

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6692941号
(P6692941)

(45) 発行日 令和2年5月27日(2020.5.27)

(24) 登録日 令和2年4月17日(2020.4.17)

(51) Int.Cl.		F I	
CO8B 37/16	(2006.01)	CO8B	37/16
A61P 25/00	(2006.01)	A61P	25/00
A61K 31/724	(2006.01)	A61K	31/724

請求項の数 41 (全 22 頁)

(21) 出願番号	特願2018-569124 (P2018-569124)	(73) 特許権者	519002003
(86) (22) 出願日	平成28年8月19日 (2016. 8. 19)		北京創創康泰医薬研究院有限公司
(65) 公表番号	特表2019-520460 (P2019-520460A)		Beijing Creatron Institute of Pharmaceutical Research Co., Ltd.
(43) 公表日	令和1年7月18日 (2019. 7. 18)		中華人民共和国102200北京市昌平区
(86) 国際出願番号	PCT/CN2016/095985		科技園区超前路甲1号15号楼11層
(87) 国際公開番号	W02017/084401		11th Floor, Building
(87) 国際公開日	平成29年5月26日 (2017. 5. 26)		15, No. 1 Chaoqian Rd, Changping Science & Technology Park, Changping District, Beijing, 102200, China
審査請求日	平成30年12月28日 (2018. 12. 28)		
(31) 優先権主張番号	201610498672.9		
(32) 優先日	平成28年6月29日 (2016. 6. 29)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	中国 (CN)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 スガマデックスの製造及び純化方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

- シクロデキストリン (SM1) とヨウ素、トリフェニルホスフィンとを有機溶媒中で反応させ、中間体である 6 - パーデオキシ - 6 - パーヨード - シクロデキストリン (SGMD - 1) を得ることと、

反応液にナトリウムメトキシドのメタノール溶液を加え、減圧蒸留されずに、アセトン
を直接に加え、固体を析出させ、ろ過し、SGMD - 1 粗品を得ることと、

前記 SGMD - 1 粗品を再結晶させることと、

得られた再結晶中間体 (SGMD - 1) と 3 - メルカプトプロピオン酸 (SM2) とを
アルカリ条件下で反応し、6 - パーデオキシ - 6 - パー (2 - カルボキシエチル) チオ -
シクロデキストリンナトリウム塩の粗品 (SGMD 粗品) を得ることと、

前記 SGMD 粗品を吸着剤により吸着してから再結晶させることと、
を含む、6 - パーデオキシ - 6 - パー (2 - カルボキシエチル) チオ - シクロデキ
ストリンナトリウム塩の製造方法。

【請求項 2】

前記アルカリ条件下での反応が、水素化ナトリウムによるアルカリ条件下での反応である請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記有機溶媒は N, N - ジメチルホルムアミドである、ことを特徴とする請求項 1 または 2 に記載の方法。

10

20

【請求項 4】

アセトンとSM1の投入量の投入比(V/W)は30:1~150:1である、ことを特徴とする請求項1~3のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 5】

アセトンとSM1の投入量の投入比(V/W)は35:1~140:1である、ことを特徴とする請求項1~3のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 6】

アセトンとSM1の投入量の投入比(V/W)は40:1~130:1である、ことを特徴とする請求項1~3のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 7】

アセトンとSM1の投入量の投入比(V/W)は45:1~120:1である、ことを特徴とする請求項1~3のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 8】

アセトンとSM1の投入量の投入比(V/W)は50:1~110:1である、ことを特徴とする請求項1~3のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 9】

アセトンとSM1の投入量の投入比(V/W)は50:1~100:1である、ことを特徴とする請求項1~3のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 10】

アセトンとSM1の投入量の投入比(V/W)は60:1~100:1である、ことを特徴とする請求項1~3のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 11】

SGMD-1粗品を再結晶させるための溶媒は、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド(DMSO)、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、アセトンまたはこのうちの2種溶媒の混合溶媒である、ことを特徴とする請求項1~3のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 12】

SGMD-1粗品を再結晶させるための溶媒は、アセトン/N,N-ジメチルホルムアミド混合溶媒、アセトン/DMSO混合溶媒、メタノール/N,N-ジメチルホルムアミドの混合溶媒、またはエタノール/N,N-ジメチルホルムアミドの混合溶媒である、ことを特徴とする請求項1~3のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 13】

SGMD-1粗品を再結晶させるための溶媒は、アセトン/N,N-ジメチルホルムアミド混合溶媒である、ことを特徴とする請求項1~3のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 14】

アセトン/N,N-ジメチルホルムアミド混合溶媒の割合(V/V)は1:0.3~1:2.5である、ことを特徴とする請求項11~13のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 15】

アセトン/N,N-ジメチルホルムアミド混合溶媒の割合(V/V)は1:0.4~1:2.4である、ことを特徴とする請求項11~13のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 16】

アセトン/N,N-ジメチルホルムアミド混合溶媒の割合(V/V)は1:0.5~1:2.3である、ことを特徴とする請求項11~13のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 17】

アセトン/N,N-ジメチルホルムアミド混合溶媒の割合(V/V)は1:0.6~1:2.2である、ことを特徴とする請求項11~13のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 18】

アセトン/N,N-ジメチルホルムアミド混合溶媒の割合(V/V)は1:0.7~1:2.1である、ことを特徴とする請求項11~13のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 19】

10

20

30

40

50

アセトン/N, N - ジメチルホルムアミド混合溶媒の割合 (V/V) は 1 : 0.8 ~ 1 : 2.0 である、ことを特徴とする請求項 11 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 20】

SGMD - 1 とメルカプトプロピオン酸 (SM2) の投入モル比は 1 : 8 ~ 1 : 25 である、ことを特徴とする請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 21】

SGMD - 1 とメルカプトプロピオン酸 (SM2) の投入モル比は 1 : 9 ~ 1 : 24 である、ことを特徴とする請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 22】

SGMD - 1 とメルカプトプロピオン酸 (SM2) の投入モル比は 1 : 10 ~ 1 : 22 である、ことを特徴とする請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

【請求項 23】

SGMD - 1 とメルカプトプロピオン酸 (SM2) の投入モル比は 1 : 11 : 1 : 21 である、ことを特徴とする請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 24】

SGMD - 1 とメルカプトプロピオン酸 (SM2) の投入モル比は 1 : 12 ~ 1 : 20 である、ことを特徴とする請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 25】

SGMD - 1 と水素化ナトリウムの投入モル比は 1 : 10 ~ 1 : 50 である、ことを特徴とする請求項 1 ~ 24 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【請求項 26】

SGMD - 1 と水素化ナトリウムの投入モル比は 1 : 12 ~ 1 : 48 である、ことを特徴とする請求項 1 ~ 24 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 27】

SGMD - 1 と水素化ナトリウムの投入モル比は 1 : 15 ~ 1 : 45 である、ことを特徴とする請求項 1 ~ 24 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 28】

SGMD - 1 と水素化ナトリウムの投入モル比は 1 : 17 ~ 1 : 42 である、ことを特徴とする請求項 1 ~ 24 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 29】

SGMD - 1 と水素化ナトリウムの投入モル比は 1 : 18 ~ 1 : 40 である、ことを特徴とする請求項 1 ~ 24 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 30】

SGMD - 1 と水素化ナトリウムの投入モル比は 1 : 20 ~ 1 : 40 である、ことを特徴とする請求項 1 ~ 24 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 31】

SGMD 粗品の再結晶に用いる試薬は、エタノール、水、メタノール、イソプロピルアルコール、またはこれら溶媒と水の混合溶媒である、ことを特徴とする請求項 1 ~ 30 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 32】

SGMD 粗品の再結晶に用いる試薬は、メタノール/水の混合溶媒またはエタノール/水の混合溶媒である、ことを特徴とする請求項 1 ~ 30 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

【請求項 33】

吸着剤は、活性炭、シリカゲル、マクロポラス樹脂、酸化アルミニウム、モレキュラーシーブ及びゼオライトからなる群より選ばれる、ことを特徴とする請求項 1 ~ 32 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 34】

吸着剤は、酸化アルミニウム及び活性炭またはその組み合わせからなる群より選ばれる、ことを特徴とする請求項 1 ~ 32 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 35】

50

前記酸化アルミニウムはアルカリ性酸化アルミニウムまたは中性酸化アルミニウムである、ことを特徴とする請求項 3 3 または 3 4 に記載の方法。

【請求項 3 6】

S G M D 粗品と吸着剤の質量比は、1 : 0 . 1 ~ 1 : 2 . 5 である、ことを特徴とする請求項 1 ~ 3 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 7】

S G M D 粗品と吸着剤の質量比は、1 : 0 . 1 ~ 1 : 2 . 3 である、ことを特徴とする請求項 1 ~ 3 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 8】

S G M D 粗品と吸着剤の質量比は、1 : 0 . 1 ~ 1 : 2 . 1 である、ことを特徴とする請求項 1 ~ 3 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

【請求項 3 9】

S G M D 粗品と吸着剤の質量比は、1 : 0 . 2 ~ 1 : 2 . 0 である、ことを特徴とする請求項 1 ~ 3 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 0】

S G M D 粗品と吸着剤の質量比は、1 : 0 . 2 ~ 1 : 1 . 8 である、ことを特徴とする請求項 1 ~ 3 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 1】

S G M D 粗品と吸着剤の質量比は、1 : 0 . 2 ~ 1 : 1 . 5 である、ことを特徴とする請求項 1 ~ 3 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は薬物合成分野に属し、原料薬及び中間体の製造に関し、特にスガマデックス原料薬及び中間体の製造及び純化方法に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

スガマデックス（英語：Sugammadex，本文で S G M D と略する）は Organon Biosciences 社により最も早く発見され、2 0 0 7 年に Organon 社は シェリングプラウ（Schering-Plough）社に買収され、2 0 0 9 年 シェリングプラウ社はメルク社（Merck）と合併され、メルク社は最終的にスガマデックスを持つようになった。スガマデックス及びその注射液は 2 0 0 9 年末にヨーロッパに承認されて市販され、商品名称が Bridion であり、2 0 1 0 年、日本 P M D A に承認されて市販され、2 0 1 5 年 1 2 月にアメリカ F D A に承認されて市販された。現在、スガマデックス注射液は既に、グローバルの 5 0 個以上の国家で市販されている。オランダオルガノン社のスガマデックス注射液が中国で臨床試験を行うことは既に、2 0 1 5 年に中国 C F D A に承認された。

