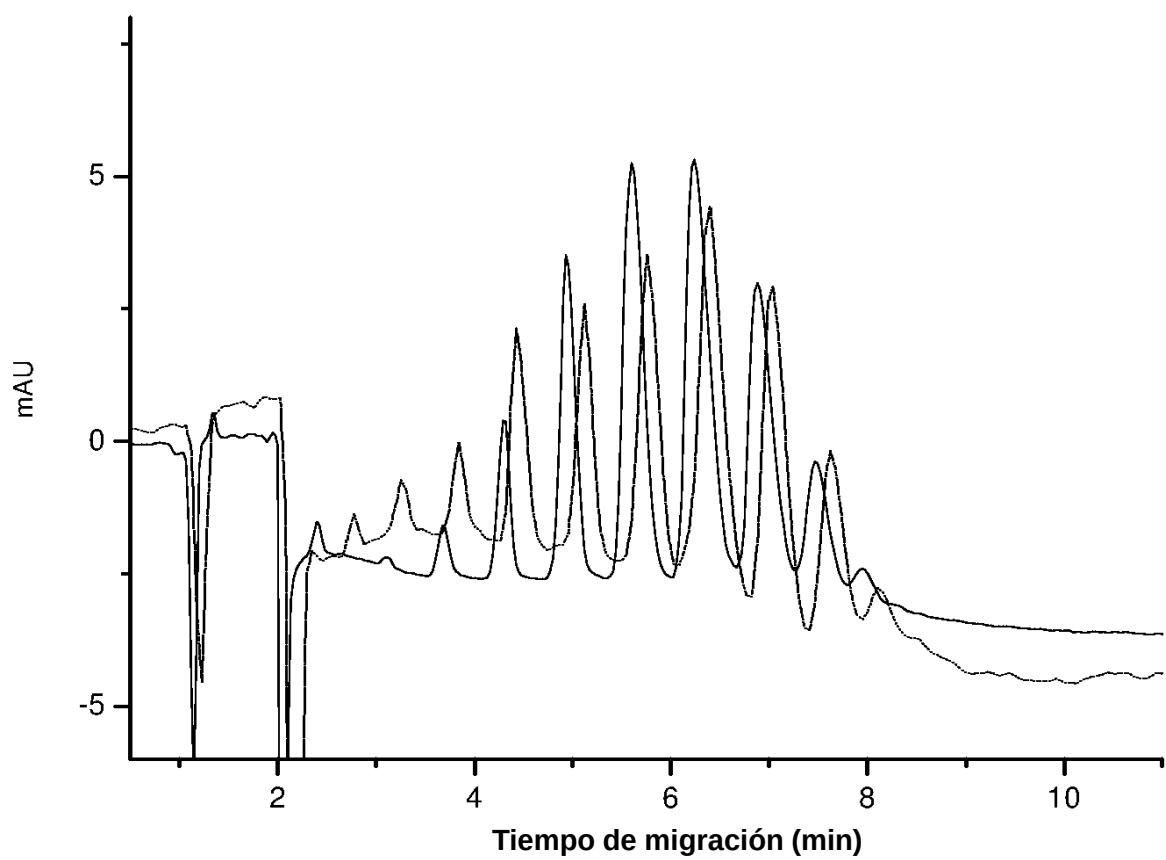


Figura: 14

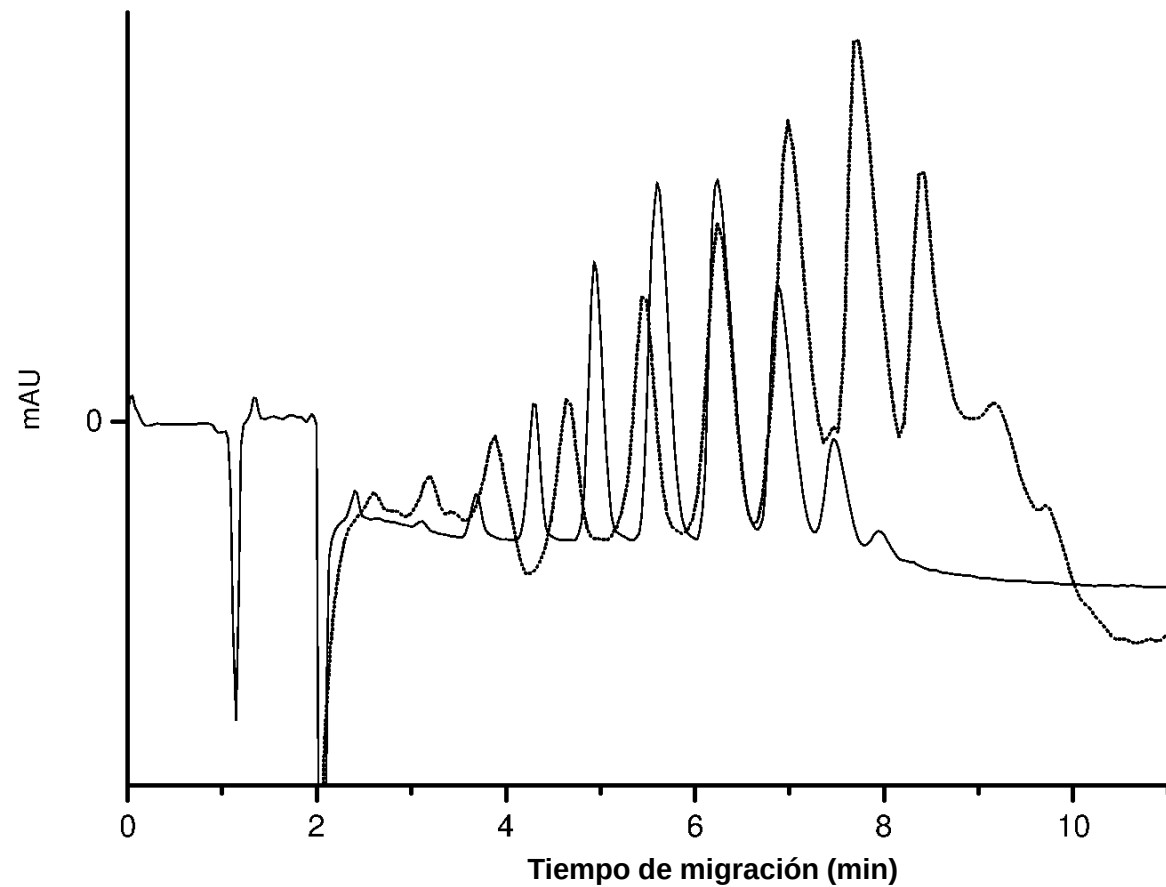


Figura: 15

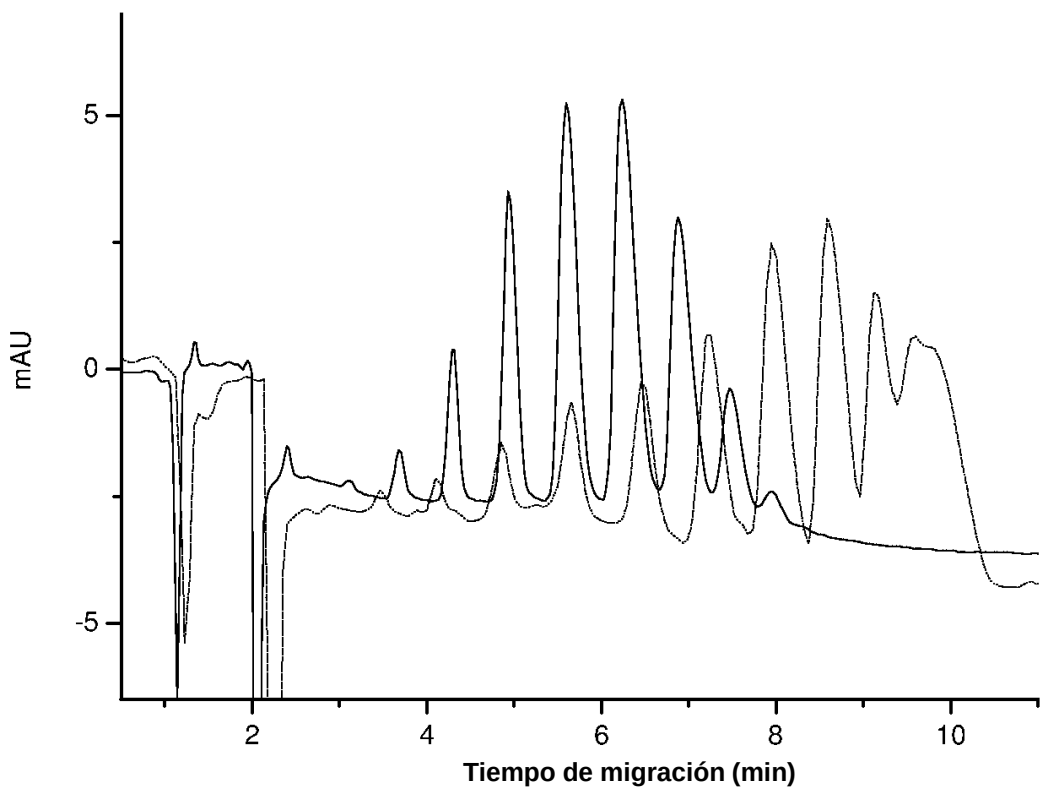


Figura: 16

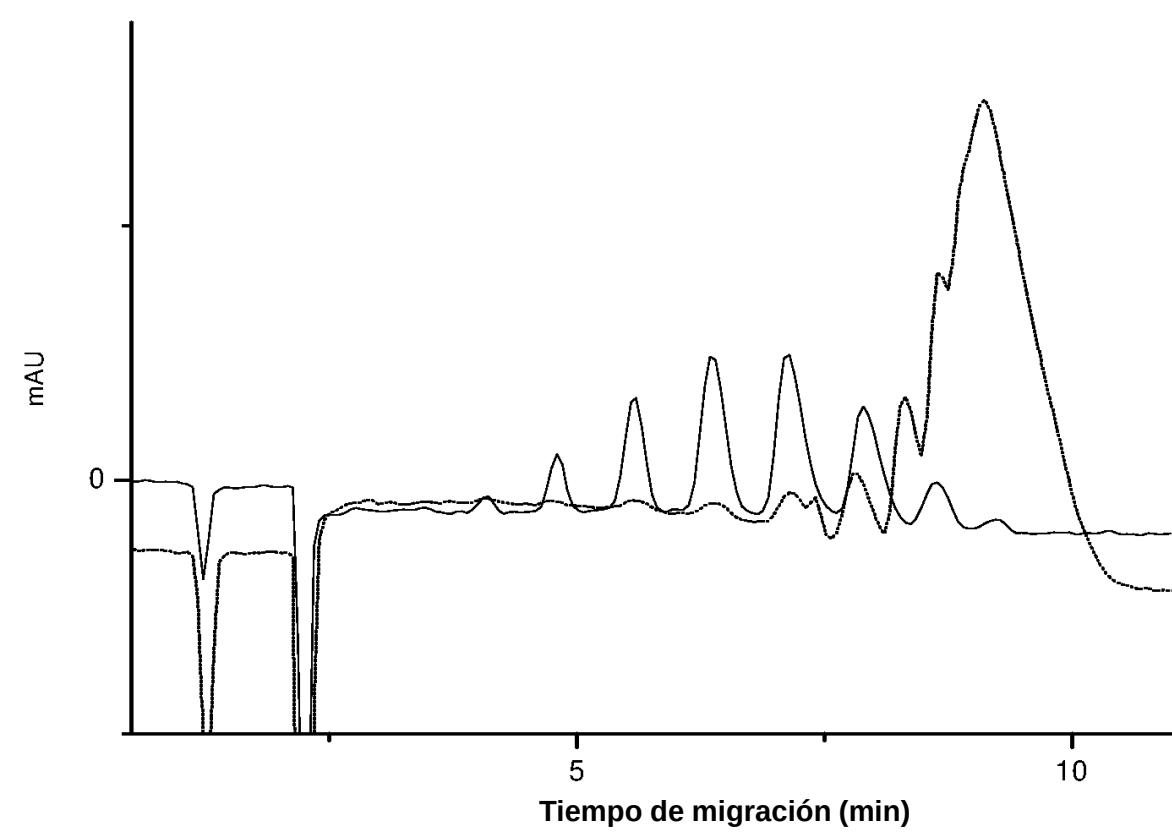


Figura: 17

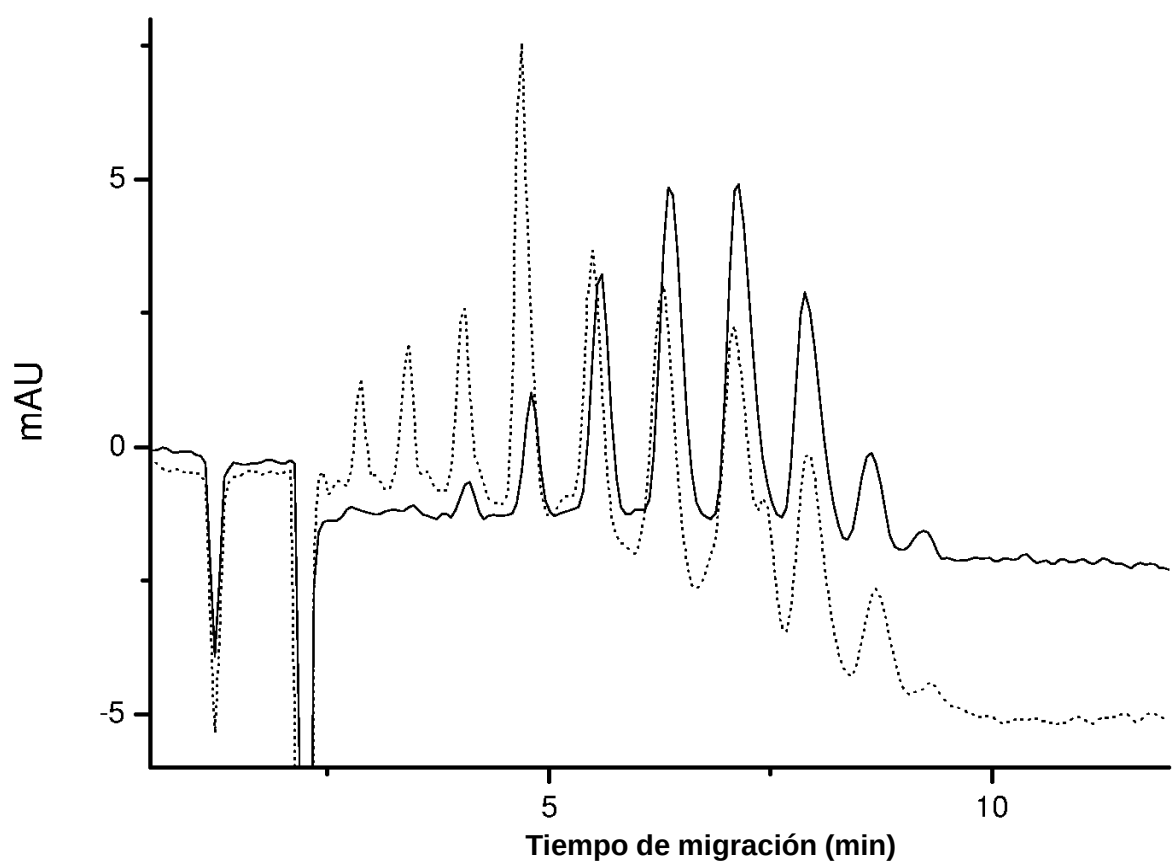


Figura: 18

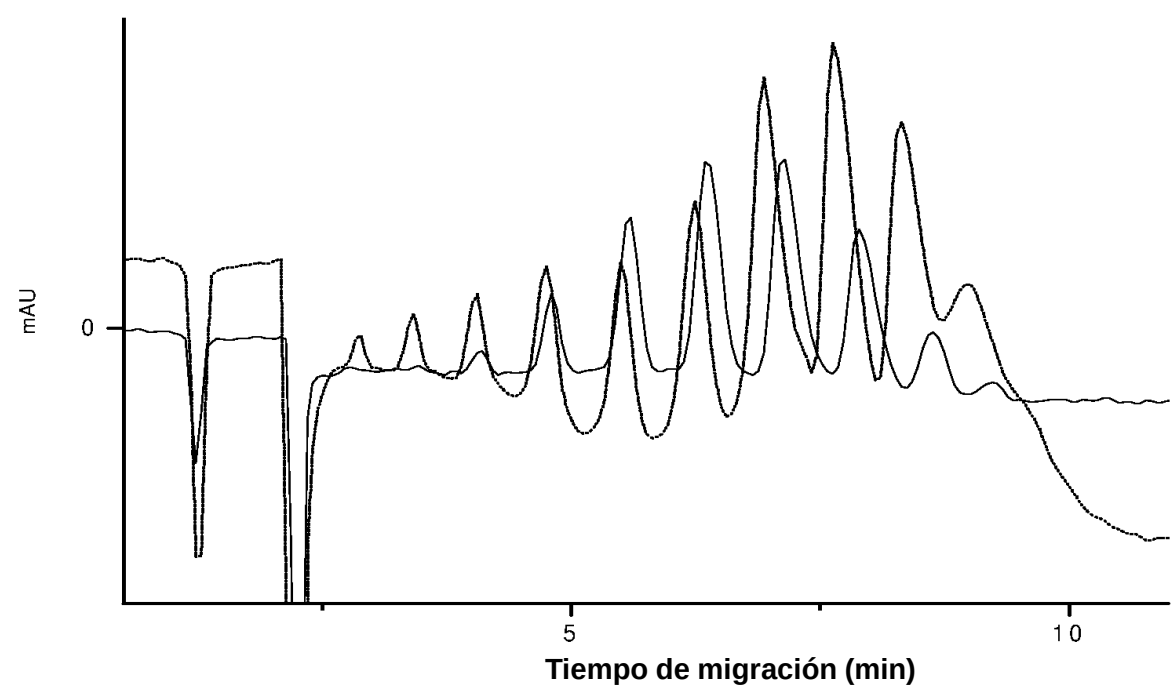


Figura: 19

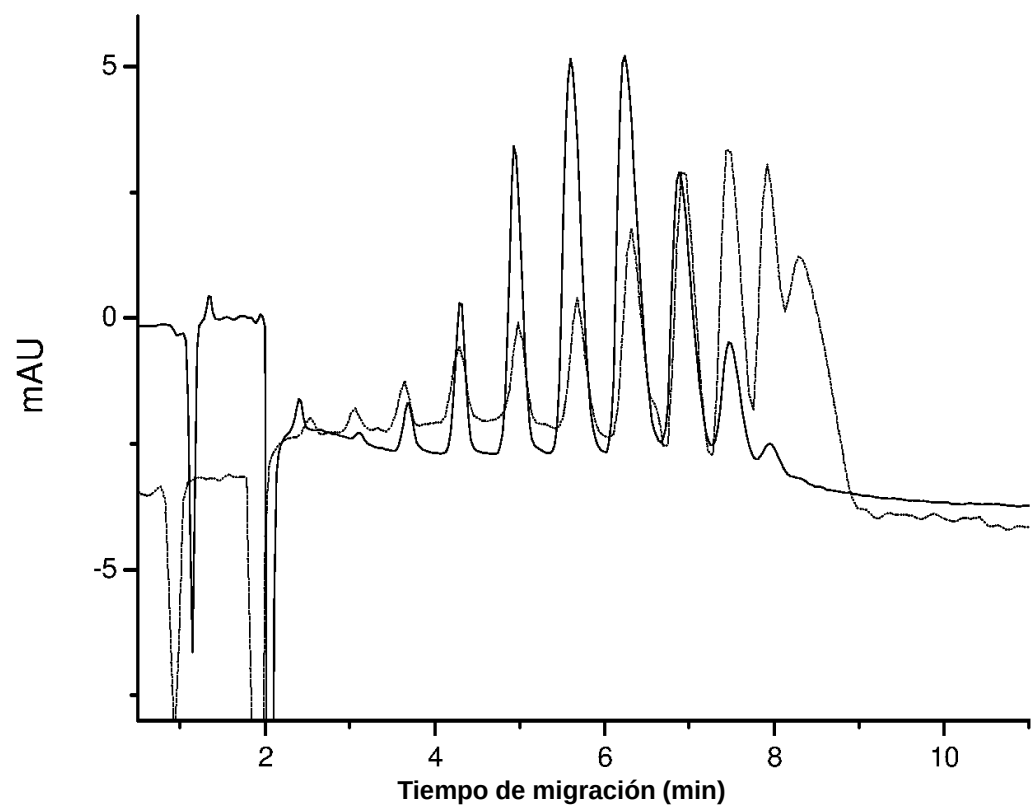
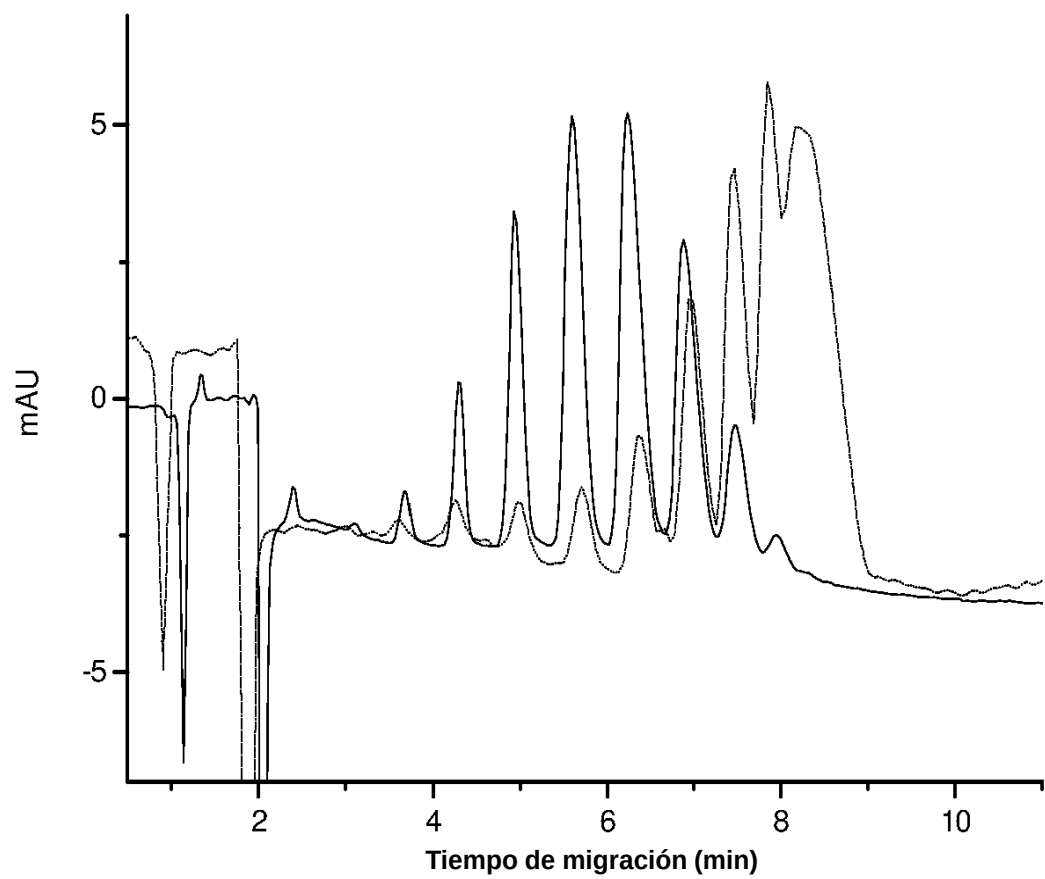


Figura: 20



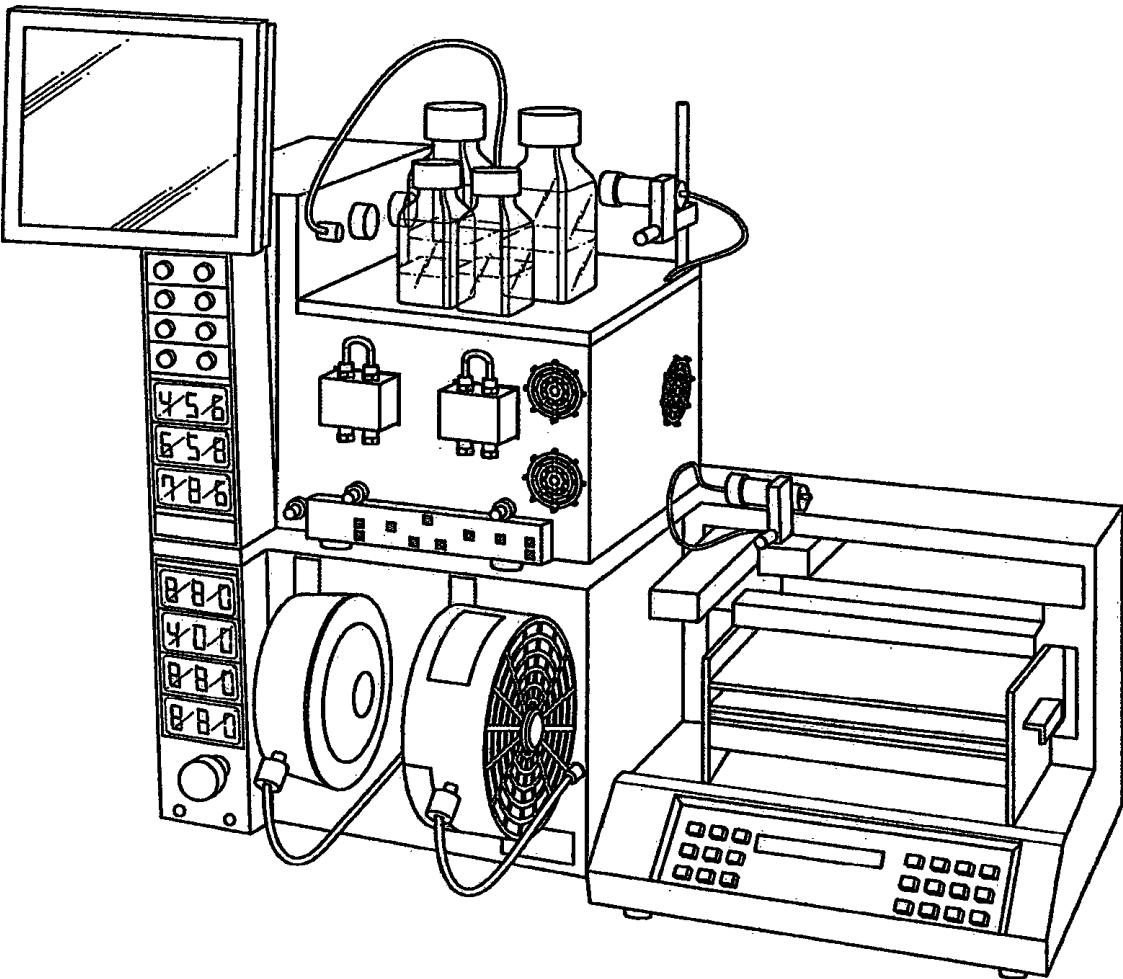


FIG. 21

Figura: 22

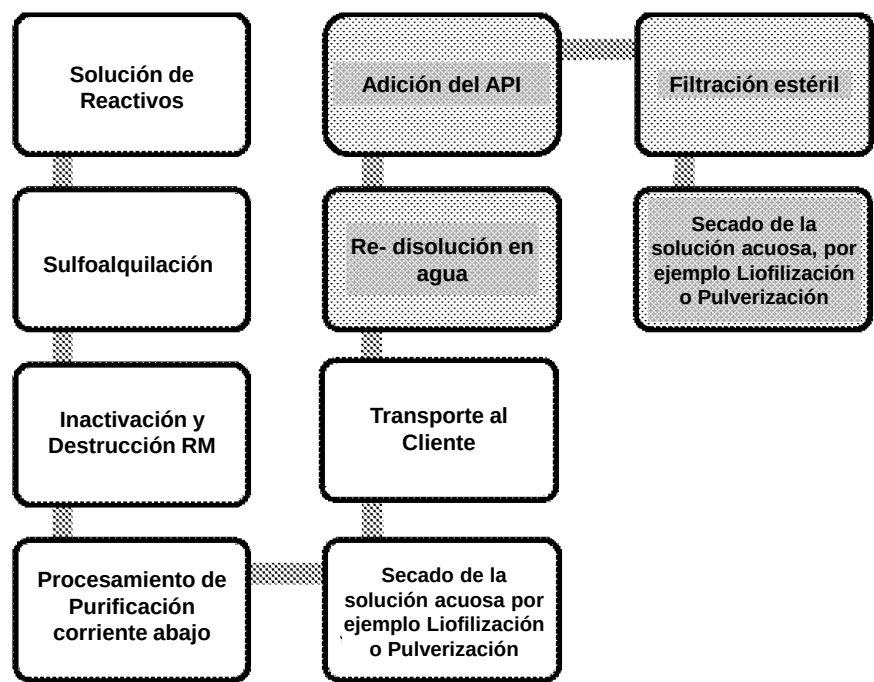


Figura: 23

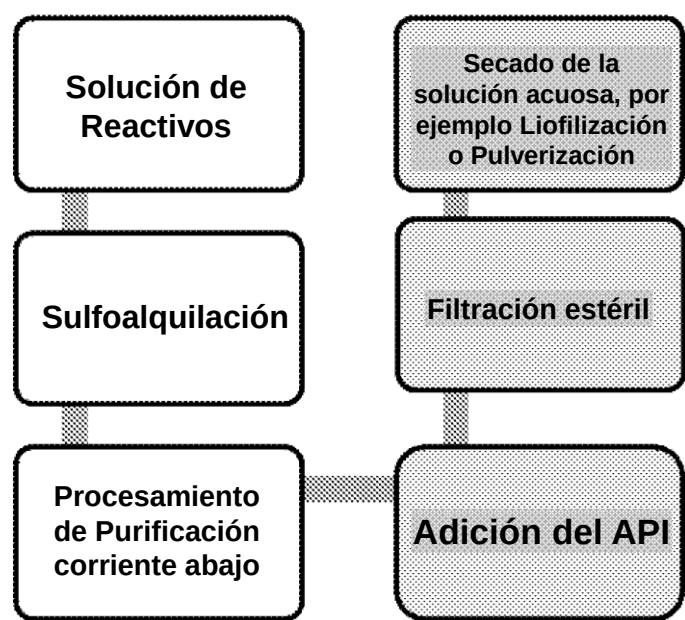


Figura: 24

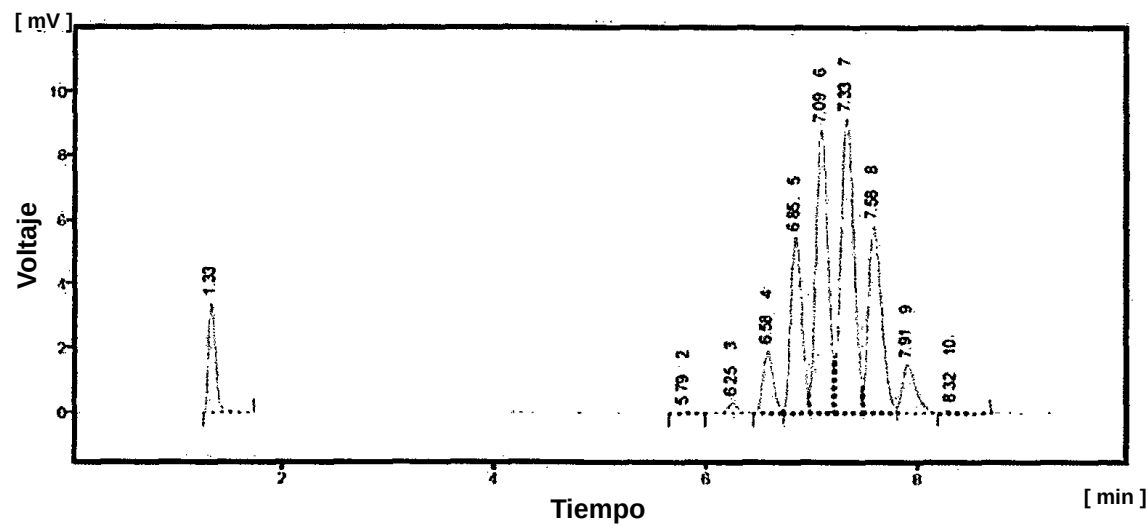


Figura: 25

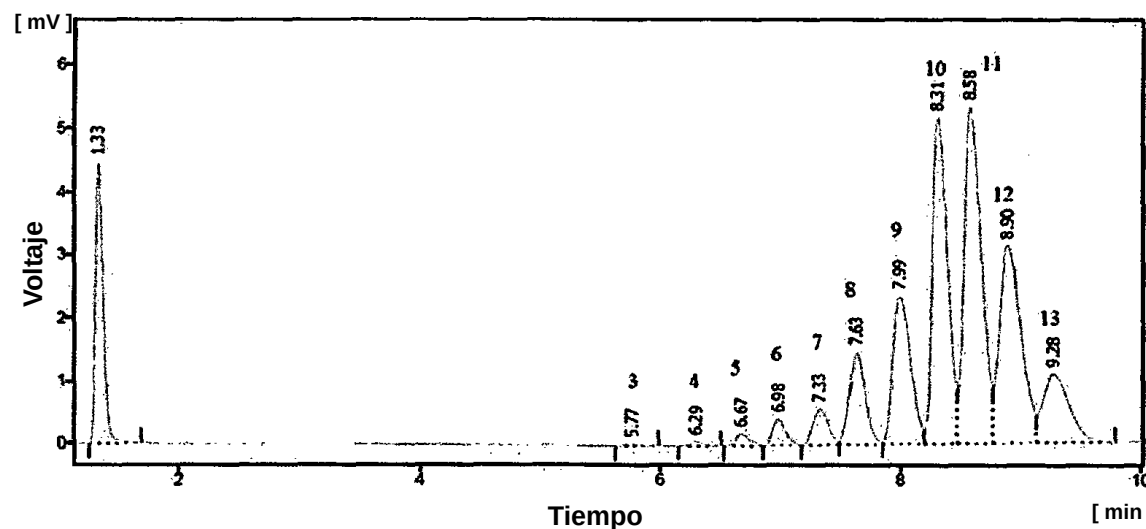


Figura: 26

Relación molar Butano Sulfona a β-ciclodextrina	Relación molar hidróxido de sodio a β-ciclodextrina	Déficit / exceso Hidróxido de sodio en relación a US 5.376.645 (Stella)	Grado medio de sustitución	IDSn presente en US 6.153.746 (Shah, 2000) y no en SBECD producida en CSTR	IDSn presente en SBECD producida en CSTR y no en US 6.153.746 (Shah, 2000)	Numero de Figura correspondiente
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	Ninguno	IDS ₁₁ -IDS ₁₄	13
7:1	9:1	-25%	6,9	Ninguno	IDS ₁ , IDS ₁₁	14
7:1	11:1	0%	8,7	Ninguno	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	Ninguno	Ninguno	17
10:1	9:1	-25%	6,8	Ninguno	IDS ₁ , IDS ₁₁	18
10:1	11:1	0%	8,4	Ninguno	IDS ₁ , IDS ₁₁ , IDS ₁₂	19
10:1	14:1	+25%	10,4	IDS ₂	IDS ₁₁ – IDS ₁₃	20

