

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 774 901**

51 Int. Cl.:

C08B 37/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.02.2013 PCT/US2013/026218**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.08.2013 WO13123254**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.02.2013 E 13748804 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2019 EP 2814849**

54 Título: **Proceso para la fabricación de derivados de ciclodextrina**

30 Prioridad:

15.02.2012 US 201261599156 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

23.07.2020

73 Titular/es:

**CYDEX PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
3911 Sorrento Valley Boulevard, Suite 110
San Diego, CA 92121, US**

72 Inventor/es:

**MATOS, JOSE, R. y
ANTLE, VINCENT, D.**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 774 901 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Proceso para la fabricación de derivados de ciclodextrina

5 Solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. 61/599,156, presentada el 15 de febrero de 2012.

10 Antecedentes de la presente invención

Campo de la presente invención

15 La presente invención se refiere a un proceso para preparar rápidamente una ciclodextrina derivada con cantidades limitadas de productos secundarios. En algunas realizaciones, el proceso se lleva a cabo de forma continua o semicontinua utilizando equipos de flujo pasante.

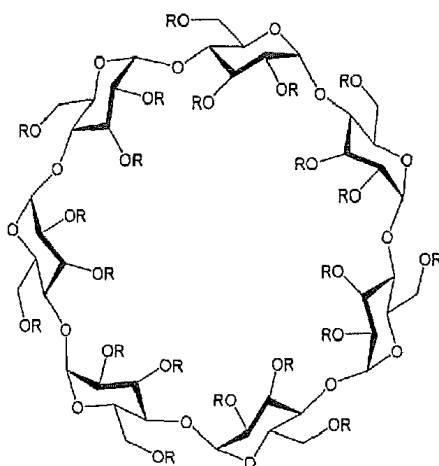
Técnica antecedente

20 Se han desarrollado derivados hidrófobos, hidrófilos, polimerizados, ionizados, no ionizados y muchos otros de ciclodextrinas, y se ha establecido su uso en diversas industrias. Generalmente, la formación de derivados de ciclodextrina se realiza mediante reacciones en las que los grupos -OH en la posición 2, 3 y/o 6 de los anillos de amilosa de una ciclodextrina se reemplazan con grupos sustituyentes. Los sustituyentes incluyen grupos funcionales neutros, aniónicos y/o catiónicos.

25 Los derivados de ciclodextrina conocidos incluyen, pero no se limitan a, derivados de ciclodextrina de sulfoalquiléter, derivados de ciclodextrina de alquiléter (por ejemplo, ciclodextrinas de metil, etil y propiléter), derivados de ciclodextrina de hidroxialquilo, derivados de ciclodextrina de tioalquiléter, derivados de ciclodextrina carboxilada (por ejemplo, succinil-p-ciclodextrina y similares), derivados de ciclodextrina sulfatada y similares. También se conocen derivados de ciclodextrina que tienen más de un tipo de grupo funcional, tales como derivados de sulfoalquiléter-alquiléter-ciclodextrina (véanse, por ejemplo, WO 2005/042584 y US 2009/0012042). En particular, los derivados de ciclodextrina que tienen grupos 2-hidroxipropilo y/o grupos sulfoalquiléter han encontrado uso en formulaciones farmacéuticas.

35 Un derivado de sulfobutiléter de β -ciclodextrina ("SBE- β -CD") ha sido comercializado por CyDex Pharmaceuticals, Inc. como CAPTISOL® y ADVASEP®. El sustituyente aniónico de sulfobutiléter mejora la solubilidad acuosa y la seguridad de la β -ciclodextrina original, que puede formar complejos reversiblemente con agentes farmacéuticos activos, aumentando así la solubilidad de los agentes farmacéuticos activos y, en algunos casos, aumenta la estabilidad de los agentes farmacéuticos activos en solución acuosa. El CAPTISOL® tiene una estructura química de acuerdo con la fórmula X:

40



X,

donde R es $(-H)_{21-n}$ o $((-CH_2)_4-SO_3^-Na^+)_n$, y n es de 6 a 7.1.

45

Las ciclodextrinas derivadas de sulfoalquiléter (tales como CAPTISOL®) se preparan típicamente usando métodos discontinuos como se describe, por ejemplo, en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 5,134,127, 5,376,645 y 6,153,746,

Las ciclodextrinas de sulfoalquiléter y otras ciclodextrinas derivadas también se pueden preparar de acuerdo con los métodos descritos en las siguientes patentes y solicitudes de patentes publicadas: US 3,426,011, US 3,453,257, US 3,453,259, US 3,459,731, US 4,638,058, US 4,727,06, US 5,019,562, US 5,173,481, US 5,183,809, US 5,241,059, US 5,536,826, US 5,594,125, US 5,658,894, US 5,710,268, US 5,756,484, US 5,760,015, US 5,846,954, US 6,407,079, US 7,625,878, US 7,629,331, US 7,635,773, US2009/0012042, JP 05001102 y WO 01/40316, así como en las siguientes publicaciones diferentes de patente: Lammers et al., Reel. Trav. Chim Pays-Bas 91: 733 (1972); Staerke 23:167 (1971), Adam et al., J. Med Chem. 45:1806 (2002), Qu et al., J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem. 43: 213 (2002), Tarver et al., Bioorg. Med. Chem. 10:1819 (2002), Fromming et al., Cyclodextrins in Pharmacy (Kluwer Academic Publishing, Dordrecht, 1994), Modified Cyclodextrins: Scaffolds and Templates for Supramolecular Chemistry (C.J. Easton et al. eds., Imperial College Press, London, UK, 1999), New Trends in Cyclodextrins and Derivatives (Dominique Duchene ed., Editions de Santé, Paris, FR, 1991), Comprehensive Supramolecular Chemistry 3 (Elsevier Science Inc., Tarrytown, NY).

En general, los procesos para preparar derivados de ciclodextrina son procesos discontinuos, en los que un recipiente de reacción se carga con reactivos durante una cantidad específica de tiempo y temperatura, y la reacción y la purificación se llevan a cabo de manera gradual. Las condiciones del proceso impactan significativamente la estructura y las propiedades asociadas de un derivado de ciclodextrina preparado a partir de la misma. Por ejemplo, las condiciones del proceso pueden alterar el grado promedio de sustitución, la distribución de sustitución, la regioquímica de sustitución (es decir, el patrón de sustitución) y sus combinaciones. Las condiciones del proceso que pueden controlarse y variarse incluyen el tiempo de reacción, la temperatura, la estequiometría, el pH, la velocidad de agitación, la concentración y similares. Además de ser costosos y de consumir largo tiempo, los derivados de ciclodextrina preparados por procesos discontinuos también requieren una purificación significativa debido, por ejemplo, a la descomposición de los reactivos y la formación de productos secundarios.

Por ejemplo, las ciclodextrinas de sulfoalquiléter como se describe en, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos No. 5,134,127 se preparan tratando una ciclodextrina α , β o γ no sustituida con una alquilsultona en presencia de una base. Debido a que la ciclodextrina no derivada es una nefrotoxina, y las alquilsultonas también son tóxicas, es deseable que los niveles residuales de alquilsultona y ciclodextrina no derivada sean lo más bajos posible en el producto. La Patente de los Estados Unidos Núm. 6.153.746 proporciona un método discontinuo para producir ciclodextrinas de sulfoalquiléter que contienen bajas cantidades de materiales de ciclodextrina residual y alquilsultona. Sin embargo, el proceso descrito en este documento se basa tanto en una adición lenta y gradual de alquilsultona como en un largo paso de degradación en donde la alquilsultona residual se degrada lentamente en condiciones básicas.

Breve resumen de la presente invención

Lo que se necesita es un proceso para preparar derivados de ciclodextrina en donde se minimice la formación de productos secundarios. Lo que también se necesita es un proceso capaz de preparar rápidamente un derivado de ciclodextrina que no requiera un calentamiento y/o mezcla extensivos. Lo que también se necesita es un proceso más eficiente para preparar derivados de ciclodextrina en donde un precursor sustituyente se pueda combinar con un material de partida de ciclodextrina en un solo paso y reaccionar rápidamente para proporcionar un producto crudo que requiere una purificación mínima. Lo que también se necesita es un proceso que se pueda operar de manera continua o semicontinua.

La presente invención proporciona un proceso para preparar una ciclodextrina derivada, comprendiendo el proceso: hacer reaccionar un material de partida de ciclodextrina, un precursor sustituyente y un catalizador opcional para proporcionar un producto crudo que comprende una ciclodextrina derivada, en donde el producto crudo comprende 1% o menos de una cantidad inicial del precursor sustituyente y en donde el precursor sustituyente es un agente sulfoalquilante.

En algunas realizaciones, se ejecuta un proceso de forma continua (denominado en el presente documento un proceso "en línea") para preparar derivados de ciclodextrina en un período de tiempo que es significativamente más corto que los procesos de tipo de lotes comparables que emplean materiales de partida sustancialmente similares. Los derivados de ciclodextrina preparados por los procesos de la presente invención pueden ser solubles en agua o insolubles en agua. Los derivados de ciclodextrina pueden prepararse mediante los procesos de la presente invención para tener un grado predeterminado de sustitución, tal como un bajo grado de sustitución, un grado moderado de sustitución, un alto grado de sustitución, una distribución regioquímica predeterminada de sustituyentes, un cubrimiento bajo, un cubrimiento moderado y/o un cubrimiento alto de sustitución.

El proceso de la presente invención excluye una etapa de combinación de tipo discontinuo, en la que el material de partida de ciclodextrina y el uno o más precursores sustituyentes se combinan en un reactor de tipo discontinuo para formar un lote de producto crudo que comprende una ciclodextrina derivada.

En algunas realizaciones, la reacción se realiza de manera continua o semicontinua que comprende:

ES 2 774 901 T3

- proporcionar una materia prima que comprende un medio líquido o gaseoso, el material de partida de ciclodextrina, el precursor sustituyente y el catalizador opcional; y
- 5 fluyendo continua o semicontinua la materia prima hacia un reactor y fluyendo fuera del reactor el producto crudo que comprende una ciclodextrina derivada.
- En algunas realizaciones, el proceso no incluye, después de la reacción, agregar un reactivo al producto crudo para degradar el precursor sustituyente.
- 10 En algunas realizaciones, la materia prima comprende un medio seleccionado de: agua, un alcohol, un éter, una cetona, un sulfóxido, un nitrilo, una amida, un éster, un aceite, un disolvente clorado, un polímero soluble en agua y sus combinaciones.
- 15 En algunas realizaciones, el material de partida de ciclodextrina comprende una ciclodextrina no sustituida seleccionada entre: una α -ciclodextrina, una β -ciclodextrina, una γ -ciclodextrina y combinaciones de las mismas.
- En algunas realizaciones, el precursor sustituyente y el material de partida de ciclodextrina están presentes en una relación molar de 1:1 a 50:1.
- 20 El precursor sustituyente es un agente sulfoalquilante.
- En algunas realizaciones, el catalizador opcional está presente en exceso molar con respecto al precursor sustituyente. En algunas realizaciones, el catalizador opcional se selecciona de: un agente alcalinizante, un agente acidificante, un agente de transferencia de fase, una enzima, un compuesto de metal de transición y combinaciones de los mismos.
- 25 En algunas realizaciones, el catalizador opcional comprende un agente alcalinizante, y el precursor sustituyente se selecciona de: un agente sulfoalquilante, un agente alquilante, un agente hidroxialquilante y combinaciones de los mismos.
- 30 En algunas realizaciones, la materia prima tiene un pH de 9 a 14.
- En algunas realizaciones, la provisión comprende un proceso seleccionado de:
- (i) mezclar el material de partida de ciclodextrina con el catalizador opcional para formar una mezcla, y mezclar porciones de la mezcla con porciones del precursor sustituyente para formar la materia prima;
- 35 (ii) mezclar el material de partida de ciclodextrina con el precursor sustituyente para formar una mezcla, y mezclar porciones de la mezcla con porciones del catalizador opcional para formar la materia prima;
- (iii) mezclar el catalizador opcional con el precursor sustituyente para formar una mezcla, y mezclar la mezcla con porciones del material de partida de ciclodextrina para formar la materia prima; y
- 40 (iv) mezclar porciones del material de partida de ciclodextrina, el precursor sustituyente y el catalizador opcional sustancialmente de forma simultánea para formar la materia prima.
- 45 En algunas realizaciones, la mezcla comprende hacer fluir cualquiera de las mezclas a través de un mezclador de flujo pasante.
- En algunas realizaciones, un proceso comprende además precalentar al menos uno del material de partida de ciclodextrina y/o el precursor sustituyente antes de la reacción.
- 50 En algunas realizaciones, la materia prima tiene un tiempo de residencia en el reactor de 0.5 segundos a 4 horas. En algunas realizaciones, la materia prima tiene un tiempo de residencia en el reactor de 0.5 segundos a 30 minutos, y la temperatura del reactor es de 70°C a 200°C. En algunas realizaciones, la materia prima tiene un pH de 9 a 14, la materia prima tiene un tiempo de residencia en el reactor de 0.5 segundos a 20 minutos, y la temperatura del reactor es de 90°C a 160°C.
- 55 En algunas realizaciones, un proceso de la presente invención comprende además inactivar cualquier precursor de sustituyente no reaccionado presente en el producto crudo. En algunas realizaciones, un proceso de la presente invención comprende además neutralizar el producto crudo.
- 60 En algunas realizaciones, un proceso de la presente invención comprende además separar la ciclodextrina derivada con el producto crudo, en donde la separación incluye al menos uno de filtración, centrifugación, decantación y combinaciones de los mismos.
- 65 En algunas realizaciones, un proceso de la presente invención comprende además aislar la ciclodextrina derivada, en la que el aislamiento incluye al menos uno de secado, filtración estéril, concentración y combinaciones de los mismos.

- 5 En algunas realizaciones, un proceso de la presente invención comprende además purificar la ciclodextrina derivada, en donde la purificación incluye al menos uno de extracción, diafiltración, diálisis, tratamiento con un medio de carbono, tratamiento con un medio de adsorción, tratamiento con un medio de eliminación de color, y combinaciones de los mismos.
- En algunas realizaciones, la ciclodextrina derivada está presente en un producto crudo con un rendimiento del 70% o más con base en la cantidad del material de partida de ciclodextrina.
- 10 En algunas realizaciones, una relación molar del precursor sustituyente al material de partida de ciclodextrina de 3:1 a 18:1 proporciona una ciclodextrina derivada que tiene un grado promedio de sustitución de 2 a 12.
- En algunas realizaciones, una relación molar del precursor sustituyente al material de partida de ciclodextrina de 1:1 a 5:1 proporciona una ciclodextrina derivada que tiene un grado promedio de sustitución de 4 o menos.
- 15 En algunas realizaciones, una relación molar del precursor sustituyente al material de partida de ciclodextrina de 5:1 a 14:1 proporciona una ciclodextrina derivada que tiene un grado promedio de sustitución de 3 a 7.
- En algunas realizaciones, la ciclodextrina derivada tiene una solubilidad en agua de 100 mg/ml o superior. En algunas realizaciones, la ciclodextrina derivada tiene una solubilidad en agua de menos de 100 mg/ml.
- En algunas realizaciones, la ciclodextrina derivada incluye un sustituyente catiónico, un sustituyente aniónico o una combinación de los mismos.
- 25 En algunas realizaciones, la ciclodextrina derivada incluye un sustituyente seleccionado entre: un grupo sulfoalquiléter, un grupo éter, un grupo alquiléter, un grupo alqueniléter, un grupo hidroxialquiléter, un grupo hidroxialqueniléter, un grupo tioalquiléter, un grupo aminoalquiléter, un grupo mercapto, un grupo amino, un grupo alquilamino, un grupo carboxilo, un grupo éster, un grupo nitro, un grupo halo, un grupo aldehído, un grupo 2,3-epoxipropilo y combinaciones de los mismos.
- 30 La presente invención también se dirige a un proceso para preparar una ciclodextrina derivada, comprendiendo el proceso:
- combinando en un medio líquido o gaseoso un material de partida de ciclodextrina, un agente de sulfoalquilación presente en un exceso molar en relación con el material de partida de ciclodextrina y un agente alcalinizante presente en un exceso molar en relación con uno o más agentes de sulfoalquilación para formar una materia prima; y
- 35 hacer reaccionar la materia prima haciendo fluir continua o semicontinua la materia prima dentro y fuera de un reactor durante un tiempo de residencia de 0,5 segundos a 4 horas, a una temperatura de 30 °C a 200 °C, y a una presión de 1 bar o más para formar un producto crudo que comprende la ciclodextrina derivada.
- 40 En el presente documento también se describen productos preparados por los procesos anteriores. El producto puede comprender un derivado de ciclodextrina que tiene un grado de sustitución de 6 a 7.1. El producto puede comprender una ciclodextrina que tiene un grado promedio de sustitución de 6.5.
- 45 Otras realizaciones, características y ventajas de las presentes invenciones, así como la composición, estructura y operación de las diversas realizaciones de la presente invención, se describen en detalle a continuación con referencia a los dibujos adjuntos.
- 50 Breve descripción de las figuras
- Los dibujos adjuntos, que se incorporan aquí y forman parte de la especificación, ilustran una o más realizaciones de la presente invención y, junto con la descripción, sirven además para explicar los principios de la presente invención y para permitir a una persona experto en la técnica pertinente para hacer y usar la invención. Los siguientes dibujos se proporcionan solo a modo de ilustración y, por lo tanto, no pretenden limitar el alcance de la presente invención.
- 55 Las Figs. 1A-1B proporcionan diagramas de flujo para un proceso de la presente invención.
- La Fig. 2 proporciona un electroferograma de un derivado de ciclodextrina de la presente invención que tiene un grado promedio de sustitución de siete.
- 60 Las Figs. 3 y 4 proporcionan representaciones gráficas de perfiles de distribución para derivados de ciclodextrina preparados de acuerdo con los procesos de la presente invención.
- 65 La Fig. 5 proporciona un diagrama de flujo del equipo adecuado para usar con un proceso de la presente invención que comprende tres suministros de material de partida y dispositivos de calentamiento y enfriamiento en serie.

La Fig. 6 proporciona un diagrama de flujo de equipo adecuado para usar con un proceso de la presente invención que comprende tres suministros de material de partida e intercambiadores de calor en serie separados por un reactor de flujo pasante, un sistema de extracción líquido-líquido y un sistema combinado de diafiltración/ultrafiltración.

5 La Fig. 7 proporciona un diagrama de flujo del equipo adecuado para su uso con un proceso de la presente invención que comprende tres suministros de material de partida, cada uno con un intercambiador de calor, un sistema combinado de mezclador-intercambiador de calor-reactor de flujo pasante, un sistema de purificación/separación de columna, un sistema de ultrafiltración, un sistema de extracción líquido-líquido y un secador por pulverización.

10 La Fig. 8 proporciona un diagrama de flujo de equipo adecuado para usar con un proceso de la presente invención que comprende tres suministros de material de partida, un mezclador, un sistema combinado de reactor de flujo a través de intercambiador de calor, un sistema de diafiltración, un sistema de ultrafiltración, un sistema de extracción líquido-líquido, un sistema de purificación en lecho sólido y un secador por pulverización.

15 La Fig. 9A proporciona un diagrama de flujo de equipo adecuado para su uso con un proceso de la presente invención que comprende un sistema de material de partida en combinación con un mezclador-intercambiador de calor-reactor de flujo pasante.

20 La Fig. 9B proporciona un diagrama de flujo de equipo adecuado para usar con un proceso de la presente invención que comprende dos sistemas de material de partida en combinación con dos sistemas de mezclador-intercambiador de calor-reactor de flujo pasante.

25 La Fig. 10 proporciona un diagrama de flujo de equipo adecuado para usar con un proceso de la presente invención que comprende un sistema de purificación posterior a la reacción que incluye un sistema de diafiltración y un sistema de ultrafiltración.

30 Las Figs. 11A-11B proporcionan diagramas de flujo de equipo adecuados para su uso con un proceso de la presente invención que comprende dos modos diferentes de operar un sistema de filtración: la FIG. 11A como sistema de diafiltración, y la fig. 11B como sistema de ultrafiltración.

35 La Fig. 12 proporciona un diagrama de flujo del equipo adecuado para su uso con un proceso de la presente invención que comprende reciclar una mezcla de reacción a través de un sistema de filtración y un sistema de purificación en lecho sólido en tándem.

40 La Fig. 13 proporciona un diagrama de flujo del equipo adecuado para su uso con un proceso de la presente invención que comprende tres suministros de material de partida, un sistema combinado de mezclador-intercambiador de calor-reactor de flujo pasante, un sistema de filtración, un sistema de purificación en lecho sólido y un secador por pulverización.

45 La Fig. 14 proporciona un diagrama de flujo de equipo adecuado para usar con un proceso de la presente invención que comprende tres suministros de material de partida, un sistema combinado de mezclador-intercambiador de calor-reactor de flujo pasante, un sistema de extracción líquido-líquido, un sistema de ultrafiltración, un sistema de purificación en lecho sólido y un concentrador de fluidos.

La Fig. 15 proporciona un diagrama de flujo de equipo adecuado para su uso con un proceso de la presente invención que comprende un conjunto combinado de diafiltración-ultrafiltración capaz de ser operado de una sola pasada o en reciclado.

50 Una o más realizaciones de la presente invención se describirán ahora con referencia a los dibujos adjuntos. En los dibujos, los números de referencia similares pueden indicar elementos idénticos o funcionalmente similares. Además, los dígitos más a la izquierda de un número de referencia pueden identificar el dibujo en el cual aparece primero el número de referencia.

55 Descripción detallada de la presente invención

Esta especificación describe una o más realizaciones que incorporan las características de esta invención. Las realizaciones descritas simplemente ejemplifican la invención. El alcance de la presente invención no se limita a las realizaciones descritas. La invención se define por las reivindicaciones adjuntas a la misma.

60 Además, cuando se describe un rasgo, estructura o característica particular en relación con una realización, se entiende que está dentro del conocimiento de un experto en la materia efectuar dicho rasgo, estructura o característica en relación con otra realizaciones descritas explícitamente o no. Estos y otros aspectos de esta invención serán evidentes con referencia a la siguiente descripción detallada, ejemplos, reivindicaciones y figuras adjuntas.

65

Como se usa en el presente documento, los porcentajes se refieren a "% en peso" y/o "p/p" (concentración en peso a peso) a menos que se indique lo contrario.

5 Todas las referencias a descripciones espaciales (por ejemplo, "encima", "debajo", "arriba", "abajo", "superior", "inferior", etc.) hechas en este documento son solo para fines de descripción e ilustración, y deben interpretarse como no limitativas de las composiciones, formulaciones y métodos de fabricación y uso de los mismos, que pueden organizarse espacialmente en cualquier orientación o manera.

10 Procesos

La presente invención proporciona un proceso para preparar una ciclodextrina derivada, comprendiendo el proceso: hacer reaccionar un material de partida de ciclodextrina, un precursor sustituyente y un catalizador opcional para proporcionar un producto crudo que comprende una ciclodextrina derivada, en donde el producto crudo comprende 1% o menos del precursor sustituyente.

15 En algunas realizaciones, se ejecuta un proceso de forma continua (denominado en el presente documento un proceso "en línea") para preparar derivados de ciclodextrina en un período de tiempo que es significativamente más corto que los procesos de tipo de lotes comparables que emplean materiales de partida sustancialmente similares. Los derivados de ciclodextrina preparados por los procesos de la presente invención pueden ser solubles en agua o insolubles en agua. Los derivados de ciclodextrina pueden prepararse mediante los procesos de la presente invención para tener un grado predeterminado de sustitución, tal como un bajo grado de sustitución, un grado moderado de sustitución, un alto grado de sustitución, una distribución regioquímica predeterminada de sustituyentes, un bajo cubrimiento, un cubrimiento moderado y/o un cubrimiento alto de sustitución.

25 Como se usa en el presente documento, un "material de partida de ciclodextrina" se refiere a una ciclodextrina madre no derivada o ciclodextrina derivada que se derivada de acuerdo con un proceso de la presente invención. Una ciclodextrina parental infravalorada puede ser cualquier tipo de ciclodextrina (por ejemplo, α -CD, β -CD, γ -CD y combinaciones de las mismas). En algunas realizaciones, un material de partida de ciclodextrina comprende un único material de ciclodextrina. Los materiales de partida de ciclodextrina pueden obtenerse de diversas fuentes comerciales y/o prepararse de acuerdo con las patentes estadounidenses números 4,904,306, 4,477,568, 4,317,881, 6,235,505, 5,550,222, 5,658,390, 5,620,872 y 5,376,537, que se incorporan aquí como referencia en su totalidad.

35 En algunas realizaciones, un material de partida de ciclodextrina está protonada (es decir, los grupos hidroxilo permanecen protonados), es una sal parcial (es decir, al menos una porción de los grupos hidroxilo se desprotona) o es una sal (es decir, en la que todos los grupos hidroxilo están desprotonados). Se puede preparar una sal parcial o una sal de una ciclodextrina tratando una ciclodextrina que comprende uno o más grupos -OH con un agente alcalinizante (por ejemplo, un óxido metálico, un hidróxido metálico, un hidruro metálico y similares) para formar una sal metálica de la ciclodextrina. El grado de formación de sal depende en gran medida de la cantidad estequiométrica del agente alcalinizante que se utilice. Las sales metálicas incluyen, entre otras, un catión de metal alcalino (por ejemplo, K^+ , Na^+ , Li^+ , y similares), un catión de metal alcalinotérreo (por ejemplo, Mg^{+2} , Ca^{+2} , Sr^{+2} y similares), un catión de metal de transición (por ejemplo, Cr^{+2} , Cr^{+3} , Mo^{+2} , Mo^{+3} , Mo^{+4} , Mn^{+2} , Mn^{+3} , Co^{+2} , Co^{+3} , Ni^+ , Ni^{+2} , Cu^+ , Cu^{+2} , Zn^{+2} , Cd^+ , Cd^{+2} , Ag^+ y similares), y combinaciones de los mismos.

45 En algunas realizaciones, se prepara una sal parcial de una ciclodextrina mezclando un agente alcalinizante que comprende un metal con una ciclodextrina no derivada en una proporción proporcionada en lo siguiente:

Tabla 1

Sal metálica parcial de CD (equivalentes de cationes metálicos por mol de CD)	Agente alcalinizante (relación molar de agente alcalinizante: CD requerida para preparar una sal metálica donde el agente alcalinizante tiene un equivalente alcalino por mol)	Agente alcalinizante (relación molar de agente alcalinizante: CD requerida para preparar una sal metálica donde el agente alcalinizante tiene dos equivalentes alcalinos por mol)
1 a 4	1:1 a 4:1, respectivamente	0.5:1 a 2:1, respectivamente
4 a 7	4:1 a 7:1, respectivamente	2:1 a 3.5:1, respectivamente
7 a 10	7:1 a 10:1, respectivamente	3.5:1 a 5:1, respectivamente
10 a 12	10:1 a 12:1, respectivamente	5:1 a 6:1, respectivamente
12 a 15	12:1 a 15:1, respectivamente	6:1 a 7.5:1, respectivamente

(continuación)

Sal metálica parcial de CD (equivalentes de cationes metálicos por mol de CD)	Agente alcalinizante (relación molar de agente alcalinizante: CD requerida para preparar una sal metálica donde el agente alcalinizante tiene un equivalente alcalino por mol)	Agente alcalinizante (relación molar de agente alcalinizante: CD requerida para preparar una sal metálica donde el agente alcalinizante tiene dos equivalentes alcalinos por mol)
Mayor de 15	Mayor de 15:1	Mayor de 7.5:1
1 a 15	1:1 a 15:1, respectivamente	0.5:1 a 7.5:1, respectivamente

En algunas realizaciones, la relación molar de un agente alcalinizante monovalente a una ciclodextrina es 1:1 a 100:1, 1:1 a 75:1, 1:1 a 50:1, 1:1 a 30:1, 1:1 a 28:1, 1:1 a 25:1, 1:1 a 22:1, 1:1 a 19:1, 1:1 a 16:1, 1:1 a 14:1, 1:1 a 11:1, 1:1 a 8:1, 1:1 a 5:1, 1:1 a 4:1, 4:1 a 7:1, 7:1 a 10:1, 10:1 a 12:1, 12:1 a 15:1, o mayor que 15:1 .

En algunas realizaciones, la relación molar de un agente alcalinizante divalente a un material de partida de ciclodextrina es 0.5:1 a 50:1, 0.5:1 a 38:1, 0.5:1 a 25:1, 0.5:1 a 15 :1, 0.5:1 a 14:1, 0.5:1 a 13:1, 0.5:1 a 11:1, 0.5:1 a 10:1, 0.5:1 a 8:1, 0.5:1 a 7:1 , 0.5:1 a 6:1, 0.5:1 a 4:1, 0.5:1 a 2.5:1, 0.5:1 a 2:1, 2:1 a 3.5:1, 3.5:1 a 5:1, 5 :1 a 6:1, 7:1 a 7.5:1, o mayor que 7.5:1.

El material de partida de ciclodextrina puede incluir una ciclodextrina no derivada (por ejemplo, α -, β -, γ -ciclodextrina, y combinaciones de las mismas), o un derivado de ciclodextrina previamente preparado. Los procesos de la presente invención incluyen alteraciones en la secuencia conocida de etapas químicas sintéticas para preparar derivados de ciclodextrina solubles en agua que tienen un grado de sustitución promedio monomodal o un perfil de sustitución monomodal.

Un "precursor sustituyente" se refiere a un agente capaz de reaccionar con un grupo hidroxilo de un material de partida de ciclodextrina. Un precursor sustituyente reaccionará con el átomo de oxígeno de una unidad estructural hidroxilo de una ciclodextrina original convirtiendo así la unidad estructural hidroxilo en una unidad estructural objetivo (sustituyente) en la ciclodextrina. Un precursor sustituyente también puede denominarse aquí como un agente alquilante. Ejemplos de agentes alquilantes que pueden usarse para derivar (eterificar) la ciclodextrina incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, diversos ésteres de alquilsulfato. AE (alquiléter) precursores específicos incluyen ésteres de sulfato tales como sulfato de dietilo, sulfato de dimetilo y sulfato de dipropilo, o agentes tales como tetrafluoroborato de trimetiloxonio (TMOTFB), p-toluenosulfonato de trimetiloxonio, hexafluorofosfato de trimetiloxonio hexafluoroantimoniato, trimetiloxonio alcano/arilo sulfonato, tetrafluoroborato de dimetoxicarbenio y tetrafluoroborato de O-metildibenzofuranio, o agentes de haluro de trialquilsulfonio tales como yoduro de trimetilsulfonio. Ejemplos de agentes sulfoalquilantes que se pueden usar para derivar (eterificar) la ciclodextrina incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, alquilsulfona. Los precursores específicos de SAE (sulfoalquiléter) incluyen 1,4-butanosulfona, 1,5-pentanosulfona, 1,3-propanosulfona y otros agentes de sulfoalquilación. Ejemplos de precursores de HAE (hidroxialquiléter) que se pueden usar para derivar la ciclodextrina incluyen 2,3-epoxialcoholes o halohidrinás y otros descritos en las referencias citadas aquí. Ejemplos de precursores de HANE (hidroxialqueniléter) que se pueden usar para derivar la ciclodextrina incluyen 3,4-epoxi-1-buteno, 4,5-epoxi-1-penteno, 5,6-epoxi-1-hexeno y otros agentes epoxi alquenilo. Un precursor de EPPE (epoxialquiléter; agente epoxialquilante) de ejemplo incluye epiclorhidrina.

El término "alcanol", como se usa en el presente documento, incluye componentes alquilo lineales, cíclicos, ramificados, saturados e insaturados de los grupos alcanol, en los que los grupos hidroxilo pueden situarse en cualquier posición disponible en las unidades estructurales alquilo. El término "cicloalcanol" incluye alcoholes cíclicos no sustituidos o sustituidos (por ejemplo, con metilo o etilo).

En algunas realizaciones, el material de partida de ciclodextrina comprende una ciclodextrina no sustituida seleccionada entre: una α -ciclodextrina, una β -ciclodextrina, una γ -ciclodextrina y combinaciones de las mismas.

Como se usa en el presente documento, un "precursor sustituyente" se refiere a un compuesto, reactivo, unidad estructural o sustancia capaz de reaccionar con un grupo -OH presente en una ciclodextrina.

El precursor sustituyente es un agente sulfoalquilante.