30

【0 0 0 3】

スガマデックスは、グローバルで初めの、かつ唯一の選択的な弛緩結合剤（selective relaxant binding agent，SRBA）であり、2 0 年来の麻酔薬分野における第一の重大の薬物進展である。スガマデックスの作用機構において、スガマデックスは、血漿中に遊離型臭化ロクロニウム分子とキレートすることにより、血漿中の遊離型臭化ロクロニウムの濃度を急激に低下させ、効果室（神経筋接合部）と中央室（血漿）との間に濃度勾配を形成させて効果室にある臭化ロクロニウム分子が濃度差にしたがって中央室に迅速に転移され、これは効果室にある臭化ロクロニウムの濃度を急激に低下させ、神経筋接合部にあるニコチン性アセチルコリン受容体と結合された臭化ロクロニウムは迅速に遊離するようになり、臭化ロクロニウムの筋弛緩作用の逆転をもたらす。

40

【0 0 0 4】

筋弛緩剤に対するスガマデックスの拮抗作用は高度選択性を有する。その内室と臭化ロクロニウム分子は相補性を有するため、選択性の拮抗ステロイド類筋弛緩剤である臭化ロクロニウムは、同類薬物である臭化ベクロニウムに対しても良い拮抗作用を有するが、ベ

50

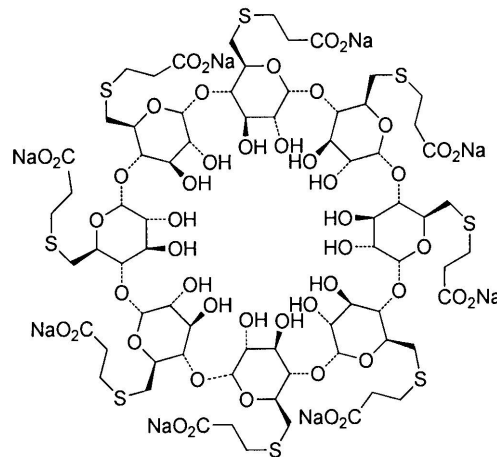
ンジルイソキノリン系非脱分極筋弛緩剤（例えばアトラクリウム等）及び脱分極筋弛緩剤（スクシニルコリン）に対して拮抗作用を有しない。

【 0 0 0 5 】

スガマデックスは、 β -シクロデキストリン誘導体であり、8のグルコピラノースからなる環状構造を有し、その外縁が親水であるのに対し、内室が疎水である。スガマデックスは、化学名称が、6-パーデオキシ-6-パー-(2-カルボキシエチル)チオ- β -シクロデキストリンナトリウム塩であり、構造式が下記の通りである。

【 0 0 0 6 】

【化1】



10

20

【 0 0 0 7 】

スガマデックス自体の超分子構造によりその分子極性が大きく、水溶性がよく、製造過程に生じた不純物もスガマデックス分子と類似する極性及び溶解性を有することは、後続の精製プロセスに非常に大きな難しさを与えている。現在、従来技術におけるスガマデックスに係る製造及び純化プロセスは以下の通りである。

1．特許CN1188428C (EP1259550B1のファミリー特許である)

これは、元の研究開発会社の特許である。

該特許による製造ルートは以下の通りである。

- シクロデキストリンから出発し、ヨウ素、トリフェニルホスフィンとの置換を経過して中間体である6-パーデオキシ-6-パーヨード- β -シクロデキストリンを得て、当該中間体と3-メルカプトプロピオン酸との求核置換反応によりスガマデックス粗品を得て、マクロポラス樹脂を経過して不純物を除去し、さらに透析により最終合格的なスガマデックス完成品を得た。当該特許では、中間体を得る過程に、混合物の冷却、混合物へのナトリウムメトキシドの加入、メタノールに注いで乾燥するまで蒸発させる前の混合物の攪拌に関する。

30

2．特許W02012025937 及びW02014125501

特許CN1188428Cに記載するルートに比べて、該ルート(W02014125501)は、スガマデックス中間体である6-パーデオキシ-6-パーヨード- β -シクロデキストリン(SGMD-1)の製造時に、トリフェニルホスフィン及びヨウ素の代わりに、五塩化リン(五臭化リン)を用い、最終に生成した中間体は6-パーデオキシ-6-パー塩(臭)化- β -シクロデキストリンであり、該中間体と3-メルカプトプロピオン酸との求核置換反応によりスガマデックス粗品を得て、精製によりスガマデックス完成品を得た。

40

【 0 0 0 8 】

W02012025937における製造プロセスとW02014125501のとは同一であり、いずれもCN1188428C特許におけるトリフェニルホスフィンの代わりに、ハロゲン化リンを用いるとともに、中間体-1の反応完了後、高沸点の溶剤DMFを蒸発して除去する必要がある。第2ステップでスガマデックス(SGMD)粗品の製造時に、W02012025937において、反応液にエタノールを加えてスガマデックスを析出させ(未反応のSGMD-1も析出する)、ろ

50

過し、固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー、セファデックスゲルカラム G - 25 により純化させる。WO2014125501の第2ステップでメタノール、エタノール、アセトニトリル及び水で再結晶させ、再結晶前に、活性炭をまず加えて脱色することに言及された。

【発明の概要】

【0009】

本発明は、工業化生産に適する低コストのスガマデックスの製造・純化方法に関する。

【0010】

本発明の実施案において、前記方法は、
- シクロデキストリン (SM1) と、ヨウ素、トリフェニルホスフィンとを有機溶媒中で反応させ、中間体 - 1 (SGMD - 1 と略する)、即ち 6 - パーデオキシ - 6 - パーヨード - - シクロデキストリンを得て、該中間体は再結晶してから 3 - メルカプトプロピオン酸 (SM2) とアルカリ条件下で有機溶媒において反応して 6 - パーデオキシ - 6 - パー (2 - カルボキシエチル) チオ - - シクロデキストリンナトリウム塩 (SGMD粗品) を得て、SGMD粗品を吸着剤による吸着、再結晶によりスガマデックス完成品を得ることを含む。

10

【0011】

本発明の実施案において、

- シクロデキストリン (SM1) とヨウ素、トリフェニルホスフィンとを有機溶媒中で反応させ、中間体である 6 - パーデオキシ - 6 - パーヨード - - シクロデキストリン (SGMD - 1) を得ることと、

反応液にナトリウムメトキシドのメタノール溶液を加え、減圧蒸留されずに、アセトンを直接に加え、固体を析出させ、ろ過し、SGMD - 1粗品を得ることと、

20

前記SGMD - 1粗品を再結晶させることと、

得られた再結晶中間体 (SGMD - 1) と 3 - メルカプトプロピオン酸 (SM2) とをアルカリ条件 (例えば水素化ナトリウム) 下で反応し、6 - パーデオキシ - 6 - パー (2 - カルボキシエチル) チオ - - シクロデキストリンナトリウム塩の粗品 (SGMD粗品) を得ることと、

前記SGMD粗品を吸着剤により吸着してから再結晶させることと、

を含む、6 - パーデオキシ - 6 - パー (2 - カルボキシエチル) チオ - - シクロデキストリンナトリウム塩の製造方法を提供した。

30

【0012】

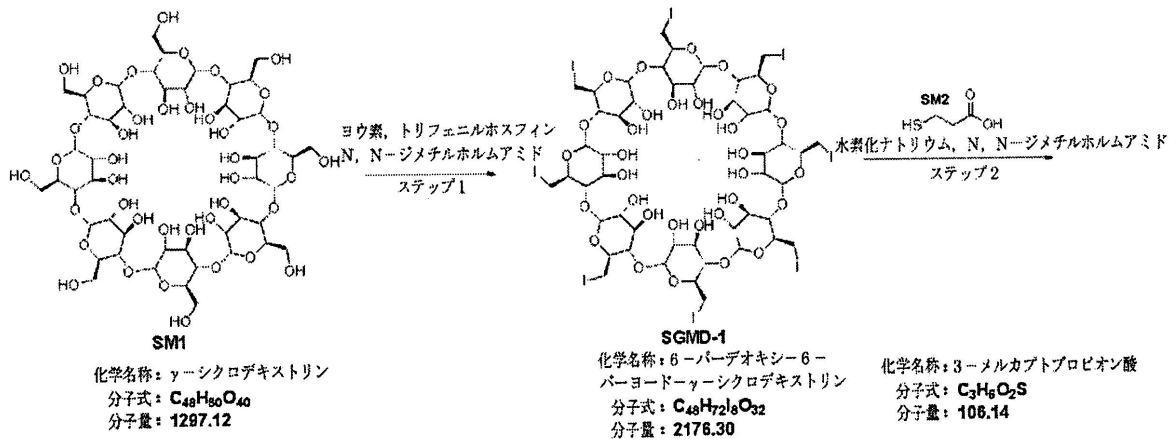
本発明の実施案において、前記有機溶媒は N , N - ジメチルホルムアミドである。

【0013】

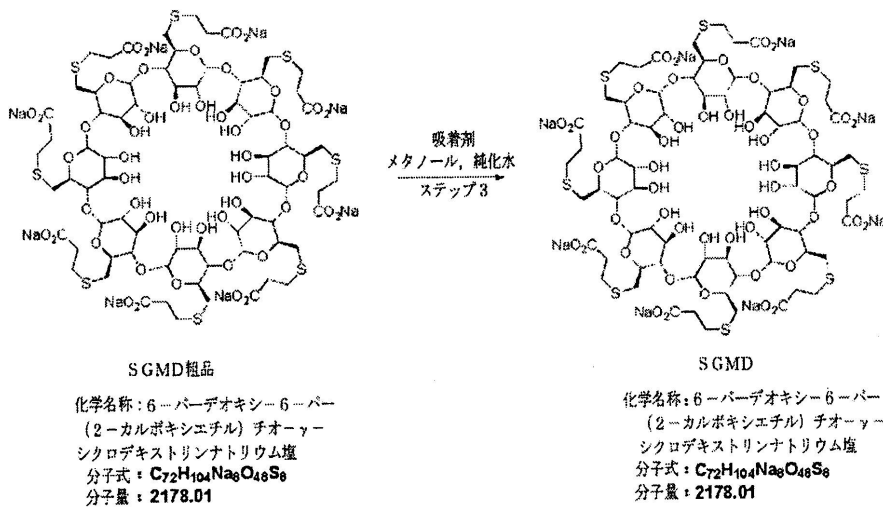
本発明の実施案において、製造のプロセスルートは以下の通りである。

【0014】

【化2】



10



20

【0015】

本発明の実施案において、アセトンとSM1の投入量の投入比(V/W)は30:1~150:1であり、好ましくは35:1~140:1、40:1~130:1、45:1~120:1、50:1~110:1、50:1~100:1であり、最も好ましくは60:1~100:1である。