Figura: 27

IDSn	Porcentaje límite área del pico USP - NF	IDSn presente en US 6.153.746 (Shah, 2000) por HPLC	Aceptación	IDSn presente en el CSTR, relación molar de butano sultona : β ciclodextrina de 10:1 y relación molar de hidróxido de sodio : β ciclodextrina de 6:1	Aceptación
1	0 - 0,3	No detectado	Aceptada	No detectado	Aceptada
2	0 - 0,9	0,13	Aceptada	2,71	Rechazada
3	0,5 - 5,0	0,88	Aceptada	5,49	Rechazada
4	2,0 - 10,0	4,91	Aceptada	12,48	Rechazada
5	10,0 - 20,0	14,61	Aceptada	19,01	Aceptada
6	15,0 - 25,0	25,45	Aceptada	19,61	Aceptada
7	20,0 - 30,0	29,5	Aceptada	17,57	Rechazada
8	10,0 - 25,0	19,01	Aceptada	14,39	Aceptada
9	2,0 - 12,0	4,99	Aceptada	7,06	Aceptada
10	0 - 4,0	0,51	Aceptada	1,7	Aceptada

Figura: 28

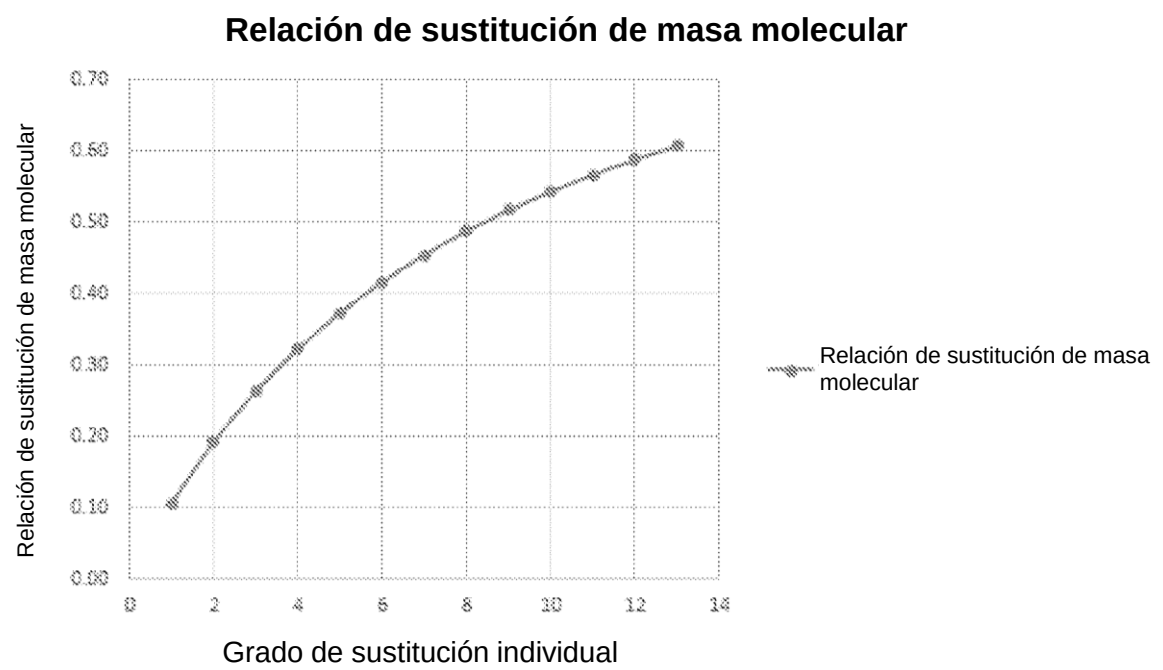
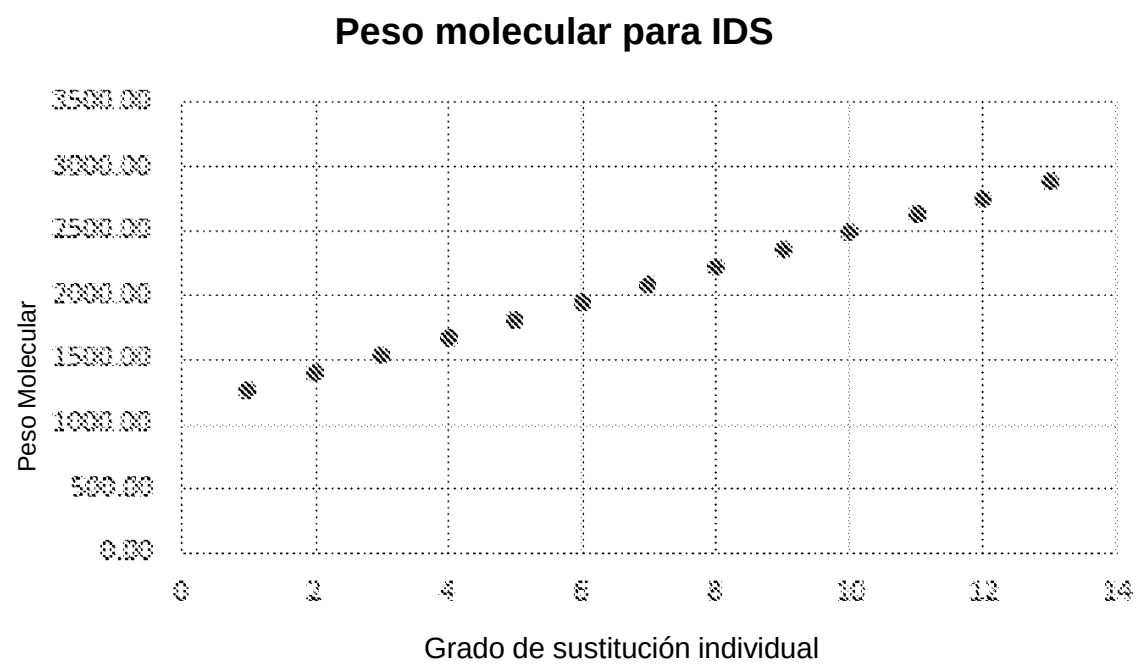


Figura: 29



CICLODEXTRINA

La invención se refiere a ciclodextrinas y ciclodextrinas derivatizadas, como sulfoalquil éter β -ciclodextrina, y en particular a un nuevo método para la síntesis de las mismas. La invención se refiere particularmente a la producción de sulfobutil éter β -ciclodextrina. La invención abarca nuevas composiciones que comprenden sulfoalquil éter β -ciclodextrinas, y a los usos de tales composiciones, por ejemplo como excipientes, con el fin de mejorar la solubilidad y la estabilidad química de los medicamentos en solución.

La sulfobutil éter β -ciclodextrina (SBE- β -CD o SBECD) es una de una clase de derivados de ciclodextrina, polianiónicos, hidrofílicos solubles en agua. La β -ciclodextrina original puede formar un complejo de inclusión con ciertos ingredientes farmacéuticos activos (API: Active Pharmaceutical Ingredient), con dos ventajas, el aumento de la solubilidad acuosa aparente del API y, si se incluyen los grupos funcionales lábiles, la estabilidad química es mejorada. Sin embargo, la β -ciclodextrina original adolece de dos problemas, que incluyen la baja solubilidad acuosa y nefrotoxicidad cuando se administra a través de inyección, por ejemplo, a través de la vía intravenosa. Se ha demostrado que la derivatización de β -ciclodextrina (y sus variantes α y γ -ciclodextrina) es beneficiosa con respecto a estos dos defectos. La primera ciclodextrina derivatizada fue el derivado de hidroxipropilo, que más tarde fue seguido por el sulfobutil éter. Estas dos ciclodextrinas derivatizadas son comercialmente las más significativas.

La Figura 1 ilustra la reacción química para la síntesis de β -SBE-CD a partir de los reactivos β -ciclodextrina (β -CD) y 1,4-butano sulfona (BS). La Patente US 6.153.746 (Shah et al, 2000) describe una síntesis por lote de SBE- β -CD, el proceso se divide de manera efectiva en tres etapas principales, es decir, la disolución de reactivo inicial, una reacción de sulfoalquilación y reacción final de inactivación o neutralización. La reacción es seguida por un procesamiento corriente abajo y purificación, y el aislamiento final del material SBE- β -CD sólido. Sin embargo, se observa un problema asociado con el uso de un método sintético por lotes que es una alta proporción de SBE- β -CD con menor sustitución. Por tanto, existe una necesidad de proporcionar un método sintético mejorado para producir ciclodextrinas sustituidas, tales como SBE- β -CD.

La SBE- β -CD se utiliza actualmente como un excipiente farmacéutico eficaz, y se le ha dado el nombre comercial Captisol (RTM). Hasta la fecha, en Estados Unidos existen cinco productos farmacéuticos permitidos y aprobados por la FDA, con SBE- β -CD disponibles en el mercado: Nexterone (Baxter International); Geodon (Pfizer); Cerenia (Zoetis); Kyprolis (Onyx); Abilify (Bristol Myers Squibb).

Además, como se describe en US 6.632.803B1 (Harding, 2003), Pfizer ha desarrollado el fármaco antifúngico de gran importancia clínica, voriconazol, formulado con SBE- β -CD,

como excipiente. Si las patentes de Shah y de Harding se consideran en conjunto, el proceso general para producir una forma inyectable de voriconazol sigue un esquema de 10 pasos, como se muestra en la Figura 22. La producción del excipiente SBE- β -CD está representado por las seis cajas blancas, y la producción del voriconazol inyectable final (es decir, formulación de la API con el excipiente) está representado por las cuatro cajas grises. Los problemas con este proceso son que incluye muchos pasos, uno de los cuales es el transporte de la SBE- β -CD desde la planta de fabricación de productos químicos refinados al cliente que añade el ingrediente activo, por ejemplo, voriconazol. Además, la liofilización y secado por pulverización son procesos costosos y que consumen mucho tiempo. Por tanto, existe una necesidad de proporcionar un procedimiento mejorado para la producción de productos farmacéuticos que comprenden excipientes basados en ciclodextrina sustituida.

Como se describe en los Ejemplos, los inventores estudiaron cuidadosamente el método de producción de SBE- β -CD por lotes que se describe en el documento US 5.376.645 (Stella et al, 1994), y experimentaron con la estequiometría de la reacción, y han ideado un método sintético de flujo continuo significativamente mejorado para la producción de sulfoalquil éter ciclodextrinas, tal como la SBE- β -CD.

Por lo tanto, de acuerdo con un primer aspecto de la invención, se proporciona un método para la preparación de sulfoalquil éter β -ciclodextrina, el método comprende poner en contacto la ciclodextrina con una base para formar la ciclodextrina activada, y por separado poner en contacto la ciclodextrina activada con una alquil sultona para formar sulfoalquil éter β -ciclodextrina, caracterizada porque la reacción de sulfoalquilación se lleva a cabo bajo condiciones de flujo continuo.

En un segundo aspecto, se proporciona una sulfoalquil éter β -ciclodextrina obtenida u obtenible por el método según el primer aspecto.

Los inventores han encontrado que la naturaleza de flujo continuo de la reacción de sulfoalquilación en el método del primer aspecto resulta en un proceso sorprendentemente superior en comparación con el proceso por lotes del arte previo, porque exhibe una mayor eficacia de la reacción y resulta en un control de la sustitución mucho más estricto de la sulfoalquil éter β -ciclodextrina resultante, que es preferiblemente sulfobutil éter β -ciclodextrina (es decir, SBE- β -CD). De hecho, el proceso de síntesis de flujo continuo de la invención usa sustancialmente menos de 50% de la cantidad de base (que es preferentemente hidróxido de sodio), que la que se utiliza en el proceso por lotes de la técnica anterior, y sólo una proporción molar de 7:1 de la alquil sultona (que es preferiblemente, 1,4-butano sultona) a ciclodextrina en lugar de 10:1 utilizado por el método de la técnica anterior. Este hallazgo fue completamente inesperado, ya que la expectativa de los inventores fue que, a lo sumo, sería vista una eficiencia sintética equivalente entre los métodos por lote y de flujo continuo. En consecuencia, mediante el uso del método de flujo

continuo del primer aspecto, la alquil sultona puede reaccionar con la ciclodextrina de forma más eficiente y completamente para generar con ello mayores grados de sustitución con un uso más eficiente de los materiales de partida. También se ha observado que son necesarios menores volúmenes de agua para lograr el acoplamiento químico.

5

En una realización del método de la invención, la reacción de sulfoalquilación se lleva a cabo bajo condiciones de flujo continuo, mientras que la reacción de activación puede llevarse a cabo ya sea de forma continua, por lotes o por lote alimentado. Sin embargo, la reacción de activación preferiblemente se lleva a cabo como un proceso por lotes mientras que la
10 reacción de sulfoalquilación se lleva a cabo bajo condiciones de flujo continuo.

Los problemas asociados con los métodos del arte previo que son completamente por lotes, o completamente continuos, (es decir, con respecto tanto a la etapa de activación y la etapa de reacción de sulfoalquilación) resultan en la producción de altas concentraciones de
15 subproductos (por ejemplo, productos de dimerización), producen SBE- β -CD con grados medios de sustitución más bajos, así como también dejan alquil sultona sin reaccionar. Por consiguiente, el método de la invención, en el que la etapa de activación es por lote y la etapa de reacción de sulfoalquilación es continua, resulta en concentraciones más bajas de subproductos, SBE- β -CD con un grado medio de sustitución más alto, y también la mayoría,
20 si no toda la alquil sultona se hace reaccionar.

Preferiblemente, la ciclodextrina es α -, β - o γ -ciclodextrina. Se apreciará que α - y γ -ciclodextrina se pueden utilizar como excipientes farmacéuticos, por ejemplo en los medicamentos disponibles comercialmente, tales como Prostavasin, Opalamon (β -CD) y
25 Voltaren (γ -CD modificado). Sin embargo, la ciclodextrina más preferida es la β -ciclodextrina.

La alquil sultona puede comprender propano sultona. Por lo tanto, la sulfoalquil éter β -ciclodextrina comprende preferiblemente sulfopropil éter β -ciclodextrina (SPE- β -CD).

30

Sin embargo, más preferiblemente la alquil sultona comprende 1,4-butano sultona. Por lo tanto, preferiblemente, la sulfoalquil éter de β -ciclodextrina comprende sulfobutil éter β -ciclodextrina (SBE- β -CD).

35 La sulfoalquil éter β -ciclodextrina sustituida resultante de acuerdo con el segundo aspecto es novedosa *per se*, ya que presenta un grado medio de sustitución mayor, mediante una contribución más baja de alquil sultona y de la base, que la que se produce utilizando el proceso conocido por lotes. El método por lotes para la preparación de sulfoalquil éter β -ciclodextrina sustituida produce una mayor concentración de sulfoalquil éter β -
40 ciclodextrina de grados de sustitución menores que la producida utilizando el método por flujo continuo. Sin embargo, como se muestra en las Figuras 20 y 25, el proceso de flujo

continuo de la invención resulta en una concentración menor de sulfoalquil éter β-ciclodextrina con menor sustitución es decir, un valor de grado sustitución de 1-4) y sorprendentemente concentraciones mucho más altas de la sulfoalquil éter β-ciclodextrina con mayor sustitución (es decir, valores de grados de sustitución individuales de 4-13).

5

Por lo tanto, preferiblemente el grado medio de sustitución (ADS del inglés Average Degree of Substitution) de la sulfoalquil éter β-ciclodextrina producida por el método del primer aspecto o la SBE-β-CD del segundo aspecto es mayor que 7, más preferiblemente 7,3 o más, más preferiblemente 8 o más, incluso más preferiblemente 9 o más, y lo más preferiblemente 10 o más. La persona experta apreciará que es posible calcular el grado de sustitución (es decir, la cobertura de sustitución del inglés ‘substitution envelope’) mediante el uso de la siguiente Fórmula:

10

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

15

donde PAC se refiere al área del pico total; MT se refiere al tiempo de migración; y SCA se refiere a la suma del área corregida. Los inventores creen que este aumento del ADS es una característica importante de la invención.

20

Por lo tanto, en un tercer aspecto, se proporciona una composición que comprende sulfobutil éter β-ciclodextrina (SBE-β-CD), donde el grado medio de sustitución (ADS) es 7 o más, preferiblemente 7,3 o más, preferiblemente 8 o más, incluso más preferiblemente 9 o más, y lo más preferiblemente 10 o más.

25

Dado que el método por lotes produce una mayor proporción de SBE-β-CD de menor sustitución que SBE-β-CD de mayor sustitución, el método de flujo continuo de la invención proporciona una ventaja significativa.

30

Preferiblemente, la composición del tercer aspecto comprende SBE-β-CD que tiene una Fracción de Sustitución de Masa Molecular (SMF) mayor que 0,57, más preferiblemente mayor que 0,58, e incluso más preferiblemente mayor que 0,59. Preferiblemente, la composición del tercer aspecto comprende SBE-β-CD que tiene un SMF mayor que 0,60, y más preferiblemente mayor que 0,61. El Ejemplo 8 describe cómo se puede calcular el valor de SMF con referencia a la Figura 28.

35

La base puede ser un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de sodio, hidróxido de litio o hidróxido de potasio. Se prefiere que la base comprenda hidróxido de sodio.

40

La relación molar de la base (que es preferentemente hidróxido de sodio) a ciclodextrina se encuentra preferiblemente dentro del intervalo de 2:1 a 22:1, preferiblemente de 6:1 a 20:1, más preferiblemente de 6:1 a 15:1, y aún más preferiblemente de 6:1 a 14:1. La relación molar

preferida de la base a ciclodextrina es de 6:1 a 14:1. La relación molar más preferida de la base a ciclodextrina es de 6:1 a 15:1.

5 Durante su investigación, los inventores consideraron cuidadosamente el proceso por lotes de la técnica anterior, y encontraron que la base, empleada para activar químicamente los grupos hidroxilo de la β -ciclodextrina, tiene una tendencia a atacar al reactivo alquil sultona, reduciendo así su concentración efectiva y, como resultado, reduce el grado medio de sustitución en el producto final con la generación de especies de bajo grado de sustitución. En consecuencia, durante el método del primer aspecto, se prefiere que la base se mantenga
10 separada de la alquil sultona, preferiblemente la 1,4-butano sultona. Preferiblemente, primero se hace reaccionar la base separadamente con la ciclodextrina con el fin de producir la ciclodextrina activada. Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en un primer recipiente de depósito. Por consiguiente, la reacción de activación puede llevarse a cabo como un proceso por lotes o por lote alimentado. Preferiblemente, la base y la ciclodextrina
15 forman una solución acuosa. La reacción de activación se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 50 a 95 °C, más preferiblemente 60 a 70 °C. La reacción de activación se lleva a cabo preferiblemente a presión atmosférica.

Preferiblemente, la alquil sultona está contenida dentro de un segundo recipiente de
20 depósito. Preferiblemente, el primer y segundo recipiente no están conectados directamente entre sí, de tal manera que la sultona y la base no reaccionan entre sí.

La ciclodextrina activada (es decir, solución acuosa) y la alquil sultona (es decir, pura) se alimentan preferiblemente a una unión de 3 vías confluyente donde se dejan reaccionar para
25 producir la sulfoalquil éter β -ciclodextrina sustituida. La ciclodextrina acuosa activada y la alquil sultona son bombeadas preferiblemente a una velocidad controlada hasta la unión.

La relación molar de la sultona (de preferencia 1,4-butano sultona) a ciclodextrina (preferiblemente β -ciclodextrina) está preferiblemente entre aproximadamente 7:1 y 33:1.
30 Preferiblemente, la relación molar de ciclodextrina a sultona es de 7:1 a 17:1.

La reacción de sulfoalquilación se realiza preferiblemente a una temperatura de 60 a 100 °C, más preferiblemente 65 a 95 °C, y aún más preferiblemente de 60 a 70 °C. La reacción de sulfoalquilación se realiza preferiblemente a presión atmosférica.

35 La reacción de alquilación puede llevarse a cabo en un reactor continuo de tanque agitado (CSTR) o un reactor de flujo con un mezclado eficiente y de longitud adecuada para permitir que la reacción se complete dentro del tanque reactor. La activación de la β -ciclodextrina es un parámetro importante del proceso antes de la reacción y esto debe continuar
40 independientemente de la arquitectura reactor.

En una realización preferida, el método de la invención comprende poner en contacto la ciclodextrina con la base en una reacción por lotes o por lotes alimentados para formar la ciclodextrina activada, y poner en contacto por separado la ciclodextrina activada con una alquil sultona para formar la sulfoalquil éter β -ciclodextrina, en donde la reacción de
5 sulfoalquilación se lleva a cabo bajo condiciones de flujo continuo.

Por lo tanto, en una realización más preferida, el método comprende hacer reaccionar por separado la β -ciclodextrina con hidróxido de sodio en una reacción por lote o por lote alimentado para formar la β -ciclodextrina activada, y luego poner en contacto por separado
10 la β -ciclodextrina activada con 1,4-butano sultona para formar SBE- β -CD en condiciones de flujo continuo.

Los inventores han demostrado sorprendentemente que es posible controlar con precisión y manipular el grado medio de sustitución (ADS) de la sulfoalquil éter β -ciclodextrina
15 producida en la reacción de sulfoalquilación variando la concentración de hidróxido de sodio en la reacción de activación.

Por lo tanto, preferiblemente, el método comprende controlar el grado medio de sustitución (ADS) de la sulfoalquil éter β -ciclodextrina en la reacción de sulfoalquilación variando la
20 concentración de la base en la reacción de activación inicial. Esta es una característica importante de la invención.

Por consiguiente, en otro aspecto, se proporciona el uso de la concentración de hidróxido de sodio para controlar el grado medio de sustitución (ADS) de la sulfoalquil éter β -
25 ciclodextrina producida en una reacción de sulfoalquilación entre la ciclodextrina activada y una alquil sultona.

Preferiblemente, el uso comprende llevar a cabo una reacción de activación inicial entre la ciclodextrina y la base para formar ciclodextrina activada.
30

Hasta la fecha, nadie ha apreciado que la concentración de hidróxido de sodio se puede variar en la reacción de activación inicial con el fin de controlar y manipular el grado medio de sustitución (ADS) de la sulfoalquil éter β -ciclodextrina resultante.

Se ha demostrado que la β -CD no sustituida original induce daño nefrótico irreversible a las células de riñón cuando se usa como un excipiente en formulaciones inyectables. La SBE- β -CD causa vacuolización reversible de las células renales, pero no causa daño nefrótico y por lo tanto se prefiere para su uso en formulaciones inyectables. Dado que los inventores han demostrado claramente que el método de la invención resulta en una menor concentración
35 de especies de SBE- β -CD con bajo grado de sustitución se cree que la SBE- β -CD puede causar niveles más bajos de cambios fisiológicos a nivel de las células renales. Por
40

consiguiente, los inventores creen que la SBE- β -CD del segundo aspecto o la composición del tercer aspecto se pueden utilizar para reducir los cambios en las células renales cuando se utiliza como un sistema de administración de medicamentos.

- 5 Por lo tanto, en un cuarto aspecto, se proporciona el uso de la sulfoalquil éter β -ciclodextrina del segundo aspecto, o la composición del tercer aspecto, como un sistema de administración de medicamentos.

Preferiblemente, el sistema de administración de medicamentos es un excipiente, que
10 muestra preferiblemente poco o nada de efectos secundarios con respecto a la fisiología renal. Preferiblemente, la sulfoalquil éter β -ciclodextrina comprende sulfobutil éter β -ciclodextrina (SBE- β -CD).

Por lo tanto, en un quinto aspecto, se proporciona un excipiente farmacéutico que
15 comprende la sulfoalquil éter de β -ciclodextrina del segundo aspecto, o la composición del tercer aspecto.

Por lo tanto, preferiblemente, la sulfoalquil éter- β -ciclodextrina comprende sulfobutil éter β -ciclodextrina (SBE- β -CD).

20 Ventajosamente, tal como se describe en los ejemplos, el uso del método de flujo continuo de la invención significa que ahora es posible combinar los dos procesos mostrados en la Figura 22 (es decir, la producción del excipiente, y la producción farmacéutica), para dar lugar a la cadena del proceso de 6 pasos o etapas mostrado en la Figura 23.

25 Por lo tanto, en un sexto aspecto, se proporciona un método de preparación de una composición farmacéutica, en que el método comprende preparar el excipiente farmacéutico de acuerdo con el quinto aspecto, y poner en contacto el excipiente con un ingrediente farmacéutico activo (API) para producir una composición farmacéutica.

30 En contraste con el proceso que se muestra en la Figura 22, la producción de la sulfobutil éter ciclodextrina, en calidad de excipiente, es representado ahora en la figura 23 por sólo tres cajas blancas (en lugar de seis), y la formulación del API con el excipiente para fabricar el producto farmacéutico está representado por sólo tres cajas grises (en lugar de cuatro).
35 Por consiguiente, el método de la invención significa que tres de los pasos que se muestran en la Figura 22 pueden ser omitidos. Por lo tanto, ahora no es necesario transportar la sulfobutil éter ciclodextrina desde el fabricante de productos químicos refinados al cliente. Esto también incluiría almacenamiento, etc. En segundo lugar, la sulfoalquil éter β -ciclodextrina puede ser fabricada sobre una base justo a tiempo, solo lo suficientemente. En
40 tercer lugar, uno de los dos pasos del proceso, liofilización o secado por pulverización que son costosos y que requieren mucho tiempo se pueden evitar.

Preferiblemente, el método comprende poner en contacto el excipiente con un ingrediente farmacéutico activo (API) para producir una composición farmacéutica sin secado o aislamiento del excipiente.

5

Preferiblemente, el excipiente farmacéutico comprende sulfobutil éter β -ciclodextrina.

Preferentemente, el ingrediente farmacéutico activo comprende voriconazol, ziprasidona, aripiprazol, maropitant, amiodarona, o carfilzomib, o sus sales, solvatos, polimorfos, pseudopolimorfos o co-cristales

10

En otra realización, el método de la invención comprende hacer reaccionar por separado β -ciclodextrina con hidróxido de sodio para formar β -ciclodextrina activada, y luego poner en contacto por separado la β -ciclodextrina activada con 1,4-butano sultona para formar SBE- β -CD, todo bajo condiciones de flujo continuo. Ventajosamente, la estequiometría de la reacción se puede controlar fácilmente variando las velocidades de flujo de la solución de ciclodextrina activada y/o de la sultona líquida.

15

Por lo tanto, en otro aspecto de la invención, se proporciona un método para la preparación de la sulfoalquil éter β -ciclodextrina, el método comprende poner en contacto la ciclodextrina con una base para formar ciclodextrina activada, y poner en contacto por separado la ciclodextrina activada con una alquil sultona para formar la sulfoalquil éter β -ciclodextrina, caracterizado porque el procedimiento se lleva a cabo bajo condiciones de flujo continuo.

25

Todas las características descritas en el presente documento (incluyendo reivindicaciones, resumen y dibujos que se acompañan), y/o todos los pasos de cualquier método o proceso así descrito, pueden combinarse con cualquiera de los aspectos anteriores en cualquier combinación, con la excepción de combinaciones en las que al menos algunas de tales características y/o pasos son mutuamente excluyentes.

30

Para una mejor comprensión de la invención, y para mostrar cómo las realizaciones de la misma pueden ser llevadas a efecto, se hará ahora referencia, a modo de ejemplo, a los dibujos adjuntos, en los cuales:

35

La **Figura 1** muestra la reacción química para la síntesis de sulfobutil éter β -ciclodextrina (SBE- β -CD) a partir de β -ciclodextrina (CD) y 1,4-butano sultona (BS);

La **Figura 2** es una representación esquemática de una realización de un aparato para llevar a cabo la síntesis de SBE- β -CD mediante flujo continuo (CF) según la invención;

La **Figura 3** muestra el aparato de laboratorio en base real para llevar a cabo una síntesis de flujo continuo para la SBE- β CD;

40

La **Figura 4** es un gráfico que muestra la cantidad cambiante de NaOH a una relación molar de BS / CD de 7:1 y 10:1; 100% de hidróxido sódico nominal es equivalente al contenido de la base utilizada en el documento US 5.376.645 (Stella et al, 1994);

La **Figura 5** muestra electroferogramas de SBE- β -CD (US 6.153.746-Shah et al, 2000) fabricada por lote representada con una línea sólida y SBE- β -CD fabricada por un proceso de flujo continuo de acuerdo con la invención, con una relación molar de 8:1 de butano sultona a β -ciclodextrina, representada con la línea de puntos. La relación molar de hidróxido de sodio a β -CD es de 11:1.

La **Figura 6** muestra electroferogramas de SBE- β -CD (US 6.153.746-Shah et al, 2000) fabricada por lote representada con la línea sólida y SBE- β -CD fabricada por un proceso de flujo continuo de acuerdo con la invención, con una relación molar de 11:1 de butano sultona a β -ciclodextrina representada con la línea de puntos. La relación molar de hidróxido de sodio a β -CD es de 11:1.

La **Figura 7** muestra electroferogramas de SBE- β -CD (US 6.153.746-Shah et al, 2000) fabricada por lote representada con una línea sólida y SBE- β -CD fabricada por un proceso de flujo continuo de acuerdo con la invención, con una relación molar de 14:1 de butano sultona a β -ciclodextrina representada con la línea de puntos. La relación molar de hidróxido de sodio a β -CD es de 11:1.

La **Figura 8** muestra electroferogramas de SBE- β -CD (US 6.153.746-Shah et al, 2000) fabricada por lote representada con la línea sólida y SBE- β -CD fabricada por un proceso de flujo continuo de acuerdo con la invención, con una relación molar de 17:1 de butano sultona a β -ciclodextrina representada con la línea de puntos. La relación molar de hidróxido de sodio a β -CD es de 11:1.

La **Figura 9** muestra electroferogramas de SBE- β -CD (US 6.153.746-Shah et al, 2000) fabricada por lote representada con una línea sólida y SBE- β -CD fabricada por un proceso de flujo continuo de acuerdo con la invención, con una relación molar de 19:1 de butano sultona a β -ciclodextrina representada con la línea de puntos. La relación molar de hidróxido de sodio a β -CD es de 11:1.

La **Figura 10** muestra electroferogramas de SBE- β -CD (US 6.153.746-Shah et al, 2000) fabricada por lote representada con la línea sólida y SBE- β -CD fabricada por un proceso de flujo continuo de acuerdo con la invención, con una relación molar de 23:1 de butano sultona a β -ciclodextrina representada con la línea de puntos. La relación molar de hidróxido de sodio a β -CD es de 11:1.

La **Figura 11** muestra electroferogramas de SBE- β -CD (US 6.153.746-Shah et al, 2000) fabricada por lote representada con la línea sólida y SBE- β -CD fabricada por un proceso de flujo continuo de acuerdo con la invención, con una relación molar de 28:1 de butano sultona a β -ciclodextrina representada con la línea de puntos. La relación molar de hidróxido de sodio a β -CD es de 11:1.