Como se usa en el presente documento, un "derivado de ciclodextrina" se usa indistintamente con una "ciclodextrina derivada" y se refiere a una ciclodextrina en la que uno o más grupos -OH se reemplazan con un grupo -OR, en donde R es un sustituyente distinto de hidrógeno.

Las concentraciones de los componentes de reacción (material de partida de ciclodextrina, precursor de sustituyente y un catalizador opcional) pueden variarse de forma independiente o dependiente según sea necesario para proporcionar un derivado de ciclodextrina que tenga un conjunto de propiedades objetivo/deseado. En algunas

realizaciones, la concentración de material de partida de ciclodextrina (como la forma sin sal o sal) está dentro del intervalo de 1% a 95%, 10% a 95%, 10% a 90%, 15% a 85%, 20% a 85%, 25% a 85%, 30% a 85%, 40% a 85%, 50% a 85%, 60% a 85%, 60% a 90%, 65% a 95%, 70% a 95%, o 75% a 95% en peso de la materia prima.

5 Las relaciones molares de los componentes se pueden variar según sea necesario para proporcionar la ciclodextrina derivada. El precursor sustituyente está generalmente presente en exceso molar con respecto al material de partida de ciclodextrina (es decir, una relación molar de 1:1 o mayor), lo que garantiza un grado promedio de sustitución de al menos 1 o más. En algunas realizaciones, la relación molar de un precursor sustituyente a un material de partida de ciclodextrina es 1:1 a 500:1, 1:1 a 400:1, 1:1 a 300:1, 1:1 a 200:1, 1:1 a 150:1, 1:1 a 100:1, 1:1 a 75:1, 1:1 a 50:1, 1:1 a 40:1, 1:1 a 30:1, 1:1 a 25:1, 1:1 a 20:1, 1:1 a 15:1, 9:1 a 15:1, 5:1 a 9:1, 5:1 a 10:1, 6:1 a 12:1, 6:1 a 11:1, 6.5:1 a 10:1, 6.5:1 a 9.5:1, 6.5:1 a 9:1, 6.5:1 a 8.5:1, 6.5:1 a 8:1, 6.5:1 a 7:1, o 7:1 a 8:1, o 1:1 a 5:1.

15 Cuando se determina la relación molar de precursor sustituyente a ciclodextrina o de catalizador a ciclodextrina, puede ser necesario tener en cuenta el número de equivalentes de grupos funcionales reactivos por molécula de ciclodextrina, precursor sustituyente y catalizador. Un mol de ciclodextrina incluye equivalentes variables de grupos hidroxilo reactivos dependiendo del tamaño del anillo de la ciclodextrina. La β-ciclodextrina incluye 21 equivalentes por mol; γ-ciclodextrina incluye 24 equivalentes por mol; y la α-ciclodextrina incluye 18 equivalentes por mol. Un mol de precursor sustituyente generalmente incluye 1 o 2 equivalentes por mol dependiendo de la identidad del precursor sustituyente. Un catalizador opcional generalmente incluye 1, 2 o 3 equivalentes por mol dependiendo de la identidad del mismo.

25 La relación molar de un precursor sustituyente a un material de partida de ciclodextrina se puede variar según sea necesario para proporcionar la ciclodextrina derivada que tiene un grado de sustitución promedio predeterminado. La Tabla 2 a continuación proporciona algunos valores aproximados para los rangos de la relación molar del precursor del sustituyente (como butanosultona) al material de partida de ciclodextrina para lograr un ADS objetivo.

Tabla 2.

ADS objetivo	Relación molar aproximada del precursor sustituyente: material de partida de ciclodextrina
<4	1:1-5:1
2 a 12	3:1-18:1
3 a 7	5:1-14:1
>7 a 12	9:1-15:1
>12	>15:1

30 En general, la relación molar aproximada ("MR") de un precursor sustituyente (que tiene un solo equivalente de reacción por mol) a la relación molar de un material de partida de ciclodextrina requerida para lograr un ADS objetivo "T-ADS" puede ser calculado de acuerdo con la fórmula (1):

$$MR = X (T-ADS) \quad (1)$$

35 en donde $X \geq 1$. En general, X es 1 a 20, 1.05 a 17, 1.1 a 15, 1.25 a 12.5, 1.5 a 10, 1.75 a 10, 2 a 10, 2.25 a 10, 2.5 a 10, 2.75 a 10, 3 a 10, 1 a 10, 1.1 a 8, 1.1 a 7, 1.1 a 6, 1.1 a 5, 1.1 a 4, 1.1 a 3, 1.1 a 2.75, 1.1 a 2.5, 1.1 a 2.25, 1.1 a 2, 1.1 a 1.9, 1.1 a 1.8, 1.1 a 1.7, 1.1 a 1.6, 1.1 a 1.5, 1.1 a 1.4, 1.1 a 1.3, 1.1 a 1.25 o 1.1 a 1.2.

40 En algunas realizaciones, un precursor sustituyente es inestable, por ejemplo, termolíticamente, hidrolíticamente, fotolíticamente y/o electrolíticamente inestable, en condiciones presentes antes o durante la reacción. Para compensar la degradación de un precursor sustituyente, puede aumentarse la relación molar de un precursor sustituyente a un material de partida de ciclodextrina. Por ejemplo, el butanosultona es inestable termolíticamente y/o hidrolíticamente en solución acuosa a temperaturas superiores a 40 °C, y el butanosultona puede usarse en exceso para proporcionar un derivado de ciclodextrina que tenga un ADS objetivo. En algunas realizaciones, la proporción de un precursor sustituyente a un material de partida de ciclodextrina se incrementa en 10% a 1000%, 10% a 500%, 10% a 400%, 10% a 300%, 10% a 200%, 10% a 150%, 10% a 125%, 10% a 100%, 10% a 75%, 10% a 50%, o 50% a 100%, 10%, 20%, 30%, 50%, 75%, 100%, 125%, 150%, 200%, 300%, 400%, 500% o 1000% en relación con una relación útil para lograr un ADS deseado en condiciones de reacción no degradantes.

50 Se pueden usar combinaciones de componentes particulares para preparar derivados de ciclodextrina como sigue:

- los derivados de sulfoalquil éter ciclodextrina pueden prepararse mediante un proceso que emplea: uno o más materiales de partida de ciclodextrina no derivadas; uno o más agentes sulfoalquilantes; o uno o más agentes alcalinizantes;

- los derivados de hidroxialquil éter ciclodextrina se pueden preparar mediante un proceso que emplea: materiales de partida de ciclodextrina no derivadas; uno o más agentes hidroxialquilantes; o uno o más agentes alcalinizantes;
- 5 • los derivados de alquil éter ciclodextrina pueden prepararse mediante un proceso que emplea: uno o más materiales de partida de ciclodextrina no derivadas; uno o más agentes alquilantes; o uno o más agentes alcalinizantes;
- los derivados de sulfoalquil éter-alquil éter ciclodextrina pueden prepararse mediante un proceso que emplea: uno o más materiales de partida de ciclodextrina no derivadas; uno o más agentes sulfoalquilantes; uno o más agentes alquilantes; o uno o más agentes alcalinizantes;
- 10 • los derivados de sulfoalquil éter-alquil éter ciclodextrina se pueden preparar mediante un proceso que emplea: uno o más derivados de SAE-CD como materiales de partida de ciclodextrina; uno o más agentes alquilantes; o uno o más agentes alcalinizantes;
- 15 • los derivados de sulfoalquil éter-alquil éter ciclodextrina se pueden preparar mediante un proceso que emplea: uno o más derivados de AE-CD como materiales de partida de ciclodextrina; uno o más agentes sulfoalquilantes; o uno o más agentes alcalinizantes;
- 20 • los derivados de hidroxialquil éter-alquil éter ciclodextrina pueden prepararse mediante un proceso que emplea: uno o más derivados de AE-CD como materiales de partida de ciclodextrina; uno o más agentes hidroxialquilantes; o uno o más agentes alcalinizantes; y
- 25 • los derivados de hidroxialquil-éter-sulfoalquil-éter ciclodextrina pueden prepararse mediante un proceso que emplea: uno o más materiales de partida de ciclodextrina no derivadas; uno o más agentes hidroxialquilantes; uno o más agentes sulfoalquilantes, o uno o más agentes alcalinizantes.

Un "catalizador" se refiere a un compuesto capaz de promover y/o acelerar una reacción entre un material de partida de ciclodextrina y un precursor sustituyente. En algunas realizaciones, la reactividad de un precursor sustituyente puede potenciarse haciéndolo reaccionar con un catalizador opcional para formar un intermedio reactivo que luego reacciona con un material de partida de ciclodextrina. Opcionalmente, un catalizador está presente en una cantidad suficiente para promover y/o acelerar una reacción. En algunas realizaciones, un catalizador está presente en una cantidad subestequiométrica, una cantidad estequiométrica o un exceso estequiométrico (es decir, un exceso molar). En algunas realizaciones, la relación molar de un catalizador opcional a un material de partida de ciclodextrina excede la relación molar de precursor sustituyente a material de partida de ciclodextrina.

Los catalizadores adecuados para uso opcional con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, un agente alcalinizante (por ejemplo, un hidróxido de metal alcalino, un hidróxido de metal de transición, un óxido de metal de transición, un bicarbonato de metal alcalino, un bicarbonato de metal de transición, un borato de metal alcalino, un borato de metal de transición, un hidruro de metal alcalino, un hidruro de metal de transición y similares), un agente acidificante, un catalizador de transferencia de fase, una enzima y combinaciones de los mismos. Los agentes alcalinizantes representativos adecuados para su uso como catalizador incluyen: óxido de magnesio, hidróxido de magnesio, óxido de calcio, hidróxido de calcio, óxido de manganeso, hidróxido de manganeso y combinaciones de los mismos.

Un "agente alcalinizante" se refiere a un compuesto usado para proporcionar medio alcalino. Un agente alcalinizante o una combinación de dos o más agentes alcalinizantes se puede usar como catalizador en el presente documento. Si un agente alcalinizante está disponible en forma líquida (ya sea a temperatura ambiente o a una temperatura de hasta 200°C o más), entonces también puede usarse como medio de reacción en forma no acuosa o acuosa. Los agentes alcalinizantes incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, hidróxido metálico, óxido metálico, hidruro metálico, hidróxido de metal alcalino, hidróxido de metal de transición, óxido de metal de transición, bicarbonato de metal alcalino, bicarbonato de metal de transición, borato de metal alcalino, borato de metal de transición, álcali hidruro metálico, hidruro de metal de transición, óxido de magnesio, hidróxido de magnesio, óxido de calcio, hidróxido de calcio, óxido de manganeso, hidróxido de manganeso, hidróxido de potasio, borato de sodio, carbonato de sodio, fosfato tribásico, carbonato de dibásico, bicarbonato de sodio, hidróxido de sodio, otros conocidos por aquellos de habilidad ordinaria en el arte, y combinaciones de los mismos.

Un "agente acidificante" se refiere a un compuesto utilizado para proporcionar un medio ácido. Los agentes acidificantes incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, ácidos minerales, ácido acético, aminoácidos ácidos, ácido cítrico, ácido fumárico y otros α -hidroxiácidos, ácido clorhídrico, ácido ascórbico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido tartárico, nítrico ácido y otros conocidos por los expertos en la materia.

Un "agente regulador" se refiere a un compuesto usado para resistir el cambio de pH tras la dilución o adición de ácido o álcali. Los agentes reguladores incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, ácido acético, acetato de sodio, ácido adípico, ácido sulfúrico, ácido benzoico, benzoato de sodio, ácido bórico, borato de sodio, ácido cítrico, glicina, ácido

maleico, fosfato de sodio monobásico, fosfato de sodio dibásico. HEPES, ácido láctico, ácido tartárico, metafosfato de potasio, fosfato de potasio, acetato de sodio monobásico, sulfato de sodio, sulfato de magnesio, bicarbonato de sodio, tris-(hidroximetil)aminometano, tartrato de sodio, citrato de sodio anhidro y dihidrato, y otros conocidos por aquellos de habilidad ordinaria en el arte.

5 En algunas realizaciones, un catalizador opcional comprende un agente alcalinizante, y el precursor sustituyente se selecciona de: un agente sulfoalquilante, un agente alquilante, un agente hidroxialquilante y combinaciones de los mismos.

10 En algunas realizaciones, un catalizador opcional está presente en una concentración de 0.1% a 50% en peso de la materia prima.

15 La relación molar de un catalizador opcional a un material de partida de ciclodextrina puede variar como se indica para la relación molar de precursor sustituyente a material de partida de ciclodextrina, excepto que las relaciones molares anteriores pueden ser mayores si es necesario. En algunas realizaciones, una relación molar de un catalizador opcional a un material de partida de ciclodextrina es 0.1:1 a 30:1, 0.1:1 a 26:1, 0.5:1 a 23:1, 1:1 a 21:1, 1.25 :1 a 19:1, 1.5:1 a 18:1, 1.5:1 a 16:1, 1.5:1 a 14:1, 1.5:1 a 12:1, 2:1 a 22:1, 2:1 a 19:1, 2:1 a 16:1, 2:1 a 14:1, 1.1:1 a 6:1, 1.5: 1 a 6:1, 6:1 a 11:1, 6:1 a 10:1, 11:1 a 18:1, 10:1 a 20:1, 10:1 a 18:1, 15:1 a 26:1, 17:1 a 25:1, 1:1 a 26:1, 1: 1 a 30:1, 1:1 a 50:1, 0.5:1 a 50:1, 1.1:1 a 55:1, o 0.1:1 a 50:1.

20 Si está presente, un catalizador opcional está típicamente en exceso molar con respecto a un precursor sustituyente. Por lo tanto, un catalizador opcional y un precursor sustituyente están típicamente presentes en una relación de 1:1 o mayor. En algunas realizaciones, una relación molar de un catalizador opcional a un precursor sustituyente es 1:1 a 20:1, 0.5 a 40:1, 0.1:1 a 50:1, 1.1:1 a 50:1, 1.1:1 a 55:1, 1.1:1 a 40:1, 1.1:1 a 30:1, 1.1:1 a 20:1, 1.1:1 a 10:1, 1.1:1 a 5:1, 1.1:1 a 2.5: 1, 1.1:1 a 2:1, o 1.1:1 a 1.5:1.

30 Una "materia prima" o "materia prima fluida" se usa indistintamente con el término "medio" y/o "medio de reacción", y todos se refieren a una masa fluida que comprende uno, dos, tres o más materiales de partida como un líquido, sólido, suspensión, dispersión o semisólido. Una materia prima que fluye puede comprender un medio extrudido y/o un medio líquido, cualquiera de los cuales puede ser acuoso o no acuoso. Los reactivos (por ejemplo, un material de partida de ciclodextrina, un precursor sustituyente y un catalizador opcional) están presentes en una materia prima que fluye en forma sólida, semisólida, gaseosa, en suspensión, en dispersión o líquida. Un medio líquido acuoso puede comprender agua, agua regulada o una combinación de un líquido orgánico y agua y/o agua regulada. Un medio líquido no acuoso está sustancialmente libre de agua. Por lo tanto, una materia prima de la presente invención puede comprender un medio acuoso sustancialmente libre de un líquido orgánico (distinto del precursor sustituyente u otro agente especificado); un medio acuoso que incluye un líquido orgánico (distinto del precursor sustituyente u otro agente especificado), o un medio no acuoso.

40 En algunas realizaciones, un disolvente para usar con el método de la presente invención es miscible con agua. Los disolventes adecuados para usar con la presente invención también pueden incluir disolventes orgánicos inmiscibles en agua. Los disolventes adecuados para usar con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, agua, un alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, butanol, propilenglicol y similares), un éter (por ejemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano y similares), una cetona (por ejemplo, formaldehído, acetona y similares), un nitrilo (por ejemplo, acetonitrilo y similares), un sulfóxido (por ejemplo, dimetilsulfóxido y similares), una amida (por ejemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona y similares), un éster (por ejemplo, acetato de etilo y similares), un disolvente clorado (por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano, clorobenceno y similares), un aceite (por ejemplo, parafina, aceite mineral, aceite orgánico, un aceite alimenticio y similares), un polímero soluble en agua (por ejemplo, polietilenglicol, polipropilenglicol y similares) y combinaciones de los mismos.

50 En algunas realizaciones, un disolvente para usar con la presente invención es un disolvente en donde una ciclodextrina original (es decir, un material de partida de ciclodextrina) tiene una solubilidad de 1 mg/ml o superior, 10 mg/ml o superior, 50 mg/ml o más, 100 mg/ml o más, 250 mg/ml o más, 500 mg/ml o más, o 1 g/ml o más.

55 Los componentes de reacción del material de partida de ciclodextrina, el catalizador y el precursor sustituyente están presentes independientemente en el medio líquido en forma disuelta, en forma de suspensión sólida, en forma de dispersión líquida o una combinación de los mismos. El material de partida de ciclodextrina puede estar presente en forma disuelta y/o en forma suspendida en el medio líquido. El catalizador puede estar presente en forma disuelta, en forma líquida dispersa y/o en forma sólida suspendida en el medio líquido. El precursor sustituyente puede estar presente en forma disuelta, en forma líquida dispersa y/o en forma sólida suspendida en el medio líquido, o el precursor sustituyente puede estar presente en forma gaseosa.

60 Un medio de reacción puede comprender un medio acuoso o no acuoso y/o puede comprender un líquido prótico y/o no prótico. Se pueden usar líquidos orgánicos, solos o con medio acuoso, como medio de reacción adecuado. Los líquidos orgánicos próticos y no próticos adecuados incluyen, por ejemplo, etanol, propanol, butanol, glicerina, glicerol, polietilenglicol, propilenglicol, glima, diglima, poli(propilenglicol), poloxómero, poli(vinilpirrolidona), piridina, tetrahidroduran, acetonitrilo, dimetilformamida, metilformamida, N-metilpirrolidona, aceite, alcohol, isopropanol, alcohol

hexadecílico, cetales de glicerol (como 2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-metanol), éter dietílico, dimetiléter, dimetilcetona, etil metil éter, hidrocarburo de petróleo, aceite mineral, vaselina o una combinación de los mismos. Los aceites de ejemplo incluyen, por ejemplo, aceites fijos, tales como aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz y aceite de oliva; ácidos grasos, tales como ácido oleico, ácido esteárico y ácido isoesteárico; y ésteres de ácidos grasos, tales como oleato de etilo, miristato de isopropilo, glicéridos de ácidos grasos y glicéridos de ácidos grasos acetilados. En algunas realizaciones, el medio líquido se selecciona del grupo que consiste en agua, regulador acuoso, alcohol, glicol, éter, aceite, cetona y una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, la cantidad de agua en una materia prima se minimiza antes de la reacción. Minimizar o eliminar el agua de una materia prima puede evitar la degradación hidrolítica de un precursor sustituyente. En algunas realizaciones, un medio de reacción orgánico no acuoso puede proporcionar un derivado de ciclodextrina que tiene una distribución regioquímica controlada de grupos funcionales (derivados).

En algunas realizaciones, la materia prima que fluye comprende un líquido acuoso y un líquido orgánico, en donde la relación en volumen de líquido acuoso a líquido orgánico varía de 0.05:99.95 a 99.95:0.05, 0.1:99.9 a 99.9:0.1, 0.5:99.5 a 99.5:0.5, 1:99 a 99:1, 2.5:97.5 a 97.5:2.5, 5:95 a 95:5, 7.5:92.5 a 92.5:7.5, 10:90 a 90:10, 15:85 a 85:15, 20:80 a 80:20, 25:75 a 75:25, 60:40 a 40:60, 50:50, 0.1:99.9 a 40:60, 1:99 a 25:75, 1:99 a 20:80, 1:99 a 15:85, 1:99 a 10:90, 1:99 a 7.5:92.5, 1:99 a 5:95, 0.1:99.9 a 10:90, 0.1:99.9 a 7.5:92.5, o 0.1:99.9 a 5:95.

En algunas realizaciones, un proceso de la presente invención comprende reaccionar de manera continua o semicontinua proporcionando una materia prima que comprende un medio líquido o gaseoso, un material de partida de ciclodextrina, un precursor sustituyente y un catalizador opcional; y fluyendo continua o semicontinua la materia prima hacia un reactor y fluyendo fuera del reactor el producto crudo que comprende una ciclodextrina derivada. El reactor se mantiene a una temperatura y la tasa de flujo y el volumen del reactor proporcionan un tiempo de residencia suficiente para formar un derivado de ciclodextrina. Los procesos de la presente invención se pueden operar en modo serie o paralelo.

En algunas realizaciones, la provisión comprende un proceso seleccionado de:

(i) mezclar el material de partida de ciclodextrina con el catalizador opcional para formar una mezcla, y mezclar porciones de la mezcla con porciones del precursor sustituyente para formar la materia prima;

(ii) mezclar el material de partida de ciclodextrina con el precursor sustituyente para formar una mezcla, y mezclar porciones de la mezcla con porciones del catalizador opcional para formar la materia prima;

(iii) mezclar el catalizador opcional con el precursor sustituyente para formar una mezcla, y mezclar la mezcla con porciones del material de partida de ciclodextrina para formar la materia prima; y

(iv) mezclar porciones del material de partida de ciclodextrina, el precursor sustituyente y el catalizador opcional sustancialmente de forma simultánea para formar la materia prima.

La Figura 1A proporciona un diagrama de flujo de proceso general para un conjunto de proceso y equipo de flujo pasante o semicontinuo de la presente invención, que comprende un sistema de material de partida, un sistema de reactor de flujo pasante en porciones y un sistema de procesamiento posterior a la reacción. El sistema de material de partida comprende el material de partida de ciclodextrina, el precursor de sustituyente, el catalizador opcional, el medio líquido y cualquier equipo y controles necesarios. El sistema de material de partida combina el material de partida y proporciona una materia prima fluida que se conduce al sistema del reactor. Cada una de las operaciones/pasos individuales del sistema de material de partida puede realizarse independientemente de manera discontinua o en porciones (semicontinua o continua). El sistema de reactor de flujo pasante recibe o conduce de forma continua o semicontinua porciones de la materia prima que fluye durante un tiempo de residencia suficiente, y a una temperatura y presión suficientes para permitir la reacción de los ingredientes y la formación de un producto bruto que fluye que comprende el derivado de ciclodextrina. El producto crudo se conduce al sistema de procesamiento posterior a la reacción para la purificación, esterilización, aislamiento, envasado y/o almacenamiento del producto derivado de ciclodextrina. Cada una de las operaciones/pasos individuales del sistema de procesamiento posterior a la reacción se puede llevar a cabo independientemente de manera discontinua o por partes. Las combinaciones de ejemplo de los modos de operación del proceso y el ensamblaje del equipo de la presente invención se resumen a continuación en la Tabla 3.

Tabla 3.

Sistema de material de partida	Sistema de reactor de flujo pasante	Sistema de procesamiento posterior a la reacción
Lote	Continuo	Lote
Lote	Continuo	Continuo*

(continuación)

Sistema de material de partida	Sistema de reactor de flujo pasante	Sistema de procesamiento posterior a la reacción
Continuo*	Continuo	Continuo*
Continuo*	Continuo	Lote
Lote	Semicontinuo	Lote
Lote	Semicontinuo	Continuo*
Continuo*	Semicontinuo	Continuo*
Continuo*	Semicontinuo	Lote

*Denota una operación que también se puede realizar independientemente de forma semicontinua en lugar de continuamente

5 Como se usa en el presente documento, "continuo" se refiere a una operación sustancialmente constante o sustancialmente ininterrumpida durante un período prolongado de tiempo. Un paso continuo del proceso es uno en donde el paso se lleva a cabo sustancialmente sin interrupciones durante un período de tiempo suficiente para completar el procesamiento de al menos una parte importante de un lote de material que se procesa. Por ejemplo, una etapa de derivación continua (como la que puede ocurrir en el sistema de reactor de flujo pasante) es aquella en la que porciones de materia prima se alimentan secuencialmente al reactor de flujo pasante sustancialmente ininterrumpido para formar el producto bruto de manera sustancialmente ininterrumpida. Un proceso continuo es uno en donde varios pasos del proceso se llevan a cabo sustancialmente sin interrupciones durante un período de tiempo suficiente para completar el procesamiento de al menos una parte importante de un lote de material que se procesa. Un proceso continuo comprende dos o más pasos continuos del proceso y/o dos o más sistemas operados continuamente.

15 Como se usa en el presente documento, "semicontinuo" se refiere a un proceso o paso que cierra la brecha entre el proceso o pasos por lotes y continuo, respectivamente. Un paso semicontinuo es uno en donde el paso se lleva a cabo sustancialmente sin interrupciones durante un período de tiempo acortado suficiente para permitir el procesamiento de una porción menor de un lote de material que se procesa, luego una interrupción planificada del paso, luego el paso continúa permitir el procesamiento de otra porción menor de un lote de material que se procesa, en donde el procesamiento y la interrupción son repetidos según sea necesario para completar el procesamiento de al menos una porción principal de un lote de material que se procesa.

25 En algunas realizaciones, un reactor de flujo pasante funciona de manera continua o semicontinua; el sistema de material de partida funciona por lotes, de forma continua o semicontinua; y el sistema de procesamiento posterior a la reacción funciona por lotes, de forma continua o semicontinua. Por consiguiente, la invención también proporciona un proceso de combinación que comprende: preparación discontinua del suministro de material de partida de ciclodextrina, suministro de catalizador y suministro de precursor de sustituyente; formación continua o semicontinua de producto bruto derivado de ciclodextrina en un reactor de flujo pasante; y separación por lotes, continua o semicontinua, purificación, esterilización, aislamiento, recolección y/o almacenamiento del producto final derivado de ciclodextrina.

35 La presente invención también incluye realizaciones en las que un proceso de tipo por lotes se modifica según la invención aplicando los métodos descritos en el presente documento para proporcionar un proceso continuo o semicontinuo para la preparación de un derivado de ciclodextrina. En algunas realizaciones, la invención proporciona una versión modificada del proceso de tipo discontinuo de la Patente de los Estados Unidos No. 6,153,746, en donde el proceso se ha modificado de acuerdo con la invención descrita en el presente documento para proporcionar SAE-CD como producto de un reactor de flujo pasante. Por consiguiente, la invención proporciona un proceso para la preparación de un derivado de ciclodextrina de sulfoalquiléter que comprende: preparación discontinua de suministro de material de partida de ciclodextrina, suministro de agente alcalinizante y suministro de agente de sulfoalquilación; contacto continuo o semicontinuo de porciones de suministro de material de partida de ciclodextrina, porciones de suministro de agente alcalinizante y porciones de suministro de agente sulfoalquilante; formación continua o semicontinua de porciones de producto bruto que contiene derivado de sulfoalquiléter ciclodextrina en un reactor de flujo pasante; y separación por lotes, continua o semicontinua, purificación, esterilización, aislamiento, recolección y/o almacenamiento del producto final derivado de sulfoalquiléter ciclodextrina. En algunas realizaciones, el agente sulfoalquilante es 1,4-butanosultona, el agente alcalinizante es un hidróxido metálico, óxido metálico o hidruro metálico, y el material de partida de ciclodextrina es α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, β -ciclodextrina, o combinación de los mismos.

50 La Figura 1B representa otro diagrama de flujo de proceso del proceso y ensamblaje de la presente invención. El sistema de material de partida de la Figura 1A se separa en dos componentes en la Figura 1B: un suministro de

material fijo y un sistema de alimentación de material de partida en porciones, que forma la materia prima que fluye en uno o más conductos. La materia prima que fluye se conduce de manera continua o semicontinua en porciones a través del sistema de reactor de flujo en porciones para formar el medio de flujo de producto bruto, que se conduce a un sistema de separación y/o purificación de producto. El producto crudo también se procesa, opcionalmente, en un sistema de aislamiento del producto, esterilización del producto, empaque del producto, sistema de recolección del producto y/o sistema de almacenamiento del producto.

Los parámetros del proceso pueden alterarse según sea necesario, ya sea de manera dependiente o independiente, para proporcionar un derivado de ciclodextrina que posea las propiedades deseadas, tales como un grado objetivo de sustitución o un patrón de sustitución regioisomérico primario. Los parámetros de proceso de ejemplo incluyen relaciones molares de reactivos en una materia prima, un pH de la materia prima, una temperatura de la materia prima, la temperatura del reactor, la presión de la materia prima, el tiempo de residencia de la materia prima o la reacción en el reactor de flujo pasante, tasa de flujo de la materia prima o reacción en el reactor de flujo pasante, concentración de material de partida de ciclodextrina en la materia prima o medio de reacción, concentración de precursor sustituyente en la materia prima o medio de reacción, concentración de catalizador en la materia prima o medio de reacción, y combinaciones de los mismos.

Un "tiempo de residencia" se refiere a una cantidad de tiempo que un reactivo y/o un producto del mismo está presente dentro de un reactor de flujo pasante. Generalmente, un tiempo de residencia es suficiente para hacer reaccionar un material de partida de ciclodextrina y un precursor sustituyente para proporcionar un derivado de ciclodextrina. Debido a que un reactor de flujo pasante típicamente tiene un volumen fijo, el tiempo de residencia puede determinarse por el volumen y la tasa de flujo. Para un reactor que tiene un volumen fijo, el tiempo de residencia se determina dividiendo el volumen del reactor (ml) por la tasa de flujo (ml/min). Por lo tanto, el tiempo de residencia puede aumentarse reduciendo la tasa de flujo o puede disminuirse aumentando la tasa de flujo. Del mismo modo, a una tasa de flujo constante, el tiempo de residencia puede aumentarse aumentando el volumen del reactor o puede disminuirse disminuyendo el volumen del reactor.

El tiempo de residencia de un reactivo en un reactor puede variarse según sea necesario para proporcionar un grado deseado de derivación (grado de sustitución) y/o rendimiento del derivado de ciclodextrina y/o para minimizar la degradación de un material de partida de ciclodextrina y/o precursor sustituyente durante la reacción. En algunas realizaciones, un tiempo de residencia es de 0.5 segundos ("seg") a 5 horas ("horas"), de 0.5 segundos a 4 horas, de 0.5 segundos a 3 horas, de 0.5 segundos a 2.5 horas, de 0.5 segundos a 2 horas, 1 segundo a 1.5 h, 1 seg a 1.25 h, 1 seg a 1 h, 1 seg a 45 minutos ("min"), 1 seg a 30 min, 1 seg a 25 min, 1 seg a 20 min, 1 seg a 15 min, 1 seg a 10 min, 1 seg a 9 min, 1 seg a 8 min, 1 seg a 7 min, 1 seg a 6 min, 1 seg a 5 min, 1 seg a 4 min, 1 seg a 3 min, 1 seg a 2 min, 1 seg a 1.75 min, 1 seg a 1.5 min, 1 seg a 1.25 min, 1 seg a 1.1 min, 1 seg a 1 min, 1 seg a 50 seg, 1 seg a 45 seg, 1 seg a 40 segundos, 1 segundo a 30 segundos, 1 segundo a 30 segundos, 1 segundo a 25 segundos, 1 segundo a 20 segundos, 1 segundo a 15 segundos, 1 segundo a 10 segundos, 1 segundo a 5 segundos, 1 minuto a 10 minutos, 10 min a 20 min, 20 min a 30 min, 30 min a 45 min, 45 min a 75 min, 75 min a 105 min, o 105 min a 120 min.

La temperatura de la materia prima puede controlarse para promover y/u optimizar una reacción entre un material de partida de ciclodextrina y un precursor sustituyente. Generalmente, la temperatura es igual o inferior a la temperatura de degradación de un material de partida de ciclodextrina, un precursor sustituyente, un catalizador opcional y/o un derivado de ciclodextrina. En algunas realizaciones, un proceso comprende además precalentar el material de partida de ciclodextrina y precalentar el precursor sustituyente. En algunas realizaciones, la temperatura de un medio líquido se controla antes, durante y/o después de la reacción a 5°C a 200°C, 10°C a 200°C, 20°C a 200°C, 30°C a 200°C, 40°C a 200°C, 10°C a 180°C, 20°C a 180°C, 30°C a 180°C, 40°C a 180°C, 50°C a 180°C, 60°C a 180°C, 40°C a 175°C, 50°C a 175°C, 60°C a 175°C, 70°C a 175°C, 80°C a 175°C, 90°C a 175°C, 100°C a 175°C, 110°C a 175°C, 120°C a 175°C, 130°C a 175°C, 140°C a 175°C, 150°C a 175°C, 160°C a 175°C, 70°C a 180°C, 20°C a 170°C, 30°C a 170°C, 40°C a 170°C, 50°C a 170°C, 60°C a 170°C, 70°C a 170°C, 30°C a 165°C, 40°C a 160°C, 50°C a 160°C, 60°C a 160°C, 70°C a 160°C, 80°C a 160°C, 90°C a 160°C, 100°C a 160°C, 50°C a 155°C, 60°C a 150°C, o 70°C a 145°C.