30

【0016】

本発明の実施案において、前記方法は、SGMD粗品の製造前に、直接にアセトンを加えて得られたSGMD-1を析出させ、そして再結晶させ、再結晶の溶媒はN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、アセトンまたはこのうちの2種溶媒の混合溶媒であることを特徴とし、好ましくはアセトン/DMF混合溶媒、アセトン/DMSO混合溶媒、またはメタノール/DMF及びエタノール/DMFの混合溶媒であり、最も好ましい混合溶媒は、アセトン/DMFの混合溶媒であり、混合溶媒の割合(V/V)は1:0.3~1:2.5であり、好ましい割合は1:0.4~1:2.4、1:0.5~1:2.3、1:0.6~1:2.2、1:0.7~1:2.1であり、最も好ましい割合は1:0.8~1:2.0である。

40

【0017】

本発明の実施案において、前記方法は、中間体-1(SGMD-1)とメルカプトプロピオン酸(SM2)の投入モル比は1:8~1:25であることを特徴とし、好ましくは1:9~1:24、1:10~1:22、1:11:1:21であり、最も好ましい投入モル比は1:12~1:20である。

【0018】

50

本発明の実施案において、前記方法は、中間体 - 1 (S G M D - 1) と水素化ナトリウムとの投入モル比は 1 : 1 0 ~ 1 : 5 0 であることを特徴とし、好ましくは 1 : 1 2 ~ 1 : 4 8、1 : 1 5 ~ 1 : 4 5、1 : 1 7 ~ 1 : 4 2、1 : 1 8 ~ 1 : 4 0 であり、最も好ましいモル投入比は 1 : 2 2 ~ 1 : 4 0 である。

【 0 0 1 9 】

本発明の実施案において、前記方法は、S G M D 再結晶に用いる試薬は、エタノール、水、メタノール及びイソプロピルアルコール、またはメタノール、エタノール及び水の混合物であることを特徴とし、好ましくはメタノール/水の混合溶媒またはエタノール/水の混合溶媒である。

【 0 0 2 0 】

本発明の実施案において、前記方法は、前記吸着剤は、活性炭、シリカゲル、マクロポラス樹脂、酸化アルミニウム (アルカリ性酸化アルミニウムまたは中性酸化アルミニウム)、モレキュラーシーブ、ゼオライト、または前記の 2 ~ 3 種の吸着剤の混合物からなる群より選ばれることを特徴する。好ましい吸着剤は酸化アルミニウム及び活性炭であり、酸化アルミニウム及び活性炭を単独でも混合して使用してもよい。

【 0 0 2 1 】

本発明の実施案において、前記方法は、S G M D 粗品と吸着剤の質量比は、1 : 0 . 1 ~ 1 : 2 . 5 であることを特徴とし、好ましくは 1 : 0 . 1 ~ 1 : 2 . 3、1 : 0 . 1 ~ 1 : 2 . 1、1 : 0 . 2 ~ 1 : 2 . 0、1 : 0 . 2 ~ 1 : 1 . 8 であり、最も好ましくは 1 : 0 . 2 ~ 1 : 1 . 5 である。

【 0 0 2 2 】

本発明は従来技術に対して、製造された S G M D - 1 を再結晶させることにより、従来技術における - シクロデキストリンとヨウ素、トリフェニルホスフィンとの反応による大量に生じた副生物である T P P O の後続反応に対する影響を除去するとともに、高沸点溶媒 D M F を大量蒸発して除去することを避けて、プロセスを簡略化させ、S G M D - 1 の品質を向上させ、そして吸着剤を用いて S G M D 粗品における不純物を吸着し、除去し、再結晶させて、新たな毒理、安全性の未知の不純物を導入せず、品質をより制御可能であり、かつ製造された原料薬は品質上に現在の市販品の品質よりも低くないように、簡単、経済的、制御可能な工程により薬用必要を満たすスガマデックス原料薬を製造する。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 2 3 】

【 図 1 】 中間体 - 1 : 6 - パーデオキシ - 6 - パーヨード - - シクロデキストリンの¹H-NMR。

【 図 2 】 中間体 - 1 : 6 - パーデオキシ - 6 - パーヨード - - シクロデキストリン高分解能マススペクトル。

【 図 3 】 スガマデックス : 6 - パーデオキシ - 6 - パー (2 - カルボキシエチル) チオ - シクロデキストリンナトリウム塩の¹H-NMR。

【 図 4 】 スガマデックス : 6 - パーデオキシ - 6 - パー (2 - カルボキシエチル) チオ - シクロデキストリンナトリウム塩の高分解能マススペクトル。

【 図 5 】 本発明による方法により製造されたスガマデックス完成品の関連物質の分析スペクトル。

【 図 6 】 市販品 Bridon 5ml (ロット番号 : R501G) 注射液の関連物質の分析スペクトル。

【 図 7 】 市販品 Bridon 2ml (ロット番号 : S217P) 注射液の関連物質の分析スペクトル。

【 図 8 】 市販品 Bridon 5ml (ロット番号 : S502P) 注射液の関連物質の分析スペクトル。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 2 4 】

本発明をさらに説明するために、以下に、具体的な実施例により説明するが、下記の実施例は本発明の保護範囲を限定するものではない。

【 0 0 2 5 】

実施例 1 : 中間体 - 1 (S G M D - 1) : 6 - パーデオキシ - 6 - パーヨード - - シ

10

20

30

40

50

クロデキストリンの合成

窒素ガス雰囲気下、1 L三口フラスコに、N, N - ジメチルホルムアミド (DMF) を 170 g 加え、攪拌しながらトリフェニルホスフィン を 36.16 g 加え、室温で攪拌して溶解させた。上記反応系にヨウ素の N, N - ジメチルホルムアミド溶液 (ヨウ素 36.63 g を N, N - ジメチルホルムアミド 45 g に溶解) を滴下し、20 ~ 30 であるように温度を制御し、約 30 分間保温反応し、 β -シクロデキストリンを 12 g 加えた。反応系は 70 まで昇温し始め、原料が完全に反応するまで (HPLC 監視) 保温反応させた (約 24 時間)。

【0026】

反応系を 20 に降温させ、20 ~ 30 であるように温度を制御し、上記反応系にナトリウムメトキシドのメタノール溶液 (ナトリウムメトキシド 8.74 g をメタノール 48 g に加えて懸濁液を形成) を滴下した。滴下完了後、20 ~ 30 であるように温度を制御し、約 2 時間保温攪拌した。上記反応液にアセトンを 995 g 加え、溶液中に固体が大量析出し、20 ~ 30 であるように温度を制御し、2 時間攪拌し、減圧吸引濾過し、濾過ケーキをアセトン 20 g ですすぎ、45 ~ 50 で 8 ~ 13 時間送風乾燥した。

10

【0027】

50 であるように温度を制御し、得られた固体を DMF 及びアセトンの混合溶液 (アセトン / DMF = 1 : 0.8, V / V) 170 g に溶解し、約 60 分間保温攪拌し、系を 20 ~ 30 に降温させ、引き続き攪拌し、結晶析出させ、ろ過し、アセトン 32 g ですすいだ。45 ~ 50 (真空 / 送風) で 8 ~ 13 時間乾燥した。類白色粉末 (14.09 g, 収率範囲 : 69.5%) を得た。

20

【0028】

実施例 2 : 中間体 - 1 (SGMD - 1) : 6 - パーデオキシ - 6 - パーヨード - β -シクロデキストリンの合成

窒素ガス雰囲気下、5 L三口フラスコに、N, N - ジメチルホルムアミド (DMF) を 227 g 加え、攪拌しながらトリフェニルホスフィン を 36.16 g 加え、室温で攪拌して溶解させた。上記反応系にヨウ素の N, N - ジメチルホルムアミド溶液 (ヨウ素 36.63 g を N, N - ジメチルホルムアミド 45 g に溶解) を滴下し、20 ~ 30 であるように温度を制御し、約 30 分間保温反応し、 β -シクロデキストリンを 12 g 加えた。反応系は 70 まで昇温し始め、原料が完全に反応するまで (HPLC 監視) 保温反応させた (約 24 時間)。

30

【0029】

反応系を 20 に降温させ、20 ~ 30 であるように温度を制御し、上記反応系にナトリウムメトキシドのメタノール溶液 (ナトリウムメトキシド 8.74 g をメタノール 48 g に加えて懸濁液を形成) を滴下した。滴下完了後、20 ~ 30 であるように温度を制御し、約 2 時間保温攪拌した。反応液にアセトンを 948 g 加え、溶液中に固体が形成され、20 ~ 30 であるように温度を制御し、2 時間攪拌し、減圧吸引濾過し、濾過ケーキをアセトン 20 g ですすぎ、45 ~ 50 で 8 ~ 13 時間送風乾燥した。

【0030】

50 であるように温度を制御し、得られた固体を DMF 及びアセトンの混合溶液 (アセトン / DMF = 1 : 1.5, V / V) 270 g に溶解し、約 60 分間保温攪拌し、20 ~ 30 に降温させ、ろ過し、アセトン 32 g ですすいだ。45 ~ 50 (真空 / 送風) で 8 ~ 13 時間乾燥した。類白色粉末 (18.72 g, 収率範囲 : 93.0%) を得た。¹H-NMR (400 Mz, DMSO-d₆) : 5.990 ~ 5.972 (m, 16H), 5.042 ~ 5.034 (d, J = 3.2 Hz, 8H), 3.841 ~ 3.818 (m, 8H), 3.619 (m, 16H), 3.448 ~ 3.423 (m, 8H), 3.340 ~ 3.292 (m, 8H) (図 1 参照) ; ESI-HRMS スペクトルは、SGMD - 1 分子イオンピーク m / z = 2176.6386 [M+H]⁺, その加算ピーク m / z = 2198.6249 [M+Na+H]⁺ を示し、対応する分子量は提供された構造式理論計算値 (2175.6354) に合致している。絶対誤差は 0.48 ppm であり、高分解能マススペクトルの誤差範囲内にある (

40

50

図2参照)。

【0031】

実施例3：中間体-1(SGMD-1)：6-パーデオキシ-6-パーヨード-シクロデキストリンの合成

窒素ガス雰囲気下、1L三口フラスコに、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)を159g加え、攪拌しながらトリフェニルホスフィン(36.16g)を加え、室温で攪拌して溶解させた。上記反応系にヨウ素のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(ヨウ素36.63gをN,N-ジメチルホルムアミド45gに溶解)を滴下し、20~30°Cであるように温度を制御し、約30分間保温反応し、6-シクロデキストリンを12g加えた。反応系は70°Cまで昇温し始め、原料が完全に反応するまで(HPLC監視)保温反応させた(約24時間)。