La **Figura 12** muestra electroferogramas de SBE- β -CD (US 6.153.746-Shah et al, 2000) fabricada por lote representada con una línea sólida y SBE- β -CD fabricada por un proceso de flujo continuo de acuerdo con la invención, con una relación molar de 33:1 de butano

sultona a β -ciclodextrina representada con la línea de puntos. La relación molar de hidróxido de sodio a β -CD es de 11:1.

La **Figura 13** muestra electroferogramas de SBE- β -CD (US 6.153.746-Shah et al, 2000) fabricada por lote representada con la línea sólida y SBE- β -CD fabricada por un proceso de flujo continuo de acuerdo con la invención, con una relación molar de 7:1 de butano sultona a β -ciclodextrina representada con la línea de puntos. La relación molar de hidróxido de sodio a β -CD es de 6:1.

La **Figura 14** muestra electroferogramas de SBE- β -CD (US 6.153.746-Shah et al, 2000) fabricada por lote representada con la línea sólida y SBE- β -CD fabricada por un proceso de flujo continuo de acuerdo con la invención, con una relación molar de 7:1 de butano sultona a β -ciclodextrina representada con la línea de puntos. La relación molar de hidróxido de sodio a β -CD es de 9:1.

La **Figura 15** muestra electroferogramas de SBE- β -CD (US 6.153.746-Shah et al, 2000) fabricada por lote representada con una línea sólida y SBE- β -CD fabricada por un proceso de flujo continuo de acuerdo con la invención, con una relación molar de 7:1 de butano sultona a β -ciclodextrina representada con la línea de puntos. La relación molar de hidróxido de sodio a β -CD es de 11:1.

La **Figura 16** muestra electroferogramas de SBE- β -CD (US 6.153.746-Shah et al, 2000) fabricada por lote representada con una línea sólida y SBE- β -CD fabricada por un proceso de flujo continuo de acuerdo con la invención, con una relación molar de 7:1 de butano sultona a β -ciclodextrina representada con la línea de puntos. La relación molar de hidróxido de sodio a β -CD es de 14:1.

La **Figura 17** muestra electroferogramas de SBE- β -CD (US 6.153.746-Shah et al, 2000) fabricada por lote representada con la línea sólida y SBE- β -CD fabricada por un proceso de flujo continuo de acuerdo con la invención, con una relación molar de 10:1 de butano sultona a β -ciclodextrina como la línea de puntos. La relación molar de hidróxido de sodio a β -CD es de 6:1.

La **Figura 18** muestra electroferogramas de SBE- β -CD (US 6.153.746-Shah et al, 2000) fabricada por lote representada con la línea sólida y SBE- β -CD fabricada por un proceso de flujo continuo de acuerdo con la invención, con una relación molar de 10:1 de butano sultona a β -ciclodextrina representada con una línea de puntos. La relación molar de hidróxido de sodio a β -CD es de 9:1.

La **Figura 19** muestra electroferogramas de SBE- β -CD (US 6.153.746-Shah et al, 2000) fabricada por lote representada con una línea sólida y SBE- β -CD fabricada por un proceso de flujo continuo de acuerdo con la invención, con una relación molar de 10:1 de butano sultona a β -ciclodextrina representada con una la línea de puntos. La relación molar de hidróxido de sodio a β -CD es de 11:1.

La **Figura 20** muestra electroferogramas de SBE- β -CD (US 6.153.746-Shah et al, 2000) fabricada por lote representada con una línea sólida y SBE- β -CD fabricada por un proceso de flujo continuo de acuerdo con la invención, con una relación molar de 10:1 de butano

sultona a β -ciclodextrina representada con la línea de puntos. La relación molar de hidróxido de sodio a β -CD es de 14:1.

La **Figura 21** muestra un reactor de flujo integrado Vapourtec y el equipo asociado que finalmente se prefiere para la fabricación integrada de la SBE- β -CD y API en un área de fabricación de producción farmacéutica secundaria para producir el producto farmacéutico.

La **Figura 22** es una representación esquemática de una cadena de proceso convencional para Inyección a base de voriconazol en el proceso por lotes de SBECD estándar y un Modelo de Productos Químico Refinados o Elaborados (producción de excipiente en blanco; producción farmacéutica secundaria en gris);

La **Figura 23** es una representación esquemática de una cadena del proceso revisado para Inyección a base de voriconazol en el proceso de flujo continuo (CF) de SBECD y el Modelo de Fabricación Integrado (producción de excipiente en blanco; producción farmacéutica secundaria en gris);

La **Figura 24** es un cromatograma de la sulfobutiléter β -ciclodextrina producida por el método descrito en el documento US 6.153.746 (Shah, 2000), y probada de acuerdo con los métodos descritos en la United States Pharmacopoeia 35/National Formulary 30 (USP35 / NF30). Las condiciones de HPLC se basan en una separación por gradiente con una columna de CD-Screen-DAP y detección con ELSD.

La **Figura 25** es un cromatograma de la sulfobutil éter β -ciclodextrina producida por el método según la invención. Las condiciones de reacción corresponden a las utilizadas para generar la Figura 20, y las condiciones de HPLC se basan en una separación por gradiente con una columna de CD-Screen-DAP y detección con ELSD.

La **Figura 26** es una tabla demostrativa que muestra un resumen de los datos que agrega los datos del Grado Medio de Sustitución y los datos de dispersión.

La **Figura 27** es una tabla que describe un intento de producir material compatible con la monografía USP35 / NF30 con el uso de condiciones de reacción más moderadas.

La **Figura 28** es un gráfico que muestra la relación de sustitución de masa molecular para la SBE- β -CD.

La **Figura 29** es un gráfico que muestra el peso molecular y el grado individual de sustitución para la SBE- β -CD.

Ejemplo

Los inventores han desarrollado un nuevo método de flujo continuo (CF) para la síntesis de sulfoalquil éter- β -ciclodextrina, por ejemplo sulfobutil éter β -ciclodextrina (SBE- β -CD). La invención incluye nuevas composiciones que comprenden sulfoalquil éter β -ciclodextrinas, y para los usos terapéuticos de tales composiciones, por ejemplo para mejorar la solubilidad y la estabilidad química de los medicamentos en solución.

Materiales

Beta Ciclodextrina (β -CD), 1,4-butano sultona (BS), Agua para preparaciones inyectables e hidróxido de sodio (NaOH).

Equipo de laboratorio

- 5 Recipiente reactor continuo de tanque agitado (CSTR), Bomba Masterflex, Plato agitador calefactor, Baño de agua, Tuberías de PTFE (2mm ID/4mm ID), Conectores Omnifit, Tuberías de diálisis (Grado Biotecnológico, Ester de Celulosa 0,5-1 kDa MWCO).

Métodos

- 10 La puesta en marcha para los experimentos de flujo continuo consistió en dos bombas Masterflex (8, 10) conectadas a un reactor continuo de tanque agitado (CSTR) de doble camisa de 10 ml (es decir, dos cámaras de 10 ml) o cámara de retención (14) utilizada como una cámara de retención / visor. Las dos bombas (8, 10) se conectaron al CSTR / cámara de retención (14) a través de una unión de tres vías (12) y con una tubería de PTFE. En la
- 15 proximidad de la unión de tres vías (12) se ajustaron en línea válvulas de retención para evitar el flujo en corriente inversa de los reactivos como un resultado de la presión de flujo diferencial en cualquiera de las líneas de alimentación. En una realización, la tubería de PTFE se puso en un baño de agua para mantener la temperatura a aproximadamente 50-60 °C. En otra realización, la tubería de PTFE se puso en un baño de agua para mantener la
- 20 temperatura a aproximadamente 60-100 °C.

- En un matraz de fondo redondo, se preparó primero una solución madre de β -CD en solución de NaOH (4) de la siguiente forma: se añadieron con agitación 15 g de β -CD ($1,32 \times 10^{-2}$ moles) a una solución acuosa compuesta por 6 g de NaOH en 30ml de agua. Esta
- 25 solución se mantuvo entre 60-70 °C con un plato agitador calefactor.

- A las velocidades de giro dadas, se utilizó la bomba (8) para entregar la solución madre de β -CD al CSTR (14) a través de una unión de tres vías (12), donde se lleva a cabo inicialmente la reacción, mientras que la bomba (10) se utilizó también para entregar la butano sultona
- 30 pura (6), a temperatura ambiente, a través de la unión (12) al CSTR (14). Sin embargo, en algunas realizaciones, la sultona pura (6) se puede calentar a 60-90 °C. El CSTR (14) contiene dos cámaras de 10 ml y se proporcionan para aumentar el tiempo de residencia para que la reacción continúe, después de haberse iniciado en la unión (12). En una realización, primero se enciende la bomba (8) para alimentar la β -CD hasta que llega a la
- 35 primera cámara del CSTR (14), después de lo cual se enciende la bomba (10) para luego alimentar la butano sultona al CSTR (14). Sin embargo, en otra realización, las bombas (8, 10) se activan al mismo tiempo con el fin de evitar el bombeo de la β -CD pura a través del sistema para producir un precursor sin reaccionar mayor que el deseable que se necesitaría en última instancia para ser eliminado mediante el procesamiento corrientes abajo. Se
- 40 generó una circulación de vórtice interna dentro de la corriente de reacción de flujo continua dentro del CSTR (14), que garantiza una mezcla rápida. Una agitación eficaz parece ser muy

importante para el éxito del proceso. La solución de reacción fue entregada a través de las bombas (8, 10) al CSTR (14) de una manera continua.

La tubería de PTFE es de aproximadamente 30 cm de longitud y no es suficiente para completar la reacción antes de la entrada al CSTR (14). Como se observan dos fases en la primera cámara del CSTR (14), es más probable que los pequeños volúmenes de los reactivos calentados sean entregados y reaccionen allí. Siempre que la velocidad de flujo no sea excesivamente alta, la segunda cámara del CSTR (14) y el recipiente de depósito contienen un líquido claro lo que sugiere que la reacción se completa a la salida de la primera cámara del CSTR (14). Altas velocidades de flujo entregarán el material sin reaccionar a la segunda cámara y, en circunstancias extremas, al recipiente de depósito. El producto crudo se recogió en una botella de muestra de 20 ml.

Los experimentos de flujo continuo se llevaron a cabo a diferentes combinaciones de velocidad de giro para las bombas (8) y (10) obteniendo de este modo una serie de relaciones molares de BS : CD, como se muestran en las Tablas 1 y 2.

Tabla 1 - Relación entre la velocidad de giro de la bomba y velocidad de flujo dando lugar a diferentes relaciones molares de butano sultona : β-ciclodextrina – velocidad de flujo de β-ciclodextrina constante

Butano sultona									β- CD
Velocidad de giro (rpm)	3	4	5	6	7	8	10	12	8
Velocidad de flujo(ml/min)	0,27	0,36	0,45	0,54	0,63	0,72	0,90	1,08	0,72
Concentración 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
Relación Molar [BS : β-CD]	8:1	11:1	14:1	17:1	19:1	23:1	28:1	33:1	—

Tabla 2 - Relación entre la velocidad de giro de la bomba y el la velocidad de flujo dando lugar a diferentes relaciones molares butano sultona : β-ciclodextrina - velocidad de flujo de butano sultona constante.

β-CD			BS
Velocidad de giro (rpm)	11	15	5
Velocidad de flujo(ml/min)	0,99	1,35	0,45 30
Concentración Mol.min x10 ⁻⁴	4,36	5,94	4,4 x 10 ⁻³
[BS: β-CD] Relación molar	10:1	7:1	—

Adicionalmente, también se llevó a cabo el efecto de cambiar la cantidad de NaOH a una velocidad de giro dada / relación molar BS: β -CD, obteniéndose así una serie de relaciones molares NaOH : CD, como se muestra en la Figura 4. Los productos de reacción crudos se dializaron y se liofilizaron para obtener la sulfobutil éter de β -CD como un sólido blanco
5 intermediario para análisis químico. El producto se analizó utilizando electroforesis capilar, espectrometría de masas y HPLC para mostrar el grado de sustitución, el HPLC se llevó a cabo para mostrar que no ha reaccionado β -CD y los niveles residuales de BS se analizaron por cromatografía de gases. El producto liofilizado se pesó para dar el rendimiento.

10 Ejemplo 1

Haciendo referencia a las Figuras 2 y 3, se muestran realizaciones del aparato 2 para la síntesis de flujo continuo de SBE- β -CD. Se prepararon dos depósitos (4), (6), el primer depósito (4) que contiene la β -ciclodextrina "activada" e hidróxido de sodio en una solución
15 acuosa, y el segundo depósito (6) que contiene 1,4-butano sultona pura. Se puso en marcha una primera bomba peristáltica (8) para alimentar a la β -ciclodextrina e hidróxido de sodio en solución acuosa a través de una unión de tres vías (12) con válvulas de retención. Se encendió una segunda bomba peristáltica (10) para alimentar a la 1, 4-butano sultona también a través de la unión (12) donde se hace reaccionar con la β -ciclodextrina. La
20 estequiometría de la reacción puede ser controlada mediante la mezcla de las dos corrientes de reacción a tasas diferenciales, y la relación de β -ciclodextrina al hidróxido de sodio se puede ajustar en el depósito (4) antes de mezclar con la 1,4-butano sultona. Por consiguiente, la cantidad de SBE- β -CD producida en el proceso es una función del tiempo de bombeo, y no de la escala del equipo. El tiempo de residencia de la reacción entre β -ciclodextrina /
25 solución de NaOH y 1,4-butano sultona se incrementó mediante el paso de la mezcla desde la salida de la unión de tres vías (12) a una cámara / visor o reactor continuo de tanque agitado (CSTR) (14), donde posteriormente se llevó a cabo la reacción. El CSTR (14) podría ser sustituido en su totalidad o en parte, con una tubería flexible de una longitud suficiente a una temperatura controlada. Esto proporcionaría un nivel adecuado de turbulencia y un
30 tiempo de residencia para completar de manera eficiente la reacción de acoplamiento.

El enfoque principal de los inventores era estudiar la complejidad de la reacción de sulfoalquilación en el modo de síntesis de flujo. Por lo tanto, era necesario dializar (18) el efluente de reacción (16), liofilizarlo (20) y luego analizarlo (22). Bajo condiciones
35 comerciales, el efluente de SBE- β -CD (16) que sale del CSTR (14) estaría conectado a los elementos de procesamiento corriente abajo, por ejemplo, diálisis continua, flujo a través de columnas de despirogenación y pre-filtros de membrana (tamaño de poro de 0,22 μ m o mayor) antes de los procesos dinámicos de adición del ingrediente farmacéutico activo descritos en la Figura 23. La SBE- β -CD producida ha sido analizada por espectrometría de
40 masas, electroforesis capilar para la comparación con la bibliografía de patentes. El otro

proceso simplemente se convierte en un problema de ingeniería, ya que implica la mezcla o la purificación de SBE- β -CD acuosa o soluciones SBE- β -CD complejada con los fármacos.

Resultados

5

Haciendo referencia a las Figuras 5-20, se muestran electroferogramas para la síntesis por lote estándar (estándar) y síntesis de flujo continuo (CF) de SBE- β -CD, como se indica para las diferentes relaciones molares de BS : β -CD resultante de velocidades bombeo diferenciales para una relación de masa β -CD : hidróxido de sodio constante, o para
10 diferentes relaciones de masa de β -CD : hidróxido de sodio para dos diferentes relaciones molares de BS: β -CD. La curva estándar (línea continua) corresponde al método de fabricación por lotes conocido de SBE- β -CD, como se describe en el documento US 6.153.746 (Shah et al, 2000). Sin embargo, el trazo punteado en cada gráfico, es para una muestra de SBE- β -CD producida por un proceso de síntesis de flujo continuo (CF) de acuerdo con la
15 invención.

En referencia a la Figura 5, se muestran los electroferogramas para SBE- β -CD producida por el método por lotes conocido comparado con el método de flujo continuo (CF) con una velocidad de giro de 1,4-butano sultona (BS) : Beta ciclodextrina (β -CD) de 3:8 y con una
20 relación molar BS:CD determinada como se muestra en la Tabla 1. Como se puede ver, hay 10 picos para el método de CF y sólo 9 picos para el método por lotes. El número de picos es indicativo del grado de sustitución de los derivados.

En referencia a la Figura 6, se muestran los electroferogramas para una muestra estándar
25 de SBE- β -CD producida por Lotes y SBE- β -CD producida por la síntesis flujo continuo a una velocidad de giro de BS/CD de 4:8 y por consiguiente una relación molar de BS:CD determinada como se muestra en la Tabla 1. Como se puede ver, hay 10 picos para el método de CF y sólo 9 picos para el método por lotes. El número de picos es indicativo del grado de sustitución de los derivados.

30

En referencia a la Figura 7, se muestran los electroferogramas para una muestra estándar de SBE- β -CD producida por Lotes y SBE- β -CD producidas por la síntesis flujo continuo a una velocidad de flujo de BS/CD de 5:8 para una relación molar de BS:CD determinada como se muestra en la Tabla 1. Los dos electroferogramas muestran coincidencia lo que indica la
35 equivalencia de la cobertura de sustitución. Ambos gráficos muestran unos 9 picos distinguibles que se corresponden con el grado de sustitución.

En referencia a la Figura 8, se muestra los electroferogramas para una muestra estándar de SBE- β -CD producida por Lotes y SBE- β -CD producida por la síntesis flujo continuo a una
40 velocidad de giro de BS/CD de 6:8 para una relación molar de BS:CD determinada como se muestra en la Tabla 1. Los dos electroferogramas muestran coincidencia lo que indica la

equivalencia de la cobertura de sustitución. Ambos gráficos muestran unos 9 picos distinguibles que se corresponden con el grado de sustitución.

En referencia a la Figura 9, se muestra los electroferogramas para una muestra estándar de SBE- β -CD producida por Lotes y SBE- β -CD producida por la síntesis flujo continuo a una velocidad de giro de BS/CD de 7:8 para una relación molar de BS:CD determinada como se muestra en la Tabla 1. El electroferograma para el flujo continuo muestra un pico intenso entre 4 y 5 minutos, este pico posiblemente está indicando la presencia de una impureza de reacción. La relación molar BS: β -CD indica un exceso de BS.

En referencia a la Figura 10, se muestra los electroferogramas para una muestra estándar de SBE- β -CD producida por Lotes y SBE- β -CD producida por la síntesis flujo continuo a una velocidad de giro de BS/CD de 8:8 para una relación molar de BS:CD determinada como se muestra en la Tabla 1. Como se puede ver, hay 10 picos para el método de CF y sólo 9 picos para el método por lotes. El número de picos es indicativo del grado de sustitución de los derivados.

En referencia a la Figura 11, se muestran los electroferogramas para una muestra estándar de SBE- β -CD producida por Lotes y SBE- β -CD producida por la síntesis flujo continuo a una velocidad de giro de BS/CD de 10:8 para una relación molar de BS:CD determinada como se muestra en la Tabla 1. El electroferograma para el flujo continuo muestra un pico intenso entre 4 y 5 minutos, de nuevo, posiblemente, este pico indica la presencia de una impureza de reacción. La relación molar BS: β -CD indica un exceso de BS.

En referencia a la Figura 12, se muestran los electroferogramas para una muestra estándar de SBE- β -CD producida por Lotes y SBE- β -CD producida por la síntesis flujo continuo a una velocidad de giro de BS/CD de 12:8 para una relación molar de BS:CD determinada como se muestra en la Tabla 1. El electroferograma para el flujo continuo también muestra un pico intenso entre 4 y 5 minutos, este pico posiblemente indica la presencia de una impureza de reacción. La relación molar BS: β -CD indica un exceso de BS.

Haciendo referencia a la Figura 13, se muestran los electroferogramas de SBE- β -CD producida por lotes con la línea sólida y la SBE- β -CD fabricada por el proceso de flujo continuo con una relación molar de butano sultona a β -ciclodextrina de 7:1 como la línea punteada. La relación molar de hidróxido de sodio a β -CD es de 6:1. Como se puede ver, la coincidencia de los dos electroferogramas indica una 'Cobertura de Sustitución' equivalente, es decir, una distribución del grado de sustitución. Sin embargo, es notable que el proceso de síntesis de flujo continuo de la invención requiere menos del 50% de hidróxido de sodio que el que se utiliza en el proceso por lotes de la técnica anterior (Stella et al, 1994), y una relación molar de 1,4-butano sultona a β -ciclodextrina de 7:1 en lugar de 10:1 utilizada por el método de la técnica anterior. Este hallazgo fue completamente inesperado, dado que las

expectativas de los inventores era a lo más una eficiencia sintética equivalente. Aunque los inventores no desean estar limitados por ninguna teoría, parecería que la protección de hidróxido de sodio de la 1,4-butano sultona hasta el punto donde la mezcla de corrientes de reacción y donde la reacción tiene lugar, permite una activación eficiente de los grupos

5 hidroxilo de la β -ciclodextrina en el punto de la reacción con una degradación mínima de 1,4-butano sultona para subproductos de bajo peso molecular. En resumen, utilizando el método de flujo continuo de la invención, la 1,4-butano sultona puede reaccionar con β -ciclodextrina de manera más eficiente y completamente para generar mayores grados de sustitución con un uso más eficiente de los materiales de partida.

10 El grado medio de sustitución (ADS) se puede determinar fácilmente mediante la siguiente fórmula tomada de US 7.635.77B2 (Antle, 2009): -

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

15 Dónde PAC se refiere al recuento de área del pico; MT se refiere al tiempo de migración; y SCA se refiere a la suma del área corregida.

Para probar esta hipótesis adicional, los inventores intentaron aumentar la proporción de

20 hidróxido de sodio a β -ciclodextrina, y los resultados se muestran en las Figuras 14-20. En el proceso por lotes de la técnica anterior, según Shah, esto no tendría ningún efecto beneficioso sobre el grado medio de sustitución o la distribución de las especies de bajo grado de sustitución, es decir, un cambio en la cobertura de sustitución, porque el hidróxido de sodio simplemente destruiría la 1,4-butano sultona antes de que pueda tener lugar la

25 reacción con los hidroxilos. En esencia, hay un límite cinético para el grado de sustitución bajo condiciones de procesamiento por lotes. Shah explota esto para maximizar el grado de sustitución y reducir la concentración residual de los reactivos.

En referencia a la Figura 14, se muestran los electroferogramas para la muestra estándar de

30 la SBE- β -CD producida por Lote y la muestra de SBE- β -CD producida por la síntesis de flujo continuo. Como se puede ver, el flujo continuo utiliza sólo 75% de hidróxido de sodio en comparación con la cantidad usada en el proceso por lotes (Stella et al, 1994), y una relación molar de 1,4-butano sultona a β -ciclodextrina de 7:1, en vez del 10:1 utilizado por el método del arte previo. El electroferograma para el flujo continuo muestra un cambio positivo de la

35 cobertura de sustitución y un cambio en el grado de sustitución modal de ~ 6 min a 8 min, y esto indica que se puede lograr un grado medio mayor de sustitución de forma más económica.

En referencia a la Figura 15, se muestran los electroferogramas para la muestra estándar de

40 la SBE- β -CD producida por Lote y la muestra de SBE- β -CD producida por la síntesis de flujo continuo. Como se puede ver, el flujo continuo utiliza la misma cantidad de hidróxido de

sodio en comparación con la cantidad usada en el proceso por lotes (Stella et al, 1994), y una relación molar de 1,4-butano sultona a β -ciclodextrina de 7:1, en vez de 10:1 utilizado por el método de la técnica anterior. El electroferograma para el flujo continuo muestra un cambio positivo de la cobertura de sustitución y además un cambio en el grado de sustitución modal de ~ 6 min a 8,5 min, y esto indica un grado medio mayor de sustitución.

En referencia a la Figura 16, se muestran los electroferogramas para la muestra estándar de la SBE- β -CD producida por Lote y la muestra de SBE- β -CD producida por la síntesis de flujo continuo. Como se puede ver, el flujo continuo utiliza 25% más de hidróxido de sodio en comparación con la cantidad usada en el proceso por lotes (Stella et al, 1994), y una relación molar de 1,4-butano sultona a β -ciclodextrina de 7:1, en vez del 10:1 utilizado por el método de la técnica anterior. El electroferograma para el flujo continuo muestra un cambio positivo de la cobertura de sustitución y además un cambio en el grado de sustitución modal de ~ 6 min a 8 min, una población muy pequeña de grados de sustitución más bajos (tiempos de migración ~ 2-7 min), y esto indica un grado mayor de sustitución.

En referencia a la Figura 17, se muestran los electroferogramas para la muestra estándar de la SBE- β -CD producida por Lote y la muestra de SBE- β -CD producida por la síntesis de flujo continuo. Como se puede ver, el flujo continuo utiliza solo el 50% de hidróxido de sodio en comparación con la cantidad usada en el proceso por lotes (Stella et al, 1994), y un aumento de la relación molar de 1,4-butano sultona a β -ciclodextrina de 7:1, a 10:1. Como puede verse, hay 10 picos para el método de CF y sólo 9 picos para el método por lotes. El número de picos es indicativo de la distribución del grado de sustitución para los derivados. Sin embargo, el electroferograma para el flujo continuo muestra un pico intenso a los 5 minutos, esto posiblemente indica la presencia de una impureza de reacción.

En referencia a la Figura 18, se muestra los electroferogramas para la muestra estándar de la SBE- β -CD producida por Lote y la muestra de SBE- β -CD producida por la síntesis de flujo continuo. El flujo continuo utiliza sólo 75% de hidróxido de sodio en comparación con la cantidad usada en el proceso por lotes (Stella et al, 1994), y un aumento de la relación molar de 1,4-butano sultona a β -ciclodextrina de 7:1 a 10:1. El electroferograma para el flujo continuo muestra un cambio positivo de la cobertura de sustitución y un cambio en el grado de sustitución modal de ~ 6 min a 8 min, esto indica un grado medio de sustitución mayor.

En referencia a la Figura 19, se muestran los electroferogramas para la muestra estándar de la SBE- β -CD producida por Lote y la muestra de SBE- β -CD producida por la síntesis de flujo continuo. El flujo continuo utiliza la misma cantidad de hidróxido de sodio en comparación con la cantidad usada en el proceso por lotes (Stella et al, 1994), y una relación molar de 1,4-butano a β -ciclodextrina de 10:1, condiciones idénticas a las utilizadas por (Stella et al, 1994). El electroferograma para el flujo continuo muestra un cambio positivo de la cobertura de sustitución y un cambio en el grado de sustitución modal de ~ 6 min a 8 min, una

población muy pequeña de grados de sustitución más bajos (rangos de tiempos de migración ~ 2-7 min), y esto indica un grado mayor de sustitución. Comparando el electroferograma para relaciones molares idénticas del material utilizado, el método de flujo resulta en las especies con mayores grados de sustitución lo que sugiere una más eficiente, y por lo tanto una producción más económica de ciclodextrina.

En referencia a la Figura 20, se muestra un electroferograma de SBE-β-CD estándar producida por lote (Shah et al, 2000) y producida por flujo continuo. El proceso continuo utilizado para producir el material mostrado en la Figura 20 utiliza 25% más de hidróxido de sodio que el proceso por lotes (Stella et al, 1994), con un aumento en la relación molar de 1,4-butano sultona a β-ciclodextrina de 7:1 a 10:1. Por lo tanto, el material producido por la síntesis de flujo es novedoso y demuestra un sesgo positivo en la Cobertura de Sustitución con una población más pequeña de bajos grados de sustitución (Intervalo de tiempo de migración de 2-7 minutos) y el grado de sustitución modal cambia de ~ 6 minutos a ~ 8 minutos. Por lo tanto se concluyó que el método de flujo continuo de la invención resulta en un aumento en la eficiencia (activación más eficiente de los grupos hidroxilo de la β-ciclodextrina mediante hidróxido de sodio; menor consumo de 1,4-butano sultona), resultando en un mayor grado de sustitución.

Se llevaron a cabo una serie de experimentos, con el fin de explorar completamente el efecto de cambiar la relación en masa de β-CD : hidróxido de sodio, mediante la alteración del contenido de hidróxido de sodio entre 0% a 200% en comparación con la cantidad usada en el proceso por lotes (Stella et al, 1994). Los resultados de esta investigación se han destacado en la Tabla 3.

Tabla 3 - Efecto del cambio de la relación molar de NaOH : β-CD mediante el cambio del contenido NaOH; 100% de hidróxido de sodio nominal es equivalente al contenido base utilizado en el documento US 5.376.645 (Stella et al, 1994).

Porcentaje de NaOH %	Relación molar NaOH: β -CD	Observación (cuando se hace reaccionar con butano sultona)
0	-	Solución inestable muy turbia con β-CD sólido blanco que precipita fuera de la solución.
20	2:1	Solución inmiscible menos turbia con dos capas formadas.
25	3:1	Solución inmiscible menos turbia con dos capas formadas.
40	5:1	Solución inmiscible menos turbia con pequeñas partículas suspendidas de butano sultona
50	6:1	Butano sultona reacciona con la solución de β -CD formando una solución homogénea de fase única
75	9:1	Butano sultona reacciona con la solución de β -CD formando una solución homogénea de fase única
100	11:1	Butano sultona reacciona con la solución de β -CD formando una solución homogénea de fase única
125	14:1	Butano sultona reacciona con la solución de β -CD formando una solución homogénea de fase única
150	17:1	Butano sultona reacciona con la solución de β -CD formando una solución homogénea de fase única, solución se vuelve más viscosa

160	18:1	Butano sultona reacciona con la solución de β -CD formando una solución homogénea de fase única, solución se vuelve más viscosa
175	20:1	Butano sultona reacciona con la solución de β -CD formando una solución homogénea de fase única, solución se vuelve más viscosa
200	22:1	Butano sultona reacciona con la solución de β -CD formando una pasta espesa viscosa

En ausencia de base (es decir, 0% de NaOH), la β -CD era insoluble y por lo tanto y no reaccionó con BS, precipitando. Para un 20-40% de NaOH, las dos fases no se mezclarían, y la β -CD no pudo reaccionar completamente con BS. Para un 150% de NaOH, el producto dializado no podría ser liofilizado, y también la membrana de diálisis se dañó por la butano sultona sin reaccionar y la condición muy básica derivada de altas concentraciones de hidróxido de sodio, causa por lo tanto debilitamiento y daño de la membrana. Para un 200% de hidróxido de sodio, se formó una pasta viscosa que impedía el bombeo de los productos de reacción. Por lo tanto, dentro de la geometría del aparato utilizado, de 50-125% comparada con la cantidad usada en el proceso por lotes (Stella et al, 1994), permitiría fabricar la SBE- β -CD utilizando la química de flujo.

Ejemplo 2

La primera aplicación de SB- β -CD en un producto farmacológico farmacéutico inyectable (es decir, voriconazol) se describe en en 2.003 en la Patente de Pfizer, US 6.632.803B1. La formulación de una forma inyectable de voriconazol se describe en la Tabla 4.

Tabla 4: Formulación de una forma inyectable de voriconazol utilizando la plataforma de SBE- β -CD

Ingrediente o Excipiente	Propósito	Concentración en mg/ml en 1 ml de producto farmacéutico inyectable
Voriconazol	Ingrediente Farmacéutico Activo	10,0
SBE- β -CD	Agente solubilizante	160,0
Agua para inyectables	Vehículo solvente	Para 1,0ml

El proceso de fabricación es el siguiente:

- Añadir la SBE- β -CD al 80% del volumen final de agua para inyección con agitación constante hasta que se disuelva;
- Agregar el voriconazol y agitar hasta que se disuelva;
- Completar la solución a su volumen final (por lo tanto a la concentración) con el resto del agua para inyectables;
- Filtrar la solución resultante a través de un filtro estéril (tamaño de poro 0,22 μ m) en un recipiente estéril en un área de fabricación GMP adecuadamente validada.
- Llenar en viales de inyección de 20 ml y tapar; y
- El producto se liofiliza, tapar, con tapón superior y etiquetar.

El objetivo de este trabajo fue tratar de desarrollar enfoques innovadores para la fabricación y aplicación de SBE- β -CD en la industria farmacéutica. Como puede verse en la Figura 23, el uso del método de la invención significa que se pueden omitir tres pasos de los que se muestran en la Figura 22. Es evidente en la inspección de la Figura 23 que mediante la combinación de los dos procesos, surgen tres ventajas comerciales:

1. Se vuelve innecesario el transporte de SBE- β -CD desde el fabricante de producto químicos refinados al cliente. Esto también incluiría almacenamiento, etc.
2. La SBECD podría fabricarse sobre una base de: en el tiempo justo, justo lo suficientemente;
3. Podrían evitarse una de las dos etapas del procedimiento, liofilización o secado por pulverización, que son costosas y que consumen mucho tiempo.

Ejemplo 3

Los inventores han obtenido un equipo químico de flujo Vapourtec como se ilustra en la Figura 21, que es más adecuado para la fabricación comercial que el reactor 'hand built' (construido a mano) utilizado hasta la fecha. Era necesario optimizar la reacción para satisfacer los criterios de especificación establecidos en la patente de Shah con respecto a β -ciclodextrina y 1,4-butano sultona residuales. Además, la corriente de efluente de SBE- β -CD se acondicionó para cumplir con los requisitos de las monografías de la farmacopea de agua para inyectables.

Ejemplo 4

Como las soluciones acuosas de β -CD son intrínsecamente pirogénicas, el proceso por lotes requiere despirogenación como parte de la purificación corriente abajo. Usando este método de fabricación CF, es posible despirogenizar el sistema en el depósito (4) antes de la reacción que es posterior a la reacción.