En algunas realizaciones, la materia prima tiene un tiempo de residencia en el reactor de 0.5 segundos a 5 horas. En algunas realizaciones, la materia prima tiene un tiempo de residencia en el reactor de 0.5 segundos a 30 minutos, y la temperatura del reactor es de 70°C a 200°C.

En algunas realizaciones, un proceso de la presente invención se realiza a una presión controlada (por ejemplo, una presión reducida, presión ambiental o presión elevada). En algunas realizaciones, los pasos individuales de un proceso se realizan a la misma o diferentes presiones. Por ejemplo, la reacción puede ocurrir en un primer rango de presión, y la purificación y/o aislamiento puede ocurrir a la misma presión o a una presión diferente. Generalmente, la reacción se realiza a una presión suficiente para hacer reaccionar un precursor sustituyente con un material de partida de ciclodextrina para proporcionar un derivado de ciclodextrina. En algunas realizaciones, se selecciona una presión para minimizar o evitar la ebullición, la volatilización o la evaporación de un medio líquido, un catalizador o un precursor sustituyente durante la reacción. En algunas realizaciones, un proceso, o una parte del mismo, de la presente invención se realiza a una presión de 1 libra por pulgada cuadrada ("psi") a 400 psi, 1 psi a 300 psi, 1 psi a 250 psi, 5 psi a 200

ES 2 774 901 T3

psi, 5 psi a 175 psi, 5 psi a 150 psi, 5 psi a 125 psi, 5 psi a 100 psi, 10 psi a 250 psi, 10 psi a 100 psi, 10 psi a 75 psi, 25 psi a 250 psi, 50 psi a 250 psi, o 75 psi a 250 psi, o una combinación de los mismos.

5 En algunas realizaciones, la temperatura y la presión se ajustan durante la reacción de tal manera que se usan temperaturas de proceso que exceden un punto de ebullición de un medio líquido o un precursor sustituyente. En algunas realizaciones, se usa un precursor sustituyente gaseoso o volátil, y se selecciona una presión tal que al menos 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% o 95% en peso del precursor sustituyente presente en un reactor se disuelve o dispersa en un medio líquido.

10 En algunas realizaciones, el pH de un medio líquido (una materia prima) se controla antes, después y/o durante la reacción. En algunas realizaciones, el pH de un medio líquido es mayor que 7 al menos durante la reacción. En algunas realizaciones, el pH de un medio líquido durante la reacción es 7 a 18, 7 a 14, 8 a 14, 8.5 a 13, 8.5 a 12, 8.5 a 11.5, 8.5 a 11.5, 9 a 11.5, 9 a 14, 9 a 13, 9 a 12, 10 a 14, 10 a 13, 10 a 12, 10 a 11 o 9 a 11. En algunas realizaciones, el pH de un medio líquido durante la reacción es de 0 a menos de 7, 0.5 a 6.5, 1 a 6, 1 a 5, 1 a 4.5, 1 a 4, 1 a 3.5, 1 a 3 o 1 a 2.5.

15 En algunas realizaciones, la materia prima tiene un pH de 9 a 14, la materia prima tiene un tiempo de residencia en el reactor de 0.5 segundos a 20 minutos, y la temperatura del reactor es de 90°C a 160°C.

20 En algunas realizaciones, la temperatura del reactor es de 30°C a 200°C, el tiempo de residencia del material de alimentación en el reactor es de 0.5 segundos a 4 horas, la concentración de material de partida de ciclodextrina en el material de alimentación es del 1% al 95% en peso, la concentración de un precursor sustituyente en la materia prima es del 1% al 50% en peso, la concentración de un catalizador en la materia prima es del 0.1% al 50% en peso, y el derivado de ciclodextrina está presente en un producto bruto en una concentración del 50% al 100% en peso.

25 Los derivados de ciclodextrina que poseen un grado promedio de sustitución de 1 a 4 se pueden preparar con un proceso que emplea: material de partida de β -ciclodextrina, precursor de sustituyente y catalizador, un tiempo de residencia de 1 segundo a 20 minutos, una temperatura de reacción de 90°C a 160°C, y un pH de la materia prima de 9 a 13 o superior, en donde la relación molar del precursor sustituyente al material de partida de ciclodextrina es 1:1 a 5:1 o mayor, y la relación molar de catalizador a material de partida de ciclodextrina es 1.1:1 a 5.1:1 o superior.

30 Un derivado de ciclodextrina que tiene un ADS de 4 a 7 puede prepararse mediante un proceso que emplea: material de partida de β -ciclodextrina, precursor sustituyente y un catalizador opcional, un tiempo de residencia de 1 seg a 20 min, una temperatura de reacción de 90°C a 160°C, y un pH de la materia prima de 9 a 13 o superior, en donde la relación molar del precursor sustituyente al material de partida de ciclodextrina es 5:1 a 10:1 o mayor, y la relación molar de un catalizador opcional al material de partida de ciclodextrina es 5.5:1 a 11:1 o superior.

35 Un derivado de ciclodextrina que tiene un ADS de 7 a 12 puede prepararse mediante un proceso que emplea: material de partida de β -ciclodextrina, precursor sustituyente y un catalizador opcional, un tiempo de residencia de 1 seg a 20 min, una temperatura de reacción de 90°C a 160°C, y un pH de la materia prima de 9 a 13 o superior, en donde la relación molar del precursor sustituyente al material de partida de ciclodextrina es 10:1 a 15:1 o superior, y la relación molar de un catalizador opcional al el material de partida de ciclodextrina es 11:1 o 16:1 o superior.

40 En algunas realizaciones, un derivado de ciclodextrina precipita de un medio de reacción después de su formación. Como resultado, un proceso de la presente invención puede preparar derivados de ciclodextrina que tienen un intervalo estrecho y un grado de sustitución de moderado a bajo. En algunas realizaciones, un derivado de ciclodextrina preparado de acuerdo con un proceso de la presente invención tiene un intervalo de 1 a 8, 1 a 7, 1 a 6, 1 a 5, 1 a 4, 1 a 3 o 1 a 2, y un ADS de 1 a 7, 1 a 6, 1 a 5, 1 a 4, 1 a 3 o 1 a 2.

45 En algunas realizaciones, la distribución primaria de sustituyentes es C3>C2>C6, C2>C3>C6, C6>C2>C3, C6>C3>C2, C3>C6>C2 o C2>C6>C3.

50 Las combinaciones de parámetros de proceso se pueden variar de la siguiente manera para proporcionar derivados de ciclodextrina que posean las propiedades especificadas:

55 Como se usa en el presente documento, un "producto bruto" se refiere a un medio de reacción que comprende un derivado de ciclodextrina inmediatamente después de que se haya producido la reacción. Un producto crudo es un material que no ha sido refinado o purificado de otra manera después de que se completa una reacción entre un material de partida de ciclodextrina y un precursor sustituyente. Además de un derivado de ciclodextrina, un producto bruto puede incluir, por ejemplo, un material de partida de ciclodextrina, un precursor sustituyente en una cantidad de 1% o menos (en relación con la cantidad de precursor sustituyente presente durante la reacción), un catalizador opcional, un producto secundario y similares.

60 Al no estar vinculada por ninguna teoría particular, la presente invención proporciona mejoras significativas sobre los procesos previamente conocidos para preparar derivados de ciclodextrina porque el producto crudo preparado por un proceso de la presente invención no requiere la eliminación de un precursor sustituyente sin reaccionar a través de un

prolongado proceso de calentamiento. En algunas realizaciones, el producto bruto también proporciona concentraciones significativamente reducidas de productos secundarios, degradantes y/o materiales de partida sin reaccionar además de un precursor sustituyente.

5 En algunas realizaciones, un proceso de la presente invención excluye una adición gradual del precursor sustituyente a un material de partida de ciclodextrina en un reactor de tipo discontinuo para formar un lote de producto bruto que comprende una ciclodextrina derivada. Por lo tanto, en algunas realizaciones, el proceso de la presente invención
10 comprende agregar un precursor sustituyente con un material de partida de ciclodextrina en una sola etapa, haciendo reaccionar el precursor sustituyente y el material de partida de ciclodextrina durante un tiempo suficiente, a una temperatura suficiente y con un catalizador opcional suficiente para proporcionar un producto crudo que comprende un derivado de ciclodextrina, que contiene 1% o menos de un precursor sustituyente sin reaccionar (basado en la cantidad de precursor sustituyente agregado inicialmente a la reacción).

15 Como se usa en el presente documento, el rendimiento del derivado de ciclodextrina en un producto bruto se refiere al rendimiento químico del derivado de ciclodextrina en una porción del medio de reacción que sale de un reactor, en base a la cantidad de material de partida de ciclodextrina en la materia prima correspondiente que ingresa al reactor. Por ejemplo, si una porción de materia prima que ingresa al reactor comprende 1 mmol de un material de partida de ciclodextrina y el producto bruto comprende 0.9 mmol de un derivado de ciclodextrina, entonces el rendimiento es 90% (es decir, 0.9/1). En algunas realizaciones, el rendimiento del derivado de ciclodextrina es del 10% al 100%, del 15%
20 al 100%, del 20% al 100%, del 25% al 100%, del 30% al 10%, del 35% al 100%, del 40% al 100%, 45% a 100%, 50% a 100%, 55% a 100%, 60% a 100%, 65% a 100%, 70% a 100%, 75% a 100%, 80% a 100%, 85% a 100%, 90% a 100%, 95% a 100%, o 97.5% a 100%. En algunas realizaciones, la ciclodextrina derivada está presente en el producto crudo con un rendimiento de 70% o más, 75% o más, 80% o más, 85% o más, 90% o más, 95% o más, 98% o mayor, 99% o mayor, 99.5% o mayor, o 100%, basado en la cantidad del material de partida de ciclodextrina.

25 En algunas realizaciones, un producto bruto de un proceso de la presente invención comprende 1% o menos, 0.5% o menos, 0.1% o menos, 0.05% o menos, 0.01% o menos, 0.005% o menos, 0.001% o menos, 0.0005% o menos, o 0.0001% o menos de un precursor sustituyente sin reaccionar, basado en la cantidad de precursor sustituyente presente en el medio de reacción antes de la reacción. Por lo tanto, una reacción de la presente invención que utiliza
30 1 mol de un precursor sustituyente proporcionaría un producto bruto que comprende 0.01 mol o menos, 0.005 mol o menos, 0.001 mol o menos, 0.0005 mol o menos, 0.0001 mol o menos, 0.00005 mol o menos, o 0.000001 mol o menos del precursor sustituyente sin reaccionar en el producto bruto.

35 En algunas realizaciones, un producto bruto es una solución transparente, opaca o blanca. En algunas realizaciones, un producto bruto está sustancialmente libre de una absorción en el espectro visible a una longitud de onda de 450 nm o mayor.

40 En algunas realizaciones, un proceso comprende además neutralizar el producto crudo añadiendo una cantidad apropiada de un ácido o una base al producto crudo. Por ejemplo, se puede agregar un ácido a la solución básica de producto crudo para proporcionar una solución que tenga un pH de 6.5 a 7.5, o un pH de 7.

45 En algunas realizaciones, un precursor de sustituyente sin reaccionar está presente en un producto bruto en una cantidad que es suficiente para que el precursor de sustituyente se elimine mediante un proceso de purificación tal como, pero sin limitación, ultrafiltración, diafiltración, destilación, y similares, y combinaciones de los mismos.

50 En algunas realizaciones, un precursor sustituyente presente en el producto crudo se degrada por exposición a una temperatura elevada, por ejemplo, 50°C o más, 60°C o más, 70°C o más, 80°C o más, 90°C o más, o 100°C o más. Por ejemplo, el 1,4-butanosultona ("BS") es inestable termolíticamente y/o hidrolíticamente a temperaturas superiores a 60°C en un medio acuoso.

En algunas realizaciones, un proceso comprende además separar la ciclodextrina derivada con el producto bruto, en donde la separación incluye al menos uno de filtrado, centrifugación, decantación o una combinación de los mismos.

55 La composición del derivado de ciclodextrina soluble en agua se procesa opcionalmente para eliminar la porción principal de la ciclodextrina madre no derivada u otros contaminantes. En algunas realizaciones, un proceso comprende además aislar la ciclodextrina derivada, en la que el aislamiento incluye al menos uno de secado, filtración estéril, concentración o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, un proceso comprende además purificar la ciclodextrina derivada, en donde la purificación incluye al menos uno de extracción, diafiltración, diálisis, tratamiento con un medio de carbono, tratamiento con un medio de adsorción, tratamiento con un medio de eliminación de color o una combinación de los mismos.
60

El rendimiento final del derivado de ciclodextrina (en forma aislada y/o purificada o parcialmente purificada) obtenido al completar el proceso variará. El rendimiento final del derivado de ciclodextrina puede variar de 10% a 95%, 15% a 90%, 20% a 85%, 30% a 85%, 35% a 85%, 40% a 85%, 45% a 80%, 50% a 80%, 55% a 80%, 60% a 80%, 50% a 90%, 55% a 90%, 60% a 90%, 70% a 90%, 80% a 90%, 60% a 98%, 70% a 98%, 80% a 98%, 90% a 98%.

65

La presente invención también se dirige a un proceso para preparar una ciclodextrina derivada, comprendiendo el proceso:

5 combinar en un medio líquido o gaseoso un material de partida de ciclodextrina, un agente de sulfoalquilación presente en un exceso molar en relación con el material de partida de ciclodextrina y un agente alcalinizante presente en un exceso molar en relación con uno o más agentes de sulfoalquilación para formar una materia prima; y

10 hacer reaccionar la materia prima haciendo fluir continuamente o semicontinualmente la materia prima dentro y fuera de un reactor durante un tiempo de residencia de 0.5 segundos a 4 horas, 0.5 segundos a 2 horas, 0.5 segundos a 1 hora, 0.5 segundos a 30 minutos, 0.5 segundos a 20 min, 0.5 seg a 10 min, o 0.5 seg a 5 min a una temperatura de 30°C a 200°C, 40°C a 190°C, 50°C a 180°C, 60°C a 170°C, o 70°C a 160°C, y a una presión de 1 bar o más, 1.5 bar o más, 2 bar o más, 2.5 bar o más, o 3 bar o más para formar un producto crudo que comprende la ciclodextrina derivada.

15 Derivados de ciclodextrina

Una "composición derivada de ciclodextrina" (composición derivada de ciclodextrina) es una composición que tiene un grado de sustitución o un grado promedio de sustitución (ADS) para un sustituyente especificado. Una composición derivada de ciclodextrina comprende una distribución de especies derivadas de ciclodextrina que difieren en el grado individual de sustitución del sustituyente especificado para cada especie, en donde el sustituyente especificado para cada especie es el mismo.

25 El derivado de ciclodextrina puede ser un derivado de ciclodextrina soluble en agua, que es cualquier derivado de ciclodextrina que exhibe una solubilidad mejorada en agua sobre su correspondiente ciclodextrina original no derivada y que tiene una estructura molecular basada en ciclodextrina α , β o γ . En algunas realizaciones, una ciclodextrina derivada preparada por un proceso de la presente invención tiene una solubilidad en agua de 100 mg/ml o superior, o una solubilidad en agua de menos de 100 mg/ml.

30 La ciclodextrina puede generar derivados con sustituyentes neutros, aniónicos o catiónicos en las posiciones C2, C3 o C6 de los sacáridos individuales que forman el anillo de ciclodextrina. Los derivados de ciclodextrina solubles en agua adecuados se describen en el presente documento. El derivado de ciclodextrina también puede ser un derivado de ciclodextrina insoluble en agua o un derivado de ciclodextrina que posea una solubilidad en agua menor que la correspondiente ciclodextrina original no derivada.

35 Como se describe en el presente documento, la ciclodextrina derivada puede incluir un sustituyente seleccionado de: un grupo sulfoalquiléter, un grupo éter, un grupo alquiléter, un grupo alqueniléter, un grupo hidroxialquiléter, un grupo hidroxialqueniléter, un grupo tioalquiléter, un grupo aminoalquil éter, un grupo mercapto, un grupo amino, un grupo alquilamino, un grupo carboxilo, un grupo éster, un grupo nitro, un grupo halo, un grupo aldehído, un grupo 2,3-epoxipropilo y combinaciones de los mismos.

40 Como se describe en el presente documento, los derivados de éter ciclodextrina mixtos pueden incluir, a modo de ejemplo, los enumerados en la Tabla 4 a continuación.

Tabla 4.

Derivado éter de CD mixto	Derivado éter de CD mixto	Derivado éter de CD mixto
Sulfobutil-hidroxiutil-CD (SBE-HBE-CD)	Sulfopropil-hidroxiutil-CD (SPE-HBE-CD)	Sulfoetil-hidroxiutil-CD (SEE-HBE-CD)
Sulfobutil-hidroxiutil-CD (SBE-HPE-CD)	Sulfopropil-hidroxiutil-CD (SPE-HPE-CD)	Sulfoetil-hidroxiutil-CD (SEE-HPE-CD)
Sulfobutil-hidroxiutil-CD (SBE-HEE-CD)	Sulfopropil-hidroxiutil-CD (SPE-HEE-CD)	Sulfoetil-hidroxiutil-CD (SEE-HEE-CD)
Sulfobutil-hidroxiutil-CD (SBE-HBNE-CD)	Sulfopropil-hidroxiutil-CD (SPE-HBNE-CD)	Sulfoetil-hidroxiutil-CD (SEE-HBNE-CD)
Sulfobutil-etil (SBE-EE-CD)	Sulfopropil-etil (SPE-EE-CD)	Sulfoetil-etil (SEE-EE-CD)
Sulfobutil-metil (SBE-ME-CD)	Sulfopropil-metil (SPE-ME-CD)	Sulfoetil-metil (SEE-ME-CD)
Sulfobutil-propil (SBE-PE-CD)	Sulfopropil-propil (SPE-PE-CD)	Sulfoetil-propil (SEE-PE-CD)
Sulfobutil-butil (SBE-BE-CD)	Sulfopropil-butil (SPE-BE-CD)	Sulfoetil-butil (SEE-BE-CD)

45

ES 2 774 901 T3

(continuación)

Derivado éter de CD mixto	Derivado éter de CD mixto	Derivado éter de CD mixto
Sulfobutil-carboximetil-CD (SBE-CME-CD)	Sulfopropil-carboximetil-CD (SPE-CME-CD)	Sulfoetil-carboximetil-CD (SEE-CME-CD)
Sulfobutil-carboxietil-CD (SBE-CEE-CD)	Sulfopropil-carboxietil-CD (SPE-CEE-CD)	Sulfoetil-carboxietil-CD (SEE-CEE-CD)
Sulfobutil-acetato-CD (SBE-AA-CD)	Sulfopropil-acetato-CD (SPE-AA-CD)	Sulfoetil-acetato-CD (SEE-AA-CD)
Sulfobutil-propionato-CD (SBE-PA-CD)	Sulfopropil-propionato-CD (SPE-PA-CD)	Sulfoetil-propionato-CD (SEE-PA-CD)
Sulfobutil-butilato-CD (SBE-BA-CD)	Sulfopropil-butilato-CD (SPE-BA-CD)	Sulfoetil-butilato-CD (SEE-BA-CD)
Sulfobutil-metoxycarbonil-CD (SBE-MC-CD)	Sulfopropil-metoxycarbonil-CD (SPE-MC-CD)	Sulfoetil-metoxycarbonil-CD (SEE-MC-CD)
Sulfobutil-etoxycarbonil-CD (SBE-EC-CD)	Sulfopropil-etoxycarbonil-CD (SPE-EC-CD)	Sulfoetil-etoxycarbonil-CD (SEE-EC-CD)
Sulfobutil-propoxycarbonil-CD (SBE-PC-CD)	Sulfopropil-propoxycarbonil-CD (SPE-PC-CD)	Sulfoetil-propoxycarbonil-CD (SEE-PC-CD)
Hidroxibutil-hidroxibutenil-CD (HBE-HBNE-CD)	Hidroxiopropil-hidroxibutenil-CD (HPE-HBNE-CD)	Hidroxietil-hidroxibutenil-CD (HEE-HBNE-CD)
Hidroxibutil-etil (HBE-EE-CD)	Hidroxiopropil-etil (HPE-EE-CD)	Hidroxietil-etil (HEE-EE-CD)
Hidroxibutil-metil (HBE-ME-CD)	Hidroxiopropil-metil (HPE-ME-CD)	Hidroxietil-metil (HEE-ME-CD)
Hidroxibutil-propil (HBE-PE-CD)	Hidroxiopropil-propil (HPE-PE-CD)	Hidroxietil-propil (HEE-PE-CD)
Hidroxibutil-butil (HBE-BE-CD)	Hidroxiopropil-butil (HPE-BE-CD)	Hidroxietil-butil (HEE-BE-CD)
Hidroxibutil-carboximetil-CD (HBE-CME-CD)	Hidroxiopropil-carboximetil-CD (HPE-CME-CD)	Hidroxietil-carboximetil-CD (HEE-CME-CD)
Hidroxibutil-carboxietil-CD (HBE-CEE-CD)	Hidroxiopropil-carboxietil-CD (HPE-CEE-CD)	Hidroxietil-carboxietil-CD (HEE-CEE-CD)
Hidroxibutil-acetato-CD (HBE-AA-CD)	Hidroxiopropil-acetato-CD (HPE-AA-CD)	Hidroxietil-acetato-CD (HEE-AA-CD)
Hidroxibutil-propionato-CD (HBE-PA-CD)	Hidroxiopropil-propionato-CD (HPE-PA-CD)	Hidroxietil-propionato-CD (HEE-PA-CD)
Hidroxibutil-butilato-CD (HBE-BA-CD)	Hidroxiopropil-butilato-CD (HPE-BA-CD)	Hidroxietil-butilato-CD (HEE-BA-CD)
Hidroxibutil-metoxycarbonil-CD (HBE-MC-CD)	Hidroxiopropil-metoxycarbonil-CD (HPE-MC-CD)	Hidroxietil-metoxycarbonil-CD (HEE-MC-CD)
Hidroxibutil-etoxycarbonil-CD (HBE-EC-CD)	Hidroxiopropil-etoxycarbonil-CD (HPE-EC-CD)	Hidroxietil-etoxycarbonil-CD (HEE-EC-CD)
Hidroxibutil-propoxycarbonil-CD (HBE-PC-CD)	Hidroxiopropil-propoxycarbonil-CD (HPE-PC-CD)	Hidroxietil-propoxycarbonil-CD (HEE-PC-CD)
Hidroxibutenil-etil (HBNE-EE-CD)	Hidroxiopropenil-etil (HPNE-EE-CD)	Hidroxiptenenil-etil (HPTNE-EE-CD)
Hidroxibutenil-metil (HBNE-ME-CD)	Hidroxiopropenil-metil (HPNE-ME-CD)	Hidroxiptenenil-metil (HPTNE-ME-CD)
Hidroxibutenil-propil (HBNE-PE-CD)	Hidroxiopropenil-propil (HPNE-PE-CD)	Hidroxiptenenil-propil (HPTNE-PE-CD)
Hidroxibutenil-butil (HBNE-BE-CD)	Hidroxiopropenil-butil (HPNE-BE-CD)	Hidroxiptenenil-butil (HPTNE-BE-CD)
Hidroxibutenil-carboximetil-CD (HBNE-CME-CD)	Hidroxiopropenil-carboximetil-CD (HPNE-CME-CD)	Hidroxiptenenil-carboximetil-CD (HPTNE-CME-CD)

(continuación)

Derivado éter de CD mixto	Derivado éter de CD mixto	Derivado éter de CD mixto
Hdroxibutenil-carboxetil-CD (HBNE-CEE-CD)	Hidroxiopropenil-carboxietil-CD (HPNE-CEE-CD)	Hidroxiptenenil-carboxietil-CD (HPTNE-CEE-CD)
Hdroxibutenil-acetato-CD (HBNE-AA-CD)	Hidroxiopropenil-acetato-CD (HPNE-AA-CD)	Hidroxiptenenil-acetato-CD (HPTNE-AA-CD)
Hdroxibutenil-propionato-CD (HBNE-PA-CD)	Hidroxiopropenil-propionato-CD (HPNE-PA-CD)	Hidroxiptenenil-propionato-CD (HPTNE-PA-CD)
Hdroxibutenil-btirato-CD (HBNE-BA-CD)	Hidroxiopropenil-btirato-CD (HPNE-BA-CD)	Hidroxiptenenil-btirato-CD (HPTNE-BA-CD)
Hdroxibutenil-metoxicarbonil-CD (HBNE-MC-CD)	Hidroxiopropenil-metoxicarbonil-CD (HPNE-MC-CD)	Hidroxiptenenil-metoxicarbonil-CD (HPTNE-MC-CD)
Hdroxibutenil-etoxicarbonil-CD (HBNE-EC-CD)	Hidroxiopropenil-etoxicarbonil-CD (HPNE-EC-CD)	Hidroxiptenenil-etoxicarbonil-CD (HPTNE-EC-CD)
Hdroxibutenil-propoxicarbonil-CD (HBNE-PC-CD)	Hidroxiopropenil-propoxicarbonil-CD (HPNE-PC-CD)	Hidroxiptenenil-propoxicarbonil-CD (HPTNE-PC-CD)

Después de la reacción, purificación y/o aislamiento, la composición derivada de ciclodextrina de la presente invención puede comprender pequeñas cantidades (por ejemplo, 1% o menos, 0.5% o menos, 0.1% o menos, 0.05% o menos, 0.001% o menos, 0.0005% o menos, o 0.0001% o menos, en peso) de un material de partida de ciclodextrina (por ejemplo, una ciclodextrina madre no derivada).

El derivado de ciclodextrina puede estar presente en forma de alta pureza. Véase la Patente de los Estados Unidos No. 7.635.773. En algunas realizaciones, el derivado de ciclodextrina es una composición SAE-CD de alta pureza que tiene una cantidad reducida de agente de degradación del fármaco en comparación con lotes comerciales conocidos de CAPTISOL[®]. La composición opcionalmente tiene una cantidad reducida de fosfato o excluye el fosfato por completo en comparación con los lotes comerciales conocidos de CAPTISOL[®]. La composición también opcionalmente tiene turbidez reducida en comparación con los lotes comerciales más antiguos de CAPTISOL[®] y cantidades más bajas de agente de degradación de fármacos en comparación con los lotes comerciales conocidos de CAPTISOL[®]. La composición de SAE-CD también puede tener cantidades reducidas de 1,4-butanosultona y ácido 4-hidroxi-butano-1-sulfónico en comparación con los lotes comerciales conocidos de CAPTISOL[®].

En algunas realizaciones, se usa un proceso de la presente invención para preparar una composición de SAE-CD de alta pureza que comprende:

(a) una sulfoalquil éter ciclodextrina;

(b) menos de 200 ppm, menos de 150 ppm, menos de 100 ppm, menos de 50 ppm, menos de 20 ppm, menos de 10 ppm, menos de 5 ppm o menos de 2 ppm de un fosfato; y

(c) menos de 0.5, menos de 0.25, menos de 0.2, menos de 0.15, menos de 0.1 o menos de 0.05 Unidades de Absorbancia ("A.U.") debido a un agente de degradación del fármaco según lo determinado por espectrofotometría UV/vis a una longitud de onda de 245 nm a 270 nm para una solución acuosa que contiene 300 mg de la composición SAE-CD por ml de solución en una celda que tiene una longitud de trayectoria de 1 cm.

En algunas realizaciones, la composición de ciclodextrina de alta pureza comprende menos de 0.5, menos de 0.25, menos de 0.2, menos de 0.15, menos de 0.1 o menos de 0.05 A.U. debido a un agente formador de color según lo determinado por espectrofotometría UV/vis a una longitud de onda de 320 nm a 350 nm para una solución acuosa que contiene 500 mg de la composición SAE-CD por ml de solución en una celda que tiene una longitud de trayectoria de 1 cm.

En algunas realizaciones, la composición de ciclodextrina de alta pureza comprende menos de 0.5, menos de 0.25, menos de 0.2, menos de 0.15, menos de 0.1 o menos de 0.05 A.U. debido a un agente que degrada el fármaco según lo determinado por espectrofotometría UV/vis a una longitud de onda de 245 nm a 270 nm para una solución acuosa que contiene 500 mg de la composición SAE-CD por ml de solución en una celda que tiene una longitud de trayectoria de 1 cm.

En algunas realizaciones, la composición de ciclodextrina de alta pureza comprende menos del 1% en peso, menos del 0.5% en peso, menos del 0.2% en peso, menos del 0.1% en peso, menos del 0.08% en peso, o menos de 0.05% en peso de una sal de haluro de metal alcalino.

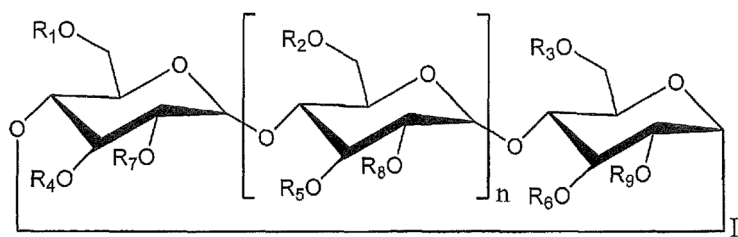
En algunas realizaciones, la composición de ciclodextrina de alta pureza comprende menos del 1% en peso, menos del 0.5% en peso, menos del 0.25% en peso, menos del 0.1% en peso, menos del 0.08% en peso, o menos de 0.05% en peso de un agente de sulfoalquilación hidrolizado.

5 En algunas realizaciones, la composición de ciclodextrina de alta pureza comprende menos de 500 ppm, menos de 100 ppm, menos de 50 ppm, menos de 20 ppm, menos de 10 ppm, menos de 5 ppm, menos de 2 ppm, menos de 1 ppm, menos de 500 ppb, o menos de 250 ppb de un agente sulfoalquilante.

10 En algunas realizaciones, la composición de ciclodextrina de alta pureza comprende menos del 0.5% en peso, menos del 0.2% en peso, menos del 0.1% en peso o menos del 0.08% en peso, de ciclodextrina no derivada.

15 Una composición derivada de ciclodextrina de la presente invención proporciona ventajas inesperadas sobre otras composiciones derivadas de ciclodextrina estructuralmente relacionadas. Por "estructuralmente relacionada" se entiende, por ejemplo, que el sustituyente del derivado de ciclodextrina en la composición es esencialmente el mismo que el sustituyente de otro derivado de ciclodextrina con el que se está comparando. Las ventajas de ejemplo pueden incluir una pureza mejorada, contenido reducido de pirógenos, contenido reducido de componentes que degradan el fármaco, contenido reducido de agentes formadores de color, contenido reducido de precursor sustituyente sin reaccionar y/o contenido reducido de material de partida de ciclodextrina sin reaccionar.

20 Una composición derivada de ciclodextrina soluble en agua puede comprender un compuesto SAE-CD, o una mezcla de compuestos, de Fórmula 1:



25 en donde: n es 4, 5 o 6; en donde R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ son independientemente -H, un grupo C₁-C₈-(alquileo)-SO₃⁻ de cadena lineal o ramificada, o una cadena lineal o ramificada opcionalmente sustituida Grupo C₁-C₆; en donde al menos uno de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ es un grupo C₁-C₈-(alquileo)-SO₃⁻ de cadena lineal o ramificada.

30 Dado que SAE-CD es una ciclodextrina polianiónica, se puede proporcionar en diferentes formas de sal. Los contraiones adecuados incluyen átomos o moléculas orgánicas catiónicas y átomos o moléculas inorgánicas catiónicas. El SAE-CD puede incluir un solo tipo de contraión o una mezcla de diferentes contraiones. Las propiedades del SAE-CD pueden modificarse cambiando la identidad del contraión presente. Por ejemplo, una primera forma de sal de una composición de SAE-CD puede poseer un mayor potencial osmótico o un mayor poder reductor de la actividad del agua que una segunda forma de sal diferente del mismo SAE-CD.