10

【0032】

反応系を20°Cに降温させ、20~30°Cであるように温度を制御し、上記反応系にナトリウムメトキシドのメタノール溶液(ナトリウムメトキシド8.74gをメタノール48gに加えて懸濁液を形成)を滴下した。滴下完了後、20~30°Cであるように温度を制御し、約2時間保温攪拌した。反応液にアセトンを398g加え、溶液中に固体が形成され、20~30°Cであるように温度を制御し、2時間攪拌し、減圧吸引濾過し、濾過ケーキをアセトン20gですすぎ、45~50°Cで8~13時間(真空/送風)乾燥した。

【0033】

50°Cであるように温度を制御し、得られた固体をDMF及びアセトンの混合溶液(アセトン/DMF=1.0:2.0, V/V)270gに溶解し、約60分間保温攪拌し、20~30°Cに降温させ、結晶析出させ、ろ過し、アセトン32gですすいだ。45~50°Cで8~13時間送風乾燥した。類白色粉末(17.51g, 収率範囲:87.0%)を得た。

20

【0034】

実施例4：中間体-1(SGMD-1)：6-パーデオキシ-6-パーヨード-シクロデキストリンの合成

窒素ガス雰囲気下、50L反応釜に、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)を13.2kg加え、攪拌しながらトリフェニルホスフィン(3.6kg)を加え、室温で攪拌して溶解させた。上記反応系にヨウ素のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(ヨウ素3.67kgをN,N-ジメチルホルムアミド4.5kgに溶解)を滴下し、20~30°Cであるように温度を制御し、約30分間保温反応し、6-シクロデキストリンを1.2kg加えた。反応系は70°Cまで昇温し始め、原料が完全に反応するまで(HPLC監視)保温反応させた(約24時間)。

30

【0035】

反応系を20°Cに降温させ、20~30°Cであるように温度を制御し、上記反応系にナトリウムメトキシドのメタノール溶液(ナトリウムメトキシド8.74gをメタノール4.8kgに加えて懸濁液を形成)を滴下した。滴下完了後、20~30°Cであるように温度を制御し、約2時間保温攪拌した。反応液にアセトンを49.9kg加え、溶液中に固体が形成され、20~30°Cであるように温度を制御し、2時間攪拌し、減圧吸引濾過し、濾過ケーキをアセトン2.0kgですすぎ、45~50°Cで8~13時間送風乾燥した。

40

【0036】

50°Cであるように温度を制御し、得られた固体をDMF及びアセトンの混合溶液(アセトン/DMF=1.0:0.8, V/V)2.6kgに溶解し、約60分間保温攪拌し、20~30°Cに降温させ、結晶析出させ、ろ過し、アセトン3.2kgですすいだ。45~50°Cで8~13時間(真空/送風)乾燥した。類白色粉末(1.77kg, 収率範囲:87.9%)を得た。

【0037】

50

実施例 5：スガマデックス粗品：6 - パーデオキシ - 6 - パー (2 - カルボキシエチル) チオ - シクロデキストリンナトリウム塩の粗品の合成

窒素ガス雰囲気下、1 L 三口フラスコに、N, N - ジメチルホルムアミド 200 g、メルカプトプロピオン酸 (SM 2) 5.76 g をこの順に加えた。反応系を 0 ~ 5 に降温させ、水素化ナトリウムを 7.38 g 加え、30 分間十分に攪拌し、20 ~ 40 分間をかけて上記反応系に SGMD - 1 の N, N - ジメチルホルムアミド溶液 (SGMD - 1 10 g を N, N - ジメチルホルムアミド 66.2 g に溶解) を滴下した。滴下完了後、反応系を 70 ~ 75 に昇温させ、原料が完全に反応するまで保温反応させた (約 12 時間) 。

【 0038 】

20 ~ 30 であるように温度を制御し、反応系に純化水を 96 g 加え、30 分間攪拌し、ろ過し、アセトン 20 g ですすぎ、 45 ± 2 であるように温度を制御し、12 ~ 15 時間送風乾燥し、粗品 (8.81 g, 収率 : 88.1%) を得た。

【 0039 】

実施例 6：スガマデックス粗品：6 - パーデオキシ - 6 - パー (2 - カルボキシエチル) チオ - シクロデキストリンナトリウム塩の粗品の合成

窒素ガス雰囲気下、1 L 三口フラスコに、N, N - ジメチルホルムアミド 200 g、メルカプトプロピオン酸 (SM 2) 9.64 g をこの順に加えた。反応系を 0 ~ 5 に降温させ、水素化ナトリウムを 7.38 g 加え、30 分間十分に攪拌し、20 ~ 40 分間をかけて上記反応系に SGMD - 1 の N, N - ジメチルホルムアミド溶液 (SGMD - 1 10 g を N, N - ジメチルホルムアミド 66.2 g に溶解) を滴下した。滴下完了後、反応系を 70 ~ 75 に昇温させ、原料が完全に反応するまで保温反応させた (約 12 時間) 。

【 0040 】

20 ~ 30 であるように温度を制御し、反応系に純化水を 96 g 加え、30 分間攪拌し、ろ過し、アセトン 20 g ですすぎ、 45 ± 2 であるように温度を制御し、12 ~ 15 時間送風乾燥し、粗品 (8.91 g, 収率 : 84.1%) を得た。

【 0041 】

実施例 7：スガマデックス粗品：6 - パーデオキシ - 6 - パー (2 - カルボキシエチル) チオ - シクロデキストリンナトリウム塩の粗品の合成

窒素ガス雰囲気下、1 L 三口フラスコに、N, N - ジメチルホルムアミド 200 g、メルカプトプロピオン酸 (SM 2) 8.64 g をこの順に加えた。反応系を 0 ~ 5 に降温させ、水素化ナトリウムを 6.42 g 加え、30 分間十分に攪拌し、20 ~ 40 分間をかけて上記の反応系に SGMD - 1 の N, N - ジメチルホルムアミド溶液 (SGMD - 1 10 g を N, N - ジメチルホルムアミド 66.2 g に溶解) を滴下した。滴下完了後、反応系を 70 ~ 75 に昇温させ、原料が完全に反応するまで保温反応させた (約 12 時間) 。

【 0042 】

20 ~ 30 であるように温度を制御し、反応系に純化水を 96 g 加え、30 分間攪拌し、ろ過し、アセトン 20 g ですすぎ、 45 ± 2 であるように温度を制御し、12 ~ 15 時間送風乾燥し、粗品 (9.02 g, 収率 : 90.2%) を得た。

【 0043 】

実施例 8：スガマデックス粗品：6 - パーデオキシ - 6 - パー (2 - カルボキシエチル) チオ - シクロデキストリンナトリウム塩の粗品の合成

窒素ガス雰囲気下、1 L 三口フラスコに、N, N - ジメチルホルムアミド 200 g、メルカプトプロピオン酸 (SM 2) 8.64 g をこの順に加えた。反応系を 0 ~ 5 に降温させ、水素化ナトリウムを 4.41 g 加え、30 分間十分に攪拌し、20 ~ 40 分間をかけて上記反応系に SGMD - 1 の N, N - ジメチルホルムアミド溶液 (SGMD - 1 10 g を N, N - ジメチルホルムアミド 66.2 g に溶解) を滴下した。滴下完了後、反応系を 70 ~ 75 に昇温させ、原料が完全に反応するまで保温反応させた (約 1

10

20

30

40

50

2時間)。

【0044】

20～30 であるように温度を制御し、反応系に純化水を96g加え、30分間攪拌し、ろ過し、アセトン 20gですすぎ、 45 ± 2 であるように温度を制御し、12～15時間送風乾燥し、粗品(9.34g, 収率:93.4%)を得た。

【0046】

20～30 であるように温度を制御し、反応系に純化水を3.84kg加え、30分間攪拌し、ろ過し、アセトン 7.84kgですすぎ、 45 ± 2 であるように温度を制御し、12～15時間送風乾燥し、粗品(1.1kg, 収率:91.7%)を得た。

【0047】

実施例10:スガマデックス粗品:6-パーデオキシ-6-パー(2-カルボキシエチル)チオ-β-シクロデキストリンナトリウム塩の粗品の合成

窒素ガス雰囲気下、1L三口フラスコに、N,N-ジメチルホルムアミド 200g、メルカプトプロピオン酸(SM2) 5.76gをこの順に加えた。反応系を0～5に降温させ、水素化ナトリウムを4.06g加え、30分間十分に攪拌し、20～40分間をかけて上記反応系にSGMD-1のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(SGMD-1 10gをN,N-ジメチルホルムアミド 66.2gに溶解)を滴下した。滴下完了後、反応系を70～75に昇温させ、原料が完全に反応するまで保温反応させた(約12時間)。

【0048】

20～30 であるように温度を制御し、反応系に純化水を96g加え、30分間攪拌し、ろ過し、アセトン 20gですすぎ、 45 ± 2 であるように温度を制御し、12～15時間送風乾燥し、粗品(8.91g, 収率:89.1%)を得た。

【0049】

実施例11:スガマデックス:6-パーデオキシ-6-パー(2-カルボキシエチル)チオ-β-シクロデキストリンナトリウム塩の精製

上記製造されたスガマデックス粗品 50gを純化水 150g及びメタノール 100gの混合溶液に加え、50 条件下、活性炭を75g投入して30分間攪拌し、ろ過し、純化水 50gで濾過ケーキを洗浄し、窒素ガス雰囲気下、50～55 であるように濾液の温度を制御し、メタノールを200g滴下し、滴下完了後、徐々に降温させ、25～30 (結晶析出温度)であるように温度を制御し、0.5時間(結晶析出時間)攪拌して結晶析出させ、ろ過し、濾過ケーキをメタノール 100gで1回すすぎ、得られた固体を60～65 で、24時間送風乾燥し、白色粉末状固体(30.5g, 収率:61.0%)を得た。¹H-NMR(400 Mz, D₂O) : 5.123～5.133 (d, J = 4 Hz, 8H), 3.982～4.006 (m, 8H), 3.864～3.911 (m, 8H), 3.555～3.615 (m, 16H), 3.052～3.087 (m, 8H), 2.921～2.956 (m, 8H), 2.778～2.815 (m, 16H), 2.408～2.451 (m, 16H) (図3参照)。ESI-HRMSスペクトルは、分子イオンピークが1999.41432 [M-H]⁻であることを示し、スガマデックス分子イオンピークの理論計算値は1999.40159[M-H]⁻であり、絶対誤差は6.36ppmであり、高分解能マススペクトルの誤差範囲に合致し、実測値と理論値とが合致している(図4参照)。該実施例に従って製造されたスガマデックスの不純物検出結果は、付表1中のSG11行目に対応するデータを参照し、その主成分の正規化含有量は98.842%であり、検出された不純物個数は市販製剤の最大許容制御限度より低く、検出された各不純物の含有量はいずれも市販製剤中の対応不純物の制御限度よりも低い。データは付表1に示す。