Resumen

Los resultados descritos en la presente memoria demostraron que la química del proceso de flujo continuo es una manera más eficiente de producir SBECD y esto se refleja en:

- (i) el grado medio de sustitución,
- (ii) la baja frecuencia de especies de SBECD de grados de sustitución bajos;
- (iii) la producción de SBECD con reducidas cantidades de materias primas;
- (iv) la producción de material, libre de impurezas significativas, lo que permite evitar la inactivación o neutralización el procesamiento intensivo corrientes abajo.

La frecuencia de especies SBECD de grado de sustitución bajo usando la reacción por lotes del arte previo es mucho mayor que con el uso de la química de flujo continuo de la invención. El método de flujo continuo de la invención permite una mayor eficiencia de la

reacción. Las nuevas especies producidas por el proceso de flujo continuo tienen un mayor grado de sustitución con una distribución más estrecha de sustitución, así como un grado medio más alto de sustitución *per se*.

5 Ejemplo 5

Proceso de fabricación basado en CSTR

El objetivo de este trabajo fue desarrollar un proceso de fabricación continuo para la fabricación de sulfobutil éter β -ciclodextrina. Se sabe que la mezcla de la β -ciclodextrina e hidróxido de sodio de una manera controlada es importante para el éxito del método de la invención. En primer lugar, es importante que tanto la solución acuosa (4), alcalinizada de β -ciclodextrina (es decir, activada) se calienta en el intervalo de temperatura de 60-90°C antes de la mezcla. En segundo lugar, como la β -ciclodextrina se añade a la solución de hidróxido de sodio, se produce un proceso de 'activación' en tres etapas:

- 1) En primer lugar, se tarda un tiempo finito para añadir la β -ciclodextrina en el recipiente de depósito que contiene hidróxido de sodio acuoso.
- 2) A continuación, la β -ciclodextrina se disuelve en la solución de hidróxido de sodio.
- 3) Finalmente, y más significativamente, un color paja de la solución inicial progresivamente se 'oscurece' lo que es considerado una señal de término de la activación de la β -ciclodextrina por el hidróxido de sodio. Con la coloración oscura presente, y los reactivos a la temperatura especificada, procede luego la mezcla.

La reacción transcurre de una manera continua, es decir, una vez que las bombas (8, 10) han empezado no se desconectan hasta el término de la reacción. En la actualidad se considera generalmente que la reacción principal tiene lugar en la primera cámara del CSTR (14). La reacción tiene lugar a una temperatura baja (de 65-100 °C) y a presión atmosférica. El proceso en el CSTR maneja las soluciones de β -ciclodextrina - hidróxido de sodio y butano sultona como un sistema inmiscible de dos fases.

Se sabe que algunos métodos de la técnica anterior crean las condiciones donde la butano sultona y las corrientes acuosas de β -ciclodextrina - hidróxido de sodio pueden llegar a ser miscibles; se considera que la miscibilidad generalmente es una condición de proceso importante del procesamiento de la química de flujo. A juzgar por los Grados Medios de Sustitución alcanzados por los métodos de la técnica anterior, el objetivo de miscibilidad parece haber sido logrado a expensas de la estabilidad de la butano sultona que ha dado lugar a Grados Medios de Sustitución muy bajos.

Sin embargo, el método de la invención implica hacer reaccionar cuidadosamente hidróxido de sodio con β -ciclodextrina para activarla antes de una reacción de flujo continuo de dos fases, y esto es importante en la creación de una reacción altamente eficiente y Grado Medio de Sustitución controlable en un paso reducido. El proceso de activación debe llevarse a cabo

a temperatura elevada (de 65-100 °C) y durante un tiempo especificado después de que la β -ciclodextrina se ha disuelto en la solución acuosa de hidróxido de sodio. El proceso de activación ha tomado generalmente 30 minutos a esta escala; el principal indicador de término es el cambio de color que puede ser medido colorimétricamente.

5

Es muy poco probable que el tiempo y temperatura dependiente de la activación puedan ser alcanzados en cualquier método por lote de la técnica anterior o método de flujo continuo. Mientras que el procedimiento de reacción emplea un CSTR, este es un sustituto para el uso de un reactor de flujo con un mezclado eficiente y de longitud adecuada para permitir que la reacción se complete dentro de la tubería del reactor. La activación de β -ciclodextrina es un parámetro importante del proceso antes de la reacción y esto debe continuar independientemente de la arquitectura del reactor.

10

Ejemplo 6

15

Metodología Analítica para Especies de SBECD de Grado de Sustitución Alto

El trabajo original descrito en esta memoria se basa en el método de electroforesis capilar para sulfobutil éter β -ciclodextrina descrito en la Farmacopea de Estados Unidos 35 / Formulario Nacional 30 (USP35/NF30). El rendimiento del análisis, el denominado electroferograma, se muestra en las Figuras 5 -20.

20

Se puede observar que, mientras que una idea cualitativa del patrón de sustitución es posible, no es fácil de integrar las áreas bajo los picos de forma fiable debido al desplazamiento de la línea base. Esto también es evidente en las Figuras 14-16 y 18-20 en que la resolución de los picos se deteriora a medida que aumenta la sustitución. Los picos parecen fusionarse después de aproximadamente 8 minutos en la corrida lo que hace difícil cuantificar el patrón de sustitución. Por otra parte, la verdadera naturaleza de la cobertura de la sustitución podría no entenderse claramente.

25

Se han propuesto métodos alternativos para el análisis de derivados de ciclodextrina utilizando cromatografía líquida de alta resolución (J. Szeman 2006). Esto ha sido recientemente actualizado y aplicado a la sulfobutil éter β -ciclodextrina (J. Szeman 2012). El método se basa en una columna de HPLC de intercambio iónico especializada, CD-Screen-DAP, donde una unión de una función dimetilamino fenilo se incluye en la elución sulfobutil éter β -ciclodextrina para mejorar la selectividad del método analítico.

35

La cromatografía líquida de alta resolución con detector evaporativo de dispersión de luz (ELSD) se utiliza para la separación de sulfobutil éter β -ciclodextrina en sus componentes sustituidos con el fin de determinar el grado medio de sustitución. La identificación de cada ciclodextrina sustituida se determina comparando los tiempos de retención del estándar, producido por el método descrito en el documento US 6.153.746 (Shah, 2000), y probado de

40

acuerdo con los métodos descritos en la USP35 / NF30, con el material producido usando el método de procesamiento descrito en el presente documento.

Las condiciones cromatográficas se resumen como sigue:

5

Reactivos

- 1. Acetonitrilo, grado HPLC
- 2. Tampón de trietilamina - ácido acético 0,5%, pH = 5,0

10

Condiciones cromatográficas

Instrumento:	Agilent series 1100 o instrumento equivalente a HPLC			
Software:	OpenLAB o Sistema similar			
Columna:	CD-Screen-DAP, 3µm, 150 x 4,0mm, CDS-DAP-1504-03			
Temperatura de Columna:	25°C ± 1°C			
Fase Móvil A (MPA):	Tampón de trietilamina - ácido acético 0,5%, pH = 5,0			
Fase Móvil B (MPB):	acetonitrilo, grado HPLC			
Velocidad de Flujo:	1,0 ml/min			
Proporción de gradiente	Tiempo (min)	0	6	15
	MPA (%)	100	50	50
	MPB (%)	0	50	50
Detección:	ELSD			
Volumen de inyección:	5µl			
Concentración:	10 mg/ml			
Tiempo de adquisición:	15 minutos con post-tiempo de 5 minutos			
Solución de lavado de aguja	Ninguno			

Condiciones de ELSD

Instrumento:	Alltech ELSD 2000 o instrumento equivalente a ELSD
Temperatura de tubería:	115°C
Flujo de Gas (nitrógeno)	3,2 L/min
Ganancia:	2
Impactor:	Off

15

Un cromatograma típico para el material estándar producido usando un método por lotes de la técnica anterior descrito en el documento US 6.153.746 (Shah, 2000) se muestra en la Figura 24. Tras un examen más profundo de la Figura 24, se puede observar que el material producido por el proceso de la técnica anterior tiene un Grado de Sustitución en el rango de sustitución de 2 a 10. El Grado Medio de Sustitución es 6,6.

20

El cromatograma para la sulfobutil éter β-ciclodextrina producida utilizando el método de la invención y correspondiente a la Figura 20 se muestra en la Figura 25. Se ve fácilmente que se genera una línea de base estable facilitando la integración y el procesamiento posterior de la señal. La Figura 25 indica que el material producido usando la invención tiene un Grado de Sustitución en un rango de sustitución de 3 a 13. El Grado Medio de Sustitución es 10,4, como se describe a continuación.

25

Además de producir sulfobutil éter β-ciclodextrina con un mayor Grado Medio de Sustitución, el método de la invención, bajo estas condiciones, no produce ninguna

sulfobutil éter β-ciclodextrina di-sustituida detectable y produce cantidades significativas de material con Grado de Sustitución de 11 a 13 no detectadas en la US 6.153.746 (Shah, 2000).

Los inventores también tienen las correspondientes trazas de HPLC que corresponden a los electroferogramas en las Figuras 12 a 20. La fuerza de la técnica da acceso a la estadística descriptiva.

El Grado Medio de Sustitución se discute en el presente documento utilizando el método estándar de cálculo. Este método se modificó para usar con rendimiento de HPLC y se explica a continuación.

El Grado Individual de Sustitución (IDS_n) se calcula utilizando la siguiente fórmula:

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

donde $\sum PA = \sum PA_L + PA_{L+1} \dots PA_H \dots\dots(2)$

- n = Número de sustitución
- PA = Área del pico
- PA_L = Área del pico correspondiente al grado de sustitución más bajo visto en el cromatograma
- PA_H = Área del pico correspondiente al grado de sustitución más alto visto en el cromatograma

Estos datos pueden ser utilizados para describir un ‘Cobertura de sustitución’ que se utiliza como la base de un elemento de especificación en USP35 / NF30, donde cada IDS_n debe caer dentro de la serie de Rangos Aceptables Probados Especificados definiendo así el ‘Cobertura de Sustitución’.

Los indicadores del Grado de Sustitución Individual se usan luego para calcular el Grado Medio de Sustitución de la siguiente manera:

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

La Tabla 1 muestra los datos para el cromatograma mostrado en la Figura 25. Esto ahora se puede procesar usando las Ecuaciones 1 a 3 como sigue:

Tabla 1: Tabla de Integración del cromatograma de sulfobutil éter β-ciclodextrina producida por el método de la invención. Las condiciones de reacción corresponden a

las utilizadas para generar las condiciones de HPLC de la Figura 20 se basan en una separación por gradiente con una columna de CD-Screen-DAP y detección ELSD.

Número de Sustitución:	Tiempo de Retención:	Área del pico
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

5 Grado de Sustitución Individual - cálculo de la muestra

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

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

$$\sum PA = 0,271 + 0,507 + 1,455 + 3,142 + 5,221 + 13,283 + 24,842 + 46,056 + 53,920 + 39,220 + 16,570$$

$$\sum PA = 204,487$$

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

$$IDS_3 = (PA_3 / \sum PA) \times 100 = (0,271 / 204,487) \times 100 = 0,132527$$

$$IDS_4 = (PA_4 / \sum PA) \times 100 = (0,507 / 204,487) \times 100 = 0,247938$$

$$IDS_5 = (PA_5 / \sum PA) \times 100 = (1,455 / 204,487) \times 100 = 0,711537$$

$$IDS_6 = (PA_6 / \sum PA) \times 100 = (3,142 / 204,487) \times 100 = 1,536528$$

$$IDS_7 = (PA_7 / \sum PA) \times 100 = (5,221 / 204,487) \times 100 = 2,553219$$

$$IDS_8 = (PA_8 / \sum PA) \times 100 = (13,283 / 204,487) \times 100 = 6,495767$$

$$IDS_9 = (PA_9 / \sum PA) \times 100 = (24,842 / 204,487) \times 100 = 12,14845$$

$$IDS_{10} = (PA_{10} / \sum PA) \times 100 = (46,056 / 204,487) \times 100 = 22,5277$$

$$IDS_{11} = (PA_{11} / \sum PA) \times 100 = (53,920 / 204,487) \times 100 = 26,36842$$

$$IDS_{12} = (PA_{12} / \sum PA) \times 100 = (39,220 / 204,487) \times 100 = 19,1797$$

$$IDS_{13} = (PA_{13} / \sum PA) \times 100 = (16,570 / 204,487) \times 100 = 8,103205$$

Grado Medio de Sustitución - cálculo de la muestra

$$ADS = \sum (IDS_n \times \text{número de sustitución}) / 100$$

n = número de sustitución

IDS_n x número de sustitución

5	IDS ₃ x 3 = 0,132527 x 3 =	0,397580
	IDS ₄ x 4 = 0,247938 x 4 =	0,991750
	IDS ₅ x 5 = 0,711537 x 5 =	3,557683
	IDS ₆ x 6 = 1,536528 x 6 =	9,219168
	IDS ₇ x 7 = 2,553219 x 7 =	17,872530
10	IDS ₈ x 8 = 6,495767 x 8 =	51,966140
	IDS ₉ x 9 = 12,14845 x 9 =	109,336046
	IDS ₁₀ x 10 = 22,5277 x 10 =	225,227032
	IDS ₁₁ x 11 = 26,36842 x 11 =	290,052668
	IDS ₁₂ x 12 = 19,1797 x 12 =	230,156440
15	IDS ₁₃ x 13 = 8,103205 x 13 =	105,341660

$$\Sigma(\text{IDS}_n \times \text{número de sustitución}) = (\text{IDS}_3 \times 3) + (\text{IDS}_4 \times 4) + (\text{IDS}_5 \times 5) + (\text{IDS}_6 \times 6) + (\text{IDS}_7 \times 7) + (\text{IDS}_8 \times 8) + (\text{IDS}_9 \times 9) + (\text{IDS}_{10} \times 10) + (\text{IDS}_{11} \times 11) + (\text{IDS}_{12} \times 12) + (\text{IDS}_{13} \times 13)$$

$$\Sigma(\text{IDS}_n \times \text{número de sustitución}) = 0,397580 + 0,991750 + 3,557683 + 9,219168 + 17,872530 + 51,966140 + 109,336046 + 225,227032 + 290,052668 + 230,156440 + 105,341660$$

$$\Sigma(\text{IDS}_n \times \text{número de sustitución}) = 1044,118697$$

$$\text{ADS} = \Sigma(\text{IDS}_n \times \text{número de sustitución}) / 100 = 1044,118697 / 100 = 10,44$$

$$\text{Grado Medio de Sustitución} = 10,4$$

El material descrito en la Figura 25, por tanto, tiene un grado medio de sustitución de 10,4, que es sustancialmente más alto que el material producido por la fabricación por lotes o totalmente por el proceso de flujo continuo.

Ejemplo 7

Manipulación del Grado Medio de Sustitución utilizando Hidróxido de Sodio

Las muestras de sulfobutil éter β-ciclodextrina que se han producido ahora se han vuelto a analizar por HPLC. Los datos han sido procesados para generar los Grados Medios de

Sustitución. La tabla mostrada en la Figura 26 muestra un resumen de los datos añadiendo datos del Grado Medio de Sustitución y los datos de dispersión.

En general, se puede observar de la Tabla en la Figura 26 que un aumento en el contenido de hidróxido de sodio aumentará el Grado Medio de Sustitución de la sulfobutil éter β -ciclodextrina. Por otra parte, las reacciones de CSTR más extremas producen material con Grado Medio de Sustitución en niveles no vistos con anterioridad utilizando reacciones por lotes o flujo continuo. El Grado Medio de Sustitución más alto surge debido a la presencia de especies altamente sustituidas con un Grado Individual de la Sustitución de más de 10.

La tabla mostrada en la Figura 27 describe un intento de producir material en conformidad con la monografía USP35 / NF30 con el uso de condiciones de reacción más moderadas. El análisis indicó que la ‘cobertura’ de IDS_n presente en la reacción en CSTR, relación molar butano sultona : β -ciclodextrina de 10:1 y la relación molar de hidróxido de sodio a β -ciclodextrina de 6:1 produjo la coincidencia más cercana. Se puede observar que, utilizando el método de HPLC, el material de la US 6.153.746 (Shah, 2000) cumple en líneas generales con la especificación. El material producido por el método de CSTR es menos compatible debido a una distribución más simétrica de IDS_n . Mientras que el material compatible se ha producido, la capacidad de controlar el proceso con respecto a la estequiometría indica que, con un mayor refinamiento del proceso, esto debería ser posible.

Ejemplo 8

Novedad de SBE- β -CD preparada usando el método de la invención

Históricamente, el número de grupos sulfobutilos colgantes en la ciclodextrina determina los parámetros de Grado Individual de Sustitución y la Cobertura de Sustitución. El promedio ponderado de la abundancia de cada especie da lugar al parámetro o indicador de Grado Medio de Sustitución. Existen tres posibilidades para la definición de la novedad de la SBE- β -CD- preparada usando el método de la invención:

a) Sustitución

Lo que es realmente importante, químicamente, es el número de anillos de ciclodextrina disponibles para formar complejos de inclusión con las drogas, porque esto es lo que hace que la ciclodextrina funcione. Mientras que la beta ciclodextrina original otorga el mayor número de anillos para una masa molecular dada, se cree que es nefrotóxica y esto hace necesaria la sustitución. Se sabe que el aumento del grado de sustitución aumenta la solubilidad acuosa de la ciclodextrina y la alta solubilidad de la ciclodextrina es un pre-requisito para lograr una alta solubilidad de la carga de fármaco. La siguiente tabla resume las relaciones de sustitución de masa molecular.

IDS	Peso Molecular Beta ciclodextrina	Pérdida de Protón	Peso Molecular después de Pérdida de Protón	Contribución de Grupo Butano sultonas	Peso Molecular para IDS	Fracción de Substitución de Masa Molecular
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

La masa molecular de la beta ciclodextrina es de 1134,98 Dalton. Para crear una beta ciclodextrina mono-sustituída, se elimina un protón, y se reemplaza con una función lineal butano sultona con una masa molecular de 136.17 Dalton. La masa molecular resultante de grado de sustitución individual (IDS), donde n = 1 es de 1.270,15 Dalton. Si se considera la masa asociada con el anillo de ciclodextrina como una fracción de la masa total, es posible calcular una Fracción de Sustitución de Masa Molecular. Esto significa que 11% de la masa está asociada con las funciones sustituyentes (o 89% se asocia con la función de anillo de ciclodextrina). La tabla muestra estos valores hasta la SBE-β-CD preparada utilizando el método de la invención, que tiene sorprendentemente especies de IDS altos = 13.

Los valores de grado individual de sustitución (IDS) y Fracción de Sustitución de Masa Molecular (SMF) mostrados en la tabla anterior se han graficado en la Figura 28, y se puede observar la relación. Los inventores creen que, hasta la fecha, la SBE-β-CD con un SMF mayor que 0,57 no se ha informado anteriormente, y como tal, la composición es nueva *per se*.

b) Peso Molecular

Este es el primer informe de una especie derivatizada con un peso molecular en exceso de 2.486,68 Dalton o dentro del rango de 2.621,85 – 2.892,19. Haciendo referencia a la Figura 29, se muestra la relación entre el grado individual de sustitución y el peso molecular. Se cree que el Peso Molecular es un alias de Grado Individual de Sustitución y así la Fracción de Sustitución de Masa Molecular (SMF) puede ser la mejor opción.

c) Cobertura de Sustitución

Al considerar la Columna 2 de la Figura 27, es posible definir un nuevo límite de área del pico de la siguiente manera:

IDS _n	USP-NF Porcentaje Límite inferior Área del Pico	USP-NF Porcentaje Límite superior Área del Pico	Rango	Shah	Nuevo Porcentaje Límite inferior Área del Pico	Nuevo Porcentaje Límite superior Área del Pico	Rango	CSTR 10:1 y +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

5 El Porcentaje de Área del Pico de USP-NF describe una serie de Rangos Aceptables Probados para una distribución superior e inferior de IDS_n en el que se encuentra una ‘Cobertura de Sustitución’. Con un cambio en IDS_n a valores más altos utilizando el procedimiento de la invención, es posible desplazar la cobertura. Como se muestra en la Figura 27, es posible 'de-sintonizar' el proceso de la invención para cumplir ampliamente con la Cobertura de la USP-

10 NF, y esto no es posible usando completamente el proceso por lote o completamente el proceso continuo descritos en el arte previo.

Resumen

Usando un método analítico nuevo, mejorado de HPLC, los inventores han validado sus

15 observaciones anteriores descritas en este documento. La técnica les ha permitido producir estadísticas descriptivas para materiales de grado de sustitución alto. La composición de sulfobutil éter β-ciclodextrina, producida por el proceso en el CSTR de acuerdo con la invención descrita en el presente documento, es novedosa en dos aspectos: (i) tiene un alto grado medio de sustitución sin precedentes y (ii) la existencia de especies altamente

20 sustituidas con IDS_n mayor que 10. El proceso en CSTR depende de la pre-activación de la materia prima β-ciclodextrina por hidróxido de sodio, donde el grado de activación determina el Grado Medio de Sustitución. El proceso permite el control del Grado Medio de Sustitución mediante la variación de la concentración de hidróxido de sodio. El proceso puede ser utilizado para producir material con un alto Grado Medio de Sustitución. Será

25 posible fabricar materiales compatibles con la especificación de USP35/NF30 para sulfobutil éter β-

ciclodextrina sobre una base de ‘justo a tiempo’, ‘justo lo suficiente’ en un pequeño paso de fabricación.

5

REFERENCIAS

- 10 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.
- J. Szeman, T. Sohajda, E. Olah, E. Varga, K. Csabai, G. Varga, L. Szente. “Characterization of Randomly Substituted Anionic Cyclodextrin Derivatives with Different Analytical Methods.” *16th International Cyclodextrin Symposium*. Tianjin, China, 2012.

Reivindicaciones Modificadas

1. Un método para preparar sulfoalquil éter- β -ciclodextrina, el método comprende poner en contacto una ciclodextrina con una base para formar una ciclodextrina activada, y por separado poner en contacto la ciclodextrina activada con una alquil sultona para formar sulfoalquil éter- β -ciclodextrina, caracterizado porque la reacción de activación se lleva a cabo por un proceso por lotes y la reacción sulfoalquilación se lleva a cabo bajo condiciones de flujo continuo.
2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la base comprende un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido de sodio, hidróxido de litio o hidróxido de potasio, preferiblemente hidróxido de sodio.
3. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que la relación molar de la base a ciclodextrina está dentro del rango de 2:1 a 22:1, ó 6:1 a 20:1, ó 6:1 a 15:1.
4. Un método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, donde el método comprende controlar el grado medio de sustitución (ADS) de la sulfoalquil éter β -ciclodextrina en la reacción de sulfoalquilación variando la concentración de la base en la reacción de activación.
5. Un método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que la alquil sultona comprende 1,4-butano sultona.
6. Un método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que la sulfoalquil éter β -ciclodextrina comprende sulfobutil éter β -ciclodextrina (SBE- β -CD).
7. Un método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que la reacción de activación se lleva a cabo a presión atmosférica.
8. Un método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que la reacción de activación se lleva a cabo en un primer recipiente de depósito a una temperatura de aproximadamente 50 a 95 °C, preferiblemente 60 a 70 °C.
9. Un método de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la alquil sultona está contenida dentro de un segundo recipiente de depósito, y el primer y segundo recipiente no están conectados directamente entre sí, de tal manera que la sultona y la base no reaccionan entre sí.
10. Un método de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la alquil sultona está contenida dentro de un segundo recipiente de depósito, y el primer y segundo recipiente no están conectados directamente entre sí, de tal manera que la sultona y la base no reaccionan entre sí.

11. Un método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que la relación molar de la sultona a ciclodextrina es de entre aproximadamente 7:1 y 33:1, preferiblemente 7:1 a 17:1.
12. Un método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde la reacción de sulfoalquilación se lleva a cabo a una temperatura de 60 a 100 °C, preferiblemente de 60 a 70 °C.
13. Un método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde la reacción de sulfoalquilación se lleva a cabo a presión atmosférica.
14. Un método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que la reacción de alquilación se lleva a cabo en un reactor continuo de tanque agitado (CSTR).
15. Un método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que el grado medio de sustitución (ADS) de la sulfoalquil éter β -ciclodextrina que se produce es mayor que 7, preferiblemente 7,3 o más, más preferiblemente 8 o más, incluso más preferiblemente 9 o más, y más preferiblemente 10 o más.
16. Uso de una concentración de hidróxido de sodio para controlar el grado medio de sustitución (ADS) de la sulfoalquil éter β -ciclodextrina producida en una reacción de sulfoalquilación entre la ciclodextrina activada y una alquil sultona.
17. Sulfoalquil éter- β -ciclodextrina obtenido u obtenible por el método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.
18. Una composición que comprende sulfobutil éter β -ciclodextrina (SBE- β -CD), en el que el grado medio de sustitución (ADS) es 7,3 o más, preferiblemente 8 o más, incluso más preferiblemente 9 o más, y más preferiblemente 10 o más.
19. Una composición de acuerdo con la reivindicación 18, en el que la sulfobutil éter β -ciclodextrina (SBE- β -CD) es producida por el método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18.
20. Una composición de acuerdo con la reivindicación 18 o la reivindicación 19, donde la composición comprende SBE- β -CD que tiene una Fracción de Sustitución de Masa Molecular (SMF) mayor que 0,57, más preferiblemente mayor que 0,58, e incluso más preferiblemente mayor que 0,59.
21. Uso de la sulfoalquil éter β -ciclodextrina de acuerdo con la reivindicación 17, o la composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 18-20, como un sistema de administración de fármacos.
22. Uso de acuerdo con la reivindicación 21, en el que el sistema de administración de fármacos es un excipiente, que exhibe poco o nada de efectos secundarios con respecto a la fisiología renal.

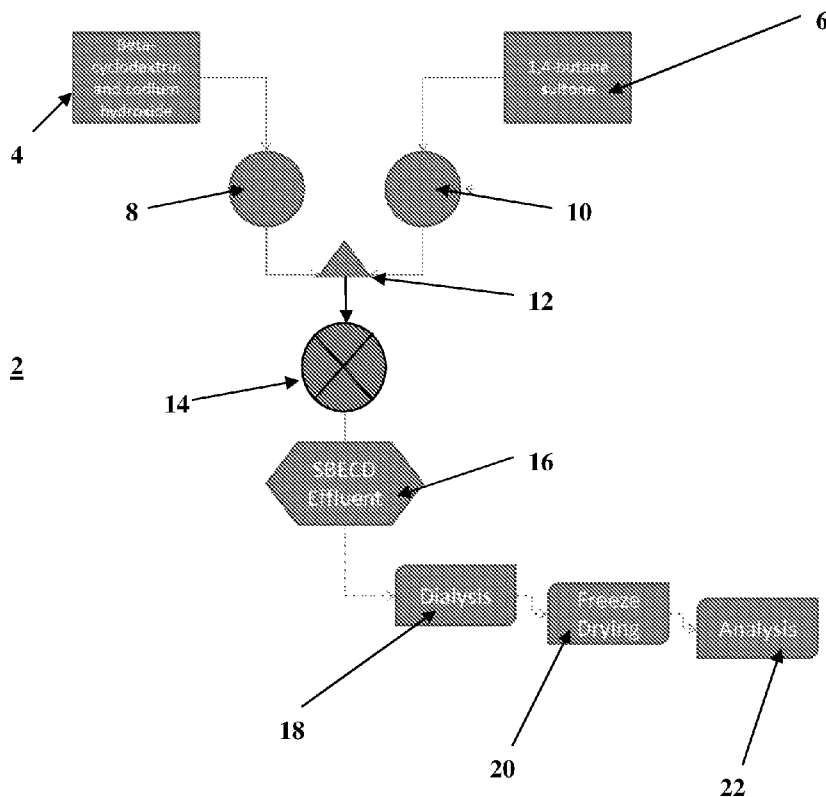
23. Uso de acuerdo con la reivindicación 21 o la reivindicación 22, en el que la sulfoalquil éter β -ciclodextrina comprende sulfobutil éter β -ciclodextrina (SBE- β -CD).
24. Un excipiente farmacéutico que comprende la sulfoalquil éter β -ciclodextrina de acuerdo con la reivindicación 17, o la composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 18-20.
25. Un excipiente de acuerdo con la reivindicación 24, en el que la sulfoalquil éter- β -ciclodextrina comprende sulfobutil éter β -ciclodextrina (SBE- β -CD).
26. Un método para preparar una composición farmacéutica, el método comprende la preparación del excipiente farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 24 o la reivindicación 25, y poner en contacto el excipiente con un ingrediente farmacéutico activo (API) para producir una composición farmacéutica.
27. Un método de acuerdo con la reivindicación 26, en el que el ingrediente farmacéutico activo comprende voriconazol, ziprasidona, aripiprazol, maropitant, amiodarona, o carfilzomib, o sus sales, solvatos, polimorfos, pseudopolimorfos o co-cristales.



- (51) International Patent Classification:
C08B 37/16 (2006.01) *A61K 47/48* (2006.01)
A61K 47/40 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/GB2014/052173
- (22) International Filing Date:
16 July 2014 (16.07.2014)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
61/847,509 17 July 2013 (17.07.2013) US
1312737.8 17 July 2013 (17.07.2013) GB
- (71) Applicants: **CURADEV PHARMA PVT LTD** [IN/IN];
Plot No 87, Sector 83, Phase II, Noida 201305 (IN). **THE
UNIVERSITY OF GREENWICH** [GB/GB]; Old Royal
Naval College, Park Row, Greenwich, London SE10 9LS
(GB).
- (72) Inventors: **SAVAGE, Tammy**; c/o The University of
Greenwich, The Faculty of Engineering and Science, Med-
way Campus, Central Avenue, Chatham Maritime, Kent
ME4 4TB (GB). **WICKS, Stephen**; c/o The University of
Greenwich, The Faculty of Engineering and Science, Med-
way Campus, Central Avenue, Chatham Maritime, Kent
ME4 4TB (GB). **MITCHELL, John**; c/o The University
of Greenwich, The Faculty of Engineering and Science,
Medway Campus, Central Avenue, Chatham Maritime,
Kent ME4 4TB (GB).
- (74) Agents: **HUTTER, Anton** et al.; Venner Shipley LLP, 200
Aldersgate, London EC1A 4HD (GB).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): 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,

[Continued on next page]

(54) Title: CYCLODEXTRIN

Figure: 2

[Continued on next page]



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, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

TM), European (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), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(84) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ,

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

(57) Abstract: The invention provides a method for preparing sulphaalkyl ether- β -cyclodextrin. The method comprises first contacting cyclodextrin with a base to form activated cyclodextrin. The method then comprises separately contacting the activated cyclodextrin with an alkyl sultone to form sulphaalkyl ether- β -cyclodextrin. The activation reaction is carried in batch and the sulphaalkylation reaction is carried out under continuous flow conditions.

CYCLODEXTRIN

The invention relates to cyclodextrins and derivatised cyclodextrins, such as sulphoalkyl ether β -cyclodextrin, and in particular to a novel method for the synthesis thereof. The invention is particularly concerned with producing sulphobutyl ether β -cyclodextrin. The invention extends to novel compositions comprising sulphoalkyl ether β -cyclodextrins, and to the uses of such compositions, for example as excipients in order to improve the solubility and chemical stability of drugs in solution.

Sulphobutyl ether β -cyclodextrin (SBE- β -CD or SBECD) is one of a class of polyanionic, hydrophilic water soluble cyclodextrin derivatives. The parent β -cyclodextrin can form an inclusion complex with certain active pharmaceutical ingredients (API) with two benefits, the apparent aqueous solubility of the API increases and, if labile functional groups are included, chemical stability is improved. However, the parent β -cyclodextrin suffers from two problems, including lower aqueous solubility and nephrotoxicity when given via injection, e.g. the intravenous route. Derivatisation of β -cyclodextrin (and its variants α and γ -cyclodextrin) has been shown to be beneficial with respect to both of these two defects. The first derivatised cyclodextrin was the hydroxypropyl derivative, which was later followed by sulphobutyl ether. These two derivatised cyclodextrins are the most commercially significant.

Figure 1 illustrates the chemical reaction for the synthesis of SBE- β -CD from the reagents β -cyclodextrin (β -CD) and 1, 4-butane sultone (BS). US 6,153,746 (Shah *et al*, 2000) describes a batch synthesis of SBE- β -CD, the process being effectively divided into three main stages, i.e. initial reagent dissolution, a sulphoalkylation reaction and final reaction quenching. The reaction is then followed by downstream processing and purification, and ultimate isolation of the solid SBE- β -CD material. However, a problem associated with using a batch synthetic method is that a high proportion of lower substituted SBE- β -CD is observed. There is therefore a need to provide an improved synthetic method for producing substituted cyclodextrins, such as SBE- β -CD.

SBE- β -CD is currently used as an effective pharmaceutical excipient, and has been given the trade name Captisol (RTM). To date, there are five US FDA-approved, SBE- β -CD-enabled drug products on the market: Nexterone (Baxter International); Geodon (Pfizer); Cerenia (Zoetis); Kyprolis (Onyx); Abilify (Bristol Myers Squibb).