35 En algunas realizaciones, una sulfoalquil éter ciclodextrina se compleja con uno o más cationes farmacéuticamente aceptables seleccionados de, por ejemplo, H⁺, metales alcalinos (por ejemplo, Li⁺, Na⁺, K⁺), metales alcalinotérreos (por ejemplo, Ca⁺², Mg⁺²), iones de amonio y cationes de amina tales como los cationes de alquilaminas (C₁-C₆), piperidina, pirazina, alcanolamina (C₁-C₆), etilendiamina y (C₄-C₈)-cicloalcanolamina, y similares, y combinaciones del mismo.

45 Otros ejemplos de derivados de SAE-CD incluyen:

Tabla 5.

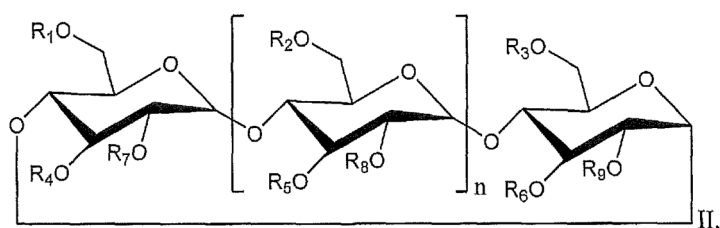
SAE _x -α-CD	SAE _x -β-CD	SAE _x -γ-CD
(Sulfoetil éter) _x -α-CD	(Sulfoetil éter) _x -β-CD	(Sulfoetil éter) _x -γ-CD
(Sulfopropil éter) _x -α-CD	(Sulfopropil éter) _x -β-CD	(Sulfopropil éter) _x -γ-CD
(Sulfobutil éter) _x -α-CD	(Sulfobutil éter) _x -β-CD	(Sulfobutil éter) _x -γ-CD
(Sulfopentil éter) _x -α-CD	(Sulfopentil éter) _x -β-CD	(Sulfopentil éter) _x -γ-CD
(Sulfohexil éter) _x -α-CD	(Sulfohexil éter) _x -β-CD	(Sulfohexil éter) _x -γ-CD

en donde x denota el grado promedio de sustitución. En algunas realizaciones, los derivados de ciclodextrina se forman como sales.

5 Diversas realizaciones de una ciclodextrina de sulfoalquil éter incluyen eicosa-O-(metil)-6G-O-(4-sulfobutil)-β-ciclodextrina, heptakis-O-(sulfometil)-tetradecakis-O-(3-sulfopropilo)-β-ciclodextrina, heptakis-O-[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]-tetradecakis-O-(3-sulfopropil)-β-ciclodextrina, heptakis-O-(sulfometil)-tetradecakis-O-(3-sulfopropil)-β-ciclodextrina y heptakis-O-[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]-tetradecakis-O-(sulfometil)-β-ciclodextrina. Otros derivados conocidos de éter ciclodextrina que contienen una unidad estructural sulfoalquilo incluyen derivados de sulfoalquiltio y sulfoalquiltioalquil éter tales como octakis-(S-sulfopropil)-octatio-γ-ciclodextrina, octakis-O-[3-[(2-sulfoetil)tio]propil]-β-ciclodextrina] y octakis-S-(2-sulfoetil)-octatio, -γ-ciclodextrina.

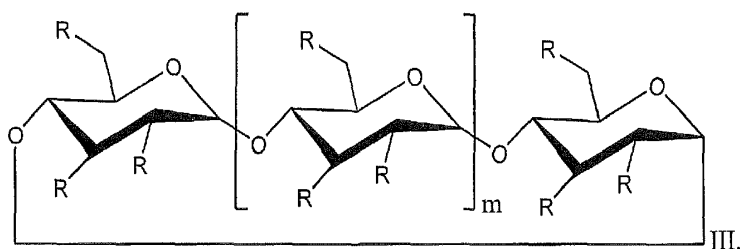
10 En algunas realizaciones, un derivado de ciclodextrina de la presente invención es un sulfoalquiléter-β-ciclodextrina que tiene un ADS de 4 a 8, 4 a 7.5, 4 a 7, 4 a 6.5, 4.5 a 8, 4.5 a 7.5, 4.5 a 7.5 a 8, 5 a 7.5, 5 a 7.5, 5 a 8, 5.5 a 7.5, 5.5 a 7, 5.5 a 6.5, 6 a 8, 6 a 7.5, 6 a 7.1, 6.5 a 7, o 6.5 por derivado de ciclodextrina, y los sustituyentes restantes son -H.

15 En algunas realizaciones, el derivado de ciclodextrina es un compuesto de fórmula II.



20 en donde n es 4, 5 o 6, en donde R₁, R₂, R₃, R₄, R₆, R₆, R₇, R₈ y R₉ se seleccionan independientemente de: -H, un grupo C₁-C₈-(alquileo)-SO₃ de cadena lineal o ramificad, y un grupo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada opcionalmente sustituido.

25 Una composición derivada de ciclodextrina soluble en agua puede comprender un compuesto de AE-ciclodextrina, o una mezcla de compuestos, de Fórmula III:



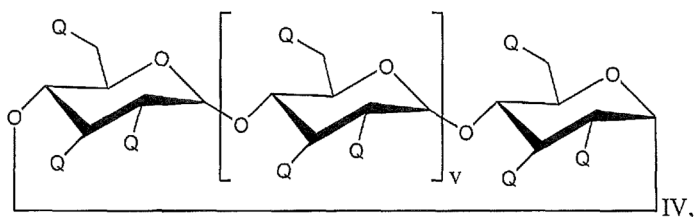
30 en donde: m es 4, 5 o 6; R se selecciona independientemente en cada aparición del grupo que consiste en -OH y AE; y AE es -O-(alquilo C₁-C₆); siempre que al menos un R sea -OH; y al menos un AE está presente.

Otros ejemplos de derivados de AE-CD incluyen:

(Alquiléter) _y -α-CD	(Alquiléter) _y -β-CD	(Alquiléter) _y -γ-CD
ME _y -α-CD	ME _y -β-CD	ME _y -γ-CD
EE _y -α-CD	EE _y -β-CD	EE _y -γ-CD
PE _y -α-CD	PE _y -β-CD	PE _y -γ-CD
BE _y -α-CD	BE _y -β-CD	BE _y -γ-CD
PtE _y -α-CD	PtE _y -β-CD	PtE _y -γ-CD
HE _y -α-CD	HE _y -β-CD	HE _y -γ-CD

35 en donde ME denota éter metílico, EE denota éter etílico, PE denota éter propílico, BE denota éter butílico, PtE denota etil pentilo, HE denota éter hexílico e y denota el grado promedio de sustitución.

Una composición derivada de ciclodextrina soluble en agua puede comprender un compuesto de HAE-ciclodextrina, o una mezcla de compuestos, de Fórmula IV:



5 en donde: "v" es 4, 5 o 6; "Q" se selecciona independientemente en cada aparición del grupo que consiste en -OH y -HAE; y HAE es HO(alquilo C₁-C₆)-O-, siempre que esté presente al menos una unidad estructural -HAE

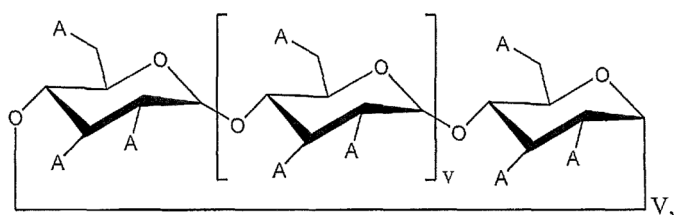
10 Otros ejemplos de derivados de hidroxialquil-éter-CD incluyen:

Tabla 6.

(HAE) _z -α-CD	(HAE) _z -β-CD	(HAE) _z -γ-CD
HMEz-α-CD	HMEz-β-CD	HMEz-γ-CD
HEEz-α-CD	HEEz-β-CD	HEEz-γ-CD
HPEz-α-CD	HPEz-β-CD	HPEz-γ-CD
HBEz-α-CD	HBEz-β-CD	HBEz-γ-CD
HPtEz-α-CD	HPtEz-β-CD	HPtEz-γ-CD
HHEz-α-CD	HHEz-β-CD	HHEz-γ-CD

15 en donde HME denota hidroximetil éter, HEE denota hidroxietil éter, HPE denota hidroxipropil éter, HBE denota hidroxibutil éter, HPtE denota hidroxipentil éter, HHE denota hidroxihexil éter y z denota el grado promedio de sustitución.

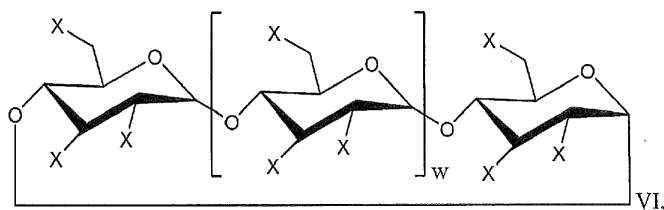
Una composición de derivado de ciclodextrina soluble en agua puede comprender un compuesto SAB-AE-CD, o una mezcla de compuestos, de fórmula V:



20 en donde: "v" es 4, 5 o 6; "A" se selecciona independientemente en cada aparición del grupo que consiste en -OH, -SAET y -AE; x es el grado de sustitución de la unidad estructural SAET y es de 1 a 3v + 5; y es el grado de sustitución de la unidad estructural AE y es de 1 a 3v + 5; -SAE es -O(alquileo C₂-C₆)-SO₃-; T es independientemente en cada caso un catión; y AE es -O(alquilo C₁-C₃); siempre que estén presentes al menos una unidad estructural -SAET y al menos una unidad estructural -AE; y la suma de x, y y el número total de grupos -OH en un derivado de ciclodextrina es 3v + 6.

25 Las realizaciones específicas del derivado de la presente invención incluyen aquellas en las que: 1) la unidad estructural alquileo del SAE tiene el mismo número de carbonos que la unidad estructural alquilo del AE; 2) la unidad estructural alquileo del SAE tiene un número diferente de carbonos que la unidad estructural alquilo del AE; 3) las unidades estructurales alquilo y alquileo se seleccionan independientemente del grupo que consiste en una unidad estructural de cadena lineal o ramificada; 4) las unidades estructurales alquilo y alquileo se seleccionan independientemente del grupo que consiste en una unidad estructural saturado o insaturado; 5) el ADS para el grupo SAE es mayor o se aproxima al ADS para el grupo AE; o 6) el ADS para el grupo SAE es menor que el ADS para el grupo AE.

40 Una composición derivada de ciclodextrina soluble en agua puede comprender un compuesto SAE-HAE-CD, o una mezcla de compuestos, de fórmula VI:



en donde: "v" es 4, 5 o 6; "X" se selecciona independientemente en cada aparición del grupo que consiste en -OH, SAET y HAE; x es el grado de sustitución de la unidad estructural SAET y es de 1 a $3w + 5$; y es el grado de sustitución de la unidad estructural HAE y es de 1 a $3w + 5$; -SAE es -O-(alquileo C₁-C₆)-SO₃⁻; T es independientemente en cada caso un catión; y HAE es HO-(alquilo C₁-C₆)-O-; siempre que estén presentes al menos una unidad estructural -SAET y al menos una unidad estructural -HAE; y la suma de x, y y el número total de grupos -OH en un derivado de ciclodextrina es $3w + 6$.

El derivado de ciclodextrina se puede seleccionar del grupo que consiste en SAE-CD, HAE-CD, SAE-HAE-CD, HANE-CD, HAE-AE-CD, AE-CD, SAE-AE-CD, ciclodextrina neutra, ciclodextrina aniónica, ciclodextrina catiónica, ciclodextrina halo-derivada, ciclodextrina derivada con amino, ciclodextrina derivada con nitrilo, ciclodextrina derivada con aldehído, ciclodextrina derivada con carboxilato, ciclodextrina derivada con sulfato, ciclodextrina derivada con sulfonato, ciclodextrina derivada con mercapto, ciclodextrina derivada con alquilamino y ciclodextrina derivada con succinilo.

El orden de adición, mezcla o contacto de los componentes antes y durante el paso a través del reactor de flujo pasante puede tener un impacto sobre la modalidad del perfil de distribución global de la composición derivada de ciclodextrina. Los derivados de ciclodextrina que tienen las modalidades de perfil de distribución especificadas se pueden preparar empleando diferentes órdenes de adición o mezcla de los materiales de partida.

Se prepara un derivado de ciclodextrina que tiene un perfil de distribución global monomodal de acuerdo con un proceso que comprende poner en contacto un material de partida de ciclodextrina con un catalizador opcional (por ejemplo, un agente alcalinizante) para formar una mezcla alcalina; poner en contacto porciones de la mezcla alcalina con porciones de un precursor sustituyente para formar una materia prima; y porciones que fluyen continua o semicontinua de la materia prima a través de un reactor para formar un producto bruto que comprende un derivado de ciclodextrina que tiene un perfil de distribución monomodal. Alternativamente, un derivado de ciclodextrina que tiene un perfil de distribución global bimodal o de otro modo multimodal se prepara de acuerdo con un proceso que comprende poner en contacto un material de partida de ciclodextrina con un precursor sustituyente para formar una materia prima; poner en contacto porciones de la materia prima con un catalizador opcional (por ejemplo, un agente alcalinizante) para formar una segunda materia prima; y porciones que fluyen continua o semicontinua de la segunda materia prima hacia un reactor para formar un producto bruto que comprende un derivado de ciclodextrina que tiene un perfil de distribución bimodal. El pH de la materia prima, el tiempo de residencia, la temperatura del reactor, la presión, la relación molar del precursor sustituyente al inicio de ciclodextrina, la relación molar del catalizador opcional al material de partida de ciclodextrina, relación molar y el rendimiento del derivado de ciclodextrina en el producto crudo son como se definen aquí.

Dentro de una composición derivada de ciclodextrina dada, los sustituyentes de los derivados de ciclodextrina de los mismos pueden ser iguales o diferentes. Por ejemplo, las unidades estructurales SAE pueden tener el mismo tipo o un tipo diferente de radical alquileo (alquilo) cada vez que aparece en una composición derivada de ciclodextrina. En tal realización, el radical alquileo en la unidad estructural SAE puede ser etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo en cada aparición en una composición derivada de ciclodextrina.

Los derivados de ciclodextrina pueden diferir en su grado de sustitución por grupos funcionales, el número de carbonos en los grupos funcionales, su peso molecular, el número de unidades de glucopiranosas contenidas en la base de ciclodextrina utilizada para formar la ciclodextrina derivada y/o sus patrones de sustitución. Además, la derivación de una ciclodextrina con grupos funcionales se produce de manera controlada, aunque no exacta. Por esta razón, el grado de sustitución es en realidad un número que representa el número promedio de grupos funcionales por ciclodextrina (por ejemplo, SBE₇-β-CD, tiene un promedio de 7 sustituciones por ciclodextrina). Por lo tanto, tiene un grado promedio de sustitución ("ADS") de 7. Además, la regioquímica de sustitución de los grupos hidroxilo de la ciclodextrina es variable con respecto a la sustitución de grupos hidroxilo específicos del anillo de hexosa. Por esta razón, es probable que ocurra la sustitución de los diferentes grupos hidroxilo durante la fabricación de la ciclodextrina derivada, y una ciclodextrina derivada particular poseerá un patrón de sustitución preferencial, aunque no exclusivo o específico. Dado lo anterior, el peso molecular de una composición de ciclodextrina derivada particular puede variar de un lote a otro.

En una molécula de ciclodextrina monoparental, hay $3v + 6$ unidades estructurales hidroxilo disponibles para derivación. Donde $v = 4$ (α-ciclodextrina), "y" el grado de sustitución de la unidad estructural puede variar en valor de 1 a 18. Donde $v = 5$ (β-ciclodextrina), "y" el grado de sustitución de la unidad estructural puede variar en valor de 1 a

21. Donde $v = 6$ (γ -ciclodextrina), "y" el grado de sustitución de la unidad estructural puede variar en valor de 1 a 24. En general, "y" también varía en valor de 1 a $3v + g$, donde g varía en valor de 0 a 5. En algunas realizaciones, "y" varía de 1 a $2v + g$, o de 1 a $1v + g$.

5 El grado de sustitución ("DS") para una unidad estructural específica (SAE, HAE o AE, por ejemplo) es una medida del número de sustituyentes SAE (HAE o AE) unidos a una molécula de ciclodextrina individual, en otras palabras, los moles de sustituyente por mol de ciclodextrina. Por lo tanto, cada sustituyente tiene su propio DS para una especie derivada de ciclodextrina individual. El grado promedio de sustitución ("ADS") para un sustituyente es una medida del número total de sustituyentes presentes por molécula de ciclodextrina para la distribución de derivados de ciclodextrina dentro de una composición de derivados de ciclodextrina de la presente invención. Por lo tanto, SAE₄-CD tiene un ADS (por molécula de CD) de 4.

15 Algunas realizaciones de la presente invención incluyen aquellas en las que: 1) más de la mitad de las unidades estructurales hidroxilo del derivado de ciclodextrina se derivan; 2) la mitad o menos de la mitad de las unidades estructurales hidroxilo del derivado de ciclodextrina se derivan; 3) los sustituyentes del derivado de ciclodextrina son los mismos en cada aparición; 4) los sustituyentes del derivado de ciclodextrina comprenden al menos dos sustituyentes diferentes; o 5) los sustituyentes del derivado de ciclodextrina comprenden uno o más de los sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo no sustituido, alquilo sustituido, haluro (halo), haloalquilo, amina (amino), aminoalquilo, aldehído, carbonilalquilo, nitrilo, cianoalquilo, sulfoalquilo, hidroxialquilo, carboxialquilo, tioalquilo, alquilenos no sustituido, alquilenos sustituido, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo.

25 Las composiciones derivadas de ciclodextrina pueden comprender una pluralidad de especies derivadas de ciclodextrina individuales que difieren en el grado de sustitución individual, de modo que el grado promedio de sustitución se calcula, como se describe en el presente documento, a partir de los grados de sustitución individuales de la especie. Más específicamente, una composición derivada de SAE-CD puede comprender varias especies de SAE-CD, cada una de las cuales tiene un grado de sustitución individual específico con respecto al sustituyente SAE. Como consecuencia, el ADS para SAE de una composición derivada de SAE-CD representa un promedio de los valores de IDS de la población de moléculas individuales en la composición. Por ejemplo, una composición de SAE_{5.2}-CD comprende una distribución de moléculas de SAE_x-CD plurales, en donde x (el DS para grupos SAE) puede variar de 1 a 10-11 para moléculas de ciclodextrina individuales; sin embargo, la población de moléculas de ciclodextrina SAE es tal que el valor promedio para x (los ADS para los grupos SAE) es 5.2.

35 Una composición derivada de ciclodextrina comprende una distribución de varias especies derivadas de ciclodextrina individuales, cada especie tiene un grado individual de sustitución ("IDS"). El contenido de cada una de las especies de ciclodextrina en una composición particular se puede cuantificar usando electroforesis capilar (véase Ejemplo 24). El método de análisis (electroforesis capilar, por ejemplo, para derivados de ciclodextrina cargados) es suficientemente sensible para distinguir entre composiciones que tienen solo el 5% de un derivado de ciclodextrina y el 95% de otro derivado de ciclodextrina a partir de las composiciones de derivados de ciclodextrina que contienen.

40 El contenido de humedad de los derivados de ciclodextrina puede determinarse usando un Coulómetro Brinkman Karl-Fischer (Brinkman Instruments Co., IL). Se agrega un peso conocido de una ciclodextrina sólida al Coulómetro Karl-Fischer y se lee la cantidad total de agua en la muestra. La cantidad total de agua presente en la muestra se convierte en un porcentaje del sólido, dando así el porcentaje de contenido de humedad de la muestra.

45 Las mezclas de derivados de SBE- β -CD y SBE- γ -CD se analizaron por electroforesis capilar utilizando un sistema de electroforesis capilar Beckman P/ACE 2210 acoplado con un detector de absorbancia UV (Beckman Instruments, Inc., Fullerton, CA). La separación de los derivados SBE- β -CD y SBE- γ -CD se realizó a 25°C utilizando un capilar de sílice fundida (50 μ m de diámetro interno, 57 cm de longitud total y 50 cm de longitud efectiva) con un regulador de ajuste de pH ajustado (ácido benzoico 30 mM y tris-hidroximetil-aminometanol 100 mM). El capilar se trató con inyecciones de agua, NaOH 0.01 N y regulador en funcionamiento antes de cada separación. La longitud de onda de detección fue de 214 nm. El voltaje fue de 30kV. Las muestras se introdujeron mediante inyecciones a presión: 20 s a 0.5 psi. Las mezclas de ciclodextrina derivadas se agitaron hasta que el material se disolvió y luego se filtraron usando un filtro de 0.2 μ m antes de la separación.

55 Los patrones de sustitución de derivados de ciclodextrina preparados mediante un proceso de la presente invención se pueden determinar usando, entre otros, ¹H-RMN, ¹³C-RMN, COSY-RMN y/o HMQC. Los métodos representativos para determinar los patrones de sustitución de derivados de ciclodextrina también se proporcionan en el documento WO 2005/042584, cuyas porciones relevantes se incorporan aquí como referencia.

60 La Figura 2 representa un electroferograma para una muestra de sulfoalquil éter ciclodextrina preparada de acuerdo con un proceso de la presente invención. El SAE-CD comprende una distribución de especies derivadas individuales de sulfobutil éter ciclodextrina. El número de pico (Pk #) en el electroferograma corresponde a la IDS para cada especie incluida en la distribución. Los datos del electroferograma se representan como el número máximo (de cada especie individual) versus el área (para cada especie individual), en donde el área representa el contenido relativo aproximado de cada especie individual dentro de una distribución. Los datos trazados son esencialmente un "perfil de distribución" general, que puede basarse en datos de porcentaje de área normalizada o de porcentaje de área, para la composición

derivada de ciclodextrina. La modalidad del perfil de distribución general se determina contando el número de vértices en el porcentaje de área entre los cuales hay un mínimo en el porcentaje de área. Luego se determina que la línea es monomodal, bimodal o multimodal. Un perfil de distribución monomodal (figura 3) exhibe un único máximo sobre todo el perfil de distribución según se determina gráfica y/o numéricamente. Un perfil de distribución bimodal (figura 4) exhibe dos máximos sobre todo el perfil de distribución como se determina gráfica y/o numéricamente. Un perfil de distribución trimodal exhibe tres máximos sobre todo el perfil de distribución según se determina gráficamente y/o numéricamente.

Las variaciones mencionadas anteriormente entre las especies individuales de derivados de ciclodextrina en una distribución pueden conducir a cambios en la constante de equilibrio de complejación $K_{1:1}$ que a su vez afectará las relaciones molares requeridas de la ciclodextrina derivada al agente activo. La constante de equilibrio también es algo variable con la temperatura y se requieren tolerancias en la relación de manera que el agente permanezca solubilizado durante las fluctuaciones de temperatura que pueden ocurrir durante la fabricación, el almacenamiento, el transporte y el uso. La constante de equilibrio también puede variar con el pH y se pueden requerir tolerancias en la relación de manera que el agente permanezca solubilizado durante las fluctuaciones de pH que pueden ocurrir durante la fabricación, el almacenamiento, el transporte y el uso. La constante de equilibrio también puede variar debido a la presencia de otros excipientes (por ejemplo, reguladores, conservantes, antioxidantes). Por consiguiente, la proporción de ciclodextrina derivada a agente activo puede variarse de las proporciones establecidas en el presente documento para compensar las variables mencionadas anteriormente.

Los derivados de ciclodextrina preparados según un proceso de la presente invención pueden emplearse en composiciones, formulaciones, métodos y sistemas como los descritos en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 5,134,127, 5,376,645, 5,914,122, 5,874,418, 6,046,177, 6,133,248, 6,153,746, 6,407,079, 6,869,939, 7,034,013, 7,625,878, 7,629,331 y 7.635.773; Pub de los Estados Unidos Nos. 2005/0164986, 2005/0186267, 2005/0250738, 2006/0258537, 2007/0020196, 2007/0020298, 2007/0020299, 2007/0175472, 2007/0202054, 2007/0194519, 2009/0011037, 2009/0012042, 2009/0123540; Solicitudes de los Estados Unidos Nos. 12/404,174, 12/407,734, 61/050,918, 61/177,718, y 61/182.560; y Solicitudes Internacionales de Patente Nos. PCT/US06/62346, PCT/US07/71758, PCT/US07/71748, PCT/US07/72387, PCT/US07/72442, PCT/US07/78465, PCT/US08/61697, PCT/US08/61698, PCT/US08/70969, y PCT/US08/82730, cuyas descripciones completas se incorporan aquí como referencia. Los derivados de ciclodextrina preparados de acuerdo con los procesos de la presente memoria también pueden usarse como sustitutos adecuados para otros grados conocidos de derivados de ciclodextrina que poseen los mismos grupos funcionales.

Los derivados de ciclodextrina preparados de acuerdo con un proceso de la presente invención pueden procesarse mediante aglomeración por pulverización en lecho fluidizado para producir partículas aglomeradas. Véase la Patente de los Estados Unidos Núm. 7,629,331. Dichas partículas pueden asociarse con propiedades físicas mejoradas, tales como velocidad de disolución acuosa mejorada, resistencia a la compresión por compresión, facilidad de formación de tabletas y/o manejo mejorado de sólidos.

En algunas realizaciones, se usa un proceso de la presente invención para preparar una composición de SAE-CD que comprende:

(a) una sulfoalquil éter ciclodextrina;

(b) no más del 20% en peso de humedad;

(c) una densidad aparente de 0.38 g/cm³ a 0.66 g/cm³;

(d) una densidad de derivación de 0.49 g/cm³ a 0.75 g/cm³, en donde la densidad de derivación de la composición de ciclodextrina de sulfoalquiléter es mayor que la densidad aparente; y

(e) un diámetro de orificio mínimo de flujo gravitacional de 3 mm a 12 mm; y

en donde la composición de ciclodextrina de sulfoalquil éter comprende partículas aglomeradas,

En algunas realizaciones, la composición de SAE-CD que comprende partículas aglomeradas se produce mediante un proceso que comprende:

(a) formar un lecho fluidizado de partículas SAE-CD en una cámara de secado de un aparato secador por pulverización en lecho fluidizado con un lecho de fluidización de 3 cámaras adjunto;

(b) reciclar partículas finas desde el lecho fluidizado de vuelta a la cámara de secado en una ubicación adyacente a un atomizador de alimentación líquida; y

(c) recoger partículas aglomeradas de la tercera cámara del lecho de fluidización de 3 cámaras.

ES 2 774 901 T3

En algunas realizaciones, la composición de SAE-CD que comprende partículas aglomeradas comprende una densidad aparente de 0.55 g/cm³ a 0.66 g/cm³ y una densidad de derivación de 0.66 g/cm³ a 0.75 g/cm³.

5 En algunas realizaciones, la composición de SAE-CD que comprende partículas aglomeradas comprende una densidad aparente de 0.38 g/cm³ a 0.55 g/cm³ y una densidad de derivación de 0.49 g/cm³ a 0.66 g/cm³.

10 En algunas realizaciones, la composición de SAE-CD que comprende partículas aglomeradas comprende: un diámetro de orificio mínimo de flujo gravitacional de 10 mm o menos; una densidad verdadera de 1.1 g/cm³ a 1.5 g/cm³; un índice de CARR del 12% al 24%; un diámetro medio de partícula de 75 micras a 200 micras; o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, al menos el 90% del volumen de partículas comprende partículas que tienen diámetros calculados mayores o iguales a 25 micras. En algunas realizaciones, 5 g de la composición de ciclodextrina de sulfoalquiléter que comprende partículas aglomeradas tienen un tiempo de disolución promedio de 2 min a 4.5 min cuando se coloca en agua.

15 En algunas realizaciones, la composición de SAE-CD que comprende partículas aglomeradas comprende un contenido de humedad del 2% al 3% en peso y una resistencia a la compresión por compresión de 1.0 kP a 20 kP cuando se comprime en una tableta usando un Pmax de 30 MPa a 275 MPa.

20 En algunas realizaciones, la composición de SAE-CD que comprende partículas aglomeradas comprende un contenido de humedad del 5% al 6% en peso y una resistencia a la compresión por compresión de 0.5 a 11 kP cuando se comprime en una tableta usando un Pmax de 15 MPa a 70 MPa.

25 La composición derivada de ciclodextrina puede usarse para preparar una composición combinada que comprende dos composiciones derivadas de ciclodextrina diferentes. Algunas realizaciones de la presente invención proporcionan una composición de combinación que comprende una mezcla de al menos dos composiciones derivadas de ciclodextrina diferentes, en donde al menos una de las composiciones derivadas de ciclodextrina se ha preparado de acuerdo con un proceso de la presente invención. En algunas realizaciones, una composición de combinación puede comprender: a) una primera composición derivada de ciclodextrina que tiene un primer grado de sustitución promedio para un sustituyente especificado; y b) una segunda composición derivada de ciclodextrina que tiene un segundo grado promedio de sustitución para el sustituyente especificado. Cada una de las composiciones derivadas de ciclodextrina primera y segunda puede comprender varias especies derivadas de ciclodextrina que difieren en el grado individual de sustitución ("IDS") para el sustituyente especificado. La mezcla comprende: a) una primera composición derivada de ciclodextrina que tiene un primer grado promedio de sustitución en el intervalo de 1 a 10, o de 1 a 6; y b) una segunda composición derivada de ciclodextrina añadida que tiene un segundo grado promedio de sustitución en el intervalo de 3 a 12, o 5 a 12, en donde el primer y segundo grados promedio de sustitución difieren en al menos 1, al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6 o al menos 7, y el segundo grado promedio de sustitución es mayor que el primer grado promedio de sustitución. En algunas realizaciones, la mezcla comprende: a) una primera composición derivada de ciclodextrina que comprende varias especies derivadas de ciclodextrina, teniendo la composición un primer grado promedio de sustitución en el intervalo de 1 a 12; y b) una segunda composición derivada de ciclodextrina añadida que consiste esencialmente en una especie derivada de ciclodextrina que tiene un IDS de 1 a 12, en donde el primer grado promedio de sustitución difiere del grado individual de sustitución en al menos 2. El IDS del derivado de ciclodextrina con especies agregadas puede ser más alto o más bajo que el ADS de la primera composición derivada de ciclodextrina. La relación molar de ciclodextrina con especies agregadas a la primera composición derivada de ciclodextrina puede variar de 95:5 a 5:95.

45 En algunas realizaciones, la composición de combinación comprende una mezcla de al menos dos composiciones de ciclodextrinas derivadas con sulfoalquil éter diferentes, cada composición derivada de SAE-CD teniendo cada una su propio grado promedio de sustitución, o de al menos dos composiciones de ciclodextrinas derivadas con hidroxialquil éter teniendo cada composición HAE-CD derivada su propio grado promedio de sustitución. En algunas realizaciones, el grado promedio de sustitución de la primera composición difiere del grado promedio de sustitución de la segunda composición en al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o más. En cada caso, al menos una de las composiciones derivadas de ciclodextrina se ha preparado de acuerdo con un proceso de la presente invención.

50 En una composición de combinación, la primera composición derivada de ciclodextrina puede estar presente en cantidades menores que estequiométricas, estequiométricas o mayores que estequiométricas con respecto a la cantidad de la segunda composición derivada de ciclodextrina presente en la composición combinada. La composición de combinación puede comprender al menos 5%, al menos 10%, al menos 25%, al menos 50%, al menos 75%, al menos 90% o al menos 95% de la primera composición derivada de ciclodextrina. Alternativamente, la composición de combinación puede comprender al menos 5%, al menos 10%, al menos 25%, al menos 50%, al menos 75%, al menos 90% o al menos 95% de la segunda composición derivada de ciclodextrina. Los porcentajes de cada derivado pueden ser en base en peso o molar. La relación molar o relación en peso de la primera composición derivada de ciclodextrina a la segunda composición derivada de ciclodextrina varía de 95:5 a 5:95, de 90:10 a 10:90, de 75:25 a 25:75 (3:1 a 1:3), de 67:33.3 a 33.3:67 (2:1 a 1:2), o aproximadamente 50:50 (1:1).

65 Se puede preparar una composición de combinación: a) proporcionando una primera composición derivada de ciclodextrina que tiene un primer grado promedio de sustitución y que comprende varias especies de derivados de

ciclodextrina que difieren en el grado individual de sustitución; b) proporcionar una segunda composición de derivados de ciclodextrina que tiene un segundo grado de sustitución promedio y que comprende varias especies de derivados de ciclodextrina que difieren en el grado de sustitución individual, en donde el segundo grado de sustitución promedio es mayor que el primer grado de sustitución promedio en al menos uno; y c) combinar la primera composición derivada de ciclodextrina con la segunda composición derivada de ciclodextrina, formando así la composición combinada.