【0050】

実施例12:スガマデックス:6-パーデオキシ-6-パー(2-カルボキシエチル)チオ-β-シクロデキストリンナトリウム塩の精製

スガマデックス粗品 50gを純化水 150g及びエタノール 150gの混合溶液に加え、50 条件下、活性炭 10g及びアルカリ性酸化アルミニウム 50gを投入して30分間攪拌し、ろ過し、純化水 50gで濾過ケーキを洗浄し、窒素ガス雰囲気下

10

20

30

40

50

、50～55 であるように濾液の温度を制御し、エタノールを200g滴下し、滴下完了後、徐々に降温させ、25～30（結晶析出温度）であるように温度を制御し、0.5時間（結晶析出時間）攪拌して結晶析出させ、ろ過し、濾過ケーキをエタノール150gで1回すすぎ、得られた固体を60～65 で、24時間送風乾燥し、白色粉末状固体（27.8g，収率範囲：55.6%）を得た。該実施例に従って製造されたスガマデックスの不純物検出結果は、付表1中のSG12行目に対応するデータを参照し、その主成分の正規化含有量は98.488%であり、検出された不純物個数は市販製剤より低く、検出された各不純物の含有量はいずれも市販製剤中の対応不純物の制御限度よりも低い。

【0051】

実施例13：スガマデックス：6-パーデオキシ-6-パー（2-カルボキシエチル）チオ-β-シクロデキストリンナトリウム塩の精製

スガマデックス粗品 50gを純化水 150g及びエタノール 150gの混合溶液に加え、50 条件下、アルカリ性酸化アルミニウム 75gを投入して30分間攪拌し、ろ過し、エタノール 50gで濾過ケーキを洗浄し、窒素ガス雰囲気下、50～55 であるように濾液の温度を制御し、エタノールを400g滴下し、滴下完了後、徐々に降温させ、25～30（結晶析出温度）であるように温度を制御し、0.5時間（結晶析出時間）攪拌して結晶析出させ、ろ過し、濾過ケーキをエタノール 150gで1回すすぎ、得られた固体を60～65 で、24時間送風乾燥し、白色粉末状固体（23.6g，収率範囲：47.2%）を得た。該実施例に従って製造されたスガマデックスの不純物検出結果は、付表1中のSG13行目に対応するデータを参照し、その主成分の正規化含有量は98.734%であり、検出された不純物個数は市販製剤より低く、検出された各不純物の含有量はいずれも市販製剤中の対応不純物の制御限度よりも低い。

【0052】

実施例14：スガマデックス：6-パーデオキシ-6-パー（2-カルボキシエチル）チオ-β-シクロデキストリンナトリウム塩の精製

スガマデックス粗品 50gを純化水 150g及びメタノール 100gの混合溶液に加え、50 条件下、アルカリ性酸化アルミニウム 60gを投入して30分間攪拌し、ろ過し、純化水 50gで濾過ケーキを洗浄し、窒素ガス雰囲気下、50～55 であるように濾液の温度を制御し、メタノールを200g滴下し、滴下完了後、徐々に降温させ、25～30（結晶析出温度）であるように温度を制御し、0.5時間（結晶析出時間）攪拌して結晶析出させ、ろ過し、濾過ケーキをメタノール 100gで1回すすぎ、得られた固体を60～65 で、24時間送風乾燥し、白色粉末状固体（35.1g，収率範囲：70.2%）を得た。該実施例に従って製造されたスガマデックスの不純物検出結果は、付表1中のSG14行目に対応するデータを参照し、その主成分の正規化含有量は98.790%であり、検出された不純物個数は市販製剤より低く、検出された各不純物の含有量はいずれも市販製剤中の対応不純物の制御限度よりも低い。

【0053】

実施例15：スガマデックス：6-パーデオキシ-6-パー（2-カルボキシエチル）チオ-β-シクロデキストリンナトリウム塩の精製

スガマデックス粗品 50gを純化水150g 及びメタノール 100gの混合溶液に加え、50 条件下、活性炭 40gを投入して30分間攪拌し、ろ過し、純化水 50gで濾過ケーキを洗浄し、窒素ガス雰囲気下、50～55 であるように濾液の温度を制御し、メタノールを200g滴下し、滴下完了後、徐々に降温させ、25～30（結晶析出温度）であるように温度を制御し、0.5時間（結晶析出時間）攪拌して結晶析出させ、ろ過し、濾過ケーキをメタノール 100gで1回すすぎ、得られた固体を60～65 で、24時間送風乾燥し、白色粉末状固体（31.6g，収率範囲：63.2%）を得た。該実施例に従って製造されたスガマデックスの不純物検出結果は、付表1中のSG15行目に対応するデータを参照し、その主成分の正規化含有量は98.884%であり、検出された不純物個数は市販製剤より低く、検出された各不純物の含有量はいずれも

10

20

30

40

50

市販製剤中の対応不純物の制御限度よりも低い。

【 0 0 5 4 】

実施例 1 6 : スガマデックス : 6 - パーデオキシ - 6 - パー (2 - カルボキシエチル)
チオ - シクロデキストリンナトリウム塩の精製

スガマデックス粗品 5 0 g を純化水 1 5 0 g 及びメタノール 1 0 0 g の混合溶液に
加え、5 0 条件下、活性炭 1 0 g 及び中性酸化アルミニウム 6 5 g を投入して 3 0
分間攪拌し、ろ過し、純化水 5 0 g で濾過ケーキを洗浄し、窒素ガス雰囲気下、5 0 ~
5 5 であるように濾液の温度を制御し、メタノールを 2 0 0 g 滴下し、滴下完了後、徐
々に降温させ、2 5 ~ 3 0 (結晶析出温度) であるように温度を制御し、0 . 5 時間 (結
晶析出時間) 攪拌して結晶析出させ、ろ過し、濾過ケーキをメタノール 1 0 0 g で 1
回すすぎ、得られた固体を 6 0 ~ 6 5 で、2 4 時間送風乾燥し、白色粉末状固体 (3 4
. 5 g , 収率範囲 : 6 9 . 0 %) を得た。該実施例に従って製造されたスガマデックスの
不純物検出結果は、付表 1 中の S G 1 6 行目に対応するデータを参照し、その主成分の正
規化含有量は 9 8 . 8 3 3 % であり、検出された不純物個数は市販製剤より低く、検出さ
れた各不純物の含有量はいずれも市販製剤中の対応不純物の制御限度よりも低い。

10

【 0 0 5 5 】

実施例 1 7 : スガマデックス : 6 - パーデオキシ - 6 - パー (2 - カルボキシエチル)
チオ - シクロデキストリンナトリウム塩の精製

スガマデックス粗品 5 0 g を純化水 1 5 0 g 及びメタノール 1 0 0 g の混合溶液
に加え、5 0 条件下、1 0 g 活性炭を投入して 3 0 分間攪拌し、ろ過し、純化水 5 0
g で濾過ケーキを洗浄し、窒素ガス雰囲気下、5 0 ~ 5 5 であるように濾液の温度を制
御し、メタノールを 2 0 0 g 滴下し、滴下完了後、徐々に降温させ、2 5 ~ 3 0 (結
晶析出温度) であるように温度を制御し、0 . 5 時間 (結晶析出時間) 攪拌して結晶析出
させ、ろ過し、濾過ケーキをメタノール 1 0 0 g で 1 回すすぎ、得られた固体を 6 0 ~ 6
5 で、2 4 時間送風乾燥し、白色粉末状固体 (3 6 . 2 g , 収率範囲 : 7 2 . 4 %) を
得た。該実施例に従って製造されたスガマデックスの不純物検出結果は、付表 1 中の S G
1 7 行目に対応するデータを参照し、その主成分の正規化含有量は 9 8 . 8 7 8 % であり
、検出された不純物個数は市販製剤より低く、検出された各不純物の含有量はいずれも
市販製剤中の対応不純物の制御限度よりも低い。

20

【 0 0 5 6 】

実施例 1 8 : スガマデックス : 6 - パーデオキシ - 6 - パー (2 - カルボキシエチル)
チオ - シクロデキストリンナトリウム塩の精製

スガマデックス粗品 5 0 g を純化水 1 5 0 g 及びメタノール 1 0 0 g の混合溶液
に加え、5 0 条件下、活性炭 2 0 g 及び中性酸化アルミニウム 4 0 g を投入して 3
0 分間攪拌し、ろ過し、純化水 5 0 g で濾過ケーキを洗浄し、窒素ガス雰囲気下、5 0
~ 5 5 であるように濾液の温度を制御し、メタノールを 2 0 0 g 滴下し、滴下完了後、
徐々に降温させ、2 5 ~ 3 0 (結晶析出温度) であるように温度を制御し、0 . 5 時間
(結晶析出時間) 攪拌して結晶析出させ、ろ過し、濾過ケーキをメタノール 1 0 0 g で
1 回すすぎ、得られた固体を 6 0 ~ 6 5 で、2 4 時間送風乾燥し、白色粉末状固体 (3
3 . 4 g , 収率範囲 : 6 6 . 8 %) を得た。該実施例に従って製造されたスガマデックス
の不純物検出結果は、付表 1 中の S G 1 8 行目に対応するデータを参照し、その主成分の
正規化含有量は 9 8 . 7 8 3 % であり、検出された不純物個数は市販製剤より低く、検出
された各不純物の含有量はいずれも市販製剤中の対応不純物の制御限度よりも低い。

30

40

【 0 0 5 7 】

実施例 1 9 : スガマデックス : 6 - パーデオキシ - 6 - パー (2 - カルボキシエチル)
チオ - シクロデキストリンナトリウム塩の精製

スガマデックス粗品 5 0 g を純化水 1 5 0 g 及びエタノール 1 5 0 g の混合溶液
に加え、5 0 条件下、中性酸化アルミニウムを 2 5 g 投入して 3 0 分間攪拌し、ろ過し
、純化水 5 0 g で濾過ケーキを洗浄し、窒素ガス雰囲気下、5 0 ~ 5 5 であるように
濾液の温度を制御し、エタノールを 2 0 0 g 滴下し、滴下完了後、徐々に降温させ、2 5