In addition, as described in US 6,632,803B1 (Harding, 2003), Pfizer has developed the clinically important antifungal drug, voriconazole, formulated with SBE- β -CD, as excipient. If Shah's and Harding's patents are considered together, the overall process to produce an injectable form of voriconazole follows a 10-step scheme, as shown in
5 Figure 22. Production of the SBE- β -CD excipient is represented by the six white boxes, and production of the final injectable voriconazole (i.e. formulation of the API with the excipient) is represented by the four grey boxes. The problems with this process are that it includes many steps, one of which is the transportation of the SBE- β -CD from the fine chemical manufacturing plant to the customer who adds the active ingredient,
10 e.g. voriconazole. Furthermore, freeze drying and spray drying are expensive and time-consuming processes. There is therefore a need to provide an improved process for the production of pharmaceuticals comprising substituted cyclodextrin-based excipients.

As described in the Examples, the inventors carefully studied the batch SBE- β -CD
15 production method that is described in US 5,376,645 (Stella *et al*, 1994), and experimented with the stoichiometry of the reaction, and have devised a significantly improved continuous flow synthetic method for producing sulphoalkyl ether cyclodextrins, such as SBE- β -CD.

20 Hence, according to a first aspect of the invention, there is provided a method for preparing sulphoalkyl ether β -cyclodextrin, the method comprising contacting cyclodextrin with a base to form activated cyclodextrin, and separately contacting the activated cyclodextrin with an alkyl sultone to form sulphoalkyl ether β -cyclodextrin, characterised in that the sulphoalkylation reaction is carried out under continuous flow
25 conditions.

In a second aspect, there is provided sulphoalkyl ether β -cyclodextrin obtained or obtainable by the method according to the first aspect.

30 The inventors have found that the continuous flow nature of the sulphoalkylation reaction in the method of the first aspect results in a surprisingly superior process compared to the prior art batch process, because it exhibits a greater reaction efficiency and results in a much tighter control of substitution of the resultant sulphoalkyl ether β -cyclodextrin, which is preferably sulphobutyl ether β -cyclodextrin (i.e. SBE- β -CD).
35 Indeed, the continuous flow synthesis process of the invention substantially less than 50% of the amount of base (which is preferably sodium hydroxide) that is used in the

prior art batch process, and only a 7:1 molar ratio of the alkyl sultone (which is preferably, 1, 4-butane sultone) to cyclodextrin instead of the 10:1 used by the prior art method. This finding was completely unexpected, since the inventors' expectation was that, at best, an equivalent synthetic efficiency between the batch and continuous flow methods would be seen. Accordingly, by using the continuous flow method of the first aspect, the alkyl sultone can react with the cyclodextrin more efficiently and completely to thereby generate higher degrees of substitution with more efficient use of the starting materials. It has also been noted that lower volumes of water are necessary to achieve chemical coupling.

10

In one embodiment of the method of the invention, the sulphoalkylation reaction is carried out under continuous flow conditions, whereas the activation reaction may be carried out either continuously, batch, or fed-batch. Preferably, however, the activation reaction is carried out as a batch process while the sulphoalkylation reaction is carried out under continuous flow conditions.

15

Problems associated with prior art methods which are fully batch, or fully continuous, (i.e. with respect to both the activation stage and the sulphoalkylation reaction stage) are that they result in the production of high concentrations of by-products (e.g. dimerisation products), produce SBE- β -CD with low average degrees of substitution, as well leave unreacted alkyl sultone. Accordingly, the method of the invention, in which the activation stage is batch and the sulphoalkylation reaction stage is continuous, results in lower concentrations of by-products, SBE- β -CD with a higher average degree of substitution, and also most if not all of the alkyl sultone is reacted.

25

Preferably, the cyclodextrin is α -, β - or γ -cyclodextrin. It will be appreciated that α - and γ -cyclodextrin can be used as pharmaceutical excipients for instance in commercially available drugs such as Prostavasin, Opalamon (β -CD) and Voltaren (modified γ -CD). Most preferably, however, the cyclodextrin is β -cyclodextrin.

30

The alkyl sultone may comprise propane sultone. Thus, sulphoalkyl ether β -cyclodextrin preferably comprises sulphopropyl ether β -cyclodextrin (SPE- β -CD).

However, most preferably the alkyl sultone comprises 1, 4-butane sultone. Preferably, therefore, the sulphoalkyl ether β -cyclodextrin comprises sulphobutyl ether β -cyclodextrin (SBE- β -CD).

35

The resultant substituted sulphoalkyl ether β -cyclodextrin according to the second aspect is novel *per se* because it exhibits a higher average degree of substitution, for a lower input of alkyl sultone and base than that which is produced using the known
5 batch process. The batch method of preparing substituted sulphoalkyl ether β -cyclodextrin produces a higher concentration of lower degrees of sulphoalkyl ether β -cyclodextrin substitution than that produced using continuous flow. As shown in Figures 20 and 25, the continuous flow process of the invention however results in a lower concentration of lower substituted sulphoalkyl ether β -cyclodextrin (i.e. a degree
10 of substitution value of 1-4) and surprisingly much higher concentrations of the higher substituted sulphoalkyl ether β -cyclodextrin (i.e. individual degrees of substitution values of 4-13).

Thus, preferably the average degree of substitution (ADS) of the sulphoalkyl ether β -cyclodextrin produced by the method of the first aspect or the SBE- β -CD of the second
15 aspect is greater than 7, more preferably 7.3 or more, more preferably 8 or more, even more preferably 9 or more, and most preferably 10 or more. The skilled person will appreciate that it is possible to calculate the substitution degree (i.e. the substitution envelope) by using the following Formula:

20

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

where PAC refers to the peak area count; MT refers to the migration time; and SCA refers to the summation of corrected area. The inventors believe that this increased
25 ADS is an important feature of the invention.

Thus, in a third aspect there is provided a composition comprising sulphobutyl ether β -cyclodextrin (SBE- β -CD), wherein the average degree of substitution (ADS) is 7 or more, preferably 7.3 or more, preferably 8 or more, even more preferably 9 or more,
30 and most preferably 10 or more.

Since the batch method produces a higher proportion of lower substituted SBE- β -CD than higher substituted SBE- β -CD, the continuous flow method of the invention provides a significant advantage.

35

Preferably, the composition of the third aspect comprises SBE- β -CD having a Substitution Molecular Mass Fraction (SMF) greater than 0.57, more preferably greater than 0.58, and even more preferably greater than 0.59. Preferably, the composition of the third aspect comprises SBE- β -CD having an SMF greater than 0.60, and more
5 preferably greater than 0.61. Example 8 describes how the SMF value can be calculated with reference to Figure 28.

The base may be an alkali metal hydroxide, for example sodium hydroxide, lithium hydroxide or potassium hydroxide. It is preferred that the base comprises sodium
10 hydroxide.

The molar ratio of base (which is preferably sodium hydroxide) to cyclodextrin is preferably within the range of 2:1 to 22:1, preferably 6:1 to 20:1, more preferably 6:1 to 15:1, and even more preferably 6:1 to 14:1. The preferred molar ratio of base to
15 cyclodextrin is 6:1 to 14:1. The most preferred molar ratio of base to cyclodextrin is 6:1 to 15:1.

During their research, the inventors carefully considered the prior art batch process, and found that the base, employed to chemically activate the β -cyclodextrin hydroxyl
20 groups, has a tendency to attack the alkyl sultone reagent, thereby reducing its effective concentration, and, as a result, reduces the average degree of substitution in the final product with the generation of low degree of substitution species. Accordingly, during the method of the first aspect, it is preferred that the base is kept separate from the alkyl sultone, preferably 1, 4-butane sultone. Preferably, the base is first separately
25 reacted with the cyclodextrin in order to produce the activated cyclodextrin. This reaction is preferably conducted in a first reservoir vessel. The activation reaction may therefore be carried out as a batch or fed-batch process. Preferably, the base and cyclodextrin form an aqueous solution. The activation reaction is preferably conducted at a temperature of about 50 to 95 °C, more preferably 60 to 70°C. The activation
30 reaction is preferably conducted at atmospheric pressure.

Preferably, the alkyl sultone is contained within a second reservoir vessel. Preferably, the first and second vessels are not directly connected to each other, such that the sultone and the base do not react with each other.

The activated cyclodextrin (i.e. aqueous solution) and the alkyl sultone (i.e. pure) are preferably fed to a confluent 3-way junction where they are allowed to react to produce the substituted sulphoalkyl ether β -cyclodextrin. The activated aqueous cyclodextrin and the alkyl sultone are preferably pumped at a controlled rate to the junction.

5

The molar ratio of sultone (preferably 1, 4-butane sultone) to cyclodextrin (preferably β -cyclodextrin) is preferably between about 7:1 and 33:1. Preferably, the molar ratio of sultone to cyclodextrin is 7:1 to 17:1.

10 The sulphoalkylation reaction is preferably conducted at a temperature of 60 to 100°C, more preferably 65 to 95 °C, and even more preferably 60 to 70°C. The sulphoalkylation reaction is preferably conducted at atmospheric pressure.

15 The alkylation reaction may be carried out in a continuous stirred tank reactor (CSTR) or a flow reactor with efficient mixing and of suitable length to allow the reaction to complete within the reactor tubing. The activation of β -cyclodextrin is an important process parameter prior to reaction and this must continue irrespective of the reactor architecture.

20 In a preferred embodiment, the method of the invention comprises contacting the cyclodextrin in a batch or fed-batch reaction with the base to form activated cyclodextrin, and separately contacting the activated cyclodextrin with an alkyl sultone to form sulphoalkyl ether β -cyclodextrin, wherein the sulphoalkylation reaction is carried out under continuous flow conditions.

25

In a most preferred embodiment, therefore, the method comprises separately reacting β -cyclodextrin with sodium hydroxide in a batch or fed-batch reaction to form activated β -cyclodextrin, and then separately contacting the activated β -cyclodextrin with 1, 4-butane sultone to form SBE- β -CD under continuous flow conditions.

30

The inventors have surprisingly demonstrated that it is possible to accurately control and manipulate the average degree of substitution (ADS) of sulphoalkyl ether β -cyclodextrin produced in sulphoalkylation reaction by varying the sodium hydroxide concentration in the initial activation reaction.

35

Preferably, therefore, the method comprises controlling the average degree of substitution (ADS) of sulphoalkyl ether β -cyclodextrin in the sulphoalkylation reaction by varying the base concentration in the initial activation reaction. This is an important feature of the invention.

5

Accordingly, in another aspect, there is provided use of sodium hydroxide concentration for controlling the average degree of substitution (ADS) of sulphoalkyl ether β -cyclodextrin produced in a sulphoalkylation reaction between activated cyclodextrin and an alkyl sultone.

10

Preferably, the use comprises carrying out an initial activation reaction between cyclodextrin and the base to form activated cyclodextrin.

15

To date, no one has appreciated that the concentration of sodium hydroxide can be varied in the initial activation reaction in order to control and manipulate the average degree of substitution (ADS) of resultant sulphoalkyl ether β -cyclodextrin.

20

The unsubstituted parent β -CD is shown to induce irreversible nephrotic damage to the kidney cells when used as an excipient in injection formulations. SBE- β -CD causes reversible vacuolation of renal cells but not nephrotic damage and is therefore preferred for use in injectable formulations. Given that the inventors have clearly demonstrated that the method of the invention results in a lower concentration of low degree of substitution SBE- β -CD species it is believed that the SBE- β -CD may cause lower levels of physiological changes to renal cells. Accordingly, they believe that the SBE- β -CD of the second aspect or the composition of the third aspect can be used to reduce changes in renal cells when used as a drug delivery system.

25

Hence, in a fourth aspect there is provided the use of sulphoalkyl ether β -cyclodextrin of the second aspect, or the composition of the third aspect, as a drug delivery system.

30

Preferably, the drug delivery system is an excipient, which preferably exhibits little or no side effects with regard to renal physiology. Preferably, the sulphoalkyl ether β -cyclodextrin comprises sulphobutyl ether β -cyclodextrin (SBE- β -CD).

In a fifth aspect, therefore, there is provided a pharmaceutical excipient comprising the sulphoalkyl ether β -cyclodextrin of the second aspect, or the composition of the third aspect.

- 5 Preferably, therefore, the sulphoalkyl ether- β -cyclodextrin comprises sulphobutyl ether β -cyclodextrin (SBE- β -CD).

Advantageously, as described in examples, use of the continuous flow method of invention means that it is now possible to combine the two processes shown in Figure
10 22 (i.e. excipient production, and pharmaceutical production), to result in the 6-step process chain shown in Figure 23.

Hence, in a sixth aspect, there is provided a method of preparing a pharmaceutical composition, the method comprising preparing the pharmaceutical excipient according
15 to the fifth aspect, and contacting the excipient with an active pharmaceutical ingredient (API) to produce a pharmaceutical composition.

In contrast to the process shown in Figure 22, the production of the sulphobutyl ether cyclodextrin, acting as excipient, is now represented in Figure 23 by just three white
20 boxes (instead of six), and formulation of the API with the excipient to create the pharmaceutical product is represented by only three grey boxes (instead of four). Accordingly, the method of the invention means that three of the steps shown in Figure 22 can be omitted. Therefore, it is now unnecessary to transport the sulphobutyl ether cyclodextrin from the fine chemical manufacturer to the customer. This would also
25 include warehousing, etc. Secondly, the sulphoalkyl ether β -cyclodextrin can be manufactured on a just-in-time, just-enough basis. Thirdly, one of the two expensive and time-consuming freeze or spray drying process steps can be avoided.

Preferably, the method comprises contacting the excipient with an active
30 pharmaceutical ingredient (API) to produce a pharmaceutical composition without drying or isolating the excipient.

Preferably, the pharmaceutical excipient comprises sulphobutyl ether β -cyclodextrin.

Preferably, the active pharmaceutical ingredient comprises voriconazole, ziprasidone, aripiprazole, maropitant, amiodarone, or carfilzomib, or their salts, solvates, polymorphs, pseudopolymorphs or co-crystals.

5 In another embodiment, the method of the invention comprises separately reacting β -cyclodextrin with sodium hydroxide to form activated β -cyclodextrin, and then separately contacting the activated β -cyclodextrin with 1, 4-butane sultone to form SBE- β -CD, all under continuous flow conditions. Advantageously, the stoichiometry of the reaction can be readily controlled by varying
10 the flow rates of the activated cyclodextrin solution and/or liquid sultone.

Hence, in another aspect of the invention, there is provided a method for preparing sulphoalkyl ether β -cyclodextrin, the method comprising contacting cyclodextrin with a base to form activated cyclodextrin, and separately contacting the activated
15 cyclodextrin with an alkyl sultone to form sulphoalkyl ether β -cyclodextrin, characterised in that the process is carried out under continuous flow conditions.

All of the features described herein (including accompanying claims, abstract and drawings), and/or all of the steps of any method or process so disclosed, may be
20 combined with any of the above aspects in any combination, except combinations where at least some of such features and/or steps are mutually exclusive.

For a better understanding of the invention, and to show how embodiments of the same may be carried into effect, reference will now be made, by way of example, to the
25 accompanying drawings, in which:-

Figure 1 shows the chemical reaction for the synthesis of sulphobutyl ether β -cyclodextrin (SBE- β -CD) from β -cyclodextrin (CD) and 1, 4-butane sultone (BS);
Figure 2 is a schematic representation for an embodiment of an apparatus for carrying out continuous flow (CF) synthesis for SBE- β -CD according to the invention;
30 **Figure 3** shows the actual lab-based apparatus for carrying out a continuous flow synthesis for SBE- β -CD;
Figure 4 is a graph showing the changing amount of NaOH at 7:1 and 10:1 BS/CD mole ratio; 100% nominal sodium hydroxide is equivalent to the base content used in US 5,376,645 (Stella *et al*, 1994)
35 **Figure 5** shows electropherograms of batch manufactured SBE- β -CD (US 6,153,746- Shah *et al*, 2000) as the solid line and SBE- β -CD manufactured by a continuous flow

process according to the invention, with a 8:1 butane sultone to β -cyclodextrin molar ratio as the dotted line. The sodium hydroxide to β -CD molar ratio is 11:1.

Figure 6 shows electropherograms of batch manufactured SBE- β -CD (US 6,153,746-Shah *et al*, 2000) as the solid line and SBE- β -CD manufactured by a continuous flow process according to the invention, with a 11:1 butane sultone to β -cyclodextrin molar ratio as the dotted line. The sodium hydroxide to β -CD molar ratio is 11:1.

Figure 7 shows electropherograms of batch manufactured SBE- β -CD (US 6,153,746-Shah *et al*, 2000) as the solid line and SBE- β -CD manufactured by a continuous flow process according to the invention, with a 14:1 butane sultone to β -cyclodextrin molar ratio as the dotted line. The sodium hydroxide to β -CD molar ratio is 11:1.

Figure 8 shows electropherograms of batch manufactured SBE- β -CD (US 6,153,746-Shah *et al*, 2000) as the solid line and SBE- β -CD manufactured by a continuous flow process according to the invention, with a 17:1 butane sultone to β -cyclodextrin molar ratio as the dotted line. The sodium hydroxide to β -CD molar ratio is 11:1.

Figure 9 shows electropherograms of batch manufactured SBE- β -CD (US 6,153,746-Shah *et al*, 2000) as the solid line and SBE- β -CD manufactured by a continuous flow process according to the invention, with a 19:1 butane sultone to β -cyclodextrin molar ratio as the dotted line. The sodium hydroxide to β -CD molar ratio is 11:1.

Figure 10 shows electropherograms of batch manufactured SBE- β -CD (US 6,153,746-Shah *et al*, 2000) as the solid line and SBE- β -CD manufactured by a continuous flow process according to the invention, with a 23:1 butane sultone to β -cyclodextrin molar ratio as the dotted line. The sodium hydroxide to β -CD molar ratio is 11:1.

Figure 11 shows electropherograms of batch manufactured SBE- β -CD (US 6,153,746-Shah *et al*, 2000) as the solid line and SBE- β -CD manufactured by a continuous flow process according to the invention, with a 28:1 butane sultone to β -cyclodextrin molar ratio as the dotted line. The sodium hydroxide to β -CD molar ratio is 11:1.

Figure 12 shows electropherograms of batch manufactured SBE- β -CD (US 6,153,746-Shah *et al*, 2000) as the solid line and SBE- β -CD manufactured by a continuous flow process according to the invention, with a 33:1 butane sultone to β -cyclodextrin molar ratio as the dotted line. The sodium hydroxide to β -CD molar ratio is 11:1.

Figure 13 shows electropherograms of batch manufactured SBE- β -CD (US 6,153,746-Shah *et al*, 2000) as the solid line and SBE- β -CD manufactured by a continuous flow process according to the invention, with a 7:1 butane sultone to β -cyclodextrin molar ratio as the dotted line. The sodium hydroxide to β -CD molar ratio is 6:1.

Figure 14 shows electropherograms of batch manufactured SBE- β -CD (US 6,153,746-Shah *et al*, 2000) as the solid line and SBE- β -CD manufactured by a continuous flow

process according to the invention, with a 7:1 butane sultone to β -cyclodextrin molar ratio as the dotted line. The sodium hydroxide to β -CD molar ratio is 9:1.

Figure 15 shows electropherograms of batch manufactured SBE- β -CD (US 6,153,746-Shah *et al*, 2000) as the solid line and SBE- β -CD manufactured by a continuous flow process according to the invention, with a 7:1 butane sultone to β -cyclodextrin molar ratio as the dotted line. The sodium hydroxide to β -CD molar ratio is 11:1.

Figure 16 shows electropherograms of batch manufactured SBE- β -CD (US 6,153,746-Shah *et al*, 2000) as the solid line and SBE- β -CD manufactured by a continuous flow process according to the invention, with a 7:1 butane sultone to β -cyclodextrin molar ratio as the dotted line. The sodium hydroxide to β -CD molar ratio is 14:1.

Figure 17 shows electropherograms of batch manufactured SBE- β -CD (US 6,153,746-Shah *et al*, 2000) as the solid line and SBE- β -CD manufactured by a continuous flow process according to the invention, with a 10:1 butane sultone to β -cyclodextrin molar ratio as the dotted line. The sodium hydroxide to β -CD molar ratio is 6:1.

Figure 18 shows electropherograms of batch manufactured SBE- β -CD (US 6,153,746-Shah *et al*, 2000) as the solid line and SBE- β -CD manufactured by a continuous flow process according to the invention, with a 10:1 butane sultone to β -cyclodextrin molar ratio as the dotted line. The sodium hydroxide to β -CD molar ratio is 9:1.

Figure 19 shows electropherograms of batch manufactured SBE- β -CD (US 6,153,746-Shah *et al*, 2000) as the solid line and SBE- β -CD manufactured by a continuous flow process according to the invention, with a 10:1 butane sultone to β -cyclodextrin molar ratio as the dotted line. The sodium hydroxide to β -CD molar ratio is 11:1.

Figure 20 shows electropherograms of batch manufactured SBE- β -CD (US 6,153,746-Shah, *et al* 2000) as the solid line and SBE- β -CD manufactured by a continuous flow process according to the invention, with a 10:1 butane sultone to β -cyclodextrin molar ratio as the dotted line. The sodium hydroxide to β -CD molar ratio is 14:1.

Figure 21 shows a Vapourtec integrated flow reactor and associated equipment that will ultimately be preferred for the integrated manufacture of the SBE- β -CD and API in a secondary pharmaceutical production manufacturing area to produce the drug product.

Figure 22 is a schematic representation of a conventional process chain for voriconazole Injection Based on the standard SBECD batch process and Fine Chemical Model (excipient production in white; secondary pharmaceutical production in grey).

Figure 23 is a schematic representation of a revised process chain for voriconazole Injection Based on an SBECD continuous flow (CF) process and Integrated

Manufacture Model (excipient production in white; secondary pharmaceutical production in grey).

Figure 24 is a chromatogram of sulphobutylether β -cyclodextrin produced by the method described in US 6,153,746 (Shah, 2000), and tested according to the methods described in United States Pharmacopoeia 35/National Formulary 30 (USP35/NF30). HPLC conditions are based on a gradient separation with a CD-Screen-DAP column and ELSD detection.

Figure 25 is a chromatogram of sulphobutylether β -cyclodextrin produced by the method according to the invention. Reaction conditions correspond to those used to generate Figure 20, and HPLC conditions are based on a gradient separation with a CD-Screen-DAP column and ELSD detection.

Figure 26 is a table showing shows a summary of the data adding the Average Degree of Substitution data and dispersion data.

Figure 27 is a table describing an attempt to produce material compliant with the USP35/NF30 monograph with the use of more moderate reaction conditions.

Figure 28 is a graph showing substitution molecular mass ratio for SBE- β -CD.

Figure 29 is a graph showing the molecular weight and individual degree of substitution for SBE- β -CD.

Example

The inventors have developed a novel continuous flow (CF) method for the synthesis of sulphoalkyl ether- β -cyclodextrin, for example sulphobutyl ether β -cyclodextrin (SBE- β -CD). The invention includes novel compositions comprising sulphoalkyl ether β -cyclodextrins, and to therapeutic uses of such compositions, for example to improve the solubility and chemical stability of drugs in solution.

Materials

Beta cyclodextrin (β -CD), 1, 4-Butane Sultone (BS), Water for injections and sodium hydroxide (NaOH).

Laboratory Equipment

Continuous stirred tank reactor (CSTR) vessel, Masterflex pump, Hotplate stirrer, Water bath, PTFE tubing (2mm ID/4mm ID), Omnifit Connectors, Dialysis tubing (Biotech grade, Cellulose Ester, 0.5-1 kDa MWCO).

Methods

The set-up for the continuous flow experiments consisted of two Masterflex pumps (8, 10) connected to a double 10ml (i.e. two 10ml chambers) jacketed continuous stirred tank reactor (CSTR) or holding chamber (14) used as a holding chamber/sight glass.

5 The two pumps (8, 10) were connected to the CSTR/holding chamber (14) via a three-way connector (12) and PTFE tubing. Non-return valves were fitted in line in the vicinity of the three-way connector (12) to prevent the reagent stream reverse flow as a result of differential flow pressure in either of the feed lines. In one embodiment, the PTFE tubing was put in a water bath to maintain temperature at approximately 50-
10 60°C. In another embodiment, the PTFE tubing was put in a water bath to maintain temperature at approximately 60-100°C.

In a round bottom flask, a stock solution of β -CD in NaOH solution (4) was first prepared as follows: 15g of β -CD (1.32×10^{-2} mole) was added with stirring to an
15 aqueous solution composed of 6g of NaOH in 30ml water. This solution was maintained between 60-70°C with a hotplate stirrer.

At the given drive speeds, pump (8) was used to deliver stock β -CD solution into the CSTR (14) via a three way connector (12) where the reaction initially takes place, while
20 pump (10) was used to also deliver neat butane sultone (6), at ambient temperature, through the connector (12) into the CSTR (14). However, in some embodiments, the neat sultone (6) can be heated to 60-90 °C. The CSTR (14) contained two 10ml chambers and was provided to increase the residence time for the reaction to continue, having started in the connector (12). In one embodiment, pump (8) was first turned on
25 to feed the β -CD until it reached the first chamber of the CSTR (14), after which pump (10) was then turned on to feed the butane sultone into the CSTR (14). However, in another embodiment, pumps (8, 10) are both activated at the same time in order to avoid pumping pure β -CD through the system to produce higher than desirable unreacted precursor that would ultimately need to be removed by downstream
30 processing. An internal vortex circulation was generated within the continuous flowing reaction stream within the CSTR (14), which ensured rapid mixing. Efficient stirring appears to be very important to the success of the process. The reaction solution was delivered via pumps (8, 10) into the CSTR (14) in a continuous manner.

35 The PTFE tubing is about 30cm in length and is not sufficient for the reaction to complete prior to entry into the CSTR (14). As two phases are seen in the first chamber

of the CSTR (14), it is most likely that small volumes of the heated reagents are delivered and react there. Provided that the flow rate is not excessively high, the second chamber of the CSTR (14) and the receiving vessel both contain clear liquid suggesting that the reaction is complete upon exit from the first chamber of the CSTR (14). High flow rates will deliver unreacted material to the second chamber and, in extreme circumstances, to the receiving vessel. The crude product was harvested in a 20ml sample bottle.

Continuous flow experiments were carried out at different drive speed combinations for pump (8) and (10) thus obtaining a series of BS:CD mole ratio, as shown in Tables 1 and 2.

Table 1 – The relationship between pump drive speed and flow rate giving rise to different butane sultone- β -cyclodextrin molar ratios – constant β -cyclodextrin flow rate.

Butane sultone									β - CD
Drive speed(rpm)	3	4	5	6	7	8	10	12	8
Flow rate(ml/min)	0.27	0.36	0.45	0.54	0.63	0.72	0.90	1.08	0.72
Concentration Mol/min	$2.65e^{-3}$	$3.53e^{-3}$	$4.41e^{-3}$	$5.29e^{-3}$	$6.17e^{-3}$	$7.04e^{-3}$	$8.82e^{-3}$	$1.06e^{-2}$	$3.17e^{-3}$
Molar ratio [BS: β -CD]	8:1	11:1	14:1	17:1	19:1	23:1	28:1	33:1	—

Table 2 –The relationship between pump drive speed and flow rate giving rise to different butane sultone- β -cyclodextrin molar ratios – constant butane sultone flow rate.

β-CD			BS
Drive speed(rpm)	11	15	5
Flow rate(ml/min)	0.99	1.35	0.45
Concentration	4.36	5.94	4.4 x 10 ⁻³

Mol.min x10 ⁻⁴			
[BS: β -CD] Mole ratio	10:1	7:1	—

5

In addition, the effect of changing the amount of NaOH at a given drive speed/BS: β -CD mole ratio was also carried out, thus obtaining a series of NaOH: CD mole ratios, as shown in Figure 4. The crude reaction products were dialysed and lyophilized to obtain the sulphobutyl ether of β -CD as a white solid intermediate for chemical analysis. The product was analysed using capillary electrophoresis, mass spectrometry and HPLC to show the degree of substitution, HPLC was carried out to show unreacted β -CD and levels of BS residues were analysed by gas chromatography. The lyophilised product was weighed to give the yield.

15 Example 1

Referring to Figures 2 and 3, there are shown embodiments of the apparatus 2 for the continuous flow synthesis of SBE- β -CD. Two reservoirs (4), (6) are primed, the first reservoir (4) containing “activated” β -cyclodextrin and sodium hydroxide in an aqueous solution, and the second reservoir (6) containing pure 1,4-butane sultone. A first peristaltic pump (8) was turned on to feed the β -cyclodextrin and sodium hydroxide in aqueous solution through a three-way junction (12) with non-return valves. A second peristaltic pump (10) was turned on to feed the 1, 4-butane sultone also through the junction (12) where it reacted with the β -cyclodextrin. The stoichiometry of the reaction could be controlled by mixing the two reaction streams at differential rates, and the ratio of β -cyclodextrin to sodium hydroxide could be adjusted in the reservoir (4) prior to mixing with 1, 4-butane sultone. The amount of SBE- β -CD produced in the process is therefore a function of pumping time, and not equipment scale. The residence time of the reaction between the β -cyclodextrin/NaOH solution and 1, 4-butane sultone was increased by passing the mixture from the outlet of the three-way junction (12) to a holding chamber/sight glass or continuous stirred tank reactor (CSTR) (14) where further reaction took place. The CSTR (14) could be replaced in whole or in part with a temperature controlled coiled tubing of sufficient length. This would provide appropriate level of turbulence and residence time for the coupling reaction to complete efficiently.

The inventors' primary focus was to study the complexity of the sulphoalkylation reaction in the flow synthesis mode. It was therefore necessary to dialyse (18) the reaction effluent (16), freeze dry it (20) and then analyse it (22). Under commercial conditions, the SBE- β -CD effluent (16) leaving the CSTR (14) would be connected to the downstream processing elements, e.g. continuous dialysis, flow-through
5 depyrogenation columns and membrane pre-filters (pore size 0.22 μ m or greater) prior to dynamic active pharmaceutical ingredient addition processes described in Figure 23. The SBE- β -CD produced has been analysed by mass spectrometry, capillary electrophoresis for comparison with the patent literature. The other processing simply
10 becomes an engineering problem as it involves mixing or purification of aqueous SBE- β -CD or SBE- β -CD-drug complex solutions.

Results

Referring to Figures 5-20, there are shown electropherograms for the standard batch
15 (standard) and continuous flow (CF) synthesis of SBE- β -CD at the different BS: β -CD molar ratios resulting from differential pump speeds at a constant β -CD: sodium hydroxide mass ratio, or at different β -CD: sodium hydroxide mass ratios for two different BS: β -CD molar ratios as indicated. The standard curve (solid line) corresponds to the known batch manufacture method of SBE- β -CD, as described in US
20 6,153,746 (Shah *et al*, 2000). The dotted trace in each graph however is for an SBE- β -CD sample produced by a continuous flow (CF) synthesis process according to the invention.

Referring to Figure 5, there is shown the electropherograms for SBE- β -CD produced
25 using the known batch method compared to continuous flow (CF) with a 1, 4-Butane Sultone (BS): Beta cyclodextrin (β -CD) drive speed of 3:8 and with a given BS: CD mole ratio as shown in Table 1. As can be seen, there are 10 peaks for the CF method and only 9 peaks for the Batch method. The number of peaks is indicative of the degree of substitution for the derivatives.

30 Referring to Figure 6, there is shown the electropherograms for standard sample of Batch produced SBE- β -CD and SBE- β -CD produced by continuous flow synthesis at a 4:8 BS/CD drive speed and therefore a given BS: CD mole ratio as shown in Table 1. As can be seen, there are 10 peaks for the CF method and only 9 peaks for the Batch
35 method. The number of peaks is indicative of the degree of substitution for the derivatives.

Referring to Figure 7, there is shown the electropherograms for standard sample of Batch produced SBE- β -CD and SBE- β -CD produced by continuous flow synthesis at a 5:8 BS/CD drive speed, at a given BS: CD mole ratio as shown in Table 1. The two
5 electropherograms show coincidence which indicates equivalence of substitution envelope. Both plots show about 9 distinguishable peaks which correspond to the degree of substitution.

Referring to Figure 8, there is shown the electropherograms for standard sample of
10 Batch produced SBE- β -CD and SBE- β -CD produced by continuous flow synthesis at a 6:8 BS/CD drive speed at a given BS: CD mole ratio as shown in Table 1. The two electropherograms show coincidence which indicates equivalence of substitution envelope. Both plots show about 9 distinguishable peaks which correspond to the degree of substitution.

15 Referring to Figure 9, there is shown the electropherograms for standard sample of Batch produced SBE- β -CD and SBE- β -CD produced by continuous flow synthesis at a 7:8 BS/CD drive speed and at given BS: CD mole ratio as shown in Table 1. The electropherogram for the continuous flow shows an intense peak between 4 and 5
20 minutes, this peak possibly indicating the presence of a reaction impurity. The BS: β -CD mole ratio indicates an excess of BS.