También se puede preparar una composición de combinación: exponiendo una ciclodextrina inicial que comprende al menos una unidad estructural hidroxilo no derivada, en medios alcalinos acuosos, a un precursor sustituyente durante un período de tiempo suficiente, a una temperatura suficiente y a una solución de pH suficiente para permitir la formación de un producto bruto que comprende una composición derivada de ciclodextrina que tiene un perfil de sustitución bimodal, trimodal o multimodal, y opcionalmente un procesamiento para eliminar componentes no deseados formando así la composición de combinación. La ciclodextrina inicial puede ser una ciclodextrina parental infravalorada o un derivado de ciclodextrina previamente preparado.

Como resultado de la mezcla de una primera y segunda composiciones de derivados de ciclodextrina, la composición de combinación exhibe uno, dos o más máximos en su perfil de sustitución. Por consiguiente, otro aspecto de la presente invención proporciona una composición de combinación que comprende varias especies derivadas de ciclodextrina que difieren en el grado de sustitución individual de modo que la composición de combinación exhibe al menos dos máximos en el grado de sustitución individual en un gráfico del grado de sustitución individual frente al contenido de especies derivadas de ciclodextrina (el perfil de sustitución). La composición de combinación puede tener un perfil de sustitución monomodal, bimodal, trimodal o multimodal, en donde los máximos difieren en al menos uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, o al menos ocho unidades.

El ADS para una composición derivada de ciclodextrina se calcula en base a los IDS de acuerdo con las siguientes fórmulas:

$$CA = PAC \times MT;$$

$$IDS = (CA / SCA) \times 100;$$

y

$$ADAS = \text{Sumatoria (IDS x número de pico)} / 100;$$

en donde CA se refiere al "Área corregida", PAC se refiere al "Recuento de área de pico"; MT se refiere al "Tiempo de migración"; IDS se refiere al "Grado de sustitución individual"; SCA se refiere a la "Suma del área corregida"; y ADS se refiere al "Grado promedio de sustitución". Estos valores se pueden obtener usando CE.

Sin embargo, una composición de combinación tiene un ADS aparente ("AP-ADS") que puede calcularse para un perfil de distribución monomodal, bimodal, trimodal o multimodal. El AP-ADS se calcula de la siguiente manera:

Para distribución bimodal:

$$AP - ADS = (ADS_1 * MP_1) + (ADS_2 * MP_2)$$

Para distribución trimodal:

$$AP-ADS = (ADS_1 * MP_1) + (ADS_2 * MP_2) + (ADS_3 * MP_3)$$

En las ecuaciones anteriores, donde MP denota "porcentaje molar" y 1, 2 y 3 denotan la identidad del pico DS al que corresponde el MP. Por ejemplo, una composición de combinación que tiene un perfil de distribución bimodal y que comprende una relación molar de 25:75 de una primera composición SAE-CD con un ADS de 3 y una segunda composición SAE-CD con un ADS de 8 se calcularía de la siguiente manera.

$$AP-ADS = (3 * 0.25) + (8 * 0.75) = 6.75$$

Una composición de combinación de la presente invención puede tener un grado de sustitución promedio aparente (AP-ADS) en el intervalo de 1 a 12, 2 a 11, 2 a 10, 3 a 9 o 2 a 8.

Las composiciones derivadas de ciclodextrina (distribuciones) que varían en ADS se pueden preparar como se describe aquí.

Las composiciones derivadas de ciclodextrina pueden tener un ADS de alto a moderado a bajo. Las composiciones derivadas de ciclodextrina también pueden tener un "intervalo" amplio o estrecho, que es el número de especies DS

individuales dentro de una composición derivada de ciclodextrina. Por ejemplo, se dice que una composición derivada de ciclodextrina que comprende una sola especie de derivado de ciclodextrina que tiene un único DS individual especificado tiene una extensión de uno, y el DS individual del derivado de ciclodextrina es igual a la ADS de su composición derivada de ciclodextrina. Un electroferograma, por ejemplo, de un derivado de ciclodextrina con un intervalo de uno debería tener solo una especie de derivado de ciclodextrina con respecto a DS. Una composición derivada de ciclodextrina que tiene un intervalo de dos comprende dos especies derivadas de ciclodextrina individuales que difieren en su DS individual, y su electroferograma, por ejemplo, indicaría dos especies derivadas de ciclodextrina diferentes que difieren en DS. Asimismo, el intervalo de una composición derivada de ciclodextrina que tiene un intervalo de tres comprende tres especies derivadas de ciclodextrina individuales que difieren en su DS individual. El intervalo de una composición derivada de ciclodextrina varía típicamente de 5 a 15, o de 7 a 12, o de 8 a 11.

Una ciclodextrina original incluye un grupo hidroxilo secundario en las posiciones C-2 y C-3 de los residuos de glucopiranosos que forman la ciclodextrina y un hidroxilo primario en la posición C-6 de la misma. Cada una de estas unidades estructurales hidroxilo está disponible para derivación por precursor sustituyente. Dependiendo de la metodología sintética empleada, las unidades estructurales sustituyentes se pueden distribuir aleatoriamente o de una manera algo ordenada entre las posiciones de hidroxilo disponibles. El regioisomerismo de derivación por el sustituyente también se puede variar según se desee. El regioisomerismo de cada composición se selecciona independientemente. Por ejemplo, la mayoría de los sustituyentes presentes pueden estar ubicados en un grupo hidroxilo primario o en uno o ambos grupos hidroxilo secundarios de la ciclodextrina original. En algunas realizaciones, la distribución primaria de sustituyentes es C-3 > C-2 > C-6, mientras que en otras realizaciones la distribución primaria de sustituyentes es C-2 > C-3 > C-6. Algunas realizaciones de la presente invención incluyen una molécula derivada de ciclodextrina en la que una minoría de las unidades estructurales sustituyentes se encuentra en la posición C-6, y la mayoría de las unidades estructurales sustituyentes se encuentra en la posición C-2 y/o C-3. Aún otras realizaciones de la presente invención incluyen una molécula derivada de ciclodextrina en la que las unidades estructurales sustituyentes se distribuyen sustancialmente de manera uniforme entre las posiciones C-2, C-3 y C-6.

Entre otros usos, se puede usar un derivado de ciclodextrina de la presente invención para solubilizar y/o estabilizar una amplia gama de materiales diferentes y para preparar formulaciones para aplicaciones particulares. Los derivados de ciclodextrina de la presente invención pueden solubilizar y/o estabilizar compuestos contra la degradación química, termoquímica, hidrolítica y/o fotoquímica.

En algunas realizaciones, una composición derivada de ciclodextrina preparada según la presente invención se usa para preparar una composición farmacéutica que comprende uno o más agentes activos. Como se usa en el presente documento, un "agente activo" se refiere a una sustancia fisiológica o farmacológicamente activa que produce un efecto o efectos sistémicos o localizados en animales (por ejemplo, mamíferos) y/o seres humanos. Los agentes activos también incluyen pesticidas, herbicidas, insecticidas, antioxidantes, estimuladores del crecimiento de las plantas, agentes de esterilización, catalizadores, reactivos químicos, productos alimenticios, nutrientes, cosméticos, vitaminas, minerales, suplementos dietéticos, inhibidores de la esterilidad, estimuladores de la fertilidad, microorganismos, agentes aromatizantes, edulcorantes, agentes de limpieza y otros compuestos similares para aplicaciones farmacéuticas, veterinarias, hortícolas, domésticas, alimentarias, culinarias, agrícolas, cosméticas, industriales, de limpieza, confitería y aromatizantes. El agente activo puede estar presente en su forma neutra, iónica, salina, básica, ácida, natural, sintética, diastereomérica, isomérica, enantioméricamente pura, racémica, hidrato, quelato, derivado, análogo u otra forma común.

En algunas realizaciones, un agente activo, o una mayoría del mismo, forma un complejo con el derivado de ciclodextrina. En otras realizaciones, el agente activo, o una mayoría del mismo, no está complejado con el derivado de ciclodextrina. Por "complejado" se entiende "ser parte de un clatrato o complejo de inclusión con", es decir, un agente terapéutico complejado es parte de un clatrato o complejo de inclusión con un derivado de ciclodextrina. Por "porción principal" se entiende más del 50% en peso o más del 50% en una base molar. Por lo tanto, una formulación de acuerdo con la presente invención puede contener un agente activo del cual más del 50% en peso está complejado con una ciclodextrina. El porcentaje real de agente activo que forma complejo variará de acuerdo con la constante de unión de equilibrio de complejación que caracteriza la complejación de una ciclodextrina específica con un agente activo específico. La invención también incluye realizaciones en las que el agente activo no está complejado con la ciclodextrina o en donde una porción menor del agente activo está complejado con la ciclodextrina derivada. Cabe señalar que un SAE-CD, o cualquier otra ciclodextrina aniónica derivada, puede formar uno o más enlaces iónicos con un compuesto cargado positivamente. Esta asociación iónica puede ocurrir independientemente de si el compuesto cargado positivamente forma un complejo con la ciclodextrina por complejación de inclusión.

Un agente activo presente puede estar presente en una cantidad efectiva. Por el término "cantidad efectiva" se entiende la cantidad o cantidad de agente activo que es suficiente para provocar la respuesta clínica requerida o deseada, o en otras palabras, la cantidad que es suficiente para provocar una respuesta biológica apreciable cuando se administra a un sujeto.

El agente activo incluido en la presente invención puede poseer un amplio rango de valores para la solubilidad en agua, biodisponibilidad e hidrofiliidad. Los agentes activos para los que la presente invención es particularmente adecuada incluyen agentes terapéuticos insolubles en agua, poco solubles en agua, ligeramente solubles en agua,

moderadamente solubles en agua, solubles en agua, muy solubles en agua, hidrófobos o hidrófilos. El experto en la materia entenderá que un agente activo utilizado en la formulación de la presente invención se selecciona independientemente en cada aparición de cualquier agente activo conocido y de los descritos aquí. No es necesario que el agente activo forme un complejo con la ciclodextrina derivada o forme una asociación iónica con la ciclodextrina derivada.

Los agentes activos farmacéuticamente eficaces representativos incluyen nutrientes y agentes nutricionales, agentes hematológicos, agentes endocrinos y metabólicos, agentes cardiovasculares, agentes renales y genitourinarios, agentes respiratorios, agentes del sistema nervioso central, agentes gastrointestinales, agentes antiinfecciosos, agentes biológicos e inmunológicos, agentes dermatológicos, agentes oftálmicos, agentes antineoplásicos, agentes de diagnóstico, otros agentes conocidos en las técnicas farmacéuticas y combinaciones de los mismos. La lista mencionada anteriormente no debe considerarse exhaustiva y es simplemente un ejemplo de las muchas realizaciones consideradas dentro del alcance de la presente invención.

En algunas realizaciones, una composición comprende dos o más agentes activos diferentes en combinación con un derivado de ciclodextrina de la presente invención. Las combinaciones representativas de agentes activos incluyen un primer fármaco de una primera clase terapéutica y un segundo fármaco de la misma clase terapéutica o una diferente, o un primer fármaco que tiene un primer tipo de actividad biológica y un segundo fármaco que tiene aproximadamente el mismo o un biológico diferente actividad.

En algunas realizaciones, una composición comprende además un excipiente farmacéuticamente aceptable. Como se usa en el presente documento, "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos excipientes, compuestos, materiales y/o composiciones que son, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuados para el contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otras posibles complicaciones proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable. Como se usa en el presente documento, el término "excipiente" se refiere a cualquier sustancia inerte que puede combinarse con el derivado de ciclodextrina para preparar las composiciones farmacéuticas.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para usar con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, un vehículo, un conservante, un antioxidante, un agente acidificante, un agente alcalinizante, un agente regulador, un agente de carga, un agente potenciador de la complejación, un crioprotector, un modificador de densidad, un electrolito, un sabor, una fragancia, un auxiliar de liofilización (por ejemplo, un agente de carga y/o estabilizante), un plastificante, un agente que mejora la solubilidad, un agente estabilizador, un edulcorante, un modificador de tensión superficial, un modificador de volatilidad, un modificador de viscosidad, un agente antiespumante, un colorante, un agente potenciador de la complejación, glucosa, un agente emulsionante, un aceite, un plastificante, un modificador de tonicidad, un sabor, un adsorbente, un antiadherente, un aglutinante, un diluyente, un excipiente de compresión directa, un desintegrante, un deslizante, un lubricante, un opacificante, un agente de pulimiento, agentes complejantes y otros excipientes conocidos por los expertos en la técnica para su uso en formulaciones, y un combinación de los mismos. Además, un experto en la materia reconocerá que se pueden usar excipientes farmacéuticamente aceptables en la presente invención, incluidos los enumerados en *The Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 5ª Ed., The Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, London, UK y Washington, DC (2006), que se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

Una composición derivada de ciclodextrina puede comprender además uno o más polímeros hidrófilos. Los polímeros hidrófilos pueden usarse como agentes que mejoran la complejación, la solubilidad y/o reducen la actividad del agua para mejorar el rendimiento de las formulaciones que contienen un conservante a base de ciclodextrina. Loftsson ha revelado una serie de polímeros adecuados para uso combinado con una ciclodextrina (no derivada o derivada) para mejorar el rendimiento y/o las propiedades de la ciclodextrina. Se describen polímeros adecuados de ejemplo en, por ejemplo, *Pharmazie* 56: 746 (2001); *Int. J. Pharm.* 212: 29 (2001); *Cyclodextrin: From Basic Research to Market*, US 5,472,954, US 5,324,718, EP 0579435, WO 99/42111; *Pharmazie* 53: 733 (1998); *Pharm Technol. Eur.* 9:26 (1997); *J. Pharm. Sci.* 85: 1017 (1996); *Proc. of the 8th int. Symp. on Cyclodextrins*, Budapest, HU, del 31 de marzo al 02 de abril, (1996), 373-376 (J. Szejtli et al., Eds, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Neth.); *Proc. of the 9th Int. Symp. on Cyclodextrins*, Santiago de Compostela, ES, del 31 de mayo al 3 de junio de 1998 (1999), 261-264 (J.J. Labandeira et al., eds., Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Neth.); *Proc. of the 10th Int. Cyclodextrin Symp.*, Ann Arbor, MI, 21-24 de mayo (2000), 10-15 (Wacker Biochem Corp.: Adrian, MI); *S.T.P. Pharma Sciences* 9: 237 (1999); *ACS Symposium Series 737 (Polysaccharide Applications)*: 24-45 (1999); *Pharma. Res.* 15: 1696 (1998); *Drug Dev. Ind. Pharm.* 24: 365 (1998); *Int. J. Pharm.* 163: 115 (1998); *Book of Abstracts*, 216th ACS National Meeting, Boston, August 23-27 (1998), CELL-016, American Chemical Society; *J. Controlled Release* 44:95 (1997); *Pharma. Res.* 14:S203 (1996); *Inv. Ophthalmology & Vis. Sci.* 37:1199 (1996); *Proc. of the Int. Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials* (1996), 23rd, 453-454; *Drug Dev. and Ind. Pharm.* 22:401 (1996); *Pharma. Sci.* 2(6):277 (1996); *Eur. J. Pharm. Sci.* 4:S144 (1996); *Third European Congress of Pharmaceutical Sciences* Edinburgh, Scotland, UK September 15-17, (1996), *Pharmazie* 51:39 (1996); *Eur. J. Pharm. Sci.* 4:S143 (1996); *Int. J. Pharm.* 126:73 (1995); *Abstracts of Papers of the American Chemical Society*, (02 APR 1995) 209(1), 33-CELL; *Eur. J. Pharm. Sci.* 2:297 (1994); *Pharma. Res.* 11:S225 (1994); *Int. J. Pharm.* 104:181 (1994); y *Int. J. Pharm.* 110:169 (1994).

Otros polímeros adecuados son excipientes bien conocidos comúnmente utilizados en el campo de las formulaciones farmacéuticas y se incluyen, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Págs. 291-294 (1990), A.R. Gennaro, ed., Mack Publishing Co., Easton, PA; A. Martin et al., Physical Pharmacy. Physical Chemical Principles in Pharmaceutical Sciences, pp. 592-638, 3rd ed., Lea & Febinger, Philadelphia, PA (1983), A.T. Florence et al., Physicochemical Principles of Pharmacy, pp. 281-334, 2nd ed., MacMillan Press, London (1988).

Todavía otros polímeros adecuados incluyen polímeros naturales solubles en agua, polímeros semisintéticos solubles en agua (tales como los derivados solubles en agua de celulosa) y polímeros sintéticos solubles en agua. Los polímeros naturales incluyen polisacáridos como inulina, pectina, derivados de algina (por ejemplo, alginato de sodio) y agar, así como polipéptidos como caseína y gelatina. Los polímeros semisintéticos incluyen derivados de celulosa como metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, sus éteres mixtos como hidroxipropilmetilcelulosa y otros éteres mixtos como hidroxietil etilcelulosa, hidroxipropil etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa ftalato y carboximetilcelulosa y sus sales, (por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio). Los polímeros sintéticos incluyen derivados de polioxietileno (polietilenglicoles) y derivados de polivinilo (alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona y sulfonato de poliestireno) y diversos copolímeros de ácido acrílico (por ejemplo, carbómero). Otros polímeros naturales, semisintéticos y sintéticos no mencionados aquí que cumplan los criterios de solubilidad en agua, aceptabilidad farmacéutica e inactividad farmacológica también se consideran dentro del ámbito de la presente invención.

Como se usa en el presente documento, el término "emulsionante" o "agente emulsionante" significa un compuesto añadido a uno o más de los componentes de fase de una emulsión con el fin de estabilizar las gotas de la fase interna dentro de la fase externa. Dichos compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, lecitina, éteres de polioxietileno-polioxipropileno, monolaurato de polioxietileno-sorbitán, polisorbatos, ésteres de sorbitán, alcohol estearílico, tiloxapol, tragacanto, goma de xantano, acacia, agar, ácido algínico, alginato de sodio, bentonita, carbómero, carboximetilcelulosa sódica, colesterol, gelatina, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, octoxinol, alcohol oleílico, alcohol polivinílico, povidona, monoestearato de propilenglicol, laurilsulfato de sodio y otros conocidos por los expertos en la técnica.

Se puede añadir un agente potenciador de la solubilidad a la composición de la presente invención. Un agente potenciador de la solubilidad es un compuesto o compuestos que potencian la solubilidad de un compuesto en una formulación líquida. Cuando dicho agente está presente, la relación de ciclodextrina/agente activo se puede cambiar. Los agentes potenciadores de la solubilidad adecuados incluyen uno o más líquidos orgánicos, detergentes, jabones, tensoactivos y otros compuestos orgánicos típicamente utilizados en formulaciones parenterales para mejorar la solubilidad de un agente particular.

Equipos de proceso

Un "reactor de flujo pasante" se refiere a un reactor en donde una o más corrientes de reactivos se hacen fluir hacia dentro, se hacen reaccionar en el interior y salen de manera continua. Un reactor de flujo pasante difiere de un reactor por lotes y/o tanque en donde fluyen los reactivos, se mantienen durante un período de tiempo con agitación y/o circulación opcionales, y fluyen desde el mismo. En algunas realizaciones, un reactivo se agrega continua o semicontinua a un reactor de flujo pasante, y se pasa a través del reactor (opcionalmente, con calentamiento o enfriamiento) para formar un producto bruto que se recoge o transporta continua o semicontinua del reactor. Los reactores de flujo pasante adecuados para su uso con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, un intercambiador de calor (flujo paralelo, flujo a contracorriente o flujo cruzado), un reactor de tubo en serie (véase, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos No. 4,597,946), un reactor de tubo paralelo (véase, por ejemplo, Hughes et al., Comb. Chem. 6: 308 (2004)), un reactor de flujo de tapón, un reactor tubular continuo, un reactor de disco giratorio (por ejemplo, de Colin Ramshaw), un reactor de tubo giratorio, un reactor de flujo oscilatorio, un microrreactor, un reactor hexagonal, un reactor ultrasónico (véase, por ejemplo, el documento WO 05/118277), un reactor de flujo pasante de vibración sónica y ultrasónica modulado, multifrecuencia, multimodo (por ejemplo, de MP Interconsulting, Le Locle, CH), reactor de flujo inverso (por ejemplo, de Matros Technologies, Inc., Chesterfield, MO), que se incorporan aquí como referencia en su totalidad.

Un "mezclador de flujo pasante" se refiere a un dispositivo en donde se mezcla un líquido haciendo fluir un líquido a través del mismo. Un mezclador de flujo pasante puede ser un mezclador estático, un mezclador dinámico o una combinación de los mismos. Los mezcladores estáticos comprenden una configuración fija en la que el mezclado se induce al alterar el flujo laminar de un líquido. Los mezcladores dinámicos comprenden partes móviles (por ejemplo, cuchillas, tornillos, mallas y similares) que inducen activamente la mezcla a medida que fluye un líquido a través de ellas.

Un "sensor de flujo pasante" se refiere a un dispositivo que mide, detecta o percibe una o más propiedades de un líquido que fluye a través del mismo. Un sensor de flujo pasante puede determinar, medir o detectar una propiedad de un líquido como, entre otras, pH, viscosidad, osmolalidad, claridad, salinidad, actividad del agua, temperatura, presión, índice de refracción, color, espectro UV, espectro IR, espectro IR cercano, peso molecular, contenido de iones, contenido de material de partida, contenido de precursor sustituyente, o una combinación de los mismos. Los sensores de flujo pasante adecuado para usar con la presente invención incluyen, entre otros, un medidor de pH, un osmómetro

(por ejemplo, de Wescor, Inc., Logan, UT), un calorímetro (véase, por ejemplo, Sandarusi et al., Int. J. Thermophys. 9: 993 (1988), un detector de matriz de fotodiodos (Perkin Elmer, Inc., Waltham, MA), un espectrofotómetro IR (por ejemplo, de Vital Sensors Technologies, Acton, MA), un espectrofotómetro IR (por ejemplo, un fotómetro DCP007NIR, de Kemtrak, Täby Suecia, y descrito en Baptista et al., Anal. Chem. 68: 971 (1996), un espectrofotómetro UV (por ejemplo, de ActiPix D100, MC Scientific, Århus V, Dinamarca), un colorímetro (por ejemplo, de Optek-Danulat, Inc., Germantown, WI), un refractómetro (VIP de MISCO, Cleveland, OH), un viscosímetro (por ejemplo, de Cambridge Applied Systems, Medford, MA) y combinaciones de los mismos.

Un sensor de flujo pasante puede estar independientemente equipado con una celda de detección de flujo independiente en cada caso. El proceso de la invención puede emplear uno o más sensores de flujo pasante, lo que significa uno o más detectores del mismo tipo o uno o más detectores de diferentes tipos.

Un "controlador sensible a sensor" se refiere a un dispositivo que recibe directa o indirectamente una señal de un sensor y realiza una operación en respuesta al mismo que controla directa o indirectamente uno o más parámetros operativos del equipo de proceso. Los parámetros que pueden controlarse mediante un controlador sensible al sensor incluyen, entre otros, una velocidad de alimentación, una tasa de flujo, una temperatura, una presión, una velocidad de secado, una velocidad de filtración, una velocidad de diafiltración, una velocidad de ultrafiltración, un tiempo de residencia, un pH, una composición y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, se puede usar un controlador sensible al sensor para controlar uno o más parámetros que controlan las propiedades de un derivado de ciclodextrina preparado por un proceso de la presente invención.

Una "bomba" se refiere a un dispositivo utilizado para hacer fluir reactivos dentro, a través y/o desde un reactor. Se pueden usar una o más bombas con un proceso de la presente invención. En algunas realizaciones, cada reactivo se proporciona usando una bomba separada. Las bombas adecuadas para su uso con el presente incluyen, entre otras, una bomba de diafragma, una bomba peristáltica, una bomba centrípeta, una bomba rotativa, una bomba de tornillo, una bomba de jeringa, una bomba de paletas rotativas, una bomba de engranajes, una bomba de rotor lobular, una bomba de pistón, una bomba circunferencial, una bomba axial, una bomba de vejiga, una bomba cantiléver, una bomba centrífuga, una bomba de doble diafragma, una bomba dosificadora o medidora, una bomba de tambor, una bomba manual, una bomba de chorro, una bomba lineal, una bomba manual, una bomba de émbolo, una bomba de pistón radial, una bomba de pistón oscilante, una bomba de desplazamiento, una bomba de turbina y combinaciones de las mismas.

Un "regulador de contrapresión" se refiere a un dispositivo que ajusta la contrapresión de un fluido que fluye a través de un reactor (es decir, para aumentar o disminuir la contrapresión de un fluido). En algunas realizaciones, al menos un regulador de contrapresión está ubicado aguas abajo de un reactor de flujo pasante, un diafiltro y/o un ultrafiltro.

Un "sistema de ultrafiltración" se refiere a un dispositivo de filtración que comprende un medio de corte de bajo peso molecular (por ejemplo, una lámina o membrana), a través del cual una corriente de fluido que comprende un producto de la presente invención se hace fluir bajo presión para proporcionar un filtrado que contiene una porción principal de un derivado de ciclodextrina.

Un "sistema de diafiltración" se refiere a un dispositivo de filtración que comprende un medio de corte de bajo peso molecular (por ejemplo, una lámina o membrana), a través del cual una corriente de fluido que comprende un producto de la presente invención se hace fluir bajo presión para proporcionar un retenido que contiene una porción principal de un derivado de ciclodextrina.

Una membrana utilizada para la ultrafiltración puede ser igual o diferente a la membrana utilizada para la diafiltración. Los materiales de membrana adecuados para su uso en sistemas de ultrafiltración y/o diafiltración incluyen, entre otros, fluoruro de polivinilideno, polisulfona, acetato de celulosa y combinaciones de los mismos. Los dispositivos y membranas de ejemplo de ultrafiltración y diafiltración incluyen los vendidos por MILLIPORE (Billerica, MA), PALL Corp. (East Hills, NY), KOCH Membrane Systems (Wilmington, MA) y NORIT Membrane Technology B.V. (Entschede, Países Bajos). En algunas realizaciones, un dispositivo de filtración funciona como un sistema de ultrafiltración y un sistema de diafiltración.

Los sistemas de filtración pueden comprender membranas de exclusión por tamaño iguales o diferentes. En algunas realizaciones, una membrana para usar con un sistema de filtración de la presente invención tiene un límite de peso molecular nominal de 500 Daltons ("Da") a 5.000 Da, 500 Da a 4.000 Da, 500 Da a 3.000 Da, 500 Da a 2.500 Da, 500 Da a 2.000 Da, 750 Da a 2.500 Da, 1.000 Da a 2.500 Da, 1.000 Da, 1.500 Da, 2.000 Da, 2.500 Da, o 3.000 Da.

En algunas realizaciones, el tamaño de poro nominal (o promedio) de una membrana adecuada es 1 nm a 200 µm, 1 nm a 100 µm, 1 nm a 50 µm, 0.01 µm a 20 µm, 0.01 µm a 10 µm, 0.01 µm a 1 µm, 0.01 µm a 0.5 µm, 0.01 µm a 0.25 µm, 0.22 µm o 0.45 µm. Cuando se utilizan dos o más sistemas de filtración, la contrapresión de los dos o más sistemas de filtración puede ser igual o diferente y puede controlarse mediante uno o dos reguladores de contrapresión. Por ejemplo, se puede disponer un regulador de contrapresión entre los dos o más sistemas de filtración y aguas abajo del último sistema de filtración.

La presión y el tamaño de poro de la membrana del sistema de diafiltración se seleccionan para retener una porción sustancial del derivado de ciclodextrina en el retenido y promover la transferencia de impurezas de bajo peso molecular del producto al filtrado. Por otro lado, la presión y el tamaño de poro de la membrana del sistema de ultrafiltración se seleccionan para promover la transferencia del derivado de ciclodextrina desde el producto al filtrado y para retener una porción sustancial de los materiales en partículas o no disueltos en el retenido, clarificando así el entorno del producto.

Un "sistema de extracción líquido-líquido" se refiere en general a un sistema de flujo pasante que tiene una membrana, lámina o barrera de alta permeabilidad que define un límite entre una corriente de fluido que comprende un producto de la presente invención y un fluido de extracción. Los componentes se difunden desde la corriente de fluido que comprende un producto al fluido de extracción. Un fluido de extracción puede ser cualquier líquido acuoso o no acuoso. En algunas realizaciones, un fluido de extracción es inmiscible, parcialmente miscible o miscible con una corriente de fluido que comprende un producto. En algunas realizaciones, una corriente de fluido que comprende un producto es acuosa y un fluido de extracción comprende un líquido orgánico inmiscible en agua o parcialmente miscible en agua.

La Figura 5 proporciona un diagrama de un conjunto (1) de equipo que comprende un sistema (2) de material de partida y un sistema (3) de procesamiento posterior a la reacción. El sistema de material de partida comprende tres suministros (6a, 6b, 6c) de material de partida que tienen bombas 5a, 5b, 5c, respectivamente) correspondientes (y válvulas (7a, 7b, 7c, respectivamente). Las porciones de dos materiales de partida (desde 6a y 6b) se conducen a través de un mezclador (8a) de flujo para formar una mezcla que se conduce a otro mezclador (8b) de flujo en donde la mezcla se mezcla con porciones de un tercer material de partida (desde 6c) para formar un medio de materia prima que fluye. El se conduce a través de un sensor (10b) de flujo pasante que tiene un controlador sensible al sensor (10b) conectado operativamente al mismo. El sensor está adaptado para determinar una propiedad del entorno, y el controlador sensible al sensor está adaptado para controlar (cambiar o mantener) algún aspecto del sistema (2) de material de partida según sea necesario. Por ejemplo, el controlador sensible al sensor puede cambiar la velocidad de alimentación de uno o más de los materiales de partida. La materia prima que fluye se conduce a través de un dispositivo (9a) de calentamiento de flujo, que puede considerarse equivalente a una realización de un reactor de flujo o intercambiador de calor, y un dispositivo (9b) opcional de enfriamiento de flujo, que puede considerarse equivalente a una realización de un intercambiador de calor. Después del enfriamiento opcional, el producto crudo se conduce a un recipiente de recolección. El conjunto del equipo también comprende un regulador de presión para ayudar a mantener la reacción que fluye a través del reactor de flujo dentro de un rango objetivo (o predeterminado).

El conjunto del equipo puede comprender sensores adicionales y sistemas de controladores sensibles al sensor (10a, 10c, 10d). Cada uno de esos sistemas se puede utilizar para detectar, percibir, monitorizar y/o determinar de forma independiente una o más propiedades del líquido conducido a través de sí mismo y, por lo tanto, controlar o mantener el rendimiento del equipo de proceso aguas arriba o aguas abajo de sí mismo. Por ejemplo, se pueden usar uno o más sistemas para determinar el pH de un líquido y controlar la alimentación de un agente alcalinizante, agente acidificante o agente regulador a la alimentación. Se pueden usar uno o más sistemas para controlar la velocidad de alimentación de uno o más materiales de partida. Se pueden usar uno o más sistemas para controlar la presión a la que se expone el líquido durante los pasos de reacción, esterilización, separación, aislamiento y/o purificación.

La Figura 6 proporciona un diagrama de un conjunto (15) de equipo de la presente invención que comprende tres suministros (17a, 17b, 17c) de material de partida con las bombas (16a, 16b, 16c, respectivamente) correspondientes y una única válvula de múltiples puertos. El controlador sensible al sensor (19) determina una o más propiedades de la materia prima que fluye a su través, y está operativamente conectado con (30) y controla las bombas (16a, 16b, 16c), de modo que la materia prima que fluye posee la deseada o propiedad objetivo. La materia prima pasa a través del mezclador (20) de flujo pasante, el intercambiador (21) de calor de flujo pasante y el reactor (22) de flujo pasante, cuyos tres componentes pueden en su lugar formar parte de una combinación de mezclador, intercambiador de calor y reactor (23) de flujo pasante. Un producto crudo sale del reactor y se conduce a través de un intercambiador (25) de calor opcional, que puede calentar o enfriar antes de pasar a través de un extractor (26) líquido/líquido. Un producto parcialmente purificado (parcialmente procesado) del extractor se conduce a un sistema (27) combinado de diafiltración/ultrafiltración, que puede comprender un suministro (24) de alimentación de medio líquido. El regulador (28) de presión controla la contrapresión del sistema (27) o de todo el conjunto (15). Después de la purificación, una corriente de producto purificado conducida y recogida en un recipiente (29) de recolección. Aunque no se muestra, el sistema puede comprender bombas adicionales u otro equipo de proceso.