50

～ 30 (結晶析出温度) であるように温度を制御し、0.5時間(結晶析出時間) 攪拌して結晶析出させ、ろ過し、濾過ケーキをエタノール 150g で1回すすぎ、得られた固体を60～65 で、24時間送風乾燥し、白色粉末状固体(43.3g, 収率範囲: 86.6%) を得た。該実施例に従って製造されたスガマデックスの不純物検出結果は、付表1中のSG19行目に対応するデータを参照し、その主成分の正規化含有量は99.269%であり、検出された不純物個数は市販製剤より低く、検出された各不純物の含有量はいずれも市販製剤中の対応不純物の制御限度よりも低い。

【0058】

実施例20: スガマデックス: 6-パーデオキシ-6-パー(2-カルボキシエチル)チオ-シクロデキストリンナトリウム塩の精製

スガマデックス粗品 1.5kg を純化水 4.5kg 及びメタノール 3kg の混合溶液に加え、50 条件下、活性炭 300g 及び中性酸化アルミニウム 750g を投入して30分間攪拌し、ろ過し、純化水 1.5kg で濾過ケーキを洗浄し、窒素ガス雰囲気下、50～55 であるように濾液の温度を制御し、メタノールを6kg 滴下し、滴下完了後、徐々に降温させ、25～30 (結晶析出温度) であるように温度を制御し、0.5時間(結晶析出時間) 攪拌して結晶析出させ、ろ過し、濾過ケーキをメタノール 3kg で1回すすぎ、得られた固体を60～65 で、24時間送風乾燥し、白色粉末状固体(0.95kg, 収率範囲: 63.3%) を得た。不純物検出スペクトルは図5に示す(その検出は、「スガマデックス及び市販製剤(Bridion) 不純物分析」部分参照)。

該実施例に従って製造されたスガマデックスの不純物検出結果は、付表1中のSG20行目に対応するデータを参照し、その主成分の正規化含有量は98.796%であり、検出された不純物個数は市販製剤より低く、検出された各不純物の含有量はいずれも市販製剤中の対応不純物の制御限度よりも低い。

【0059】

実施例21: スガマデックス: 6-パーデオキシ-6-パー(2-カルボキシエチル)チオ-シクロデキストリンナトリウム塩の精製

スガマデックス粗品 1.5kg を純化水 4.5kg 及びエタノール 4.5kg の混合溶液に加え、50 条件下、活性炭 150g 及び中性酸化アルミニウム 2.25kg を投入して30分間攪拌し、ろ過し、純化水 1.5kg で濾過ケーキを洗浄し、窒素ガス雰囲気下、50～55 であるように濾液の温度を制御し、エタノールを9kg 滴下し、滴下完了後、徐々に降温させ、25～30 (結晶析出温度) であるように温度を制御し、0.5時間(結晶析出時間) 攪拌して結晶析出させ、ろ過し、濾過ケーキをエタノール 3kg で1回すすぎ、得られた固体を60～65 で、24時間送風乾燥し、白色粉末状固体(1.08kg, 収率範囲: 72.0%) を得た。該実施例に従って製造されたスガマデックスの不純物検出結果は、付表1中のSG21行目に対応するデータを参照し、その主成分の正規化含有量は98.916%であり、検出された不純物個数は市販製剤より低く、検出された各不純物の含有量はいずれも市販製剤中の対応不純物の制御限度よりも低い。

【0060】

スガマデックス及び市販製剤(Bridion) 不純物分析

スガマデックスの製造過程に生じた不純物は、スガマデックスと類似の化学構造及び類似の極性を有し、これら不純物の紫外吸収状況は、目標活性成分とほぼ同一または類似であるため、工程最適化早期に、不純物参照品が得られない場合、2015年版中国薬典を参照し、面積正規化法により市販製剤及び実施例11～21で製造されたスガマデックス完成品における不純物の含有量を算出する。

【0061】

サンプル調製:

試料溶液の製造:

(1) スガマデックス試料溶液の製造: 上記実施例11～21で製造されたスガマデックス原料薬を適量取り、精秤し、10ml 容量瓶に置き、純化水を適量加えて定量希釈して

10

20

30

40

50

1 ml 毎にスガマデックスを約 2.0 mg 含有する溶液に調製し、均一に揺動し、スガマデックス試料溶液とする（それぞれ SG11、SG12、SG13、SG14、SG15、SG16、SG17、SG18、SG19、SG20 及び SG21 と略する）。

(2) 市販製剤 (Bridion) 試薬溶液の製造：市販製剤 (Bridion, 日本 MSD 株式会社から購入され、ロット番号はそれぞれ S217P、S502P 及び R501G であり、濃度：100 mg/ml) を約 1.0 ml 精秤し、50 ml 容量瓶に置き、純化水を加えて定量希釈して 1 ml 毎に約 2.0 mg 含有する溶液に調製し、市販製剤試料溶液とする。

サンプル分析

Agilent1260 高速液体クロマトグラフィー (アジレント・テクノロジーから購入され、紫外検出器、カラム付きオープン及びオートサンブラ) を用い、逆相スペクトル系によりグラジエント溶出 (高速液体クロマトグラフィー (中国薬典 2015 年版四部 通則 0512) にしたがう) 試験を行い、オクタデシルシラン結合シリカゲルを充填剤とし、25 mM リン酸二水素ナトリウム溶液 (リン酸で pH を 3.0 に調節する) - アセトニトリル (83:20, V/V) を移動相 A とし、アセトニトリルを移動相 B とし、下記表の通りグラジエント溶出を行う。検出波長は 200 nm であり、流速は 0.5 ml/min であり、カラム温度は 40 °C である。グラジエント溶出表は以下に示す。

【0062】

【表 1】

T(min)	0	5	15	22	27	32	37	42	42.01	52
B(%)	0	0	2	8	25	50	70	70	0	0
A(%)	100	100	98	92	75	50	30	30	100	100

【0063】

相対保留時間で不純物及び主成分を位置決めする。本発明で製造したスガマデックス試料溶液及び市販製剤 (Bridion) 試料溶液の液体クロマトグラムにおいて、相対保留時間が 0.88 及び 1.00 のピークはそれぞれ Org48302 及びスガマデックスの主成分ピークであり、48302 もそのうちの主成分である。上記の分析結果は下記の表に示す。3 ロットの市販製剤のうちの 2 主成分正規化含有量は約 97.0% であり、かつ検出された不純物の個数は本発明で製造したスガマデックス完成品で検出された不純物の個数よりも多く、3 ロットの市販製剤の関連物質検出スペクトルはそれぞれ図 6 ~ 図 8 に示す。

なお、本発明に言及された文献の全ては本願において参照として援用され、各文献が単独に参考として援用されるようなことである。また理解であるように、以上に本発明の具体的な実施例及び運用した技術原理を記載し、本発明の内容を閲読してから、当業者は本発明の要旨を逸脱しない範囲で本発明に対して様々な改善や補正を行うことができ、これら同等形式は同様に本発明の範囲内に入っている。

【0064】

10

20

30

【表 2】

表 1 異なる製造工程で製造されたスガマデックスにおける不純物スペクトル比較分析

サンプル名	不純物及び主成分の正規化含有量 (%)																
	0.17	0.21	0.66	0.76	0.84	0.88	0.94	0.98	1.00	1.03	1.05	1.11	1.19	1.72	1.53	1.65	1.75
S217P	--	0.304	0.085	0.326	0.362	3.544	0.468	0.048	93.424	0.046	0.301	0.066	0.221	0.069	--	0.208	0.070
R501G	0.108	0.315	0.010	0.478	0.546	3.184	0.264	0.022	93.777	0.195	0.030	0.153	0.059	0.058	--	0.047	0.060
S502P	0.168	0.311	0.077	0.260	0.293	2.706	0.351	0.046	94.341	0.215	0.039	0.198	--	0.181	0.551	0.105	0.114
SG 11	--	--	--	0.367	0.238	4.365	--	0.012	94.477	0.028	--	0.078	0.047	--	--	--	--
SG 12	--	--	0.024	0.377	0.506	3.608	--	0.047	94.840	0.022	0.029	--	0.063	0.046	0.068	0.065	--
SG 13	--	--	0.014	0.369	0.239	4.389	--	0.035	94.345	0.018	0.010	--	0.080	--	0.048	0.024	0.064
SG 14	--	--	--	0.367	0.237	4.389	--	0.032	94.401	0.012	0.013	0.080	0.046	0.047	--	--	--
SG 15	--	--	0.012	0.369	0.240	4.321	--	0.026	94.563	0.022	0.015	0.082	0.049	0.054	--	--	--
SG 16	--	--	--	0.367	0.245	4.323	--	0.025	94.510	0.018	0.033	0.084	0.053	0.049	--	--	--
SG 17	--	--	--	0.366	0.243	4.312	--	0.020	94.566	0.024	0.014	0.080	0.053	0.047	--	--	--
SG 18	--	--	--	0.368	0.239	4.394	--	0.027	94.389	0.019	0.013	0.079	0.047	0.055	--	--	--
SG 19	--	--	0.014	0.356	0.234	4.395	--	0.031	94.874	0.036	0.012	0.087	0.070	0.054	--	--	--
SG 20	--	0.012	0.013	0.377	0.232	4.759	--	--	94.037	0.015	0.019	0.077	0.032	0.073	--	--	--
SG 21	--	--	--	0.353	0.210	4.473	--	--	94.443	0.017	0.020	0.068	0.021	0.086	0.055	--	--