Referring to Figure 10, there is shown the electropherograms for standard sample of Batch produced SBE- β -CD and SBE- β -CD produced by continuous flow synthesis at a
25 8:8 BS/ β -CD drive speed at given BS: CD mole ratio as shown in Table 1. As can be seen, there are 10 peaks for the CF method and only 9 peaks for the Batch method. The number of peaks is indicative of the degree of substitution for the derivatives.

Referring to Figure 11, there is shown the electropherograms for standard sample of
30 Batch produced SBE- β -CD and SBE- β -CD produced by continuous flow synthesis at a 10:8 BS/CD drive speed at given BS: CD mole ratio as shown in Table 1. The electropherogram for the continuous flow shows an intense peak between 4 and 5 minutes, again this peak possibly indicating the presence of a reaction impurity. The BS: β -CD mole ratio indicates an excess of BS.

35

Referring to Figure 12, there is shown the electropherograms for standard sample of Batch produced SBE- β -CD and SBE- β -CD produced by continuous flow synthesis at a 12:8 BS/CD drive speed at given BS: CD mole ratio as shown in Table 1. The electropherogram for the continuous flow also shows an intense peak between 4 and 5 minutes, this peak possibly indicating the presence of a reaction impurity. The BS: β -CD mole ratio indicates an excess of BS.

Referring to Figure 13, there is shown the electropherograms batch manufactured SBE- β -CD as the solid line and SBE- β -CD manufactured by the continuous flow process with a 7:1 butane sultone to β -cyclodextrin molar ratio as the dotted line. The sodium hydroxide to β -CD molar ratio is 6:1. As can be seen, coincidence of the two electropherograms indicates an equivalent 'Substitution Envelope', i.e. degree of substitution distribution. However, it is remarkable that the continuous flow synthesis process of the invention requires less than 50% of the sodium hydroxide that is used in the prior art batch process (Stella *et al*, 1994), and a 7:1 molar ratio of 1, 4-butane sultone to β -cyclodextrin instead of the 10:1 used by the prior art method. This finding was completely unexpected, given that the inventors' expectation was at best an equivalent synthetic efficiency. Although the inventors do not wish to be bound by any theory, it would appear that the shielding of sodium hydroxide from 1,4-butane sultone up to the point where the reaction streams mix and the reaction takes place allows for an efficient activation of β -cyclodextrin hydroxyl groups at the point of the reaction with minimal degradation of 1,4-butane sultone to low molecular weight by-products. In short, using the continuous flow method of the invention, 1,4-butane sultone can react with β -cyclodextrin more efficiently and completely to generate higher degrees of substitution with more efficient use of the starting materials.

The average degree of substitution (ADS) can be readily determined using the following formula taken from US7, 635,77B2 (Antle, 2009):-

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

Where PAC refers to the peak area count; MT refers to the migration time; and SCA refers to the summation of corrected area.

To test this hypothesis further, the inventors attempted to increase the ratio of sodium hydroxide to β -cyclodextrin, and the results are shown in Figures 14-20. In the prior art

batch process, according to Shah, this would have no beneficial effect on the average degree of substitution or the distribution of low degree of substitution species, i.e. a change in the substitution envelope, because the sodium hydroxide would simply destroy the 1,4-butane sultone before reaction with the hydroxyls could take place. In essence, there is a kinetic limit to the degree of substitution under batch processing conditions. Shah exploits this to maximise the degree of substitution and reduce the residual concentration of reactants.

Referring to Figure 14, there is shown the electropherograms for standard sample of Batch produced SBE- β -CD and SBE- β -CD sample produced by continuous flow synthesis. As can be seen, the continuous flow uses only 75% sodium hydroxide compared to the amount used in the batch process (Stella *et al*, 1994), and a 7:1 molar ratio of 1, 4-butane sultone to β -cyclodextrin instead of the 10:1 used by the prior art method. The electropherogram for the continuous flow shows a positive shift of the substitution envelope and change in the modal degree of substitution from ~ 6min to 8 min, and this indicates a higher average degree of substitution can be achieved more economically.

Referring to Figure 15, there is shown there is shown the electropherograms for standard sample of Batch produced SBE- β -CD and SBE- β -CD sample produced by continuous flow synthesis. As can be seen, the continuous flow uses the same amount of sodium hydroxide compared to the amount used in the batch process (Stella *et al*, 1994), and a 7:1 molar ratio of 1, 4-butane sultone to β -cyclodextrin instead of the 10:1 used by the prior art method. The electropherogram for the continuous flow shows a positive shift of the substitution envelope and a further change in the modal degree of substitution from ~ 6min to 8.5 min, and this indicates a higher average degree of substitution.

Referring to Figure 16, there is shown there is shown the electropherograms for standard sample of Batch produced SBE- β -CD and SBE- β -CD sample produced by continuous flow synthesis. As can be seen, the continuous flow uses 25% more sodium hydroxide compared to the amount used in the batch process (Stella *et al*, 1994), and a 7:1 molar ratio of 1, 4-butane sultone to β -cyclodextrin instead of the 10:1 used by the prior art method. The electropherogram for the continuous flow shows a positive shift of the substitution envelope and further change in the modal degree of substitution

from ~ 6min to 8 min, very small population of lower degrees of substitution (migration times ~2-7 min), and this indicates a higher degree of substitution.

Referring to Figure 17 there is shown the electropherograms for standard sample of
5 Batch produced SBE- β -CD and SBE- β -CD sample produced by continuous flow synthesis. As can be seen, the continuous flow uses only 50% sodium hydroxide compared to the amount used in the batch process (Stella *et al*, 1994), and an increase from 7:1 to 10:1 molar ratio of 1, 4-butane sultone to β -cyclodextrin. As can be seen, there are 10 peaks for the CF method and only 9 peaks for the batch method. The
10 number of peaks is indicative of the distribution of degree of substitution for the derivatives. However, the electropherogram for the continuous flow shows an intense peak at 5 minutes this possibly indicates the presence of a reaction impurity.

Referring to Figure 18, there is shown the electropherograms for standard sample of
15 Batch produced SBE- β -CD and SBE- β -CD sample produced by continuous flow synthesis. The continuous flow uses only 75% sodium hydroxide compared to the amount used in the batch process (Stella *et al*, 1994), and an increase from 7:1 to 10:1 molar ratio of 1, 4-butane sultone to β -cyclodextrin. The electropherogram for the continuous flow shows a positive shift of the substitution envelope and change in the
20 modal degree of substitution from ~ 6min to 8 min, this indicates a higher average degree of substitution.

Referring to Figure 19, there is shown there is shown the electropherograms for standard sample of Batch produced SBE- β -CD and SBE- β -CD sample produced by
25 continuous flow synthesis. The continuous flow uses the same amount of sodium hydroxide compared to the amount used in the batch process (Stella *et al*, 1994), and a 10:1 molar ratio of 1, 4-butane sultone to β -cyclodextrin, identical conditions used by (Stella *et al*, 1994). The electropherogram for the continuous flow shows a positive shift of the substitution envelope and a change in the modal degree of substitution from ~ 6
30 min to 8 min, a smaller population of lower degrees of substitution (migration time range 2-7 minutes) and this indicates a higher degree of substitution. Comparing the electropherogram at identical mole ratios of the material used, the flow method results in species with higher degrees of substitution suggesting a more efficient and hence a more economical production of cyclodextrin.

Referring to Figure 20, there is shown an electropherogram of batch-produced (Shah *et al*, 2000) and continuous flow-produced standard SBE- β -CD. The continuous process used to produce the material shown in Figure 20 used 25% more sodium hydroxide than the batch process (Stella *et al*, 1994), with an increase in the molar ratio of 1,4-butane sultone to β -cyclodextrin from 7:1 to 10:1. Hence, the material produced by flow synthesis is novel and demonstrates a positive skew in the Substitution Envelope with a smaller population of lower degrees of substitution (migration time range 2-7 minutes) and the modal degree of substitution changing from ~6 minutes to ~8 minutes. It is concluded therefore that the continuous flow method of the invention results in an increase in efficiency (more efficient activation of β -cyclodextrin hydroxyl groups by sodium hydroxide; less consumption of 1, 4-butane sultone) resulting in a higher degree of substitution.

A number of experiments were carried out, in order to fully explore the effect of changing the β -CD: sodium hydroxide mass ratio, by altering the sodium hydroxide content between 0% to 200% compared to the amount used in the batch process (Stella *et al*, 1994). The results of this investigation have been highlighted in Table 3.

Table 3 -The effect of changing the NaOH: β -CD mole ratio by the changing the NaOH content; 100% nominal sodium hydroxide is equivalent to the base content used in US 5,376,645 (Stella *et al*, 1994).

Percentage of NaOH %	NaOH: β -CD mole ratio	Observation(when reacted with butane sultone)
0	-	Very turbid unstable solution with solid white β -CD precipitating out of solution
20	2:1	Less turbid immiscible solution with two layers formed.
25	3:1	Less turbid immiscible solution with two layers formed.
40	5:1	Less turbid immiscible solution with tiny butane sultone particles suspended
50	6:1	Butane sultone reacts with the β -CD solution forming a single phase homogenous solution
75	9:1	Butane sultone reacts with the β -CD solution forming a single phase homogenous solution
100	11:1	Butane sultone reacts with the β -CD solution forming a single phase homogenous solution
125	14:1	Butane sultone reacts with the β -CD solution forming a single phase homogenous solution
150	17:1	Butane sultone reacts with the β -CD solution forming a single phase homogenous solution,

		solution becoming more viscous
160	18:1	Butane sultone reacts with the β -CD solution forming a single phase homogenous solution, solution becoming more viscous
175	20:1	Butane sultone reacts with the β -CD solution forming a single phase homogenous solution, solution becoming more viscous
200	22:1	Butane sultone reacts with the β -CD solution forming a thick viscous paste

In the absence of base (i.e. 0% NaOH), β -CD was insoluble and therefore did not react with BS thus precipitating out. At 20-40% NaOH, the two phases would not mix, and β -CD could not react fully with BS. At 150% NaOH, the dialysed product could not be
5 freeze-dried, and also the dialysis membrane was damaged by unreacted butane sultone and the very basic condition arising from high concentrations of sodium hydroxide, hence causing weakening and damaging the membrane. At 200% sodium hydroxide, a viscous paste was formed that prevented pumping of the reaction products. Hence, within the geometry of the apparatus used, 50-125% compared to the
10 amount used in the batch process (Stella *et al*, 1994), would allow SBE- β -CD to be manufactured using flow chemistry.

Example 2

The first application of SB- β -CD in an injectable pharmaceutical drug product (i.e.
15 voriconazole) is described in the 2003 Pfizer patent, US 6,632,803B1. The formulation of an injectable form of voriconazole is described in Table 4.

Table 4: Formulation of an injectable form of voriconazole using the SBE- β -CD platform

Ingredient or Excipient	Purpose	Concentration in mg/ml in 1ml of injectable drug product
Voriconazole	Active Pharmaceutical Ingredient	10.0
SBE- β -CD	Solubilising Agent	160.0
Water for Injections	Solvent vehicle	To 1.0ml

20

The manufacturing process is as follows:

1. Add SBE- β -CD to 80% of the final volume of Water for Injections with constant stirring until dissolved;
2. Add the voriconazole and stir until dissolved;
3. Make up the solution to its final volume (hence concentration) with the remaining Water for Injections;
4. Filter the resulting solution through a sterilizing filter (0.22 μ m pore size) into a sterile container in a suitably validated GMP manufacturing area;
5. Fill into 20ml injection vials and stopper; and
6. Freeze-dry the product, stopper, over-cap and label.

10

The goal of this work was to try and develop innovative approaches to the manufacture and application of SBE- β -CD in the pharmaceutical industry. As can be seen from Figure 23, use of the method of the invention means that three steps shown in Figure 22 can be omitted. It is evident on inspection of Figure 23 that by combining the two processes, three commercial advantages arise:

15

1. It becomes unnecessary to transport SBE- β -CD from the fine chemical manufacturer to the customer. This would also include warehousing, etc.
2. SBECD could be manufactured on a just-in-time, just-enough basis.
3. One of the two expensive and time-consuming freeze-drying or spray drying process steps could be avoided.

20

Example 3

The inventors have obtained Vapourtec flow chemistry equipment as illustrated in Figure 21, which is more suited to commercial manufacture than the 'hand built' reactors used to date. It was necessary to optimise the reaction to meet the specification criteria set out in Shah's patent with respect to residual β -cyclodextrin and 1, 4-butane sultone. In addition, the SBE- β -CD effluent stream was conditioned to meet the requirements of pharmacopoeial Water for Injections monographs.

25

Example 4

As aqueous solutions of β -CD are intrinsically pyrogenic, the batch process requires depyrogenation as part of the downstream purification. Using this CF manufacturing method, it is possible to depyrogenate the system in reservoir (4) prior to reaction than post reaction.

30
35

Summary

The results described herein demonstrated that the continuous flow process chemistry is a more efficient way of producing SBECD and this is reflected in:-

- (i) the average degree of substitution,
 - 5 (ii) the low frequency of low degrees of substituted SBECD species;
 - (iii) production of SBECD with reduced quantities of starting materials;
 - (iv) the production of material, free from significant impurities, allowing avoidance of quenching and intensive downstream processing.
- 10 The frequency of low degree of substituted SBECD species using the prior art batch reaction is much higher than with using the continuous flow chemistry of the invention. The continuous flow method of the invention enables a greater reaction efficiency. The novel species produced by the continuous flow process have a higher degree of substitution with a tighter distribution of substitution, as well as a higher
- 15 average degree of substitution per se.

Example 5

The CSTR-based Manufacturing Process

20 The aim of this work was to develop a continuous manufacturing process for the manufacture of sulphobutylether β -cyclodextrin. It is known that mixing the β -cyclodextrin and sodium hydroxide in a controlled way is important to the success of the method of the invention. Firstly, it is important that both the aqueous, basified (i.e. activated) β -cyclodextrin solution (4) is heated within the range of 60-90°C prior to

25 mixing. Secondly, as β -cyclodextrin is added to the sodium hydroxide solution, a three stage 'activation' process occurs:-

- 1) Firstly, it takes a finite time to add the β -cyclodextrin into the reservoir vessel containing aqueous sodium hydroxide.
- 2) Next, the β -cyclodextrin dissolves in the sodium hydroxide solution.
- 30 3) Finally, and more significantly, an initial solution straw colouration progressively 'deepens' which is considered to be a sign of completion of the activation of the β -cyclodextrin by sodium hydroxide. With the deep colouration present, and the reagents at the specified temperature, mixing then proceeds.

The reaction proceeds in a continuous manner, i.e. once the pumps (8, 10) have started they are not switched off until completion of the reaction. It is now generally considered that the main reaction takes place in the first CSTR chamber (14). The reaction takes place at a low temperature (65-100°C) and atmospheric pressure. The CSTR-process handles the β -cyclodextrin-sodium hydroxide solutions and butane sultone as an immiscible, two phase system.

It is known that some prior art methods create the conditions where butane sultone and the aqueous β -cyclodextrin-sodium hydroxide streams may become miscible; miscibility is generally considered to be an important process condition of flow chemistry processing. Judging by the Average Degrees of Substitution achieved by prior art methods, the goal of miscibility appears to have been achieved at the expense of butane sultone stability which has led to very low Average Degrees of Substitution.

The method of the invention however involves carefully reacting sodium hydroxide with β -cyclodextrin to activate it in advance of a two-phase continuous flow reaction, and this is important in creating a highly efficient reaction and a controllable Average Degree of Substitution in a small footprint. The activation process must be conducted at elevated temperature (65-100°C) and for a specified time after the β -cyclodextrin has dissolved in the aqueous sodium hydroxide solution. The activation process has typically taken 30 minutes at this scale; the major indicator of completion is the colour change which could be measured colourimetrically.

It is highly unlikely that this time and temperature dependent activation could be achieved in any prior art batch or continuous flow methods. Whilst the reaction procedure employs a CSTR, it is a surrogate for the use of a flow reactor with efficient mixing and of suitable length to allow the reaction to complete within the reactor tubing. The activation of β -cyclodextrin is an important process parameter prior to reaction and this must continue irrespective of the reactor architecture.

Example 6

Analytical Methodology for High Degree of Substitution SBECD Species

The original work described herein was based on the capillary electrophoresis method for sulphobutylether β -cyclodextrin described in the United States Pharmacopoeia 35/National Formulary 30 (USP35/NF30). The output of the analysis, the so-called electropherogram, is shown in Figures 5 -20.

It can be seen that, whilst a qualitative idea of the substitution pattern is possible, it is not easy to integrate the areas under the peaks reliably due to the shifting baseline. It is also evident from Figure 14-16 and 18-20 that peak resolution deteriorates with increasing substitution. Peaks appear to merge after approximately 8 minutes into the run which makes it difficult to quantify the pattern of substitution. Furthermore, the true nature of the substitution envelope could not be clearly understood.

Alternative methods have been proposed for the analysis of cyclodextrin derivatives using high performance liquid chromatography (J. Szeman 2006). This has been recently updated and applied to sulphobutylether β -cyclodextrin (J. Szeman 2012). The method is based on a specialised ion-exchange HPLC column, CD-Screen-DAP, where a bonded dimethylamino phenyl function includes in the eluting sulphobutylether β -cyclodextrin to improve the selectivity of the analytical method. High performance liquid chromatography with evaporative light scattering detection (ELSD) is used for the separation of sulphobutylether β -cyclodextrin into its substituted constituents in order to determine the average degree of substitution. Identification of each substituted cyclodextrin is determined by comparing the retention times of the standard, produced by the method described in US 6,153,746 (Shah, 2000), and tested according to the methods described in USP35/NF30 with that of a material produced using the processing method described herein.

The chromatographic conditions are summarised as follows:

Reagents

1. Acetonitrile, HPLC grade
2. 0.5% triethylamine-acetic acid buffer, pH=5.0

Chromatographic Conditions

Instrument:	Agilent 1100 series or equivalent HPLC instrument
Software:	OpenLAB or similar system
Column:	CD-Screen-DAP, 3 μ m, 150 x 4.0mm, CDS-DAP-1504-03
Column temperature:	25°C $\pm$ 1°C
Mobile phase A (MPA):	0.5% triethylamine-acetic acid buffer, pH=5
Mobile phase B (MPB):	acetonitrile, HPLC grade

Flow rate:	1.0 ml/min			
Gradient Ratio	Time (min)	0	6	15
	MPA (%)	100	50	50
	MPB (%)	0	50	50
Detection:	ELSD			
Injection volume:	5µl			
Concentration:	10 mg/ml			
Acquisition time:	15 minutes with post-time of 5 minutes			
Needle wash:	none			

ELSD Conditions

Instrument:	Alltech ELSD 2000 or equivalent ELSD instrument
Tube temperature:	115°C
Gas flow (nitrogen):	3.2 L/min
Gain:	2
Impactor:	Off

A typical chromatogram for the standard material produced using a prior art batch method described in US 6,153,746 (Shah, 2000) is shown in Figure 24. Upon further examination of Figure 24, it can be seen that material produced by the prior art process has a range of substitution from Degree of Substitution 2 to 10. The Average Degree of Substitution is 6.6.

The chromatogram for the sulphobutylether β -cyclodextrin produced using the method of the invention and corresponding to Figure 20 is shown in Figure 25. It is readily seen that a stable baseline is generated facilitating integration and subsequent processing of the signal. Figure 25 indicates that material produced using the invention has a range of substitution from Degree of Substitution 3 to 13. The Average Degree of Substitution is 10.4, as described below.

In addition to producing sulphobutylether β -cyclodextrin with a higher Average Degree of Substitution, the method of the invention, under these conditions, does not produce any detectable di-substituted sulphobutylether β -cyclodextrin and produces significant quantities of Degree of Substitution 11-13 not detected in the US 6,153,746 (Shah, 2000) material.

The inventors also have the corresponding HPLC traces corresponding to the electropherograms in Figures 12 to 20. The power of the technique gives access to descriptive statistics.

5

The Average Degree of Substitution is discussed herein using the standard method of calculation. This method was modified for use with HPLC outputs and is explained below.

10 The Individual Degree of Substitution (IDS_n) is calculated using the following formula:

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

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

15

n = Substitution Number

PA = Peak area

PA_L = Peak area corresponding to lowest degree of substitution seen on the chromatogram

20 PA_H = Peak area corresponding to highest degree of substitution seen on the chromatogram

These data can be used to describe an 'Envelope of Substitution' which is used as the basis of a specification element in USP35/NF30, where each IDS_n should fall within
25 the series of specified Proven Acceptable Ranges thus defining the 'Substitution Envelope'.

The Individual Degree of Substitution metrics are then used to calculate the Average Degree of Substitution as follows:

30

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

Table 1 shows data for the chromatogram shown in Figure 25. This can now be processed using Equations 1-3 as follows:

35

Table 1: Integration table of the chromatogram of sulphobutylether β -cyclodextrin produced by the method of the invention. Reaction conditions correspond to those used to generate Figure 20 HPLC conditions are based on a gradient separation with a CD-Screen-DAP column and ELSD detection

5

Substitution Number:	Retention Time:	Peak Area:
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

Individual Degree of Substitution – specimen calculation

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

10

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

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

15

$$\sum PA = 204.487$$

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

20

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

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

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

- 30 -

	$IDS_6 = (PA_6/\sum PA) \times 100 = (3.142/204.487) \times 100 =$	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
5	$IDS_{10} = (PA_{10}/\sum PA) \times 100 = (46.056/204.487) \times 100 =$	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

10 Average Degree of Substitution – specimen calculation

$$ADS = \sum (IDS_n \times \text{substitution number}) / 100$$

n = substitution number

15 $IDS_n \times \text{substitution number}$

	$IDS_3 \times 3 = 0.132527 \times 3 =$	0.397580
	$IDS_4 \times 4 = 0.247938 \times 4 =$	0.991750
	$IDS_5 \times 5 = 0.711537 \times 5 =$	3.557683
20	$IDS_6 \times 6 = 1.536528 \times 6 =$	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
25	$IDS_{11} \times 11 = 26.36842 \times 11 =$	290.052668
	$IDS_{12} \times 12 = 19.1797 \times 12 =$	230.156440
	$IDS_{13} \times 13 = 8.103205 \times 13 =$	105.341660

30 $\sum (IDS_n \times \text{substitution number}) = (IDS_3 \times 3) + (IDS_4 \times 4) + (IDS_5 \times 5) + (IDS_6 \times 6) + (IDS_7 \times 7) + (IDS_8 \times 8) + (IDS_9 \times 9) + (IDS_{10} \times 10) + (IDS_{11} \times 11) + (IDS_{12} \times 12) + (IDS_{13} \times 13)$

35 $\sum (IDS_n \times \text{substitution number}) = 0.397580 + 0.991750 + 3.557683 + 9.219168 + 17.872530 + 51.966140 + 109.336046 + 225.227032 + 290.052668 + 230.156440 + 105.341660$

- 31 -

$$\Sigma(\text{IDS}_n \times \text{substitution number}) = 1044.118697$$

$$\text{ADS} = \Sigma(\text{IDS}_n \times \text{substitution number}) / 100 = 1044.118697 / 100 = 10.44$$

5

$$\text{Average Degree of Substitution} = 10.4$$

The material described in Figure 25 therefore has an average degree of substitution of 10.4, which is substantially higher than material produced by batch manufacture or fully continuous flow process.

10

Example 7

The Manipulation of Average Degree of Substitution Using Sodium Hydroxide

The samples of sulphobutylether β -cyclodextrin that have been produced have now been reanalysed by HPLC. The data has been processed to generate the Average Degrees of Substitution. The table shown in Figure 26 shows a summary of the data adding the Average Degree of Substitution data and dispersion data.

15

In general, it can be seen from the Table in Figure 26 that an increase in the content of sodium hydroxide will increase the Average Degree of Substitution of sulphobutylether β -cyclodextrin. Furthermore, the more extreme CSTR reactions produce material with Average Degree of Substitution at levels not previously seen using batch or continuous flow reactions. The higher Average Degree of Substitution arises due to the presence of highly substituted species with an Individual Degree of Substitution in excess of 10.

20

25

The table shown in Figure 27 describes an attempt to produce material compliant with the USP35/NF30 monograph with the use of more moderate reaction conditions. Analysis indicated that the IDS_n 'envelope' present in the CSTR 10:1 butane sultone: β -cyclodextrin molar ratio and a 6:1 Sodium hydroxide to β -cyclodextrin molar ratio reaction produced the nearest match. It can be seen that, using the HPLC method, the US 6,153,746 (Shah, 2000) material broadly complies with the specification. The material produced by the CSTR method is less compliant due to a more symmetrical distribution of IDS_n . Whilst compliant material has yet to be produced, the ability to control the process with respect to stoichiometry indicates that, with further process refinement, this should be possible.

30

35

Example 8Novelty of SBE- β -CD prepared using the method of the invention

Historically, the number of pendant sulphobutyl groups on the cyclodextrin determines the Individual Degree of Substitution metric and the Substitution Envelope. The weighted average of the abundance of each species gives rise to the Average Degree of Substitution metric. There are three possibilities for defining the novelty of the SBE- β -CD prepared using the method of the invention:

10 **a) Substitution**

What is really important, chemically, is the number of cyclodextrin rings available to form inclusion complexes with drugs, because this is what makes the cyclodextrin work. Whilst the parent beta cyclodextrin gives the greatest number of rings for a given molecular mass, it is believed to be nephrotoxic and this makes substitution necessary. It is known that increasing the degree of substitution increases the aqueous solubility of the cyclodextrin and high solubility of the cyclodextrin is a pre-requisite to achieving a high payload drug solubility. The following table summarises substitution molecular mass ratios:

IDS	Beta cyclodextrin Molecular Weight	Proton Loss	Molecular Weight After Proton Loss	Butane sultons Group Contribution	Molecular Weight for IDS	Substitution Molecular Mass Fraction
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

The molecular mass of beta cyclodextrin is 1134.98 Dalton. To create a mono-substituted beta cyclodextrin, a proton is removed, and replaced with a linear butane sultone function with a molecular mass of 136.17 Dalton. The resulting molecular mass of individual degree of substitution (IDS), where $n=1$ is 1270.15 Dalton. If one considers
 5 the mass associated with the cyclodextrin ring as a fraction of the total mass, it is possible to calculate a Substitution Molecular Mass Fraction. This means that 11% of the mass is associated with the substituent functions (or 89% is associated with the cyclodextrin ring function). The table shows these values up to the SBE- β -CD prepared using the method of the invention, having a surprisingly high IDS = 13 species.

10

The values of individual degree of substitution (IDS) and Substitution Molecular Mass Fraction (SMF) shown in the above table have been plotted out on Figure 28, and the relationship can be seen. The inventors believe that, to date, SBE- β -CD with an SMF greater than 0.57 has not been previously reported, and as such the composition is
 15 novel *per se*.

b) Molecular Weight

This is the first report of a derivatised species with a molecular weight in excess of 2486.68 Dalton or within the range 2621.85 - 2892.19. Referring to Figure 29, there is
 20 shown the relationship between individual degree of substitution and molecular weight. Molecular weight is believed to be an alias for Individual Degree of Substitution and so the Substitution Molecular Mass Fraction (SMF) may be the better choice.

c) Substitution Envelope

25 When considering Column 2 of Figure 27, it is possible to define a novel peak area limit as follows:

IDS _n	USP-NF Peak Area Percentage Lower Limit	USP-NF Peak Area Percentage Upper Limit	Range	Shah	Novel Peak Area Percentage Lower Limit	Novel Peak Area Percentage Upper Limit	Range	CSTR 10:1 and +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

- 34 -

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

The USP-NF Peak Area Percentage describes a series of Proven Acceptable Ranges for an upper and lower distribution of IDS_n in which a 'Substitution Envelope' resides.

With a shift in IDS_n to higher values using the process of the invention, it is possible to shift the envelope. As shown in Figure 27, it is possible to 'de-tune' the process of the invention to broadly comply with the USP-NF Envelope, and this is not possible using the fully batch or fully continuous processes described in the prior art.

Summary

Using a novel, improved HPLC analytical method, the inventors have validated their earlier observations described herein. The technique has allowed them to produce descriptive statistics for high degree of substitution material. The sulphobutylether β -cyclodextrin composition, produced by the CSTR process according to the invention described herein, is novel in two respects: (i) it has an unprecedented high average degree of substitution; and (ii) the existence of highly substituted species with IDS_n higher than 10. The CSTR process depends upon pre-activation of the β -cyclodextrin feedstock by sodium hydroxide where the extent of activation determines the Average Degree of Substitution. The process allows control of Average Degree of Substitution by varying the sodium hydroxide concentration. The process can be used to produce material with a high Average Degree of Substitution. It will be possible to manufacture material compliant with the USP35/NF30 specification for sulphobutylether β -cyclodextrin. The process enables the production of sulphobutylether β -cyclodextrin on a 'just in time', 'just enough' basis in a small manufacturing footprint.

REFERENCES

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.

J. Szeman, T. Sohajda, E. Olah, E. Varga, K. Csabai, G. Varga, L. Szenté.

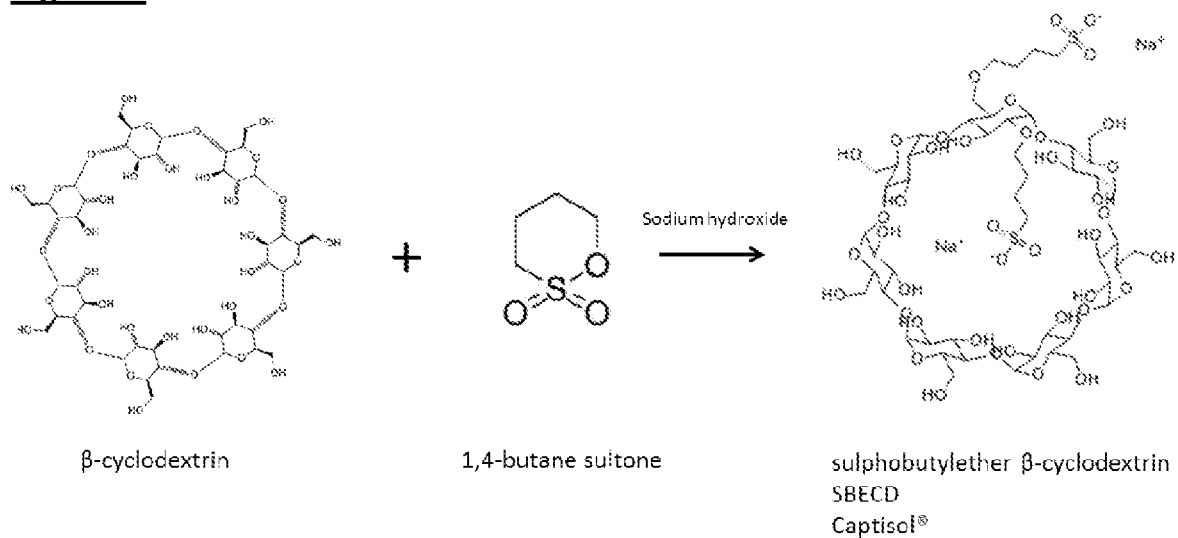
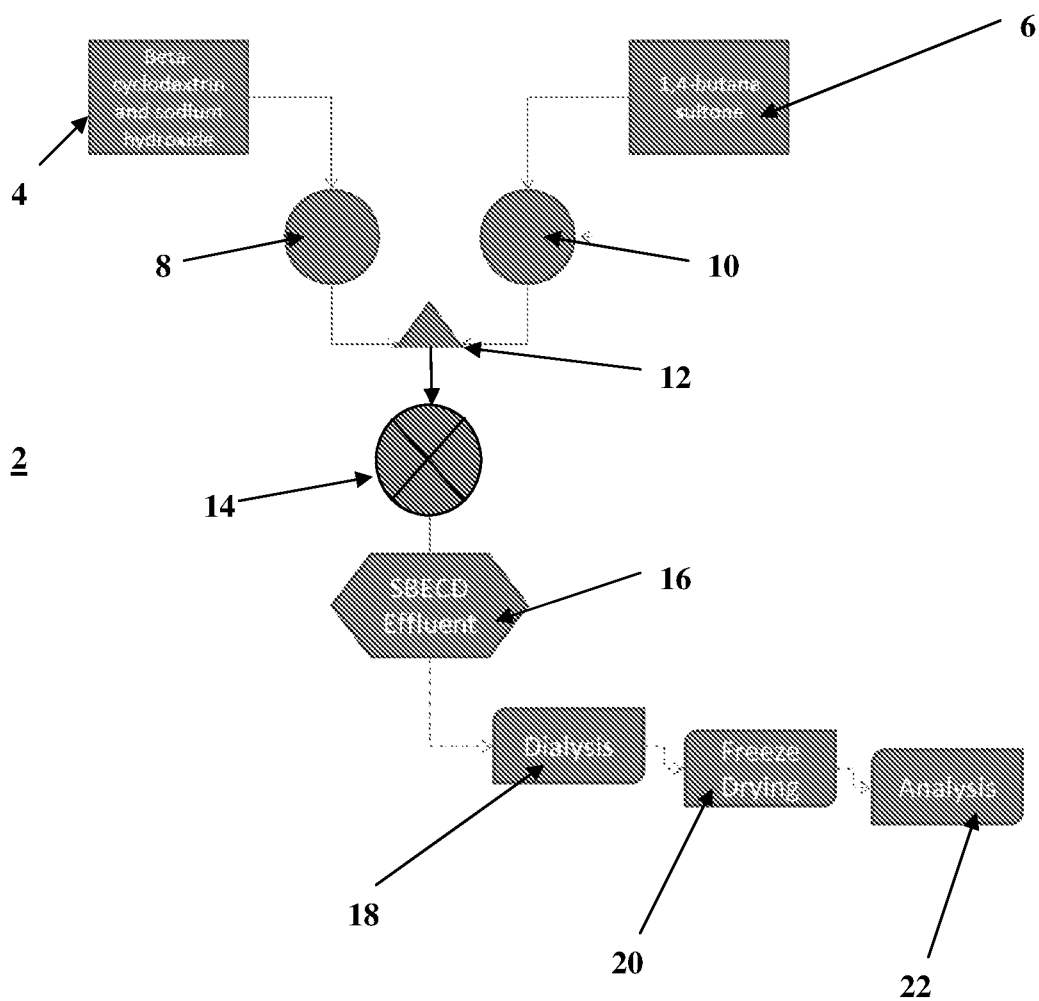
“Characterization of Randomly Substituted Anionic Cyclodextrin Derivatives with Different Analytical Methods.” *16th International Cyclodextrin Symposium*. Tianjin, China, 2012.