La Figura 7 proporciona un conjunto (35) de equipo esquemático de la presente invención que comprende tres suministros de material de partida, cada uno con su propio intercambiador de calor, un sistema combinado de mezclador-intercambiador de calor-reactor (23) de flujo y equipo adicional de post-reacción que comprende un sistema (36) de columna de purificación/separación, un sistema (37) de ultrafiltración, un sistema (39) de extracción líquido-líquido y un secador (40) por pulverización. La columna se usa para separar una o más impurezas del producto derivado de ciclodextrina en el medio del producto, como para la eliminación de agentes formadores de color, precursor sustituyente sin reaccionar, precursor sustituyente degradado o hidrolizado, uno o más subproductos de reacción, sal, agentes activos UV, o combinaciones de los mismos. El sistema de columnas puede comprender una o más columnas. El sistema (37) de ultrafiltración se usa para eliminar el material de partida de ciclodextrina sin reaccionar, sal, agentes formadores de color, precursor sustituyente sin reaccionar, precursor sustituyente degradado o hidrolizado, uno o más

subproductos de reacción, agentes activos UV o combinaciones de los mismos. El sistema (39) de extracción líquido/líquido comprende una alimentación (38) de fluido de extracción y una membrana de separación de fases que mantiene el producto y el fluido de extracción en los lados opuestos, pero que permite el contacto interfacial del mismo de manera que los componentes no deseados en el producto se extraen en el fluido de extracción. El derivado de ciclodextrina se aísla eliminando el líquido del producto purificado con un secador (40) por pulverización que tiene un recipiente (41) de recolección de sólidos para recoger el derivado de ciclodextrina sólido.

La Figura 8 proporciona un conjunto de equipo esquemático de la presente invención que comprende tres suministros (47a, 47b, 47c) de material de partida, bombas (46a, 46b, 46c, respectivamente) correspondientes, un mezclador (48), combinación de intercambiador de calor y sistema (49) de reactor de flujo pasante, un sistema (51) de diafiltración, un sistema (55) de ultrafiltración, un sistema (53) de extracción líquido-líquido, un sistema (54) de purificación en lecho sólido y un secador por pulverización. El mezclador (48) mezcla la materia prima antes de la entrada en el reactor (49). El controlador sensible al sensor (50) está conectado operativamente a las bombas de los suministros de material de partida. El sistema (51) de diafiltración se utiliza para eliminar el material de partida de ciclodextrina sin reaccionar, las impurezas, los subproductos de reacción y otros componentes no deseados de bajo peso molecular en la corriente del producto. El sistema (55) de ultrafiltración se usa para clarificar el medio del producto parcialmente purificado. El sistema (54) de purificación en lecho sólido se utiliza para eliminar impurezas (como pirógenos, agentes formadores de color, aminoácidos, proteínas y otros componentes no deseados) que pueden adsorberse en un lecho sólido de medio de adsorción. En algunas realizaciones, el lecho sólido comprende un medio en polvo, en partículas o unido a resina. Por ejemplo, el lecho sólido puede ser carbón activado.

La Figura 9A proporciona un esquema de un conjunto (60) de equipo alternativo al conjunto de equipo provisto en la Figura 8. Con referencia a la Figura 9A, un mezclador (48) y una combinación de intercambiador de calor-reactor (49) de flujo pasante se combinan para proporcionar un sistema de mezclador-intercambiador de calor-reactor de flujo pasante.

La Figura 9B proporciona otra realización alternativa de un conjunto (61) de equipo. Con referencia a la Figura 9B, dos sistemas (62a, 62b) de material de partida se combinan en un mezclador y se pasan a través de una primera combinación (23a) de mezclador-intercambiador de calor-sistema de reactor de flujo pasante para proporcionar un primer producto que comprende derivado de ciclodextrina y material de partida de ciclodextrina sin reaccionar. El suministro (62a) de material de partida puede comprender una mezcla de derivado de ciclodextrina y catalizador y el suministro (62b) de material de partida puede comprender un precursor sustituyente. Alternativamente, el suministro (62a) de material de partida puede comprender una mezcla de derivado de ciclodextrina y precursor sustituyente y el suministro (62b) de material de partida puede comprender un catalizador. El primer producto puede tratarse con un precursor sustituyente adicional y/o catalizador (63a) adicional y realizarse a través de una segunda combinación (23b) de mezclador-intercambiador de calor-sistema de reactor de flujo pasante que puede controlarse mediante la combinación controlador/sensor sensible al sensor (63c). Este conjunto particular es adecuado para aumentar el grado de sustitución de un derivado de ciclodextrina formado primero y/o aumentar el rendimiento global del derivado de ciclodextrina en la corriente del producto antes de la purificación y/o aislamiento.

La Figura 10 proporciona un esquema de un sistema de purificación que comprende un sistema (27a) de diafiltración y un sistema (27b) de ultrafiltración, tal como los sistemas emparejados representados en la Figura 8.

La Figura 11A-11B representan dos modos diferentes de operar un sistema combinado de diafiltración/ultrafiltración. En esta realización, el sistema comprende uno o más aparatos de filtración que funcionan como diafiltros o ultrafiltros. Con referencia a la Figura 11A, el aparato (65) de filtración sirve como un sistema de diafiltración de modo que el producto se conduce en la dirección de la flecha A a través del aparato de filtración y se mantiene en el retenido, que sale del aparato en la dirección de la flecha B. El producto parcialmente purificado se dirige y se realiza en la dirección de la flecha B1 para su posterior procesamiento. Al mismo tiempo, parte de los componentes del medio líquido en el producto pasan a través de la membrana de filtración y salen del aparato como el filtrado en la dirección de la flecha C.

Al controlar la disposición de las válvulas en el sistema (65) de filtración, también puede funcionar como un sistema de ultrafiltración. Con referencia a la Figura 11B, se conduce un producto (flecha A) en el sistema de filtración y una parte importante del medio pasa a través de la membrana de filtración para salir del sistema como el filtrado (flecha) que se conduce aguas abajo (flecha C2) para su posterior procesamiento. La porción de producto que no pasa a través de la membrana sale del sistema de filtración como un retenido (flecha B).

Las operaciones de ultrafiltración y diafiltración pueden realizarse de acuerdo con métodos conocidos o métodos descritos en este documento. Los sistemas de ultrafiltración y diafiltración funcionan de forma independiente en modo de un solo paso (paso único) o reciclado. En un modo de paso único, partes del producto pasan a través del aparato de filtración una vez y se conducen aguas abajo para su posterior procesamiento. En un modo de reciclado (Figura 15), porciones del producto pasan a través del aparato de filtración repetidamente. El sistema (75) de filtración se puede operar en el modo de reciclaje como un diafiltro conduciendo el producto (Flecha A) a través del aparato de filtración de modo que el retenido se recicle (Flecha F) de regreso al producto para volver a ingresar al aparato de filtración (Flecha A). El recipiente (77) de reciclaje se puede incluir dentro del sistema de filtración como un tanque de

retención para retener temporalmente el material retenido que se recicla a través del aparato de filtración. Una vez que el producto retenido (entorno del producto parcialmente purificado) alcanza un punto final objetivo para una propiedad física (como el contenido de un componente en el entorno), se conduce al sistema de procesamiento posterior (P) de acuerdo con las flechas H y J.

5 El sistema (75) de filtración también puede funcionar en el filtrado de reciclaje como un ultrafiltro por producto (Flecha A) a través de la membrana de filtración del aparato de filtración de modo que el filtrado se recicla (Flecha E) de vuelta al producto para su reentrada dentro del aparato de filtración (flecha A). El recipiente (76) de reciclaje se puede incluir dentro del sistema de filtración como un tanque de retención para retener temporalmente el filtrado que se recicla a través del aparato de filtración. Una vez que el filtrado (entorno del producto parcialmente purificado) alcanza un punto final objetivo para una propiedad física (como la concentración del derivado de ciclodextrina en el entorno), se conduce al sistema de procesamiento aguas abajo (P) de acuerdo con las flechas G y J.

15 El sistema de filtración puede conectarse conductivamente al sistema de reactor de flujo pasante o puede separarse del mismo. El sistema de filtración puede funcionar en modo continuo, semicontinuo o discontinuo, independientemente del modo de operación del sistema de reactor de flujo pasante. En algunas realizaciones, el sistema de reactor de flujo pasante se opera en un modo continuo o semicontinuo, y el sistema de filtración se opera en un modo continuo o semicontinuo y en un modo de un solo paso o de reciclaje. En algunas realizaciones, el sistema de reactor de flujo pasante se opera en un modo continuo o semicontinuo, y el sistema de filtración se opera en un modo discontinuo y en un modo continuo o de reciclaje.

25 El sistema de filtración puede comprender dos o más aparatos de filtración en disposición paralela y/o en serie. Los dos o más aparatos de filtración pueden funcionar simultáneamente, secuencialmente o de manera superpuesta. También se pueden operar de forma individual e independiente como un sistema de diafiltración o un sistema de ultrafiltración. En algunas realizaciones, el conjunto de equipo comprende: 1) uno o más sistemas de diafiltración; 2) uno o más sistemas de ultrafiltración; 3) uno o más sistemas de filtración que funcionan independientemente como un sistema de diafiltración y un sistema de ultrafiltración; o 4) una combinación de los mismos.

30 El orden de diafiltración y ultrafiltración se puede variar según sea necesario dentro del proceso. En algunas realizaciones, la diafiltración se realiza antes de la ultrafiltración, y en otras realizaciones, la ultrafiltración se realiza antes de la diafiltración.

35 La Figura 12 proporciona un diagrama de flujo de un sistema de procesamiento posterior a la reacción que comprende un sistema (65) de filtración de reciclaje y un sistema de purificación en lecho (67a, 67b) sólido paralelo de reciclaje. El sistema de filtración de reciclaje comprende un tanque (68) de retención para retener temporalmente el producto reciclado parcialmente purificado y opcionalmente para mezclarlo con el producto crudo conducido desde el reactor. El sistema de purificación en lecho sólido comprende dos o más aparatos de purificación en lecho sólido en paralelo. El producto parcialmente purificado se conduce a través de uno o ambos aparatos de purificación. El efluente se recoge en un tanque (69) de retención y se retiene temporalmente en el mismo durante la operación de reciclaje. Si el sistema de purificación se opera en un modo de paso único, el tanque (69) de retención es opcional.

45 La Figura 13 proporciona un diagrama de flujo de un conjunto (61) de equipo de la presente invención que comprende tres suministros (47a, 47b, 47c) de material de partida, tres bombas (46a, 46b, 46c) correspondientes, válvulas (62a, 62b, 62c), a combinación (10b, 66c) de controlador sensible al sensor/sensor, un sistema (23) de mezclador-intercambiador de calor-reactor de flujo pasante, un sistema de filtración que funciona como un sistema de diafiltración y un sistema (65) de ultrafiltración, una purificación en un sistema (67a, 67b) de lecho sólido, secador (40) por atomización y recipiente (41) de recolección. Este conjunto puede usarse para proporcionar un derivado de ciclodextrina de éter mixto, aumentar el rendimiento del derivado de ciclodextrina en el medio del producto y/o reducir la cantidad de material de partida de ciclodextrina sin reaccionar en el medio del producto.

50 La Figura 14 proporciona un diagrama de flujo de un conjunto (70) de equipo de la presente invención que comprende múltiples suministros (47a, 47b, 47c) de material de partida, varias bombas (46a, 46b, 46c, respectivamente) correspondientes, varias válvulas (62a, 62b), un sistema (23) mezclador-intercambiador de calor-reactor de flujo pasante, un aparato (39) opcional de extracción líquido-líquido con suministro (38) de fluido de extracción y bomba, un sistema (27b) de ultrafiltración, un sistema (54) de purificación en lecho sólido, regulador (28) de presión, concentrador (71) de fluido y recipiente (41) colector. El sistema de ultrafiltración se puede reemplazar con un sistema de filtración que funciona como un sistema de diafiltración y un sistema (65) de ultrafiltración. El concentrador (71) de fluido concentra el producto purificado eliminando el medio líquido del mismo. Los concentradores de fluidos adecuados incluyen un evaporador rotativo, un secador de tambor, un secador de tambor de vacío, un aglomerador por pulverización, un secador por pulverización o un secador de bandeja.

65 En vista de la descripción anterior y los ejemplos a continuación, un experto en la materia podrá practicar la invención como se reivindica, sin experimentación indebida. Lo anterior se entenderá mejor con referencia a los siguientes ejemplos que detallan ciertos procedimientos para la preparación de composiciones y formulaciones de acuerdo con la presente invención. Todas las referencias hechas a estos ejemplos tienen fines ilustrativos. Los siguientes ejemplos

no deben considerarse exhaustivos, sino meramente ilustrativos de solo algunas de las muchas realizaciones contempladas por la presente invención.

Ejemplos

5

Ejemplo 1

Preparación de derivado de ciclodextrina que tiene un perfil de distribución monomodal

10 El conjunto de equipo de acuerdo con la invención se usó para preparar composiciones derivadas de ciclodextrina como sigue. Se añadió un suministro de material de partida de ciclodextrina al medio líquido acuoso para proporcionar una concentración de material de partida de ciclodextrina de aproximadamente 10% a aproximadamente 95% en peso. Se añadió un suministro de agente alcalinizante al material de partida de ciclodextrina y al medio líquido en una cantidad suficiente para elevar el pH a aproximadamente 9 a aproximadamente 13 o más y a una relación molar de agente alcalinizante a material de partida de ciclodextrina de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 16:1 o mayor para formar un medio acuoso que contiene ciclodextrina alcalina. Se proporcionó un suministro de precursor sustituyente (puro o diluido). Se pusieron en contacto partes del medio acuoso que contiene ciclodextrina alcalina en línea con porciones de precursor sustituyente para formar una materia prima que fluye en un conducto, en donde la relación molar de precursor sustituyente a material de partida de ciclodextrina estaba en el intervalo de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 15:1. Porciones de la materia prima se mezclaron opcionalmente mientras estaban en el conducto. Se condujeron (bompearon) porciones de la materia prima que fluye a través de un reactor de flujo pasante que tiene una temperatura interna del reactor dentro del intervalo de aproximadamente 40°C a aproximadamente 200°C durante un tiempo de residencia que varía de aproximadamente 0.5 segundos a aproximadamente 2 horas y a presión de aproximadamente 10 psi a aproximadamente 200 psi para formar un producto bruto que comprende una ciclodextrina derivada en un medio líquido acuoso, y opcionalmente: uno o más subproductos de reacción, material de partida de ciclodextrina sin reaccionar, precursor sustituyente sin reaccionar, degradado o hidrolizado precursor sustituyente, y/o sal. El producto crudo se inactivó opcionalmente añadiendo agente acidificante o agente regulador. El producto crudo se sometió luego a diafiltración (en porciones o lotes) usando un aparato de filtración equipado con una membrana de exclusión por tamaño (nominalmente aproximadamente 1000 Da) para eliminar las impurezas de bajo peso molecular para formar un producto parcialmente purificado que luego se sometió a ultrafiltración (en porciones o lotes) utilizando un aparato de filtración equipado con una membrana de exclusión por tamaño para eliminar partículas (clarificación) y opcionalmente concentrar el medio del producto parcialmente purificado. El producto ultrafiltrado parcialmente purificado se purificó adicionalmente (en porciones o en lotes) por tratamiento con un adsorbente para formar el producto purificado que luego se esterilizó opcionalmente. El producto purificado se almacenó tal cual (como una solución acuosa que comprende derivado de ciclodextrina) o se sometió a una etapa de eliminación (o reducción) de líquido para reducir la cantidad de medio líquido en el producto o eliminar el medio líquido del producto y luego se almacenó.

40 El derivado de ciclodextrina poseía un perfil de distribución monomodal y un grado promedio de sustitución que variaba de aproximadamente 1 a aproximadamente 10. El rendimiento del derivado de ciclodextrina en el producto bruto estaba en el intervalo de aproximadamente 75% a aproximadamente 100%, y el total el rendimiento del derivado de ciclodextrina después de completar el proceso estuvo en el rango de aproximadamente 60% a aproximadamente 99%.

Ejemplo 2

45

Preparación del derivado de ciclodextrina que tiene un perfil de distribución bimodal.

50 El conjunto de equipo de la presente invención se usó para preparar composiciones derivadas de ciclodextrina como sigue. Un suministro de una ciclodextrina y un suministro de precursor sustituyente se mezclaron en un medio líquido acuoso para proporcionar una mezcla de material de partida. También se proporcionó un suministro de agente alcalinizante en un medio líquido acuoso. Se pusieron en contacto porciones del medio que contiene el agente alcalinizante y se mezclaron en línea con porciones de la mezcla de material de partida en una cantidad suficiente para elevar el pH a 9 o más y a una relación molar del agente alcalinizante a ciclodextrina de aproximadamente 8:1 o mayor a formar materia prima que fluye en un conducto. Porciones de la materia prima se mezclaron opcionalmente mientras estaban en el conducto. Se condujeron (bompearon) porciones de la materia prima que fluye a través de un reactor de flujo pasante como se detalla en el Ejemplo 1 para formar un producto bruto que comprende derivado de ciclodextrina, medio líquido acuoso y opcionalmente: uno o más subproductos de reacción, ciclodextrina sin reaccionar material de partida, precursor de sustituyente sin reaccionar, precursor de sustituyente degradado o hidrolizado, y/o sal. El producto bruto se procesó posteriormente como se detalla en el Ejemplo 1.

60

65 El derivado de ciclodextrina de este proceso poseía un perfil de distribución bimodal y un grado promedio de sustitución que variaba de aproximadamente 1 a aproximadamente 10. El rendimiento del derivado de ciclodextrina en el producto bruto inicial estaba en el rango de aproximadamente 65% a aproximadamente 99%, y el rendimiento global del derivado de ciclodextrina después de la finalización del proceso estuvo en el rango de aproximadamente 60% a aproximadamente 98%.

Ejemplo 3

Preparación de derivados de SBE- β -CD

5 Los derivados de SBE- β -CD se prepararon de la siguiente manera según el Ejemplo 1. Los materiales de partida incluyeron: un material de partida de β -ciclodextrina no sustituido, butanosultona (precursor sustituyente), hidróxido de sodio (catalizador y agente alcalinizante) y agua (medio líquido). Se usó butanosultona puro en forma líquida. Se preparó una solución alcalina que contenía material de partida de ciclodextrina (30% p/p) mezclando β -ciclodextrina (por ejemplo, 100 g, corregida con agua), NaOH (por ejemplo, 33 g) y agua (por ejemplo, 222 g). El peso molecular de la butanosultona es de 136.17 g/mol y su densidad es de 1.331 g/ml; por lo tanto, la concentración de butanosultona puro fue de 9.77 M.

15 El conjunto de equipo del sistema FRX™ 400 en línea (Syrris, Charlestown, MA) utilizado comprendió: dos o tres bombas de suministro de material de partida (una para la solución de butanosultona y otra para la solución alcalina de β -ciclodextrina); una celda de reactor de flujo pasante que tiene un volumen interno de 1 ml; un regulador de contrapresión; tubos de plástico o metal como conducto; y un recipiente de recogida para recoger el entorno del producto. El pH de la solución de materia prima antes del paso a través del reactor de flujo fue de aproximadamente 13. Los parámetros de reacción y la estequiometría se proporcionan en la Tabla 7. El tiempo de residencia para todas las reacciones fue de 1 minuto, y la relación de NaOH: β -CD (la relación de catalizador/agente alcalinizante a material de partida de ciclodextrina fue de 9.5:1). Los parámetros que variaron incluyeron la tasa de flujo del agente de sulfoalquilación (butanosultona, "BS"), la tasa de flujo de la corriente de reactivo de β -ciclodextrina, la relación del agente de sulfoalquilación al material de partida de ciclodextrina y la temperatura de reacción.

Tabla 7.

Exp #	butanosultona (mL/min)	β -CD (mL/min)	butanosultona: β -CD	Temp (°C)	Rendimiento SAE-CD (%)	ADS
3-A	0.03	0.97	1:1	159	100%	1.9
3-B	0.05	0.95	2:1	159	99.6%	2.2
3-C	0.08	0.92	3:1	159	99.7%	2.6
3-D	0.1	0.9	4:1	159	99.4%	2.9
3-E	0.12	0.88	5:1	159	99.8%	3.3
3-F	0.14	0.86	6:1	159	99.5%	4.1
3-G	0.16	0.84	7:1	159	99.7%	4.6
3-H	0.18	0.82	8:1	159	99.9%	4.2
3-I	0.1	0.9	4:1	165	99.8%	3.2
3-J	0.1	0.9	4:1	170	99.9%	3.1
3-K	0.12	0.88	5:1	170	99.9%	3.4
3-L	0.14	0.86	6:1	170	100%	3.7
3-M	0.16	0.84	7:1	170	100%	4.0
3-N	0.18	0.82	8:1	170	100%	4.7
3-O	0.18	0.82	8:1	170	99.6%	5.0
3-P	0.21	0.79	10:1	170	99.6%	5.0
3-Q	0.23	0.77	11:1	170	99.8%	5.1
3-R	0.25	0.75	12:1	170	100%	5.4
rxn 12	0.18	0.82	8:1	160	99.9%	4.4
rxn 13	0.21	0.79	10:1	140	100%	5.3

(continuación)

Exp #	butanosultona (mL/min)	β -CD (mL/min)	butanosultona: β -CD	Temp (°C)	Rendimiento SAE-CD (%)	ADS
rxn 14	0.25	0.75	12:1	140	99.8%	5.4
rxn 15	0.18	0.82	8:1	160	100%	5.3
rxn 16	0.21	0.79	10:1	160	99.9%	5.0
rxn 17	0.25	0.75	12:1	160	99.5%	4.6

Ejemplo 4

5 Preparación de derivados de SBE- β -CD

Se siguió el procedimiento del Ejemplo 3, excepto que se usó una solución que contenía material de partida de ciclodextrina alcalina que contenía 10% p/p de β -ciclodextrina. La solución alcalina se preparó mezclando β -ciclodextrina, NaOH y agua. Los derivados de ciclodextrina preparados de acuerdo con este procedimiento y los parámetros del proceso se detallan más adelante.

Los parámetros de reacción y la estequiometría se proporcionan en la Tabla 8. El tiempo de residencia para todas las reacciones fue de 1 minuto, y la relación de NaOH: β -ciclodextrina (relación de catalizador/agente alcalinizante al material de partida de ciclodextrina fue 11:1). Los parámetros que variaron incluyeron la tasa de flujo del agente de sulfoalquilación (butanosultona, "BS"), la tasa de flujo de la corriente de reactivo de β -ciclodextrina, la relación del agente de sulfoalquilación al material de partida de ciclodextrina y la temperatura de reacción.

Tabla 8.

Exp #	butanosultona (mL/min)	β -CD (mL/min)	BS: β -CD	Temp (°C)	Rendimiento SAE-CD (%)	Grado promedio de sustitución
RX1	0.07	0.93	8:1	140	100	3.8
RX7	0.07	0.93	8:1	160	99.7	3.7
RX5	0.08	0.92	10:1	140	100	4.2
RX9	0.08	0.92	10:1	160	100	4.1
RX15	0.10	0.90	12:1	140	99.1	4.1
RX11	0.10	0.90	12:1	160	99.9	4.4

20 Ejemplo 5

Preparación de derivados de SBE- β -CD

Se siguió el procedimiento del Ejemplo 3, excepto que se usó un reactor de flujo pasante de 16 ml (reactor de tubo Syrris™, 16 ml). Los derivados de ciclodextrina preparados de acuerdo con este procedimiento y los parámetros del proceso se detallan a continuación. La tasa de flujo combinado para la solución de butanosultona y β -CD/NaOH fue de 0.5 ml/min, 1.0 ml/min o 2.0 ml/min, lo que resultó en un tiempo de residencia de 32 minutos, 16 minutos u 8 minutos, respectivamente. La relación molar de NaOH a material de partida de β -ciclodextrina fue de 9.5:1. Los otros parámetros de reacción y estequiometría se proporcionan en la Tabla 9.

Tabla 9.

Lote #	butanosultona (mL/min)	β -CD (mL/min)	BS: β -CD	Temp (°C)	Res. Tiempo (mL/min)	Rendimiento SAE-CD (%)	ADS
RX26b	0.36	1.64	8:1	120	8	99.7	4.3
RX30b	0.43	1.57	10:1	120	8	99.6	4.3

(continuación)

Lote #	butanosultona (mL/min)	β -CD (mL/min)	BS: β -CD	Temp (°C)	Res. Tiempo (mL/min)	Rendimiento SAE-CD (%)	ADS
RX2b	0.18	0.82	8:1	120	16	100	4.5
RX6b	0.21	0.79	10:1	120	16	99.2	4.4
RX10b	0.25	0.75	12:1	120	16	99.2	5.1
RX13b	0.09	0.41	8:1	100	32	99.8	5.1
RX13c*	0.09	0.41	8:1	100	32	99.8	5.2
RX17b	0.11	0.39	10:1	100	32	100	5.4
RX21b	0.12	0.38	12:1	100	32	100	
RX14b	0.09	0.41	8:1	120	32	99.5	4.8
RX18b	0.11	0.39	10:1	120	32	99.7	4.5
RX22b	0.12	0.38	12:1	120	32	99.8	5.4

* Denota una reacción realizada con un mezclador en línea, específicamente el chip estático de flujo cruzado multicanal (1 ml de volumen interno; Syrris™).

Ejemplo 6

5 Preparación de derivados de SBE- β -CD

Se siguió el procedimiento del Ejemplo 3, excepto que la tasa de flujo combinado para la solución de butanosultona (BS) y β -CD/NaOH varió entre 0.5 ml/min, 1.0 ml/min y 2.0 ml/min, y un reactor de flujo pasante de 16 ml. La mezcla se logró usando una unión de mezcla estática de 2 vías. La relación molar de NaOH a material de partida de β -ciclodextrina fue de 9.5:1 para todas las reacciones. Todas las reacciones se realizaron a 100 °C. Los otros parámetros de reacción y estequiometría se proporcionan en la Tabla 10.

Tabla 10.

Lote #	butanosultona (mL/min)	β -CD (mL/min)	BS: β -CD	Rendimiento SAE-CD (%)	Tiempo de residencia (min.)	ADS
RX25e	0.36	1.64	8:1	99.8	8	4.7
RX29e	0.43	1.57	10:1	100	8	5.2
RX33e	0.49	1.51	12:1	100	8	5.5
RX1c	0.18	0.82	8:1	99.8	16	5
RX5c	0.21	0.79	10:1	100	16	5
RX9c	0.25	0.75	12:1	99.8	16	5.7
RX13d	0.09	0.41	8:1	99.5	32	5.5
RX17d	0.11	0.39	10:1	99.8	32	5.6
RX21d	0.12	0.38	12:1	Por determinar	32	Por determinar

15 Ejemplo 7

Preparación de derivados de SBE- β -CD

Se siguió el procedimiento del Ejemplo 3, excepto que la tasa de flujo combinada para la solución de butanosultona (BS) y β -CD/NaOH se varió como se indica a continuación. La temperatura para todas las reacciones fue 140 °C, y la relación molar de NaOH a material de partida de β -ciclodextrina fue de 9.5:1 para todas las reacciones. Los otros parámetros de reacción y estequiometría se proporcionan en la Tabla 11.

Tabla 11.

Lote #	butanosultona (mL/min)	β -CD (mL/min)	BS: β -CD	Tasa de flujo BS + β -CD (ml / min)	Tiempo de residencia (min.)	Rendimiento SAE-CD (%)	ADS
RX27f	0.36	1.64	8:1	2	0.5	98.6	4.5
RX31f	0.43	1.57	10:1	2	0.5	98.9	5.2
RX35f	0.49	1.51	12:1	2	0.5	90	5.6
RX3f	0.18	0.82	8:1	1	1	99.6	4.7
RX7f	0.21	0.79	10:1	1	1	99.7	5
RX11f	0.25	0.75	12:1	1	1	99.5	5.3
RX15f	0.09	0.41	8:1	0.5	2	99.9	4.7
RX19f	0.11	0.39	10:1	0.5	2	100	5.1
RX23f	0.12	0.38	12:1	0.5	2	100	5.1

Ejemplo 8

5 Preparación de derivados de SBE- γ -CD

Se siguió el procedimiento del Ejemplo 3, excepto que se usó γ -ciclodextrina como material de partida de ciclodextrina. La tasa de flujo combinada para la solución de butanosultona y γ -CD/NaOH fue de 1 ml/min, lo que proporcionó un tiempo de residencia de 1 minuto. La temperatura de reacción fue de 120°C, y la relación molar de NaOH a material de partida de γ -ciclodextrina fue de 9.5:1 para todas las reacciones. Los otros parámetros de reacción y estequiometría se proporcionan en la Tabla 12.

Tabla 12.

Lote	RX43	RX44	RX45
Butanosultona (tasa de flujo, mL/min)	0.08	0.14	0.20
γ -CD (tasa de flujo, mL/min)	0.92	0.86	0.80
Relación molar de butanosultona: γ -CD	3:1	6:1	10:1
Grado promedio de sustitución	1.7	2.6	3.8

15 Ejemplo 9

Preparación de derivados mixtos de SBE- γ -CD y SBE- β -CD

Se siguió el procedimiento del Ejemplo 3, excepto que se usaron γ -ciclodextrina y β -ciclodextrina como material de partida de ciclodextrina. La concentración de material de partida de ciclodextrina en la solución de suministro fue 30% (p/p) de β -ciclodextrina y 30% (p/p) de γ -ciclodextrina. La tasa de flujo combinada para la solución de butanosultona y ciclodextrina/NaOH fue de 1 ml/min, lo que proporcionó un tiempo de residencia de 1 minuto.

Las soluciones de β -ciclodextrina y γ -ciclodextrina se proporcionaron por separado.

Se preparó una solución al 30% p/p de γ -ciclodextrina (γ -CD) disolviéndola en 147 eq de agua y 9.5 eq de NaOH, y una solución al 30% p/p de β -ciclodextrina (β -CD) se preparó disolviendo en 125 eq de agua y 9.5 eq de NaOH. Por lo tanto, la relación molar de NaOH a material de partida de γ -ciclodextrina fue de 9.5:1 para todas las reacciones. Los otros parámetros de reacción y estequiometría se proporcionan en la Tabla 13.

Tabla 13.

Lote	RX46	RX47	RX48	RX49
Butanosultona(tasa de flujo, mL/min)	0.11	0.13	0.11	0.13
β -CD (tasa de flujo, mL/min)	0.42	0.41	0.42	0.41
γ -CD (tasa de flujo, mL/min)	0.47	0.46	0.47	0.46

(continuación)

Lote	RX46	RX47	RX48	RX49
Relación molar de butanosultona				
Temperatura de reacción. (°C)	120	120	140	140
Grado promedio de sustitución	3.2	4.1	4.2	4.6

Ejemplo 10

5 Preparación de derivados de SBE- β -CD

10 El proceso del Ejemplo 3 se modificó para incluir dos reactores en línea. La mezcla de reacción de butanosultona se dividió en dos lotes que se dividieron entre el primer y el segundo reactor. Por lo tanto, una primera porción de butanosultona se combinó con la solución de β -CD/NaOH y se pasó a través de un primer reactor en línea de 1 ml para formar un primer producto de reacción. Luego se combinó una segunda porción de butanosultona con el primer producto de reacción en un segundo reactor en línea de 1 ml para formar un producto de reacción SBE- β -CD derivado final. El tiempo de residencia en cada reactor fue de 1 minuto, para un tiempo de residencia total de 2 minutos. La relación molar de NaOH a material de partida de β -ciclodextrina fue de 9.5:1 para todas las reacciones, y la temperatura de reacción en cada reactor fue de 140°C. Los otros parámetros de reacción y estequiometría se proporcionan en la

15 Tabla 14.

Tabla 14.