注記：未知不純物であって正規化含有量が0.05%よりも低い不純物は無視する。

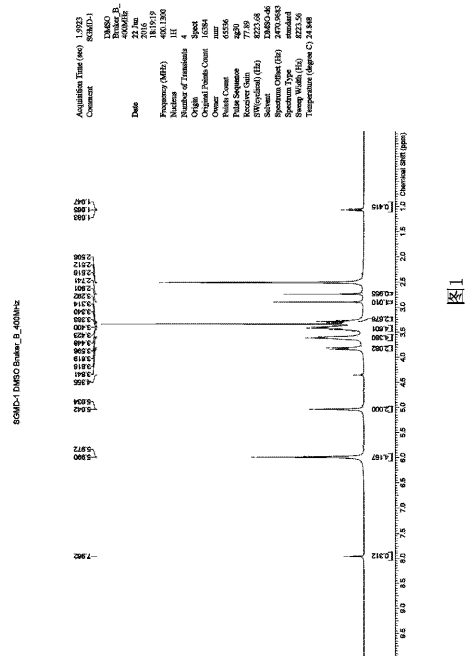
10

20

30

40

【 1 】



【 2 】

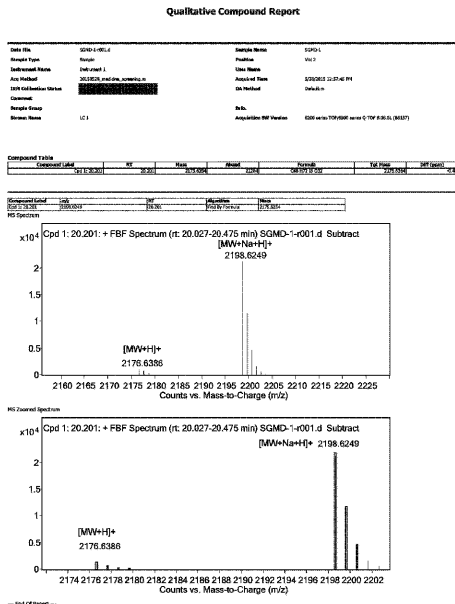
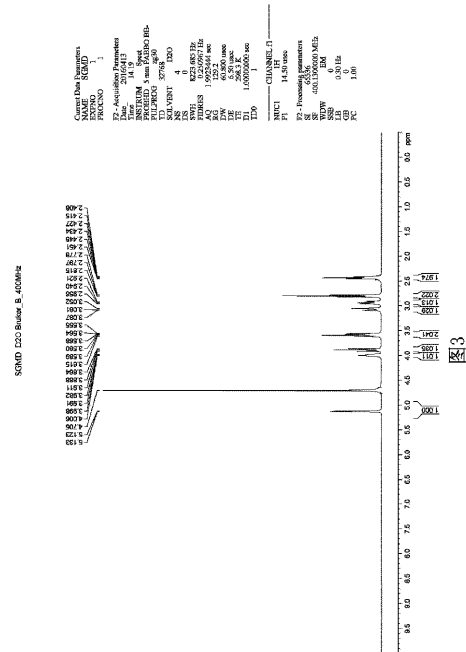


图2

【 3 】



【 4 - 1 】

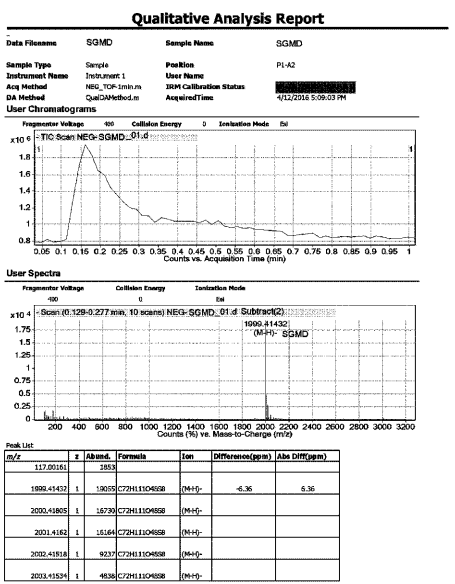


图4

【 図 4 - 2 】

Qualitative Analysis Report

RetTime	Type	Width	Area	Height	Area %
2004.41471	1	2188	C7H1110488R	(M-H)	
2021.36945	1	2991			
2022.36794	1	2841			
2023.36615	1	2504			

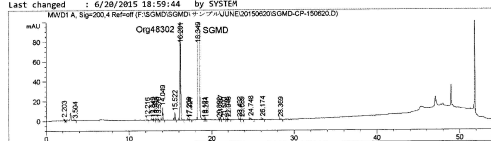
--- End Of Report ---

図4 (续)

【 図 5 】

Data File F:\SQND\SGND\サンプル\JUNE\20150620\SGND-CP-150620.D
 Sample Name:

Acq. Operator : SYSTEM Seq. Line : 3
 Acq. Instrument : 1268-002 Location : Vial 52
 Injection Date : 6/20/2015 18:04:12 Inj : 1
 Inj Volume : 15.000 µl
 Acq. Method : F:\SQND\SGND\サンプル\JUNE\20150620\FF-FX.M
 Last changed : 6/20/2015 16:01:08 by SYSTEM
 Analysis Method : F:\SQND\SGND\サンプル\JUNE\20150620\FF-FX.M
 Last changed : 6/20/2015 18:59:44 by SYSTEM



Area Percent Report

Sorted By : Signal
 Multiplier : 1.0000
 Dilution : 1.0000
 Do not use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

Signal 1: MWD1 A, Sig=200,4 Ref=off

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [a.u.]	Height [a.u.]	Area %
1	2.203	BV	0.0574	4.44557	1.25289	0.0236
2	3.504	BB	0.0825	2.27795	3.87735e-1	0.0121
3	12.215	VB	0.0996	2.42084	3.78307e-1	0.0029
4	12.849	BV	0.0849	5.34483	9.90948e-1	0.0284
5	13.012	VB	0.0864	7.75260	1.36191	0.0412
6	13.388	BV	0.0950	7.85368	1.27320	0.0417
7	13.578	VB	0.0836	4.14515	7.85528e-1	0.0220
8	14.049	BB	0.0858	70.87528	12.95272	0.3765
9	15.522	BB	0.0892	43.59873	7.56791	0.2316
10	15.201	BV	0.0866	895.89325	161.80049	4.7592
11	17.209	VV	0.0836	4.71547	8.38175e-1	0.0250
12	17.324	VB	0.0922	1.96289	2.71854e-1	0.0104
13	18.349	BV	0.1267	1.7701804	2227.27832	94.0968
14	19.121	VV	0.1085	2.81373	3.57779e-1	0.0151
15	19.284	VB	0.0995	2.24670	3.56701e-1	0.0119
16	20.892	BV	0.0770	2.38857	4.56620e-1	0.0127
17	21.037	VV	0.0928	14.45535	2.45065	0.0768
18	21.590	BB	0.0985	1.96534	4.64415e-1	0.0158
19	21.856	BV	0.1112	5.34324	7.49215e-1	0.0284
20	22.046	VB	0.1152	6.04571	7.56979e-1	0.0321

【 図 5 (continued) 】

Data File F:\SQND\SGND\サンプル\JUNE\20150620\SGND-CP-150620.D
 Sample Name:

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [a.u.]	Height [a.u.]	Area %
21	23.402	BB	0.0828	4.93259	9.16489e-1	0.0262
22	23.689	BB	0.0891	4.59034	7.98360e-1	0.0244
23	24.748	VB	0.1178	13.76730	1.64307	0.0731
24	26.174	BV	0.0934	7.46356	1.18703	0.0396
25	28.369	BB	0.1201	4.20189	5.10120e-1	0.0223

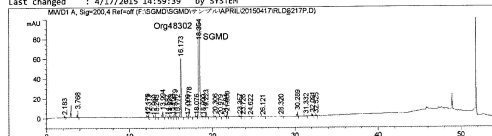
Totals : 1.88243e4 2427.87679

*** End of Report ***

【 図 6 】

Data File F:\SQND\SGND\サンプル\APRIL\20150417\RLD-5217P.D
 Sample Name:

Acq. Operator : SYSTEM Seq. Line : 3
 Acq. Instrument : 1268-002 Location : Vial 33
 Injection Date : 4/17/2015 11:18:09 Inj : 1
 Inj Volume : 5.000 µl
 Acq. Method : F:\SQND\SGND\サンプル\APRIL\20150417\FF-FX.M
 Last changed : 4/17/2015 09:20:49 by SYSTEM
 Analysis Method : F:\SQND\SGND\サンプル\APRIL\20150417\FF-FX.M
 Last changed : 4/17/2015 14:59:39 by SYSTEM



Area Percent Report

Sorted By : Signal
 Multiplier : 1.0000
 Dilution : 1.0000
 Do not use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

Signal 1: MWD1 A, Sig=200,4 Ref=off

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [a.u.]	Height [a.u.]	Area %
1	2.183	BB	0.0526	3.01733	9.12255e-1	0.0324
2	3.768	VB	0.0646	28.22783	6.78080	0.3035
3	12.179	BV	0.0982	7.94321	1.21633	0.0854
4	12.313	VB	0.0930	1.97615	3.15987e-1	0.0212
5	12.960	BB	0.1072	2.47990	3.64164e-1	0.0266
6	13.245	BV	0.1227	1.68854	1.95560e-1	0.0182
7	13.994	BB	0.0878	30.30825	5.37296	0.3259
8	14.587	BV	0.0943	3.16750	5.10845e-1	0.0341
9	14.879	VB	0.0816	1.81964	3.3736e-1	0.0196
10	15.160	BB	0.0843	3.15482	5.79950e-1	0.0384
11	15.479	BB	0.0908	33.64925	5.70450	0.3618
12	15.772	BV	0.0813	2.47334	4.86950e-1	0.0266
13	16.173	VB	0.0870	329.63629	59.18881	3.5444
14	17.000	BV	0.0759	2.57945	5.02758e-1	0.0277
15	17.178	VB	0.0814	43.49159	8.25756	0.4676
16	18.076	BV	0.0930	4.48286	7.16752e-1	0.0482
17	18.354	BV	0.0988	888.51855	1355.14392	92.4238
18	18.900	VV	0.1520	4.23852	3.58430e-1	0.0456
19	19.223	VB	0.0838	27.99300	5.11918	0.3018
20	20.306	BB	0.0938	6.12545	9.04927e-1	0.0659

【 6 (continued) 】

Data File F:\SQND\SQND\サンプル\APRIL\20150417\RLD.D

Sample Name:

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
21	20.979	BV	0.0891	1.69992	2.85946e-1	0.0173
22	21.584	VV	0.0914	3.46908	5.83127e-1	0.0373
23	21.808	VB	0.0889	28.52491	3.58861	0.2207
24	23.357	BB	0.0932	6.41659	1.08189	0.0690
25	23.726	BB	0.1545	3.78799	3.19376e-1	0.0407
26	24.622	BB	0.1353	1.68931	1.94622e-1	0.0182
27	26.123	BB	0.1536	2.01578	1.84251e-1	0.0217
28	28.328	BB	0.1848	1.83208	2.54504e-1	0.0197
29	30.289	BB	0.0666	19.36226	4.46841	0.2082
30	31.332	BB	0.0859	2.42329	5.44697e-1	0.0261
31	32.091	BB	0.0864	6.58845	1.79284	0.0790
32	32.525	BB	0.0590	3.46547	8.98345e-1	0.0373