Claims

1. A method for preparing sulphoalkyl ether- β -cyclodextrin, the method comprising contacting cyclodextrin with a base to form activated cyclodextrin, and separately contacting the activated cyclodextrin with an alkyl sultone to form
5 sulphoalkyl ether- β -cyclodextrin, characterised in that the sulphoalkylation reaction is carried out under continuous flow conditions.
2. A method according to claim 1, wherein the activation reaction is carried out as a batch process.
10
3. A method according to either claim 1 or claim 2, wherein the base comprises an alkali metal hydroxide, such as sodium hydroxide, lithium hydroxide or potassium hydroxide, preferably sodium hydroxide.
- 15 4. A method according to any preceding claim, wherein the molar ratio of base to cyclodextrin is within the range of 2:1 to 22:1, or 6:1 to 20:1, or 6:1 to 15:1.
5. A method according to any preceding claim, wherein the method comprises controlling the average degree of substitution (ADS) of sulphoalkyl ether β -cyclodextrin
20 in the sulphoalkylation reaction by varying the base concentration in the activation reaction.
6. A method according to any preceding claim, wherein the cyclodextrin is α -, β - or γ -cyclodextrin.
25
7. A method according to any preceding claim, wherein cyclodextrin is β -cyclodextrin.
8. A method according to any preceding claim, wherein the alkyl sultone
30 comprises 1, 4-butane sultone.
9. A method according to any preceding claim, wherein the sulphoalkyl ether- β -cyclodextrin comprises sulphobutyl ether β -cyclodextrin (SBE- β -CD).
- 35 10. A method according to any preceding claim, wherein the activation reaction is conducted at atmospheric pressure.

11. A method according to any preceding claim, wherein the activation reaction is carried out in a first reservoir vessel at a temperature of about 50 to 95 °C, preferably 60 to 70°C.
- 5 12. A method according to claim 11, wherein the alkyl sultone is contained within a second reservoir vessel, and the first and second vessels are not directly connected to each other, such that the sultone and the base do not react with each other.
- 10 13. A method according to claim 12, wherein the activated cyclodextrin and the alkyl sultone are fed to a confluent 3-way junction where they are allowed to react to produce the substituted sulphoalkyl ether β -cyclodextrin.
14. A method according to any preceding claim, wherein the molar ratio of sultone to cyclodextrin is between about 7:1 and 33:1, preferably 7:1 to 17:1.
- 15 15. A method according to any preceding claim, wherein the sulphoalkylation reaction is conducted at a temperature of 60 to 100 °C, preferably 60 to 70°C.
- 20 16. A method according to any preceding claim, wherein the sulphoalkylation reaction is conducted at atmospheric pressure.
17. A method according to any preceding claim, wherein the alkylation reaction is carried out in a continuous stirred tank reactor (CSTR).
- 25 18. A method according to any preceding claim, wherein the average degree of substitution (ADS) of the sulphoalkyl ether β -cyclodextrin that is produced is greater than 7, preferably 7.3 or more, more preferably 8 or more, even more preferably 9 or more, and most preferably 10 or more.
- 30 19. Use of sodium hydroxide concentration for controlling the average degree of substitution (ADS) of sulphoalkyl ether β -cyclodextrin produced in a sulphoalkylation reaction between activated cyclodextrin and an alkyl sultone.
- 35 20. Sulphoalkyl ether- β -cyclodextrin obtained or obtainable by the method according to any one of claim 1-18.

21. A composition comprising sulphobutyl ether β -cyclodextrin (SBE- β -CD), wherein the average degree of substitution (ADS) is 7.3 or more, preferably 8 or more, even more preferably 9 or more, and most preferably 10 or more.
- 5 22. A composition according to claim 21, wherein the sulphobutyl ether β -cyclodextrin (SBE- β -CD) is produced by the method according to any one of claim 1-18.
- 10 23. A composition according to either claim 21 or claim 22, wherein the composition comprises SBE- β -CD having a Substitution Molecular Mass Fraction (SMF) greater than 0.57, more preferably greater than 0.58, and even more preferably greater than 0.59.
- 15 24. Use of the sulphoalkyl ether β -cyclodextrin according to claim 20, or the composition according to any one of claims 21-23, as a drug delivery system.
25. Use according to claim 24, wherein the drug delivery system is an excipient, which exhibits little or no side effects with regard to renal physiology.
- 20 26. Use according to either claim 24 or claim 25, wherein the sulphoalkyl ether- β -cyclodextrin comprises sulphobutyl ether β -cyclodextrin (SBE- β -CD).
27. A pharmaceutical excipient comprising the sulphoalkyl ether β -cyclodextrin according to claim 20, or the composition according to any one of claims 21-23.
- 25 28. An excipient according to claim 27, wherein the sulphoalkyl ether- β -cyclodextrin comprises sulphobutyl ether β -cyclodextrin (SBE- β -CD).
- 30 29. A method of preparing a pharmaceutical composition, the method comprising preparing the pharmaceutical excipient according to either claim 27 or claim 28, and contacting the excipient with an active pharmaceutical ingredient (API) to produce a pharmaceutical composition.
- 35 30. A method according to claim 29, wherein the active pharmaceutical ingredient comprises voriconazole, ziprasidone, aripiprazole, maropitant, amiodarone, or carfilzomib, or their salts, solvates, polymorphs, pseudopolymorphs or co-crystals.

1/16**Figure: 1****Figure: 2**

2 / 16

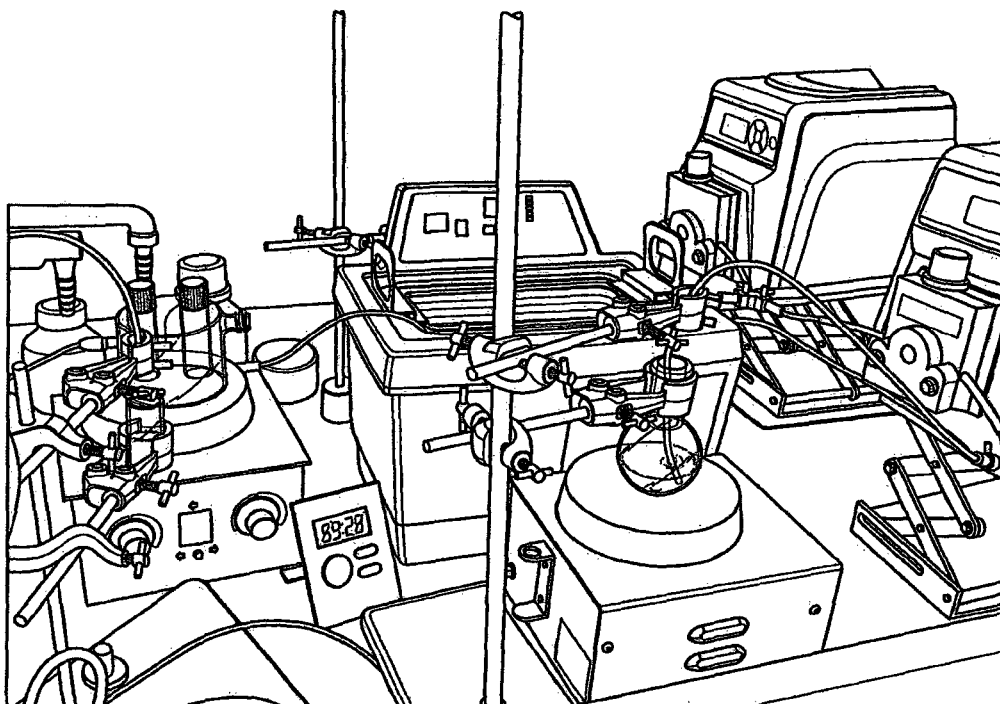


FIG. 3

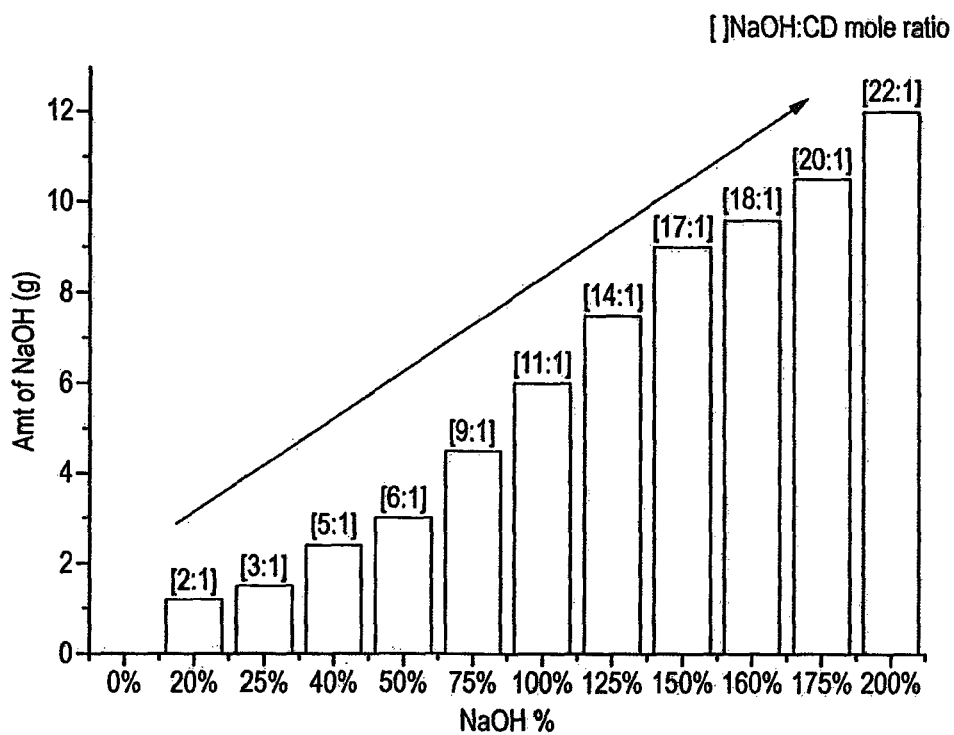


FIG. 4

Figure: 5

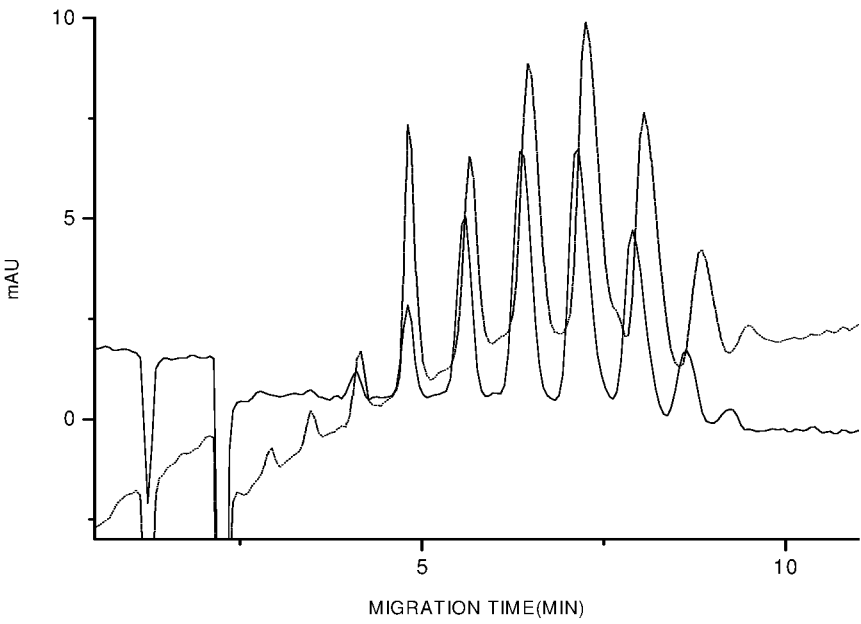
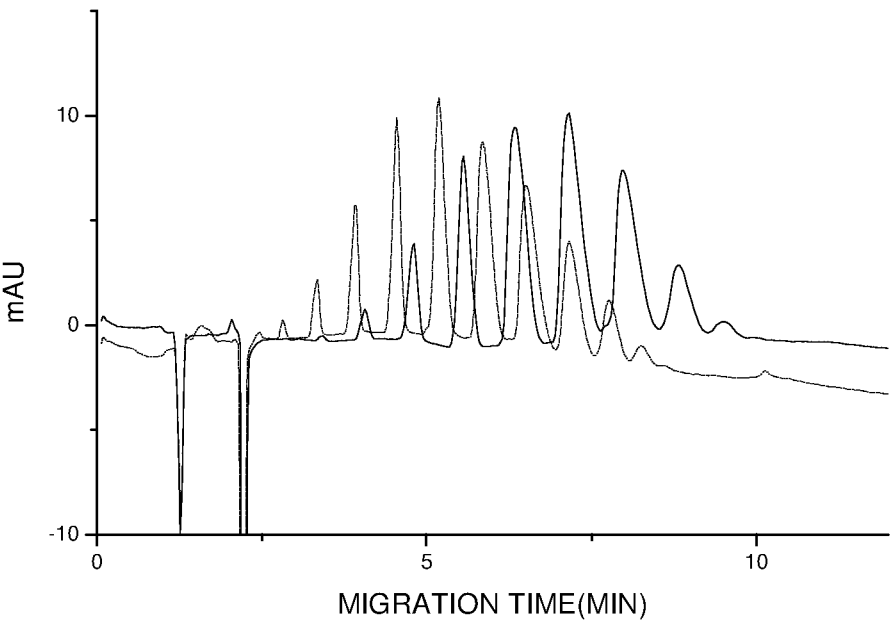
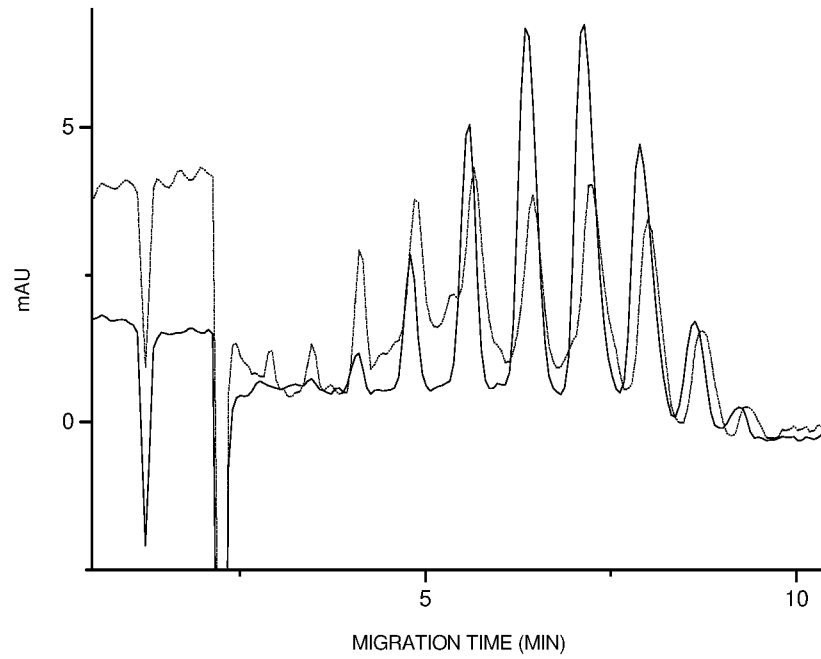
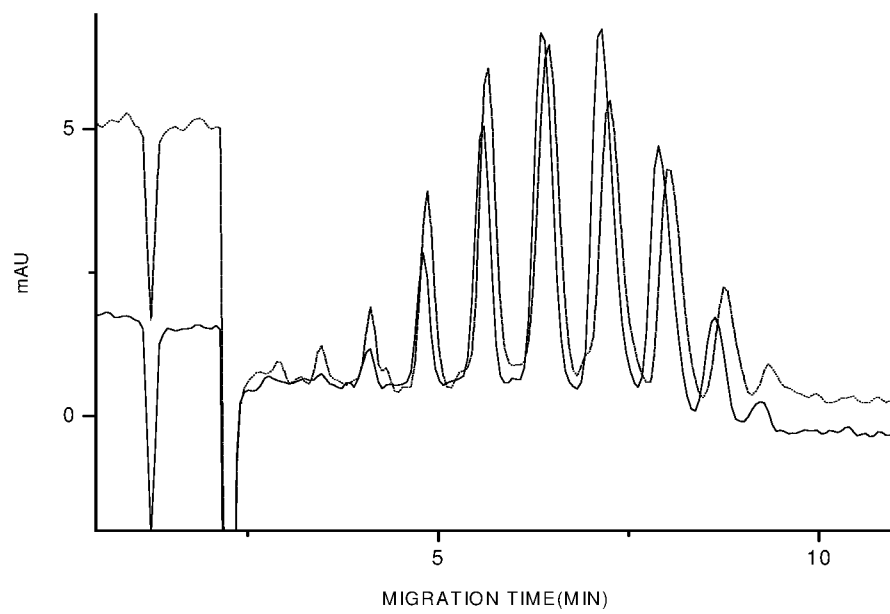
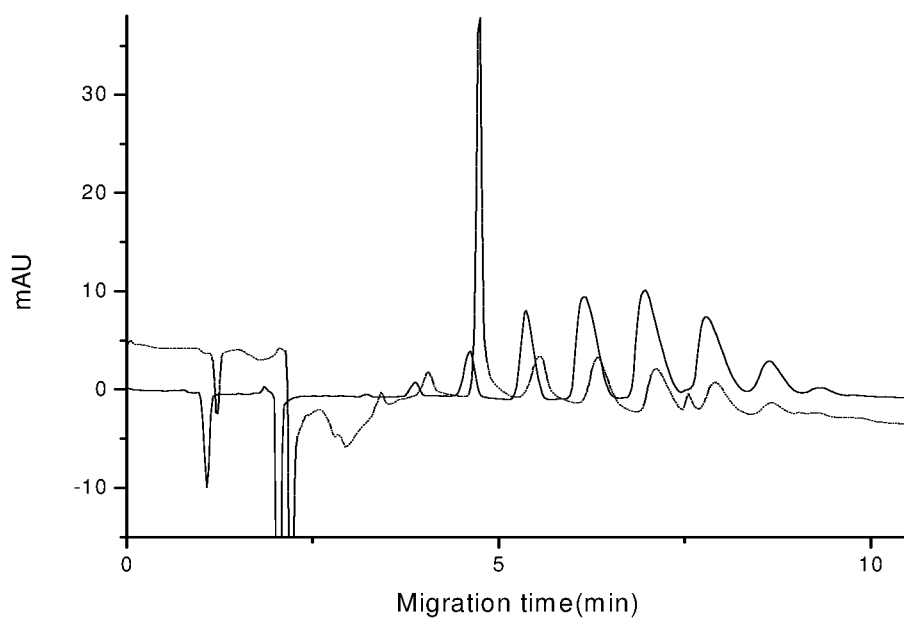
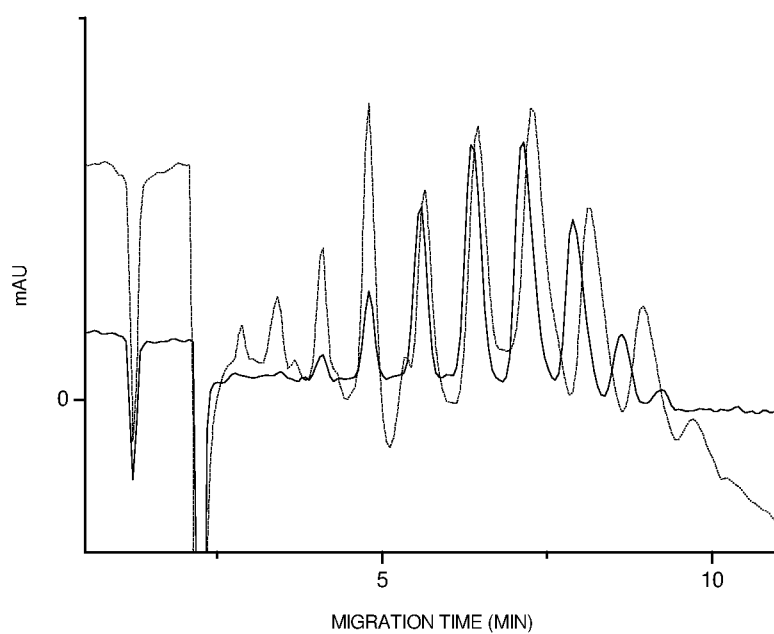
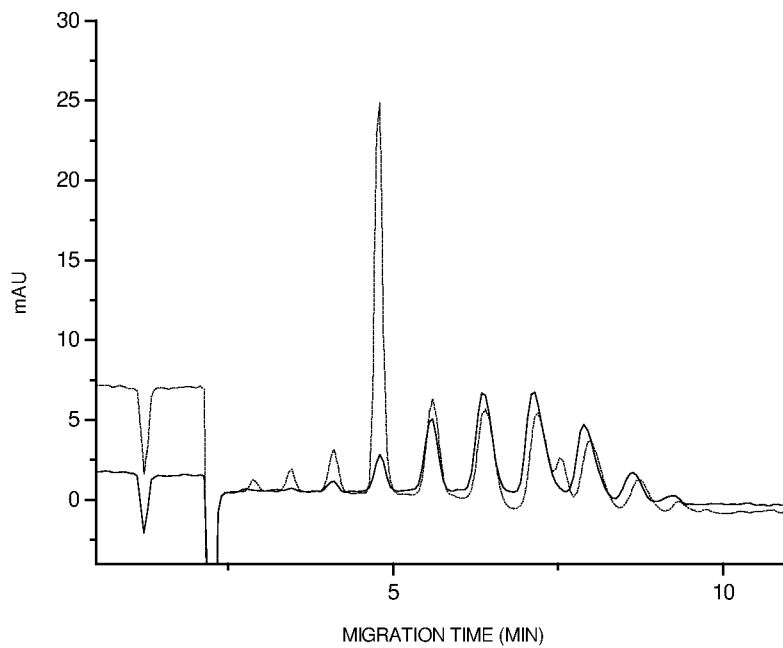
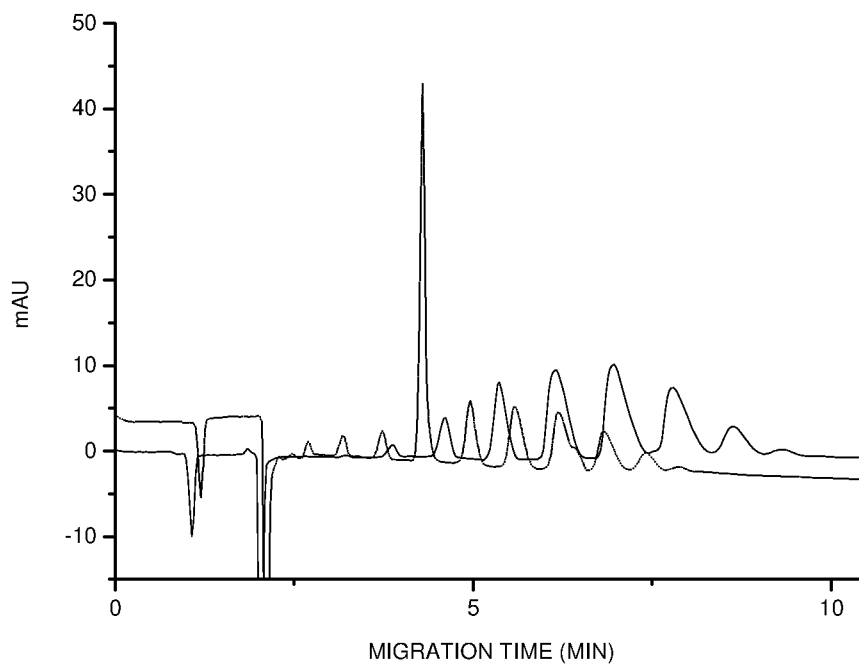


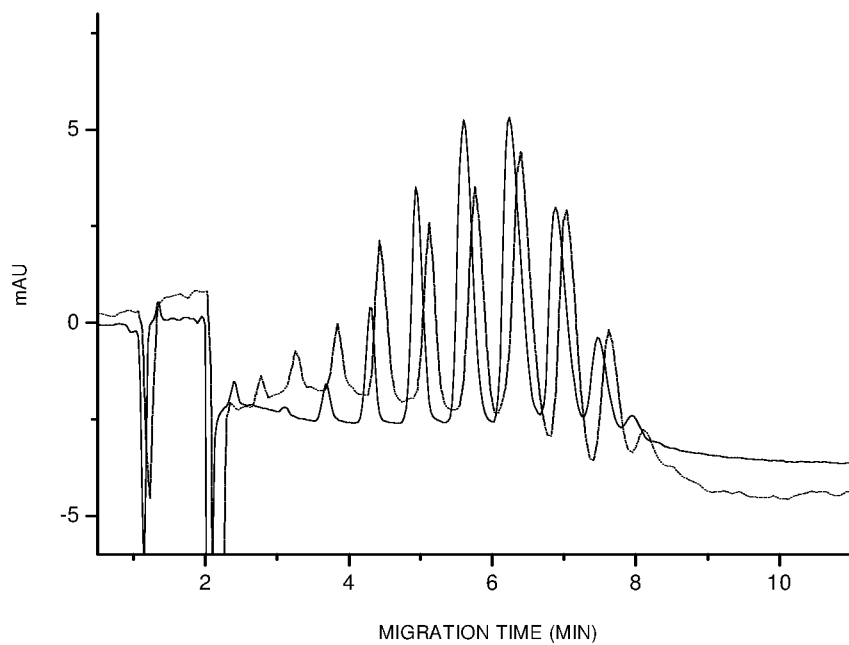
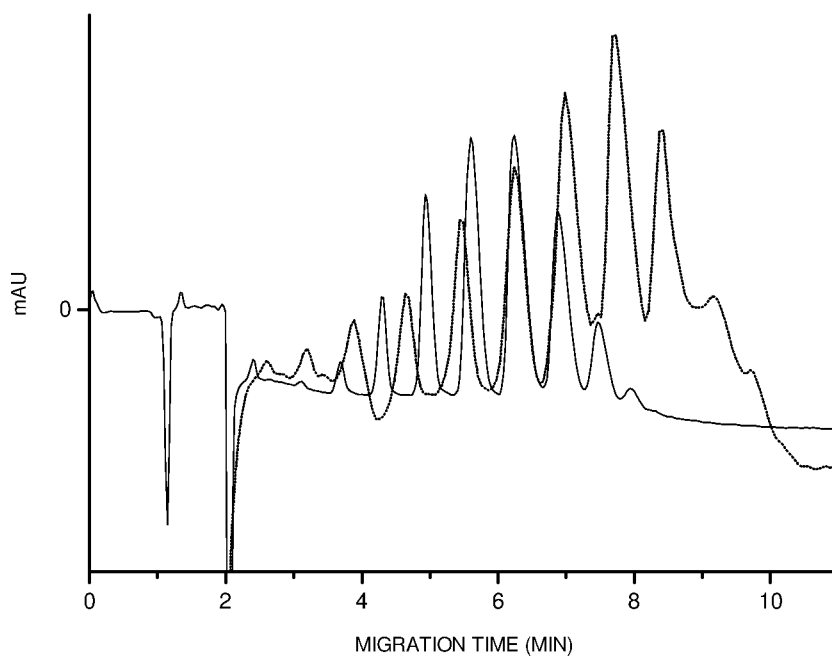
Figure: 6



4/16**Figure: 7****Figure: 8**

5/16**Figure: 9****Figure: 10**

6/16**Figure: 11****Figure: 12**

7/16**Figure: 13****Figure: 14**

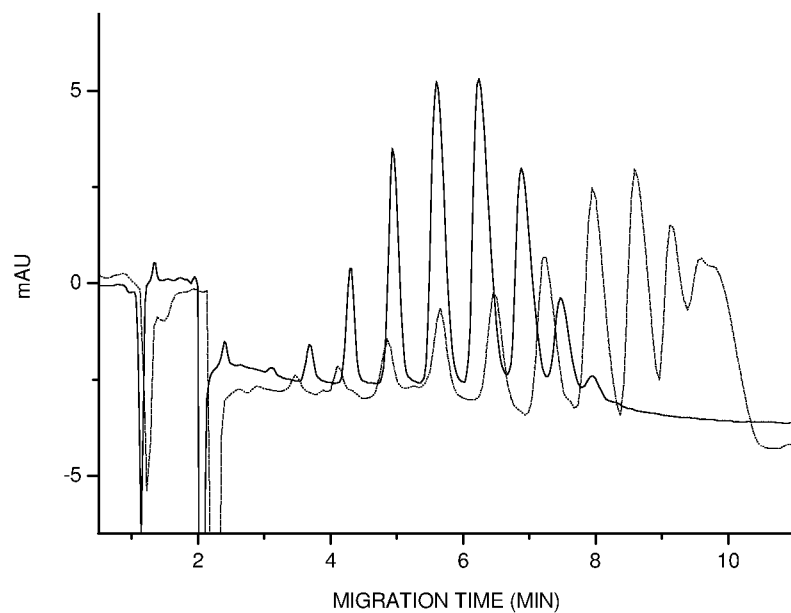
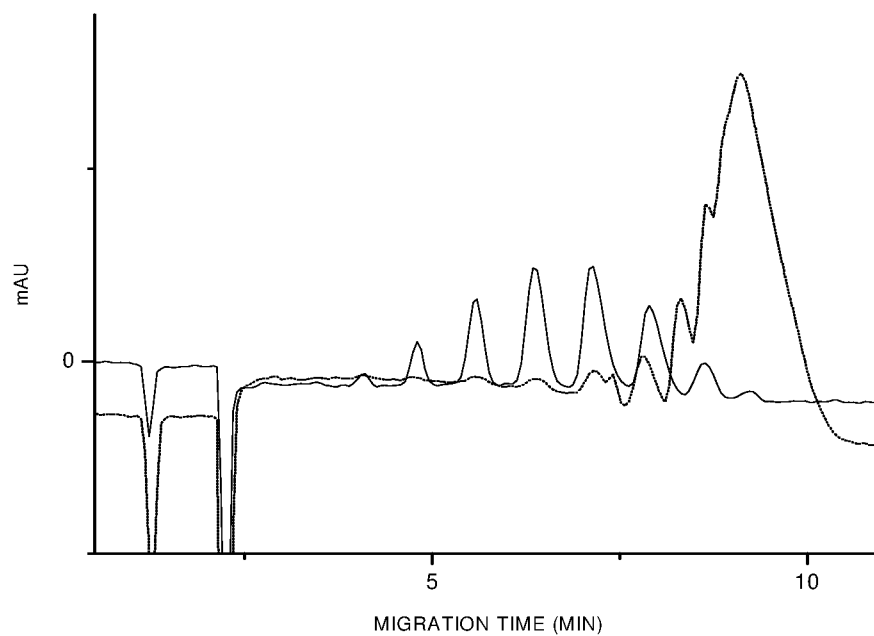
8/16**Figure: 15****Figure: 16**