Parámetros	Experimentos			
	RX36	RX37	RX38	RX39
β -CD (tasa de flujo, mL/min)	0.86	0.86	0.86	0.86
1ª tasa de flujo de butanosultona (mL/min)	0.14	0.14	0.14	0.14
BS: β -CD 1	6:1	6:1	6:1	6:1
2ª tasa de flujo de butanosultona (mL/min)	0.05	0.1	0.14	-
BS: β -CD 2	2:1	4:1	6:1	-
Total BS: β -CD	8:1	10:1	12:1	6:1
Grado promedio de sustitución	4.3	5.2	5.2	3.9
Rendimiento SAE-CD Yield (%)	99.8%	100%	99.9%	99.3%

20 Las condiciones del proceso anterior se modificaron añadiendo una segunda porción de NaOH a la solución del proceso en el segundo reactor. El tiempo de residencia en cada reactor fue de 1 minuto, para un tiempo de residencia total de 2 minutos. La relación molar inicial de NaOH a material de partida de β -ciclodextrina fue de 9.5:1 para todas las reacciones, y la temperatura de reacción en cada reactor fue de 140°C. Los otros parámetros de reacción y estequiometría se proporcionan en la Tabla 15.

25

Tabla 15.

Parámetros	RX14B1	RX14B2	RX14B3
β -CD (tasa de flujo, mL/min)	0.86	0.86	0.86
1ª tasa de flujo de butanosultona (ml/min)	0.14	0.14	0.14
BS: β -CD 1	6:1	6:1	6:1
2ª tasa de flujo de butanosultona (ml/min)	0.05	0.1	0.14
BS: β -CD 2	2:1	4:1	6:1
BS: β -CD Total	8:1	10:1	12:1
Relación NaOH: β -CD en el reactor 1	9.5:1	9.5:1	9.5:1
NaOH equivalente agregado en el segundo reactor	1	3	5

(continuación)

Parámetros	RX14B1	RX14B2	RX14B3
Relación NaOH:β-CD en el reactor 2	10.5:1	12.5:1	14.5:1
Grado promedio de sustitución	Por determinar	Por determinar	Por determinar
Rendimiento SAE-β-CD (%)	Por determinar	Por determinar	Por determinar

Ejemplo 11

5 Preparación de derivados de SBE-EE-β-CD

Se siguió el proceso del Ejemplo 3, excepto que se emplearon dos precursores sustituyentes: butanosultona (BS) y sulfato de dietilo (DES). El derivado de ciclodextrina formado fue sulfobutil éter-etil éter ciclodextrina que tiene un grado promedio de sustitución de aproximadamente 4 por el sustituyente sulfobutilo y un grado promedio de sustitución de aproximadamente 2 por sustituyente etilo. Los precursores sustituyentes se formularon como dos corrientes de reacción separadas que se agregaron por separado y secuencialmente a porciones de la solución de NaOH/β-CD para formar una materia prima fluida que se condujo dentro y a través de un reactor en línea de 1 ml. El tiempo de residencia fue de 0.88 minutos (aproximadamente 52 segundos). La relación molar inicial de NaOH a material de partida de β-ciclodextrina fue de 9.5:1 para todas las reacciones, y la temperatura de reacción en cada reactor fue de 140°C. Los otros parámetros de reacción y estequiometría se proporcionan en la Tabla 16.

Tabla 16.

	EX83
Tasa de flujo de butanosultona (ml/min)	0.14
Tasa de flujo de sulfato de dietilo (ml/min)	0.14
β-CD (mL/min)	0.86
BS:β-CD	6:1
DES:β-CD	6:1
Grado promedio de sustitución de etilo	2
Grado promedio de sustitución de sulfobutilo	4
Rendimiento de ciclodextrina derivada (%)	Por determinar

Ejemplo 12

20 Preparación de derivados de SBE-β-CD

Los derivados de sulfobutil éter-β-ciclodextrina que varían en el grado promedio de sustitución se prepararon de acuerdo con el Ejemplo 1. Los materiales de partida incluyeron: β-ciclodextrina como material de partida de ciclodextrina, butanosultona (BS) como precursor sustituyente, hidróxido de sodio como catalizador (agente alcalinizante) y agua como medio líquido. Se usó butanosultona puro en forma líquida. La butanosultona (36 g), la β-ciclodextrina (30 g; 30% p/p) y el agua (34 ml) se mezclaron usando un mezclador de alto cizallamiento (por ejemplo, un estator del rotor o una sonda ultrasónica) para formar una primera materia prima líquida. Una solución acuosa de hidróxido de sodio al 50% p/p (11.6 g de NaOH) fue la segunda materia prima líquida.

La primera y la segunda materia prima líquida se combinaron y reaccionaron en un sistema FRX™ 400 en línea (Syrris, Charlestown, MA). Se utilizaron dos bombas de suministro de material de partida (una para la materia prima BS/β-CD y otra para la materia prima alcalina) para hacer fluir las materias primas en una celda de reactor de flujo pasante (microrreactor) que tiene un volumen interno de 1 ml. El sistema también incluía un regulador de contrapresión, tubos de plástico como conducto y un recipiente de recolección para recolectar el producto de reacción. El pH de la solución de materia prima antes del paso a través del reactor de flujo pasante era de aproximadamente 9 a 13. Las porciones de la primera materia prima líquida se combinan continuamente con porciones de la segunda materia prima líquida y se conducen a través del reactor en línea en las siguientes condiciones para formar los derivados de ciclodextrina especificados. La concentración de β-ciclodextrina en el material de partida varió de 60% a 80% p/p.

Ejemplo 13

Preparación de SBE-β-CD empleando un reactor de microondas de flujo pasante

Las reacciones de flujo pasante se realizaron usando el conjunto de equipo FlowSynth (Milestone Microwave Laboratory Systems, Shelton, CT) equipado con un reactor de flujo vertical calentado por microondas. Los reactivos se bombearon desde el fondo del reactor a través de la cámara de microondas hasta la parte superior del reactor y dentro de un intercambiador de calor enfriado por agua. La β -ciclodextrina (1 eq) se mezcló con agua, NaOH (11 eq) y butanosulfona (4.5 eq) para formar una suspensión que se bombeó a través de la cámara de microondas a un tasa de flujo de 25 ml/min. El reactor de microondas se ajustó para calentar la reacción a 165 °C. La reacción tuvo un tiempo de residencia de 8 min. Se recogieron fracciones del producto crudo de la salida cada 5 minutos y se neutralizaron con HCl 2 M inmediatamente después de la recolección. Se obtuvo un electroferograma capilar de cada fracción. Se determinaron el grado promedio de sustitución de SBE- β -CD y el rendimiento de SBE- β -CD en el producto bruto y se resumen en la Tabla 17.

Tabla 17.

Fracción	Período de recolección después del inicio de rxn (min)	Rendimiento (%)	Promedio. Grado de sustitución
1	1-5	85.4	1.8
2	6-10	91.4	2.1
3	11-15	93.1	2
4	16-20	95.2	3.2

Ejemplo 14

Preparación de SBE- β -CD utilizando un medio concentrado de materia prima

Se sigue el proceso del Ejemplo 3, excepto que se alteran los siguientes parámetros: a) la concentración de material de partida de β -ciclodextrina varió de 60% a 80% p/p; b) la relación molar de NaOH a β -ciclodextrina se puede aumentar más de 9.5:1; c) la relación molar de butanosulfona a β -ciclodextrina puede ser mayor que 12:1; d) la relación molar de NaOH a butanosulfona puede ser mayor que 1:1; y e) la mezcla reactiva de NaOH/ β -ciclodextrina puede precalentarse antes de mezclarla con la butano-sulfona.

Ejemplo 15

Proceso por lotes seguido de ultrafiltración continua en línea de un solo paso

Se preparó una β -ciclodextrina de éter de sulfobutilo usando un proceso discontinuo disolviendo β -ciclodextrina en la solución de 176 eq de agua y 13.6 eq de NaOH y cargando 1,4-butanosulfona (8.5 eq) durante 15 minutos con calentamiento a 70 °C. La reacción se dejó proceder durante la noche a la misma temperatura. La solución se enfrió posteriormente a temperatura ambiente y se neutralizó a pH 6.8 con ácido clorhídrico acuoso diluido. La solución neutralizada se filtró a través de un filtro de 0.45 μ m y se analizó la pureza y las impurezas por electroforesis capilar.

La solución de producto de reacción de SBE- β -CD se pasó a través de un aparato de flujo de ultrafiltración FLEX (sistemas SYRRIS®) equipado con una membrana circular de corte de peso molecular de 500 Da (área de superficie = 0.8-1.8 cm²) a una presión de 70 psig. La tasa de flujo a través de la membrana se mantuvo entre 1 ml/min y 0.5 ml/min. La solución del producto de reacción se diluyó con agua para proporcionar una solución acuosa que comprende entre 10%, 25%, 50% o 100% del producto de reacción. La tasa de flujo del contraflujo de agua permeada varió entre 1 ml/min y 0.5 ml/min. La concentración de butanosulfona hidrolizada que quedaba en la solución cruda se determinó después de cada paso a través de la unidad de filtración. Los datos se resumen en la Tabla 18.

Tabla 18.

Ref #	Conc producto Rxn. ^a	Tasa de flujo (ml/min)	Área [Sultona hidrolizada] *	Área [Sultona hidrolizada] %*	mOsm
Inicial	-	-	306475	48.48	-
10A	100%	1	347483	47.91	>2500
10B	100%	0.5	547385	53.66	2501
10C	50%	1	176737	43.57	1236
10D	50%	0.5	172658	43.3	1183

(continuación)

Ref #	Conc producto Rxn. ^a	Tasa de flujo (ml/min)	Área [Sultona hidrolizada] *	Área [Sultona hidrolizada] %*	mOsm
10E	25%	1	69101	44.3	639
10F	25%	0.5	85316	42.3	628
10G	10%	1	10921	12.9	235
10H	10%	0.5	29207	40.13	217

a: 100% indica que no hay dilución del producto de reacción antes o durante la ultrafiltración en línea, mientras que 10% indica una dilución 9:1 del producto de reacción antes o durante la ultrafiltración en línea.
* Las 2 gotas de muestra concentrada.

5 La solución se purificó por ultrafiltración usando una membrana de corte de peso molecular de 1000 Da. El punto final de la ultrafiltración se determinó por electroforesis capilar en la que el filtrado no mostró o prácticamente ninguna presencia de ácido 4-hidroxibutano-1-sulfónico y/o bis(4-sulfobutil)éter disódico, y por osmolaridad, en donde las muestras de permeado tenían poco o ningún ion presente. La solución se trató adicionalmente con carbón activado (0.12 gramos de carbono por gramo de ciclodextrina), se filtró usando un filtro de 0.22 μm y se neutralizó para proporcionar una solución con un pH de aproximadamente 6.5 a aproximadamente 7. La solución resultante se concentró a aproximadamente 50% de solución por evaporación rotativa a aproximadamente 50 °C a aproximadamente 60 °C bajo vacío de menos de 30 mm Hg. La solución se liofilizó para producir un SBE_{6,8}- β -CD como un sólido blanco.

Ejemplo 16

Ultrafiltración en línea con reciclaje del retenido

15 Se sintetizó un lote de sulfobutil éter β -ciclodextrina en bruto preparando una solución madre al 30% de β -ciclodextrina en 125 eq de agua y 9.5 eq de NaOH. Esta solución y 1,4-butanosultona se bombearon a un microrreactor de vidrio de 1 ml que se precalentó a 140 °C. La solución de β -ciclodextrina se bombeó a un tasa de flujo de 0.82 ml/min y la 1,4-butanosultona a un tasa de flujo de 0.18 ml/min (10 eq). La salida del microrreactor se neutralizó con HCl 4 N a un pH de aproximadamente 6.5. La electroforesis capilar analizó la pureza e impurezas de la mezcla de reacción cruda y contenía 53.8% como sultona hidrolizada, 3.2% como contenido de β -ciclodextrina y niveles de 1,4-butanosultona de 9.680 ppm.

25 La solución bruta SBE- β -CD se pasó a través de una cápsula TFF Omega 650 MWCO a una presión de 35 a 50 psi y una presión diferencial en el lado del permeado de 0.15 mBar varias veces para determinar el cambio en las impurezas cada vez. La concentración de β -ciclodextrina no reaccionada, butanosultona y butanosultona hidrolizada restante en el retenido se midió después de cada pasada a través del aparato de filtración. La Tabla 19 a continuación muestra los resultados de las ultrafiltraciones de un solo paso repetidas.

Tabla 19.

Número de exp.	Conc. muestra	β -CD (%)	1,4-butanosultona (ppm)	Sultona hidrolizada (%)
Inicial	30%	3.20	9680	53.8
1 ^{er} pase	30%	3.67	1544	56.7
2 ^o pase	30%	3.60	1263	53.4
3 ^{er} pase	30%	2.80	524	51.3

Ejemplo 17

Preparación de derivados de SAE-CD en líquido orgánico

35 Los derivados de ciclodextrina de sulfobutiléter se preparan combinando un material de partida de ciclodextrina infravalorado, un agente sulfoalquilante y un catalizador en un líquido orgánico.

40 En este ejemplo, la piridina es tanto un catalizador como un medio líquido orgánico para la reacción. La piridina y el material de partida de ciclodextrina no derivada se combinan para formar un suministro de mezcla de reactivo. La relación molar de piridina a ciclodextrina puede ser 1:1, a 10.000:1, 1:1 a 1.000:1, 1:1 a 100:1, 1:1 a 10:1 o 1:1. Se proporciona un suministro de butanosultona. Se combinan porciones de la mezcla reactante y porciones de butanosultona y se conducen a través de un reactor en línea (que tiene un volumen interno de 1 ml) a una temperatura de 50 °C a 180 °C en un tiempo de residencia de 0.1 min a 2 horas. La relación molar de butanosultona a ciclodextrina

es de 1:1 a 12:1. Después de pasar por el reactor en línea, el producto bruto que contiene la solución que contiene el derivado de sulfobutil éter ciclodextrina se combina con agua y el pH se reduce con ácido a 5 a 8. El derivado de sulfobutil éter ciclodextrina se aísla de acuerdo con los procesos descritos en el presente documento.

5 Alternativamente, la piridina y la dimetilaminopiridina (DMAP) pueden servir como catalizadores de reacción. El proceso anterior se puede modificar agregando DMAP a la mezcla reactiva de piridina y ciclodextrina antes de poner en contacto la solución con la butanosultona. La relación molar de DMAP:CD es 0.1:1 a 25:1, o 1:1 a 10:1.

10 La piridina se puede agregar a la alimentación de butanosultona antes de hacer reaccionar la butanosultona con la mezcla de ciclodextrina. La relación molar de piridina a butanosultona está en el rango de 0.1:1 a 10:1, o 1:1 a 5:1. En algunas realizaciones, la concentración de piridina en la alimentación de butanosultona se minimiza para evitar la solidificación en las líneas de reacción debido a la formación de la mezcla de sal. En algunas realizaciones, las líneas de reacción se calientan para asegurar un flujo uniforme de las materias primas de reacción.

15 En algunas realizaciones, cuando se utiliza DMAP, el DMAP se puede agregar a la alimentación de butanosultona antes de hacer reaccionar butanosultona con la ciclodextrina. La relación molar de DMAP a la butanosultona puede ser 0.1:1 a 10:1, 0.5:1 a 2:1, 0.5:1 a 1.5:1, o 0.9:1 a 1.1:1. Si la mezcla DMAP-butanosultona forma una sal sólida, la sal se puede fundir calentando las líneas del reactor y/o se puede agregar un líquido orgánico polar (por ejemplo, piridina) a la mezcla de DMAP-butano-sultona.

20 Ejemplo 18

Preparación de derivados de ciclodextrina de éter mixtos

25 El conjunto de equipo de la Figura 13 es empleado. Las siguientes combinaciones de precursores sustituyentes se emplean para preparar los derivados de ciclodextrina de éter mixtos especificados.

Tabla 20.

Reacción No.	Primer precursor sustituyente	Segundo precursor sustituyente	Derivado de CD de éter mixto
ME-1	Butanosultona	Óxido de propileno	SBE-HPE-CD
ME-2	Butanosultona	Óxido de etileno	SBE-HEE-CD
ME-3	Propanosultona	3,4-epoxi-1-buteno	SPE-HBNE-CD
ME-4	Butanosultona	3,4-epoxi-1-buteno	SBE-HBNE-CD
ME-5	Butanosultona	Sulfato de dietilo	SBE-EE-CD
ME-6	Óxido de propileno	Sulfato de dietilo	HP-EE-CD
ME-7	Óxido de propileno	3,4-epoxi-1-buteno	HPE-HBNE-CD
ME-8	Sulfato de dietilo	Sulfato de dimetilo	EE-ME-CD

30 Se puede usar cualquier material de partida de ciclodextrina. Se puede usar cualquier catalizador adecuado. La relación molar de catalizador a material de partida de ciclodextrina está generalmente en el intervalo de 0.05:1 a 30:1 o como se define aquí de otra manera. En algunas realizaciones, la relación molar de catalizador a material de partida de ciclodextrina se aproxima o excede la relación molar de precursor sustituyente total (suma de ambos precursores sustituyentes) a material de partida de ciclodextrina.

35 El ADS para cada sustituyente del éter mixto se puede determinar por electroforesis capilar o RMN como se describe en este documento u otros métodos conocidos. Los derivados de éter ciclodextrina mixtos que difieren en los ADS de cada sustituyente pueden prepararse variando la relación molar del primer precursor sustituyente al segundo precursor sustituyente, la relación molar del primer precursor sustituyente al material de partida de ciclodextrina y/o la relación molar del segundo sustituyente precursor del material de partida de ciclodextrina. La relación molar del primer precursor sustituyente al segundo precursor sustituyente generalmente varía de 0.05:1 a 1:0.05 o 0.1:1 a 1:0.1. Generalmente, la relación molar de cada precursor sustituyente a material de partida de ciclodextrina varía independientemente de 0.05:1 a 100:1, 0.05:1 a 75:1, 0.05:1 a 50:1 o 0.05:1 a 30:1; sin embargo, la suma total de las relaciones molares del primer precursor sustituyente al material de partida de ciclodextrina y el segundo precursor sustituyente al material de partida de ciclodextrina generalmente oscilará entre 1:1 a 100:1, por ejemplo, 0.1:1 (relación molar del primer precursor sustituyente a material de partida de ciclodextrina) + 0.9:1 (relación molar del segundo precursor sustituyente al material de partida de ciclodextrina) = 1:1, como mínimo.

50 En general, cuanto mayor es la concentración de precursor sustituyente en el medio de alimentación, mayor es su ADS correspondiente en el derivado de ciclodextrina.

Ejemplo 19

Preparación de una sal metálica de un material de partida de ciclodextrina

5 La sal metálica de un material de partida de ciclodextrina no derivada puede prepararse disolviendo la ciclodextrina no derivada en agua y añadiendo un agente alcalinizante a la misma para formar una solución acuosa de la sal metálica del material de partida de ciclodextrina. El líquido acuoso se agrega a un solvente orgánico miscible en agua (como un alcohol, un éter como el tetrahidrofurano u otro solvente adecuado) para afectar la precipitación de la sal, que se
10 puede separar del sobrenadante por filtración, centrifugación, sedimentación y decantación u otros medios conocidos. La relación molar del agente alcalinizante al material de partida de ciclodextrina generalmente varía como se especifica en el presente documento.

15 A 3 moles de β -ciclodextrina en 12 l de agua desmineralizada se agregan 66 moles de gránulos de NaOH o KOH. La sal de sodio (o potasio) Na- β -CD se aísla añadiendo lentamente la solución resultante a 20 l de etanol anhidro agitado a temperatura ambiente, lo que da como resultado la precipitación del producto. La suspensión se puede agitar durante la noche, opcionalmente con enfriamiento, para cristalizar el producto. El producto se aísla opcionalmente por filtración y la torta del filtro se lava con etanol (opcionalmente anhidro). El Na- β -CD se seca opcionalmente.

20 Se puede preparar una sal metálica de una ciclodextrina en medio líquido solvente orgánico en lugar de en medio líquido acuoso siguiendo el Método 1 anterior, excepto que la ciclodextrina no derivada se coloca en un medio líquido solvente orgánico en lugar de un medio líquido acuoso. En este caso, la sal metálica de la ciclodextrina precipitará directamente del medio líquido solvente orgánico.

Ejemplo 20

Preparación de un derivado de ciclodextrina a partir de sal de metal alcalino de material de partida de ciclodextrina

30 La sal de metal alcalino de un material de partida de ciclodextrina preparado según el Ejemplo 19 se hace reaccionar con uno o más precursores sustituyentes, opcionalmente en presencia de un vehículo líquido y opcionalmente en presencia de un catalizador, para formar el derivado de ciclodextrina, que se trata adicionalmente como se describe en este documento. Se emplea una fase líquida o fase gaseosa que comprende un precursor sustituyente. La fase líquida puede ser un precursor sustituyente puro, una combinación de precursor sustituyente y vehículo líquido. Un vehículo líquido puede ser un vehículo líquido solvente orgánico o no orgánico y puede ser acuoso o no acuoso. La
35 fase gaseosa generalmente comprende un precursor sustituyente gaseoso o de bajo punto de ebullición. Cualquiera de los conjuntos de equipos descritos en este documento puede emplearse en este proceso.

La relación molar de precursor sustituyente total a material de partida de ciclodextrina se puede variar como se describe en el presente documento.

Ejemplo 21

Preparación del derivado SPE-CD a partir de material de partida de Na- γ -ciclodextrina

Método 1.

50 El material de partida de Na- γ -CD preparado de acuerdo con el Ejemplo 20 se coloca en disolvente orgánico para formar un suministro de ciclodextrina. Las porciones de suministro de 1,3-propanosultona y ciclodextrina se mezclan en línea para formar un medio de alimentación que fluye, que se pasa en porciones a través de un reactor en línea para formar un producto crudo que comprende sal de sodio SPE- γ -CD. El producto puede procesarse adicionalmente como se describe aquí.

Método 2

55 El Na- γ -CD (50 mmol) se coloca en un disolvente orgánico (por ejemplo, etanol, tetrahidrofurano, butanol, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, N-metilpirrolidona, poli(etilenglicol), propilenglicol, otro solvente orgánico miscible o inmiscible en agua, o una mezcla de los mismos) para formar un suministro de ciclodextrina. El solvente orgánico puede contener opcionalmente agua (generalmente 20% o menos, 15% o menos, 10% o menos, 7.5% o menos, 5% o menos, 2.5% o menos, o 1% en peso o menos agua.). Se proporcionasultona de 1,3-propano (500 mmol). Partes
60 del suministro de ciclodextrina y propanosultona se mezclan en línea para formar una materia prima que fluye y se pasan en porciones a través de un reactor en línea para formar un producto crudo que comprende sal de sodio SPE- γ -CD. El producto puede aislarse en forma cruda mediante la adición de un disolvente orgánico inmiscible en agua (por ejemplo, éter dietílico, hexano), que contiene opcionalmente un agente acidificante. Alternativamente, el producto puede aislarse colocándolo en una solución acuosa y ajustando el pH a menos de 8 mediante la adición de un agente acidificante o regulador. La propanosultona sin reaccionar y otros subproductos se pueden eliminar como se describe en este documento.

Ejemplo 22

Preparación de derivado SBE- β -CD a partir de material de partida de Na- β -ciclodextrina

5

Método 1.

El material de partida de Na- β -CD preparado de acuerdo con el Ejemplo 28 se coloca en disolvente orgánico para formar un suministro de ciclodextrina. Porciones de 1,4-butanosultona y suministro de ciclodextrina se mezclan en línea para formar un medio de alimentación que fluye, que se pasa en porciones a través de un reactor en línea para formar un producto crudo que comprende sal de sodio SBE- β -CD. El producto puede procesarse adicionalmente como se describe aquí.

10

Método 2

15

Na- β -CD (100 mmol) que contiene una relación molar de sodio a ciclodextrina de 6:1 a 10:1 (o 6.5:1 a 10:1, 6:1 a 7:1, 6:1 a 9.5:1, 6:1 a 9:1, 6:1 a 8.5:1, 6.5:1 a 8:1, 7:1 a 10:1, 7:1 a 9:1, 7:1 a 8.5:1, 7:1 a 8:1) se coloca en suficiente solvente orgánico (por ejemplo, etanol, tetrahidrofurano, butanol, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, N-metilpirrolidona, poli(etilenglicol), propilenglicol, otro solvente orgánico miscible o inmiscible en agua, o una mezcla de los mismos) para formar un suministro de ciclodextrina que contiene una concentración de Na- β -CD del 10% al 95% en peso (o 10% a 90% en peso, 15% a 85% en peso, 20% a 85% en peso, 25% a 85% en peso, 30% a 85% en peso, 40% a 85% en peso, 50% a 85% en peso, o 60% a 85% en peso). El solvente orgánico opcionalmente contiene agua (generalmente 20% o menos, 15% o menos, 10% o menos, 7.5% o menos, 5% o menos, 2.5% o menos, o 1% o menos en peso). Luego, 1,4-butanosultona (600 a 1200 mmol, 600 a 1100 mmol, 650 a 1100 mmol, 650 a 1000 mmol, 650 a 950 mmol, 650 a 900 mmol, 650 a 850 mmol, 650 a 800 mmol, 650 a 750 mmol, o 700 a 800 mmol) se proporciona. Porciones del suministro de ciclodextrina y butanosultona se mezclan en línea para formar una materia prima que fluye (que tiene una relación molar de butanosultona a Na- β -CD de 6:1 a 12:1, 6:1 a 11:1, 6.5:1 a 10:1, 6.5:1 a 9.5:1, 6.5:1 a 9:1, 6.5:1 a 8.5:1, 6.5:1 a 8:1, 6.5:1 a 7:1 o 7:1 a 8:1) y se pasa en porciones continua o semicontinua a través de un reactor en línea para formar un producto crudo que comprende sal de sodio SBE- β -CD que tiene un grado de sustitución en el rango de 6 a 11 (o 6 a 7, 6 a 10.5, 6 a 10, 6 a 9.5, 6 a 9, 6 a 8.5, 6 a 8, 6.5 a 8, 6.5 a 7.5, 6.5 a 7, o 6 a 7). El producto puede aislarse en forma cruda mediante la adición de un disolvente orgánico inmiscible en agua (por ejemplo, éter dietílico, hexano), que contiene opcionalmente un agente acidificante. Alternativamente, el producto puede aislarse colocándolo en una solución acuosa y ajustando el pH a menos de 8 mediante la adición de un agente acidificante o regulador. La 1,4-butanosultona sin reaccionar y otros subproductos se pueden eliminar como se describe en este documento.

20

25

30

35

Ejemplo 23

Preparación del derivado SBE_{6.1}- β -CD

40

Se sintetizó un sulfobutil éter β -ciclodextrina (SBE- β -CD) que tenía un grado promedio de sustitución de 6.1 mediante el siguiente procedimiento. Se preparó una solución acuosa que comprende β -ciclodextrina no derivada (β -CD) disolviendo β -CD (100 g) en agua (140 eq), junto con NaOH (9.4 eq) para proporcionar una solución de β -CD al 30% p/p. Se preparó una segunda solución mezclando rápidamente 1,4-butanosultona (pura) con una cantidad igual de agua para proporcionar una mezcla homogénea al 50% p/p. La solución de β -CD y la solución de 1,4-butanosultona se hicieron fluir a un reactor tubular (que tenía un volumen interno de 16 ml) ajustado a una temperatura de 100°C-110°C por inmersión en un baño de aceite. La tasa de flujo de la solución de β -CD fue de 0.64 ml/min y la tasa de flujo de la solución de 1,4-butanosultona fue de 0.36 ml/min (para proporcionar un flujo total de 1 ml/min y un tiempo de residencia de 16 minutos). Las tasas de flujo de las dos soluciones en el reactor proporcionaron una estequiometría de reacción de 8 eq de 1,4-butanosultona y 1 eq. de β -CD. El producto bruto que comprende SBE- β -CD se recogió al salir del reactor tubular, y el ADS se analizó por electroforesis capilar (CE). Los datos de CE indicaron un ADS para el producto SBE- β -CD de aproximadamente 6.1.

45

50

Este y otros ejemplos demuestran que es posible sintetizar ciclodextrinas derivadas haciendo reaccionar rápidamente un material de partida de ciclodextrina con un precursor sustituyente en condiciones en las que se utiliza una cantidad mínima de disolvente, y el precursor sustituyente reacciona rápidamente con el derivado de ciclodextrina o se descompone rápidamente. Además, estos ejemplos muestran que un derivado de ciclodextrina se puede purificar por ultrafiltración continua y procesos de secado por pulverización.

55

Ejemplo 24

Preparación del derivado SBE₆- β -CD mediante un proceso de reacción por lotes

60

Se sintetizó un SBE- β -CD usando un proceso por lotes en las siguientes condiciones. Se preparó una solución acuosa que comprende β -CD no derivada disolviendo β -CD (100 g, ajustado para un contenido de agua del 13.3%) en agua (157 eq) que contenía NaOH (11 eq). La solución resultante se calentó a 70°C, y se administró una carga única de

65

1,4-butanosultona (8 eq) a la solución calentada de β -CD. La solución de reacción resultante se muestreó 5, 10, 30, 60, 120 y 360 minutos después de la adición de 1,4-butanosultona. Las muestras se analizaron por cromatografía de gases (GC), cuyos resultados se proporcionan en la Tabla 21.

5

Tabla 21.

Tiempo (min)	1,4-butanosultona (ppm)
5	32.000
10	52.200
30	7.000
60	3.530
120	72
360	7

10

Las muestras de la solución de reacción a 1, 20, 30 y 60 minutos se analizaron usando CE para determinar los ADS del derivado de ciclodextrina frente al tiempo. La solución de reacción proporcionó un derivado de ciclodextrina que tenía un ADS de aproximadamente 2.9, aproximadamente 5, aproximadamente 5 y aproximadamente 5.1, después de un período de 1, 20, 30 y 60 minutos, respectivamente.

15

Después del muestreo, la solución de reacción se agitó durante la noche y la temperatura se mantuvo por encima de 70°C. A la mañana siguiente, la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente (aproximadamente 25°C) y se añadió HCl hasta que la solución tuvo un pH de aproximadamente 7. La solución neutralizada se purificó luego por ultrafiltración y tratamiento con carbono, y luego se concentró para proporcionar un 50% p/p. La solución concentrada se liofilizó luego para proporcionar un producto seco que comprende una ciclodextrina derivada (SBE- β -CD, 127 g). El producto final tenía un ADS de aproximadamente 6, según lo determinado por CE.

20

El material de partida de Na- β -CD preparado de acuerdo con el Ejemplo 28 se coloca en disolvente orgánico para formar un suministro de ciclodextrina. Porciones de 1,4-butanosultona y suministro de ciclodextrina se mezclan en línea para formar un medio de alimentación que fluye, que se pasa en porciones a través de un reactor en línea para formar un producto crudo que comprende sal de sodio SBE- β -CD. El producto puede procesarse adicionalmente como se describe aquí.