Totals : 9308.11252 1467.26121

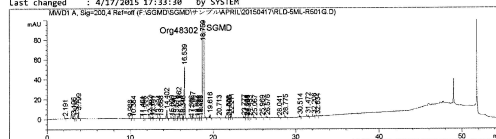
*** End of Report ***

【 7 】

Data File F:\SQND\SQND\サンプル\APRIL\20150417\RLD-SML-R501G.D

Sample Name:

Acq. Operator : SYSTEM Seq. Line : 2
 Acq. Instrument : 1268-002 Location : Vial 35
 Injection date : 4/17/2015 13:17:18 Inj : 1
 Inj Volume : 5.000 µl
 Acq. Method : F:\SQND\SQND\サンプル\APRIL\20150417\FF-F.M
 Last changed : 4/17/2015 09:28:49 by SYSTEM
 Analysis Method : F:\SQND\SQND\サンプル\APRIL\20150417\FF-FX1.M
 Last changed : 4/17/2015 17:33:30 by SYSTEM



Area Percent Report

Sorted By : Signal
 Multiplier : 1.0000
 Dilution : 1.0000
 Do not use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

Signal 1: MMD1 A, Sig=200,4 Ref=off

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	2.191	BBA	0.0518	2.09477	6.45840e-1	0.0227
2	3.196	BB	0.0561	9.95216	2.75900	0.1079
3	3.582	BB	0.0800	9.33846e-1	1.75597e-1	0.0181
4	3.799	BB	0.0653	29.00229	6.86783	0.3145
5	3.988	BB	0.0761	9.06019e-1	1.64878e-1	9.826e-3
6	10.384	BV	0.1036	1.06591	1.45528e-1	0.0116
7	11.462	BB	0.1175	1.47190	1.62093e-1	0.0168
8	11.666	BB	0.0845	9.40859e-1	1.70851e-1	0.0182
9	12.362	BB	0.0955	9.25975e-1	1.55519e-1	0.0180
10	12.617	BV	0.0941	9.97146	1.57000	0.1081
11	12.791	VB	0.1239	3.63090	4.47177e-1	0.0415
12	13.464	BB	0.1056	2.82164	4.13426e-1	0.0386
13	13.668	BB	0.1224	1.57171	1.69163e-1	0.0178
14	14.402	BB	0.0870	44.06662	7.98034	0.4778
15	15.000	BV	0.1051	3.81151	5.34845e-1	0.0413
16	15.240	VB	0.0924	1.02247	1.64788e-1	0.0111
17	15.519	BB	0.1000	1.46538	2.38723e-1	0.0159
18	15.862	BV	0.0958	50.33568	6.66478	0.5459
19	16.114	VV	0.1140	1.79861	2.28085e-1	0.0195
20	16.346	VV	0.0903	1.26326	2.22211e-1	0.0137

【 7 (continued) 】

Data File F:\SQND\SQND\サンプル\APRIL\20150417\RLD-SML-R501G.D

Sample Name:

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
21	16.539	VB	0.0898	293.62354	52.04633	3.1844
22	17.366	BV	0.0761	1.11490	2.16095e-1	0.0121
23	17.547	VV	0.0841	24.36884	4.43780	0.2693
24	18.067	BV	0.0925	1.43937	2.31541e-1	0.0156
25	18.239	VV	0.0851	1.37641	2.35795e-1	0.0149
26	18.373	VV	0.0746	1.18236	2.27548e-1	0.0128
27	18.485	VB	0.0921	2.00163	3.42864e-1	0.0217
28	18.759	BB	0.1008	8646.90820	1349.51123	93.7770
29	19.616	BB	0.0852	18.00414	3.32123	0.1953
30	20.719	BB	0.0866	2.41883	3.99761e-1	0.0262
31	21.835	BV	0.1295	1.62697	3.83322e-1	0.0176
32	21.995	VV	0.0897	3.28881	5.20897e-1	0.0357
33	22.211	VB	0.0926	14.14153	2.40389	0.1534
34	23.777	VB	0.0911	5.45434	9.47888e-1	0.0552
35	24.086	BV	0.0806	1.91083	3.34212e-1	0.0207
36	24.186	VV	0.1142	2.61467	3.53494e-1	0.0284
37	24.463	VB	0.1099	9.62781e-1	1.17252e-1	0.0104
38	25.067	BV	0.1170	2.26300	2.90279e-1	0.0245
39	25.969	BB	0.0792	1.14332	2.04668e-1	0.0124
40	26.576	BB	0.1822	5.33862	7.94894e-1	0.0578
41	28.041	BB	0.0855	1.93865	1.67823e-1	0.0112
42	28.775	BB	0.0971	5.53649	8.60159e-1	0.0600
43	30.514	BB	0.0677	4.33555	1.01770	0.0470
44	31.472	BB	0.0589	5.48549	1.49012	0.0595
45	32.288	BB	0.0972	2.97788	8.03816e-1	0.0323
46	32.634	BB	0.0633	9.25278e-1	2.18804e-1	0.0180

Totals : 9226.78828 1453.46898

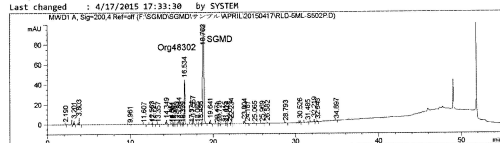
*** End of Report ***

【 8 】

Data File F:\SQND\SQND\サンプル\APRIL\20150417\RLD-SML-S502P.D

Sample Name:

Acq. Operator : SYSTEM Seq. Line : 1
 Acq. Instrument : 1268-002 Location : Vial 34
 Injection Date : 4/17/2015 12:28:47 Inj : 1
 Inj Volume : 5.000 µl
 Acq. Method : F:\SQND\SQND\サンプル\APRIL\20150417\FF-F.M
 Last changed : 4/17/2015 09:28:49 by SYSTEM
 Analysis Method : F:\SQND\SQND\サンプル\APRIL\20150417\FF-FX1.M
 Last changed : 4/17/2015 17:33:30 by SYSTEM



Sorted By : Signal
 Multiplier : 1.0000
 Dilution : 1.0000
 Do not use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

Signal 1: MMD1 A, Sig=200,4 Ref=off

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	2.190	BBA	0.0510	2.11716	6.67965e-1	0.0224
2	3.201	BB	0.0582	15.02074	4.39096	0.1684
3	3.803	BB	0.0677	29.44279	6.90618	0.3114
4	3.961	BB	0.1325	1.04389	1.06344e-1	0.0110
5	11.607	BB	0.1113	1.08071	1.30309e-1	0.0115
6	12.563	BV	0.1064	7.23593	1.01890	0.0765
7	12.727	VB	0.0991	2.33745	3.20262e-1	0.0247
8	13.357	VB	0.1222	2.19373	2.90898e-1	0.0232
9	14.349	BB	0.0873	24.61710	4.33995	0.2689
10	14.951	BV	0.0943	3.19347	5.15485e-1	0.0338
11	15.081	VV	0.0787	9.69488e-1	1.69671e-1	0.0103
12	15.201	VB	0.0783	1.19779	2.17429e-1	0.0127
13	15.499	BB	0.0950	1.93530	3.27146e-1	0.0205
14	15.844	BV	0.0917	27.73581	4.64034	0.2993
15	16.107	VV	0.1085	2.61451	3.69714e-1	0.0276
16	16.339	VV	0.0818	1.63239	2.99024e-1	0.0173
17	16.634	VB	0.0884	255.87759	44.56533	2.7960
18	17.374	BV	0.0860	1.92040	3.39347e-1	0.0203
19	17.557	VB	0.0823	33.25457	6.22447	0.3517
20	18.085	BV	0.0957	1.49363	2.30150e-1	0.0158

【 8 (continued) 】

Data File F:\SQWD\SQWD\サンプル\APRIL\20150417\ALD-SM-5502P.D
Sample Name:

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [a.u.]	Height [a.u.]	Area %
21	18.486	VB	0.1179	4.35459	5.29887e-1	0.0461
22	18.762	BB	0.1058	8926.83984	1372.98957	94.3406
23	19.641	BB	0.0824	28.31256	3.79780	0.2148
24	20.471	BV	0.1416	1.14836	1.05802e-1	0.0121
25	20.776	VB	0.0999	3.82448	6.03899e-1	0.0404
26	21.415	BV	0.1313	2.65999	2.63468e-1	0.0208
27	21.624	VB	0.0836	9.55992e-1	1.55722e-1	0.0101
28	22.015	BV	0.1068	3.65956	5.15944e-1	0.0387
29	22.234	VB	0.0910	18.72841	3.26282	0.1981
30	23.884	BV	0.0937	17.15848	2.86950	0.1814
31	24.187	VB	0.1394	3.57525	3.32631e-1	0.0378
32	25.055	BB	0.1282	1.76926	2.86893e-1	0.0187
33	25.969	BB	0.1127	1.65895	2.12446e-1	0.0175
34	26.582	BB	0.0897	4.81367	6.71963e-1	0.0424
35	28.793	BB	0.1172	4.84583	6.34967e-1	0.0512
36	30.526	BD	0.0649	9.90162	2.36826	0.1047
37	31.485	BB	0.0773	3.31156	6.10345e-1	0.0350
38	32.219	BB	0.0556	18.76851	2.83183	0.1339
39	32.645	BB	0.0567	3.46358	9.46123e-1	0.0366
40	34.897	BB	0.1093	1.24584	1.40611e-1	0.0132

Totals : 9455.99461 1470.55308

*** End of Report ***

フロントページの続き

(74)代理人 100104318

弁理士 深井 敏和

(72)発明者 賈慧娟

中華人民共和国 102200 北京市昌平区科技園区超前路甲1号15号楼11層

(72)発明者 陳岩

中華人民共和国 102200 北京市昌平区科技園区超前路甲1号15号楼11層

(72)発明者 劉祥偉

中華人民共和国 102200 北京市昌平区科技園区超前路甲1号15号楼11層

審査官 早川 裕之

(56)参考文献 特表2003-515623(JP, A)

国際公開第2014/125501(WO, A1)

国際公開第2017/089966(WO, A1)

Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1991年, 30, 78-80

Chem. Asian J., 2011年, 6, 2390-2399

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C08B 37/16

A61K 31/724

A61P 25/00

CAplus/REGISTRY(STN)