Figure: 17

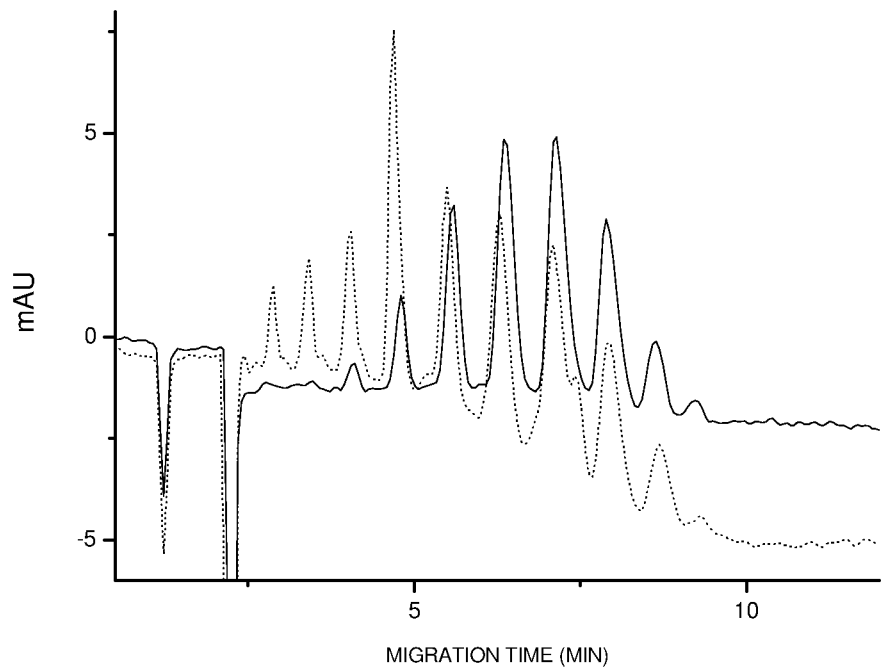
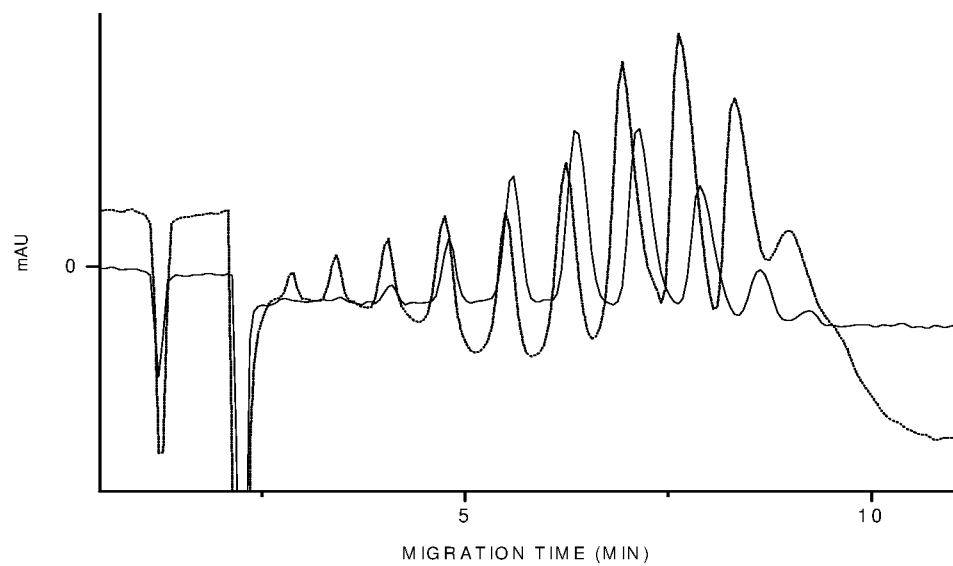
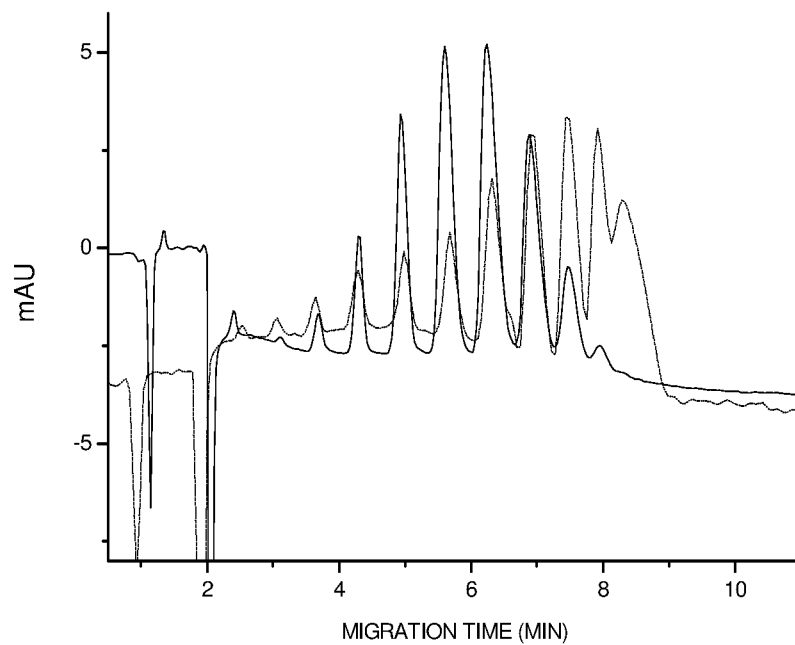
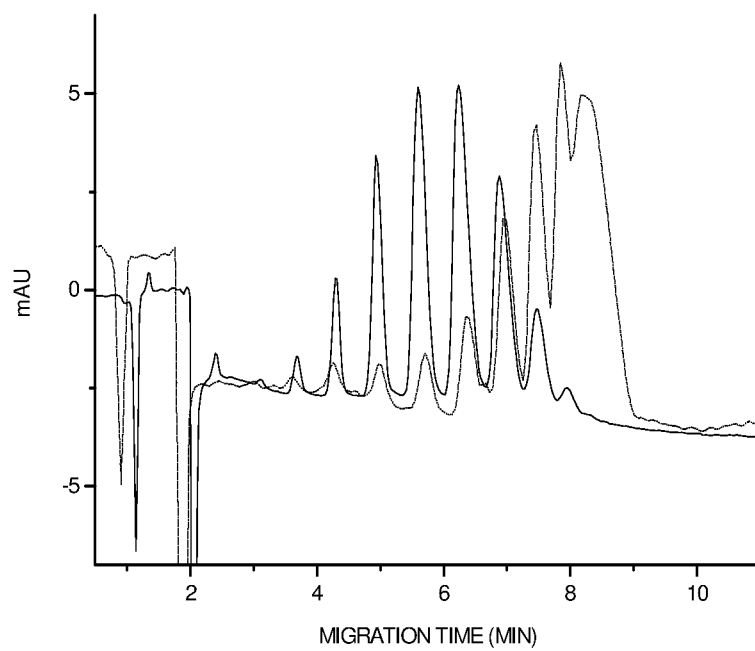


Figure: 18



10/16**Figure: 19****Figure: 20**

11 / 16

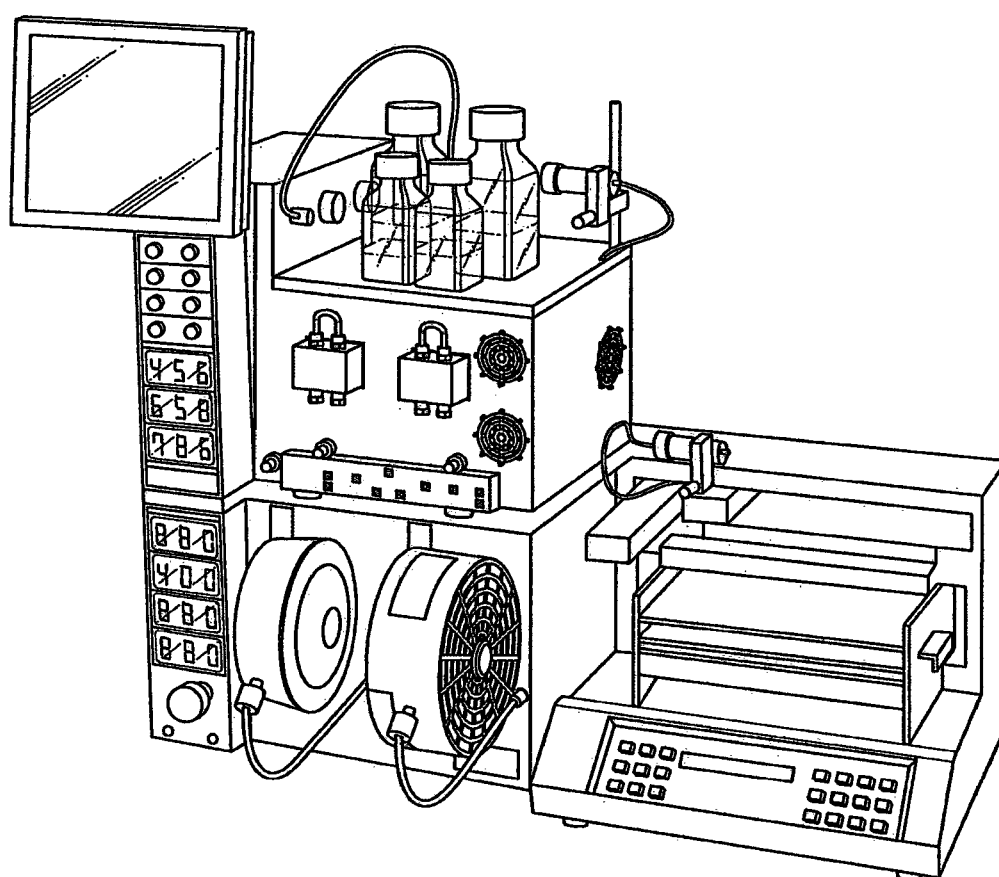
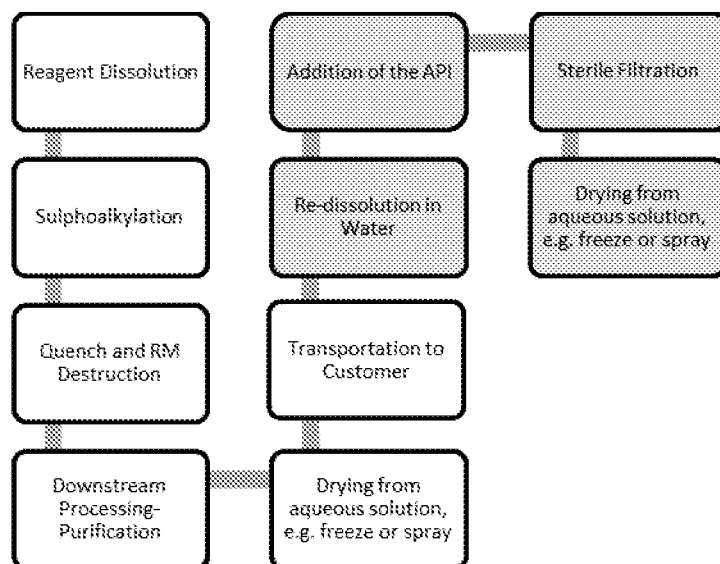
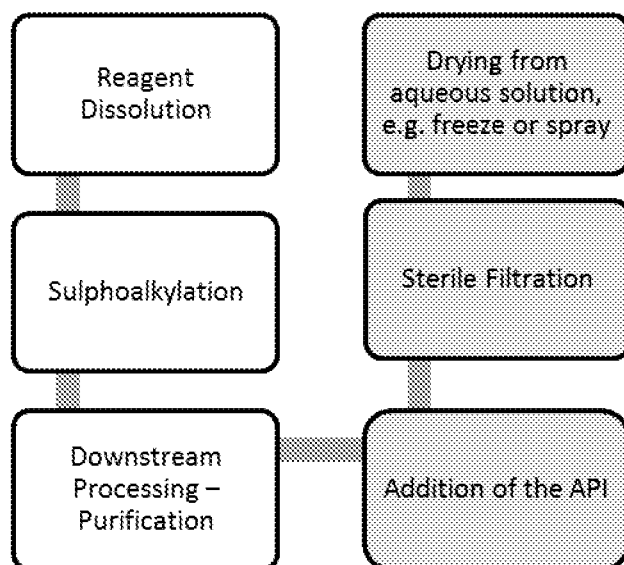


FIG. 21

12/16**Figure: 22****Figure: 23**

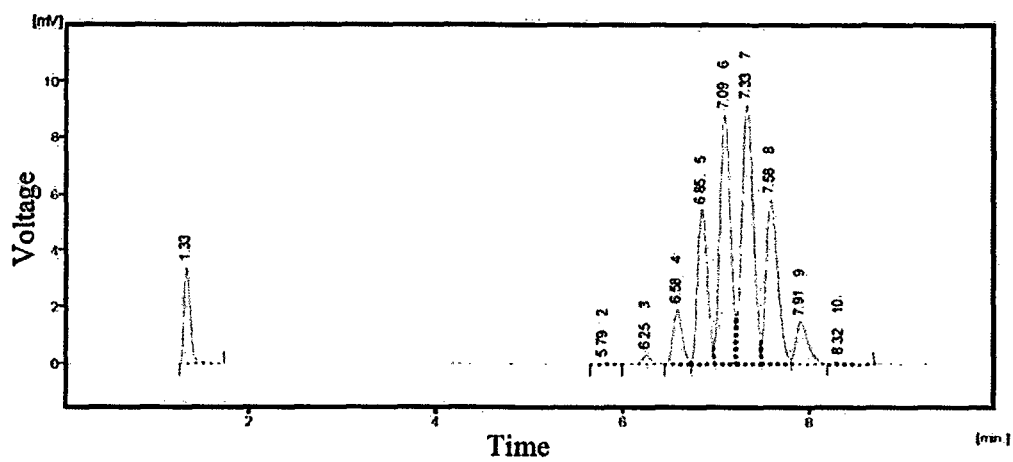
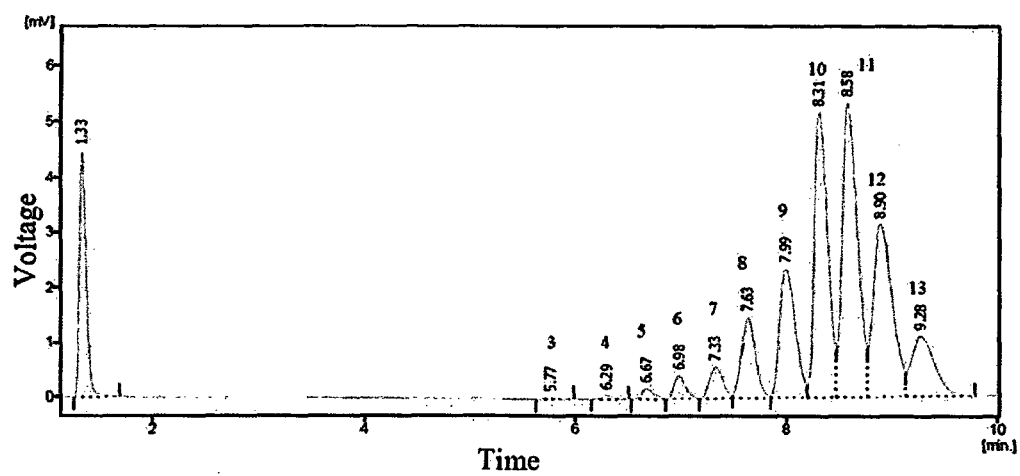
13/16**Figure: 24****Figure: 25**

Figure: 26

Butane sulfone to β -cyclodextrin molar ratio	Sodium hydroxide to β -cyclodextrin molar ratio	Sodium hydroxide deficit/excess relative to US 5,376,645 (Stella)	Average Degree of Substitution	IDS _n present in US 6,153,746 (Shah, 2000) and not in the CSTR-produced SBEC	IDS _n present in the CSTR-produced SBEC and not in US 6,153,746 (Shah, 2000)	Corresponding figure number
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	None	IDS ₁₁ -IDS ₁₄	13
7:1	9:1	-25%	6.9	None	IDS ₁ , IDS ₁₁	14
7:1	11:1	0%	8.7	None	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	None	None	17
10:1	9:1	-25%	6.8	None	IDS ₁ , IDS ₁₁	18
10:1	11:1	0%	8.4	None	IDS ₁ , IDS ₁₁ , IDS ₁₂	19
10:1	14:1	+25%	10.4	IDS ₂	IDS ₁₁ - IDS ₁₃	20

Figure: 27

IDS _n	USP-NF peak area percentage limit	IDS _n present in US 6,153,746 (Shah, 2000) by HPLC	Acceptance	IDS _n present in the CSTR 10:1 butane sultone:β-cyclodextrin molar ratio and a 6:1 Sodium hydroxide to β-cyclodextrin molar ratio	Acceptance
1	0-0.3	Not Detected	Accept	Not Detected	Accept
2	0-0.9	0.13	Accept	2.71	Reject
3	0.5-5.0	0.88	Accept	5.49	Reject
4	2.0-10.0	4.91	Accept	12.48	Reject
5	10.0-20.0	14.61	Accept	19.01	Accept
6	15.0-25.0	25.45	Reject	19.61	Accept
7	20.0-30.0	29.50	Accept	17.57	Reject
8	10.0-25.0	19.01	Accept	14.39	Accept
9	2.0-12.0	4.99	Accept	7.06	Accept
10	0-4.0	0.51	Accept	1.70	Accept

Figure: 28

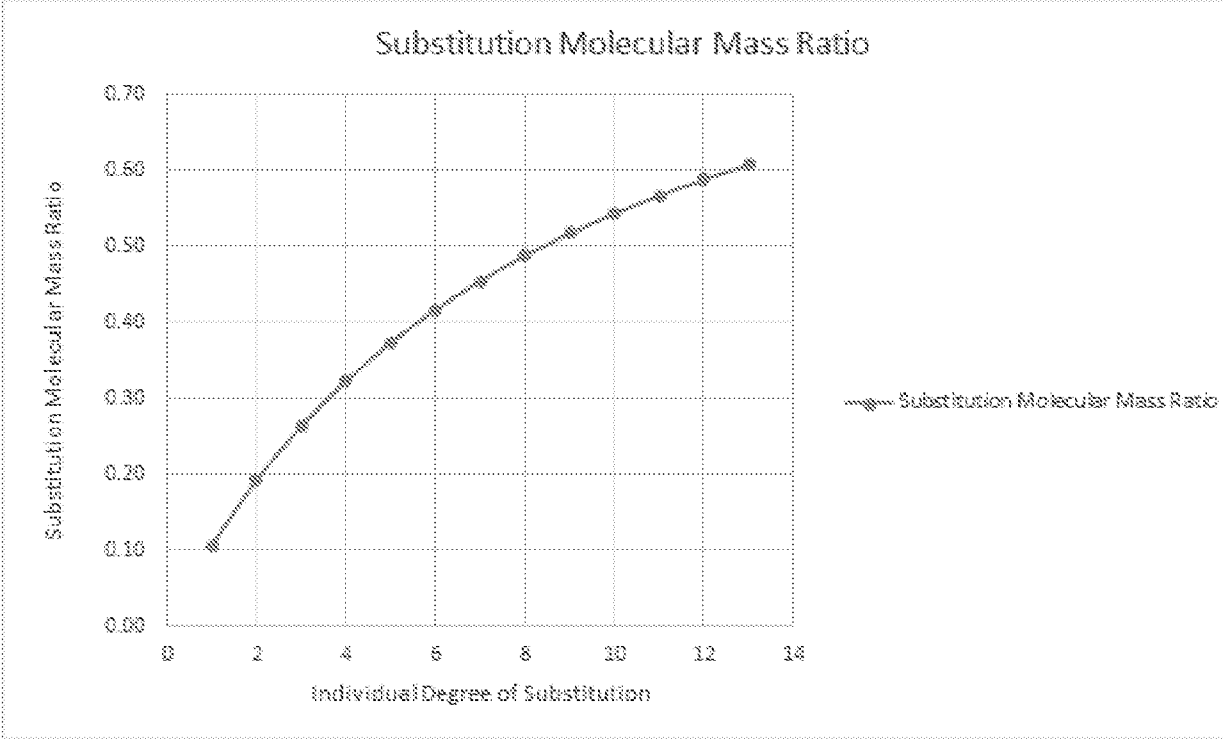
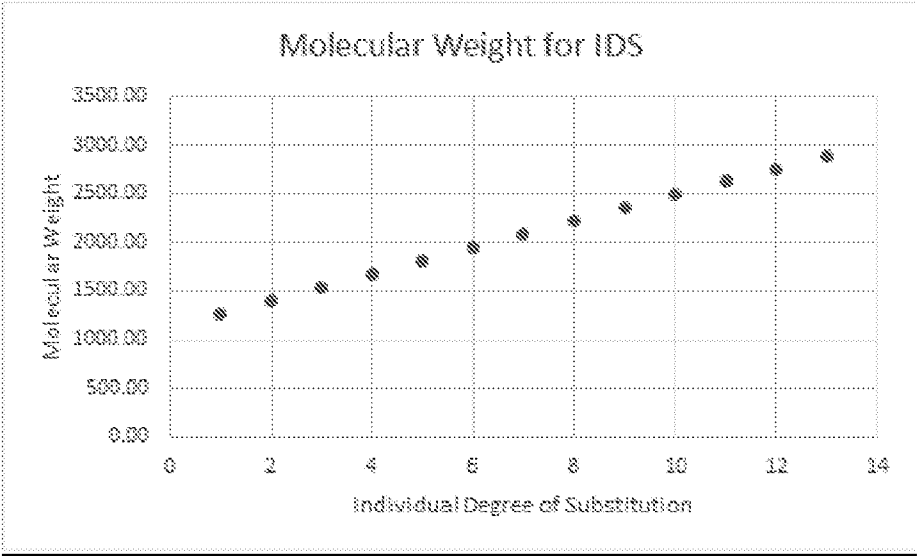


Figure: 29



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) claims 1-16; examples 1-16 -----	20-30
Y	US 2009/270348 A1 (ANTLE VINCENT [US]) 29 October 2009 (2009-10-29) examples 1-34 -----	1-19
X		20-30
Y		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

"&" 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

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA / EP

PCT DEMAND

CHAPTER II

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:
The undersigned requests that the international application specified below be the subject of
international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty.

For International Preliminary Examining Authority use only

Identification of IPEA	Date of receipt of DEMAND
------------------------	---------------------------

Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION		Applicant's or agent's file reference AXH/69442PCT1
International application No. GB2014/052173	International filing date (day/month/year) 16 July 2014	(Earliest) Priority date (day/month/year) 17 July 2013
Title of invention Cyclodextrin		
Box No. II APPLICANT(S)		
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)</i> Curadev Pharma Pvt Ltd Plot No. B-87, Sector 83 Noida Phase II 201305 India		Telephone No.
		Facsimile No.
		Applicant's registration No. with Office
☐ E-mail authorisation: Marking this check-box authorizes the International Preliminary Examining Authority to use the e-mail address indicated in this Box to send, if the Authority so wishes, advance copies of notifications in respect of this international application. <i>(See also the Notes to Box No. II.)</i>		E-mail address
State (that is, country) of nationality: IN	State (that is, country) of residence: IN	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)</i> The University of Greenwich Greenwich Research and Enterprise Queen Mary (Rm 111), Old Royal Naval College Park Row, Greenwich London SE10 9LS, United Kingdom		
State (that is, country) of nationality: GB	State (that is, country) of residence: GB	
☐ Further applicants are indicated on a continuation sheet.		

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The following person is ☒ agent ☐ common representative
 and ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.
☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.
☒ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation.
 The address must include postal code and name of country.)*

**Anton Hutter
 VENNER SHIPLEY LLP
 200 ALDERSGATE
 LONDON EC1A 4HD
 UNITED KINGDOM**

Telephone No.

+44 (0)20 7600 4212

Facsimile No.

+44 (0)20 7600 4188

Agent's registration No. with the Office

☐ **E-mail authorisation:** Marking this check-box authorizes the International Preliminary Examining Authority to use the e-mail address indicated in this Box to send, if the Authority so wishes, advance copies of notifications in respect of this international application. *(See also the Notes to Box No. II.)*

E-mail address

☐ **Address for correspondence:** Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION**Statement concerning amendments:***

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:
 - ☐ the international application as originally filed.
 - the description ☒ as originally filed
☐ as amended under Article 34
 - the claims ☐ as originally filed
☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)
☒ as amended under Article 34
 - the drawings ☒ as originally filed
☐ as amended under Article 34
2. ☐ The applicant wishes any amendments to the claims under Article 19 to be considered as reversed.
3. ☐ The applicant wishes to start the international preliminary examination at the same time as the international search in accordance with Rule 69.1(b), the applicant requests the IPEA to **postpone** the start of international preliminary examination until the expiration of the applicable time limit under Rule 69.1(d).
4. ☐ The applicant expressly wishes the international preliminary examination to **start earlier** than at the expiration of the applicable time limit under Rule 54bis.1(a).

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: ENGLISH

- ☒ which is the language in which the international application was filed.
- ☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.
- ☐ which is the language of publication of the international application.
- ☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.

Box No. V ELECTION OF STATES

The filing of this demand constitutes the election of all Contracting States which are designated and are bound by Chapter II of the PCT.

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

- | | | | | |
|----|---|---|----|--------|
| 1. | translation of international application | : | | Sheets |
| 2. | amendments under Article 34 | : | 3 | Sheets |
| 3. | copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 | : | | Sheets |
| 4. | copy (or, where required, translation) of statement under Article 19 | : | | Sheets |
| 5. | letter | : | 10 | Sheets |
| 6. | other (<i>claims showing amendments</i>) | : | 4 | Sheets |

For International Preliminary Examining Authority use only

received not received

- | | |
|--------------------------|--------------------------|
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|--|--|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 5. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ original separate power of attorney | 6. ☐ sequence listing in computer readable form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☐ other (<i>specify</i>): |
| 4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: | |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not clear from reading the demand).



Anton Hutter – European Patent Attorney
12 May 2015

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:

2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):

- | | |
|---|--|
| 3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date, and item 4 or 5, below, does not apply.
☐ The applicant has been informed accordingly. | 6. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of the time limit under Rule 54bis.1(a) and item 7 or 8, below, does not apply. |
| 4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the period of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5 | 7. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the time limit under Rule 54bis.1(a) as extended by virtue of Rule 80.5. |
| 5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82. | 8. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of the time limit under Rule 54bis.1(a), the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82. |

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

Reivindicaciones

1. Un método para preparar sulfoalquil éter- β -ciclodextrina, el método comprende poner en contacto una ciclodextrina con una base para formar una ciclodextrina activada, y
5 por separado poner en contacto la ciclodextrina activada con una alquil sultona para formar sulfoalquil éter- β -ciclodextrina, caracterizado porque la reacción sulfoalquilación se lleva a cabo bajo condiciones de flujo continuo.
2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la reacción de activación se
10 lleva a cabo como un proceso por lotes.
3. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que la base comprende un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido de sodio, hidróxido de litio o hidróxido de potasio, preferiblemente hidróxido de sodio.
15
4. Un método de acuerdo con cualquiera reivindicación precedente, en el que la relación molar de la base a ciclodextrina está dentro del rango de 2:1 a 22:1, ó 6:1 a 20:1, ó 6:1 a 15:1.
- 20 5. Un método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, donde el método comprende controlar el grado medio de sustitución (ADS) de la sulfoalquil éter β -ciclodextrina en la reacción de sulfoalquilación variando la concentración de la base en la reacción de activación.
- 25 6. Un método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que la ciclodextrina es α -, β - o γ -ciclodextrina.
7. Un método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que la ciclodextrina es β -ciclodextrina.
30
8. Un método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que la alquil sultona comprende 1,4-butano sultona.
9. Un método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que la
35 sulfoalquil éter β -ciclodextrina comprende sulfobutil éter β -ciclodextrina (SBE- β -CD).
10. Un método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que la reacción de activación se lleva a cabo a presión atmosférica.

11. Un método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que la reacción de activación se lleva a cabo en un primer recipiente de depósito a una temperatura de aproximadamente 50 a 95 °C, preferiblemente 60 a 70 °C.
- 5 12. Un método de acuerdo con la reivindicación 11, en el que la alquil sultona está contenida dentro de un segundo recipiente de depósito, y el primer y segundo recipiente no están conectados directamente entre sí, de tal manera que la sultona y la base no reaccionan entre sí.
- 10 13. Un método de acuerdo con la reivindicación 12, en el que la ciclodextrina activada y la alquil sultona se alimentan a una unión de 3 vías confluyente donde se dejan reaccionar para producir la sulfoalquil éter β -ciclodextrina sustituida.
14. Un método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que la relación molar de la sultona a ciclodextrina es de entre aproximadamente 7:1 y 33:1, preferiblemente 7:1 a 17:1.
- 15 15. Un método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde la reacción de sulfoalquilación se lleva a cabo a una temperatura de 60 a 100 °C, preferiblemente de 60 a 70 °C.
- 20 16. Un método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde la reacción de sulfoalquilación se lleva a cabo a presión atmosférica.
- 25 17. Un método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que la reacción de alquilación se lleva a cabo en un reactor continuo de tanque agitado (CSTR).
18. Un método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que el grado medio de sustitución (ADS) de la sulfoalquil éter β -ciclodextrina que se produce es mayor que 7, preferiblemente 7,3 o más, más preferiblemente 8 o más, incluso más preferiblemente 9 o más, y más preferiblemente 10 o más.
- 30 19. Uso de una concentración de hidróxido de sodio para controlar el grado medio de sustitución (ADS) de la sulfoalquil éter β -ciclodextrina producida en una reacción de sulfoalquilación entre la ciclodextrina activada y una alquil sultona.
- 35 20. Sulfoalquil éter- β -ciclodextrina obtenido u obtenible por el método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18.

21. Una composición que comprende sulfobutil éter β -ciclodextrina (SBE- β -CD), en el que el grado medio de sustitución (ADS) es 7,3 o más, preferiblemente 8 o más, incluso más preferiblemente 9 o más, y más preferiblemente 10 o más.
- 5 22. Una composición de acuerdo con la reivindicación 21, en el que la sulfobutil éter β -ciclodextrina (SBE- β -CD) es producida por el método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18.
- 10 23. Una composición de acuerdo con la reivindicación 21 o la reivindicación 22, donde la composición comprende SBE- β -CD que tiene una Fracción de Sustitución de Masa Molecular (SMF) mayor que 0,57, más preferiblemente mayor que 0,58, e incluso más preferiblemente mayor que 0,59.
- 15 24. Uso de la sulfoalquil éter β -ciclodextrina de acuerdo con la reivindicación 20, o la composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 21-23, como un sistema de administración de fármacos.
- 20 25. Uso de acuerdo con la reivindicación 24, en el que el sistema de administración de fármacos es un excipiente, que exhibe poco o nada de efectos secundarios con respecto a la fisiología renal.
26. Uso de acuerdo con la reivindicación 24 o la reivindicación 25, en el que la sulfoalquil éter β -ciclodextrina comprende sulfobutil éter β -ciclodextrina (SBE- β -CD).
- 25 27. Un excipiente farmacéutico que comprende la sulfoalquil éter β -ciclodextrina de acuerdo con la reivindicación 20, o la composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 21-23.
- 30 28. Un excipiente de acuerdo con la reivindicación 27, en el que la sulfoalquil éter- β -ciclodextrina comprende sulfobutil éter β -ciclodextrina (SBE- β -CD).
29. Un método para preparar una composición farmacéutica, el método comprende la preparación del excipiente farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 27 o la reivindicación 28, y poner en contacto el excipiente con un ingrediente farmacéutico activo (API) para producir una composición farmacéutica.
- 35 30. Un método de acuerdo con la reivindicación 29, en el que el ingrediente farmacéutico activo comprende voriconazol, ziprasidona, aripiprazol, maropitant, amiodarona, o carfilzomib, o sus sales, solvatos, polimorfos, pseudopolimorfos o co-cristales.

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

HUTTER, Anton
Venner Shipley LLP
200 Aldersgate
London EC1A 4HD
ROYAUME-UNI

Date of mailing (day/month/year) 12 June 2015 (12.06.2015)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference AXH/69442PCT	
International application No. PCT/GB2014/052173	International filing date (day/month/year) 16 July 2014 (16.07.2014)

1. The following indications appeared on record concerning: ☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative										
Name and Address THE UNIVERSITY OF GREENWICH Old Royal Naval College Park Row Greenwich London SE10 9LS United Kingdom	State of Nationality GB	State of Residence GB								
	Telephone No.									
	Facsimile No.									
	E-mail address									
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning: ☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence										
Name and Address CURADEV PHARMA PVT LTD Plot No 87 Sector 83, Phase II Noida 201305	State of Nationality IN	State of Residence IN								
	Telephone No.									
	Facsimile No.									
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized									
3. Further observations, if necessary: Assignment: The person identified in Box 1 has assigned his rights and has been removed from the record. The person identified in Box 2 is now the sole applicant .										
4. A copy of this notification has been sent to: <table border="0"><tr><td>☐ the receiving Office</td><td>☐ the International Preliminary Examining Authority</td></tr><tr><td>☐ the International Searching Authority</td><td>☒ the designated Offices concerned</td></tr><tr><td>☐ the Authority(ies) specified for supplementary search</td><td>☐ the elected Offices concerned</td></tr><tr><td></td><td>☐ other:</td></tr></table>			☐ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority	☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned	☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned		☐ other:
☐ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority									
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned									
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned									
	☐ other:									

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Safi Horiya e-mail pt04.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 04
---	---

Facsimile No. +41 22 338 89 95

Form PCT/IB/306 (January 2009)

1/QFL3WW96JX7E70

Resumen

La invención proporciona un método para preparar sulfoalquil éter- β -ciclodextrina. El método comprende primero poner en contacto una ciclodextrina con una base para formar una ciclodextrina activada. A continuación el método comprende poner en contacto por separado la ciclodextrina activada con una alquil sultona para formar la sulfoalquil éter- β -ciclodextrina. La reacción de activación se lleva a cabo por lote y la reacción de sulfoalquilación se lleva a cabo bajo condiciones de flujo continuo.