25

Conclusión

30

Estos ejemplos ilustran posibles realizaciones de la presente invención. Si bien se han descrito anteriormente diversas formas de realización de la presente invención, debe entenderse que se han presentado solo a modo de ejemplo, y no como limitación. Por lo tanto, la amplitud y el alcance de la presente invención no deberían estar limitados por ninguna de las realizaciones de ejemplo descritas anteriormente, sino que deberían definirse solo de acuerdo con las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar una ciclodextrina derivada, comprendiendo el proceso: hacer reaccionar un material de partida de ciclodextrina, un precursor sustituyente y un catalizador opcional para proporcionar un producto bruto que comprende una ciclodextrina derivada, en donde:
- 5 el producto crudo comprende 1% o menos de una cantidad inicial del precursor sustituyente, en donde el precursor sustituyente es un agente sulfoalquilante, y
- 10 la reacción se realiza a una temperatura de 90 °C o superior de manera continua o semicontinua que comprende:
- proporcionar una materia prima que comprende un medio líquido o gaseoso seleccionado del grupo que consiste en: agua, un alcohol, un éter, una cetona, un sulfóxido, un nitrilo, una amida, un éster, un aceite, un solvente clorado, un polímero soluble en agua y sus combinaciones, el material de partida de ciclodextrina, el precursor sustituyente y el catalizador opcional; y
- 15 hacer fluir continua o semicontinua la materia prima hacia un reactor y saliendo del reactor el producto crudo que comprende una ciclodextrina derivada;
- 20 en donde la ciclodextrina derivada incluye un sustituyente sulfoalquil éter.
2. El proceso de la reivindicación 1, en donde el proceso no incluye, después de la reacción, agregar un reactivo al producto crudo para degradar el precursor sustituyente.
- 25 3. El proceso de la reivindicación 1 o 2, en donde el material de partida de ciclodextrina comprende una ciclodextrina no sustituida seleccionada del grupo que consiste en: una α -ciclodextrina, una β -ciclodextrina, una γ -ciclodextrina y combinaciones de las mismas.
- 30 4. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el precursor sustituyente es butanosulfona.
5. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el catalizador opcional está presente en exceso molar con respecto al precursor sustituyente y se selecciona del grupo que consiste en: un agente alcalinizante, un agente acidificante, un agente de transferencia de fase, una enzima, un compuesto de metal de transición y combinaciones de los mismos.
- 35 6. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que comprende además precalentar al menos uno de los materiales de partida de ciclodextrina, el precursor sustituyente o una combinación de los mismos.
7. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el suministro comprende un proceso seleccionado del grupo que consiste en:
- 40 (i) mezclar el material de partida de ciclodextrina con el catalizador opcional para formar una mezcla, y mezclar porciones de la mezcla con porciones del precursor sustituyente para formar la materia prima;
- 45 (ii) mezclar el material de partida de ciclodextrina con el precursor sustituyente para formar una mezcla, y mezclar porciones de la mezcla con porciones del catalizador opcional para formar la materia prima;
- (iii) mezclar el catalizador opcional con el precursor sustituyente para formar una mezcla, y mezclar la mezcla con porciones del material de partida de ciclodextrina para formar la materia prima; y
- 50 (iv) mezclar porciones del material de partida de ciclodextrina, el precursor sustituyente y el catalizador opcional sustancialmente de forma simultánea para formar la materia prima.
8. El proceso de la reivindicación 7, en donde la mezcla comprende hacer fluir cualquiera de las mezclas a través de un mezclador de flujo pasante.
- 55 9. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde:
- la materia prima tiene un tiempo de residencia en el reactor de 0.5 segundos a 4 horas,
- 60 o
- la materia prima tiene un pH de 9 a 14, la materia prima tiene un tiempo de residencia en el reactor de 0.5 segundos a 20 minutos, y la temperatura del reactor es de 90 °C a 160 °C.
- 65

10. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3-9, que comprende además enfriar rápidamente cualquier precursor sustituyente no reaccionado presente en el producto crudo y/o neutralizar el producto crudo.
- 5 11. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, que comprende además al menos un paso adicional seleccionado del grupo que consiste en:
- separar la ciclodextrina derivada del producto crudo, en donde la separación incluye al menos uno de filtración, centrifugación, decantación o una combinación de los mismos;
- 10 aislar la ciclodextrina derivada, en la que el aislamiento incluye al menos uno de secado, filtración estéril, concentración y combinaciones de los mismos; y
- 15 purificar la ciclodextrina derivada, en donde la purificación incluye al menos uno de extracción, diafiltración, diálisis, tratamiento con un medio de carbono, tratamiento con un medio de adsorción, tratamiento con un medio de eliminación de color y combinaciones de los mismos.
12. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde la ciclodextrina derivada está presente en el producto crudo con un rendimiento del 70% o más en base a la cantidad del material de partida de ciclodextrina.
- 20 13. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde:
- una relación molar del precursor sustituyente al material de partida de ciclodextrina de 3:1 a 18:1 proporciona una ciclodextrina derivada que tiene un grado promedio de sustitución de 2 a 12;
- 25 una relación molar del precursor sustituyente al material de partida de ciclodextrina de 1:1 a 5:1 proporciona una ciclodextrina derivada que tiene un grado promedio de sustitución de 4 o menos; o
- una relación molar del precursor sustituyente al material de partida de ciclodextrina de 5:1 a 14:1 proporciona una ciclodextrina derivada que tiene un grado promedio de sustitución de 3 a 7.
- 30 14. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde la ciclodextrina derivada tiene una solubilidad en agua de 100 mg/ml o superior.
- 35 15. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde la ciclodextrina derivada incluye un sustituyente catiónico, un sustituyente aniónico o una combinación de los mismos.
16. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde la reacción se realiza a una temperatura de 100°C o superior.
- 40 17. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-8 o 16, en donde
- la materia prima tiene un tiempo de residencia en el reactor de 1 segundo a 30 minutos,
- la materia prima tiene un tiempo de residencia en el reactor de 1 minuto a 10 minutos, o
- 45 la materia prima tiene un tiempo de residencia en el reactor de 10 minutos a 20 minutos.

FIG. 1A

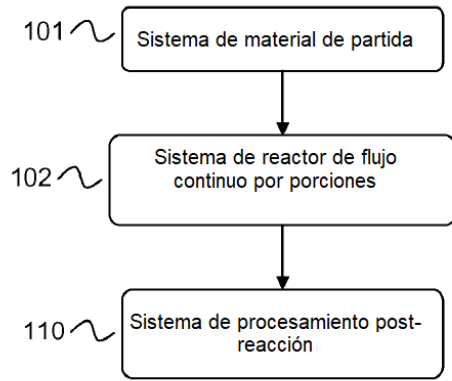


FIG. 1B

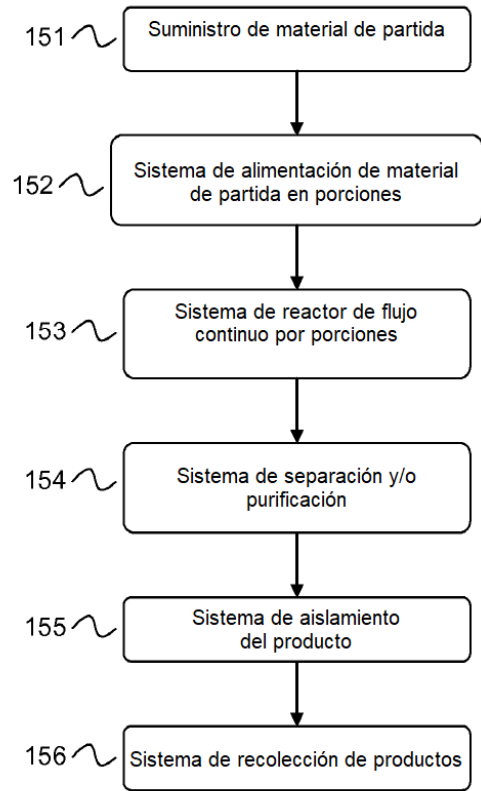


FIG. 2

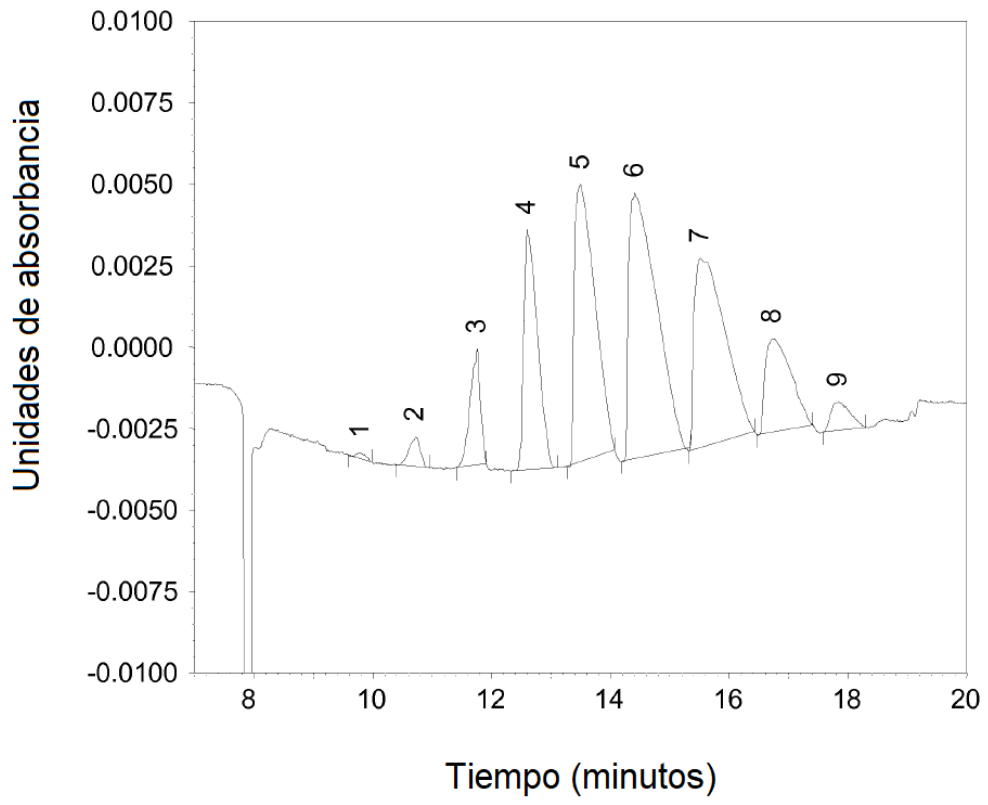


FIG. 3

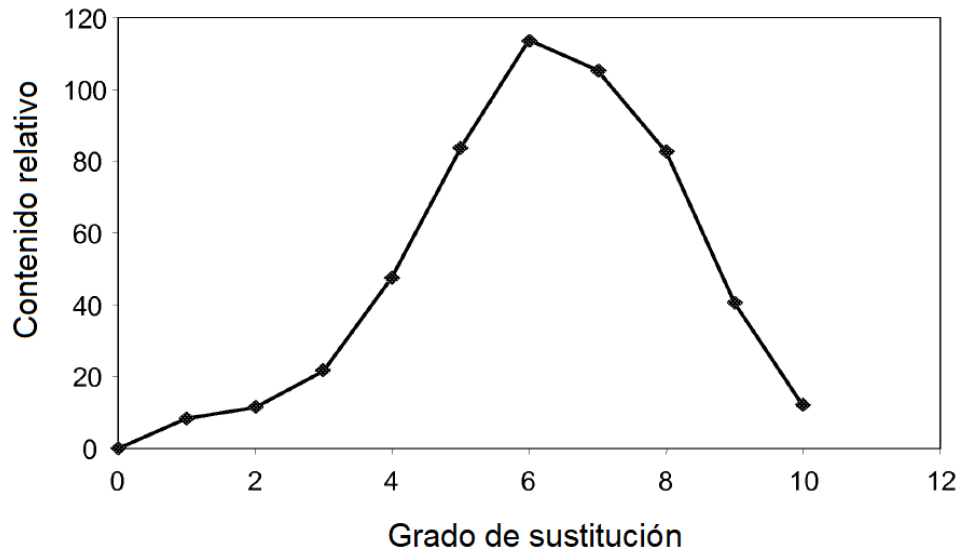


FIG. 4

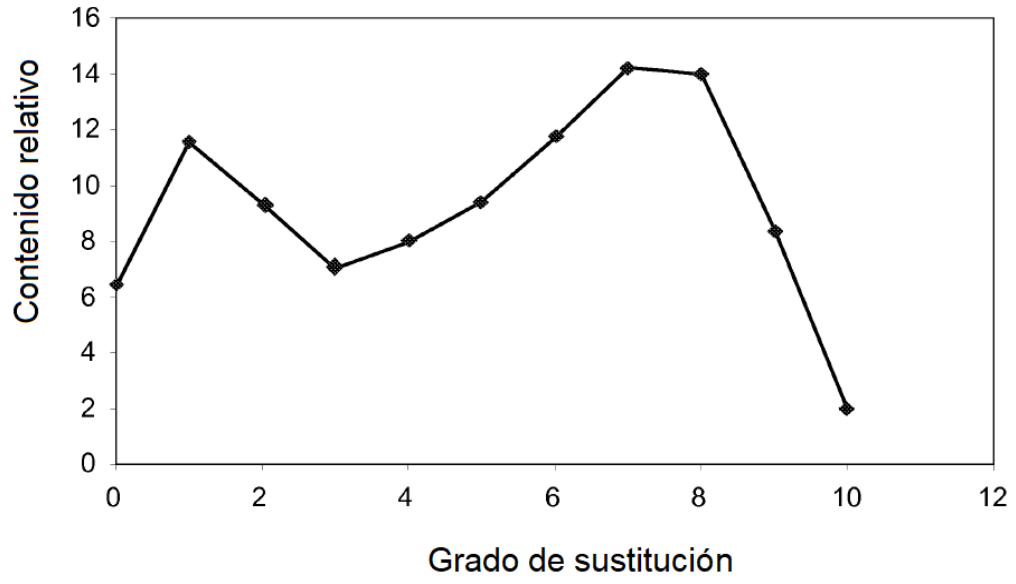
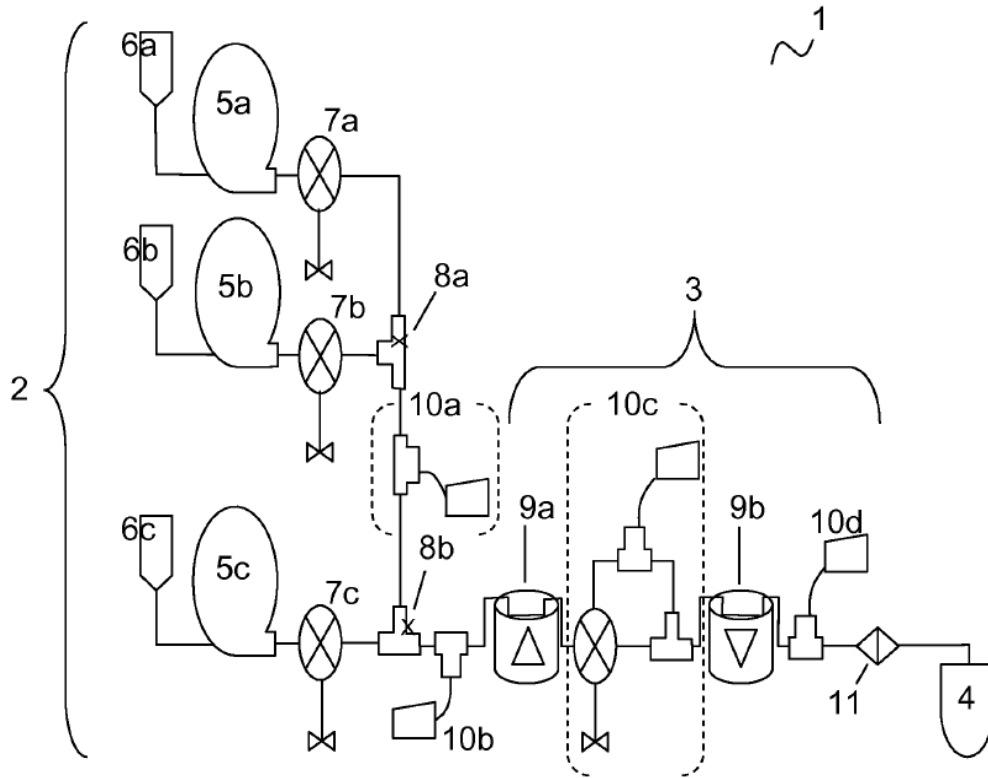


FIG. 5














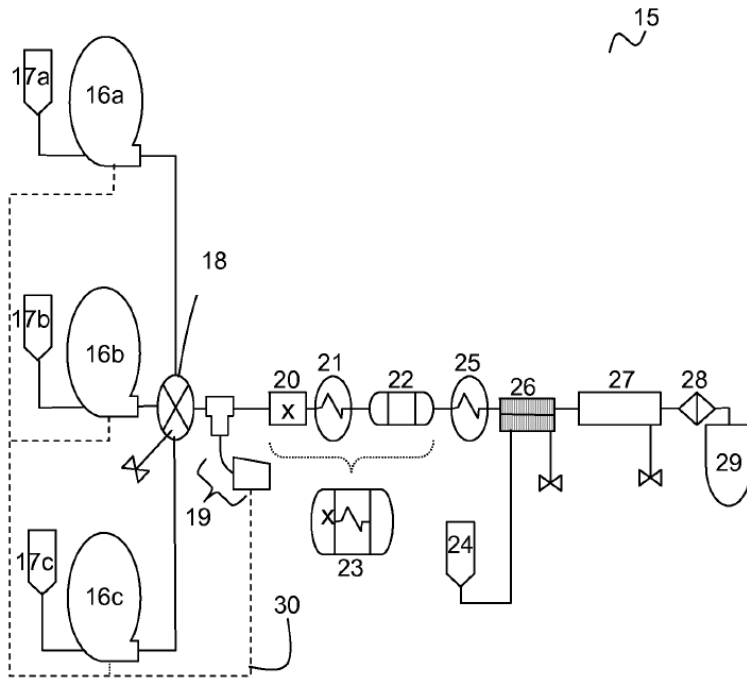
- | | | | |
|---|--------------------------------|---|----------------------------------|
|  | = Reservorio |  | = Controlador sensible al sensor |
|  | = Bomba |  | = Dispositivo de calentamiento |
|  | = Válvula de 3 o 4 vías |  | = Dispositivo de enfriamiento |
|  | = Mezclador |  | = Recipiente de recolección |
|  | = Válvula de línea de residuos |  | = Regulador de presión |
|  | = Sensor | | |

FIG. 6









-  = Mezclador
-  = Extractor líquido/líquido
-  = Intercambiador de calor
-  = Diafiltro/Ultrafiltro
-  = Reactor de flujo pasante
-  = Mezclador de combinación, intercambiador de calor y reactor de flujo pasante

FIG. 7

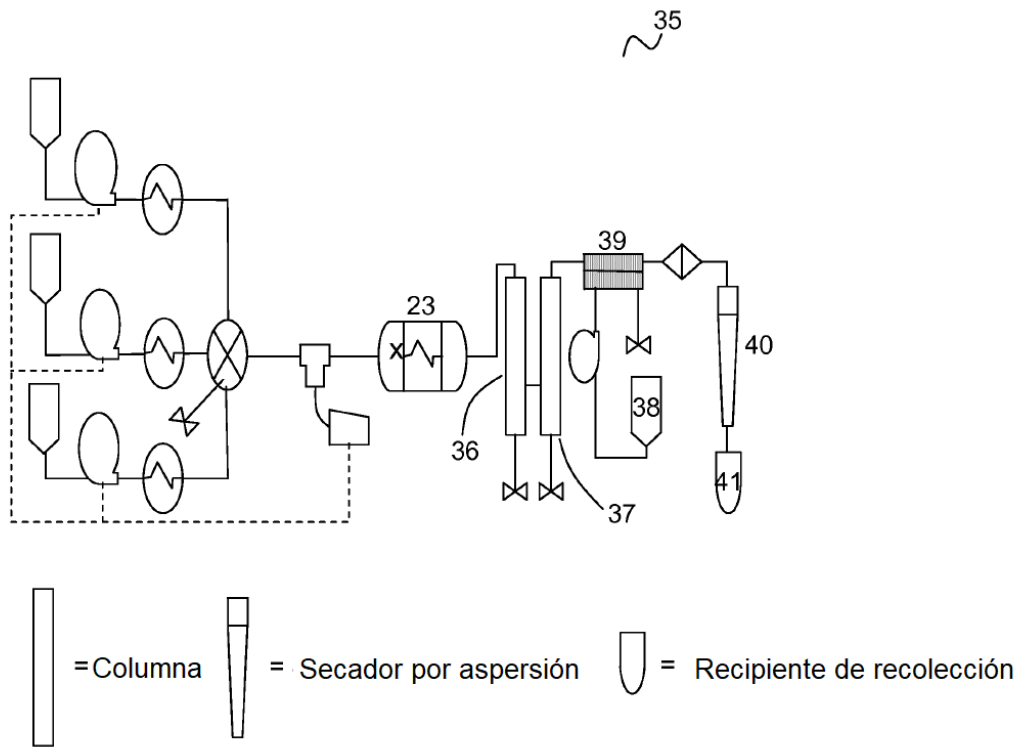
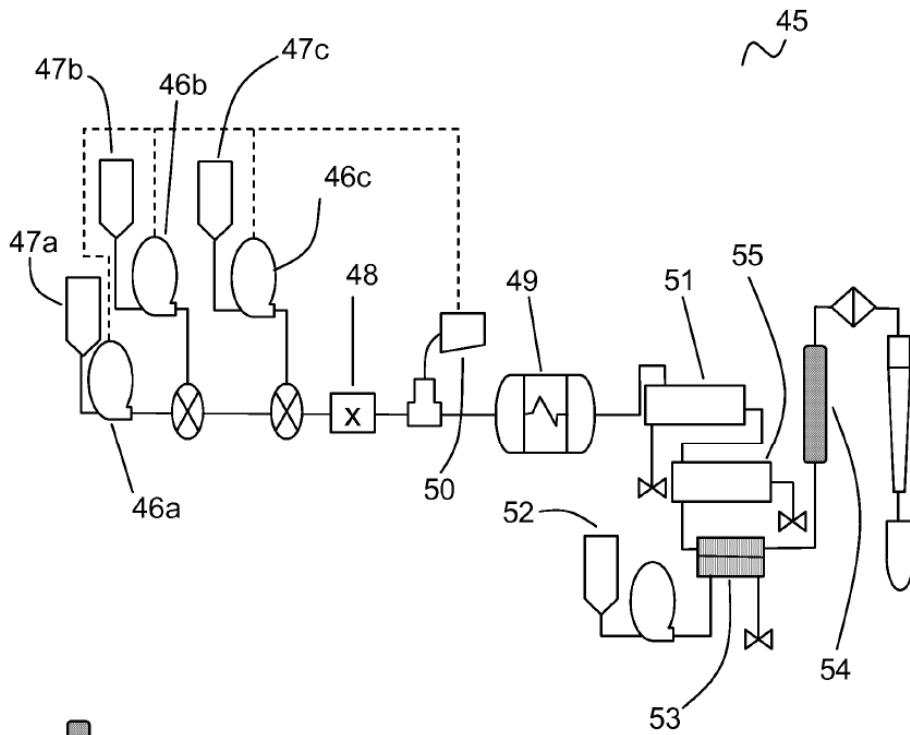


FIG. 8



= Medio de purificación en lecho sólido



= Combinación de intercambiador de calor y reactor de flujo pasante

FIG. 9A

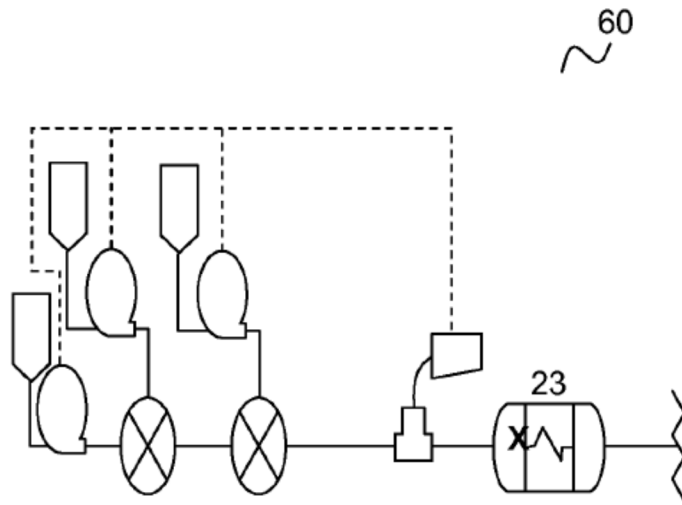


FIG. 9B

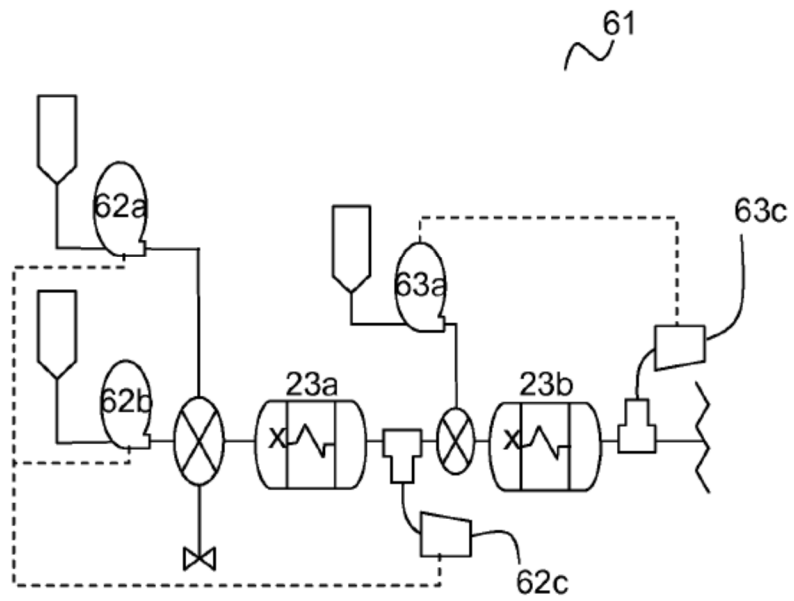


FIG. 10

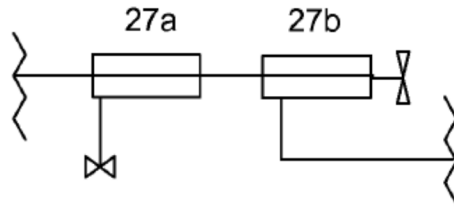


FIG. 11A

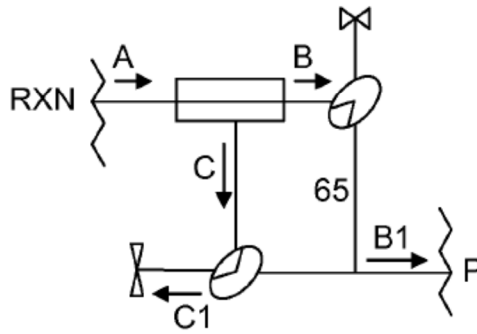


FIG. 11B

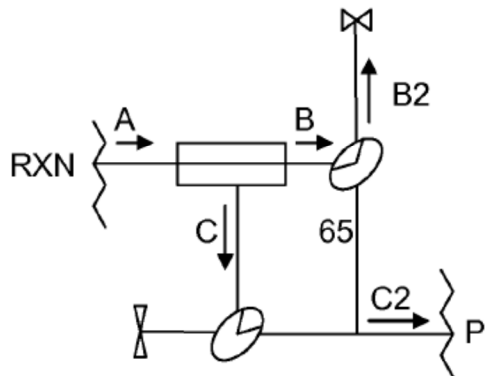


FIG. 12

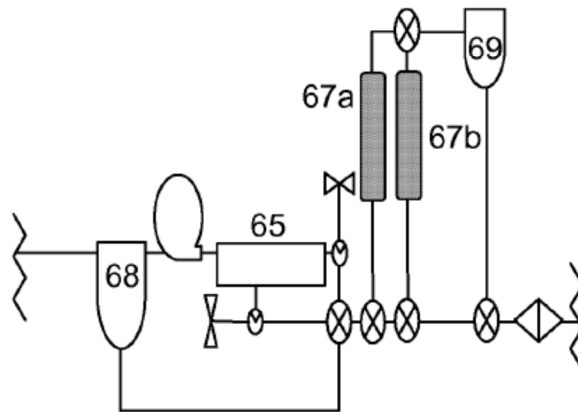


FIG. 13

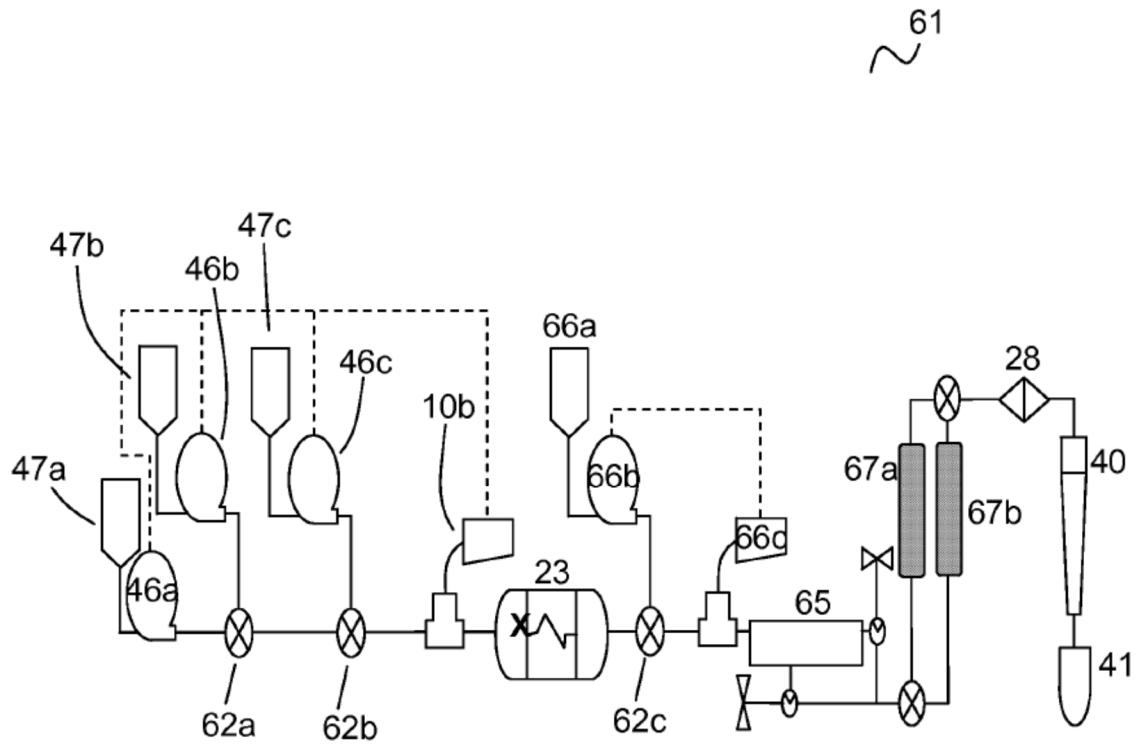


FIG. 14

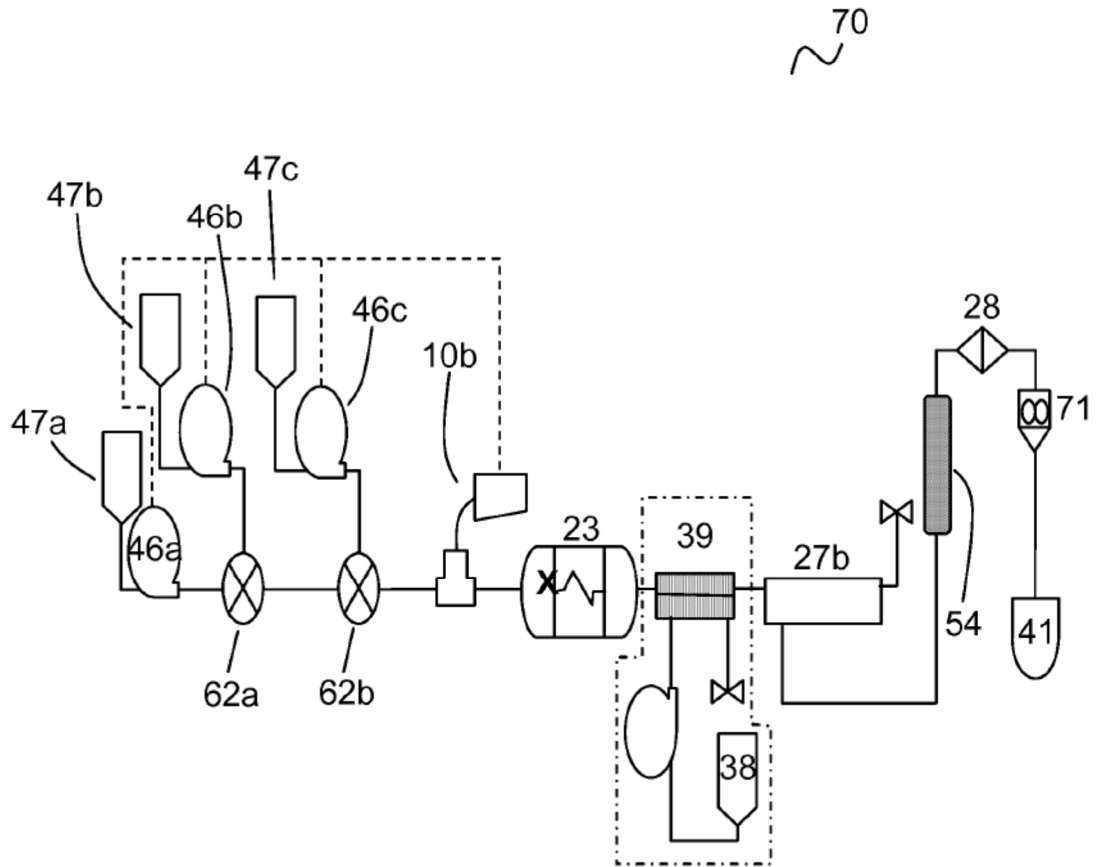


FIG. 15

