

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 022490

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2016.01.29

(21) Номер заявки
201270808

(22) Дата подачи заявки
2011.06.03

(51) Int. Cl. A01N 43/42 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
C07D 291/00 (2006.01)

(54) НОВЫЕ ФОРМЫ РИФАКСИМИНА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 61/351,281; 61/357,505; 61/363,241;
61/363,511; 61/367,185; 61/416,593
(32) 2010.06.03; 2010.06.22; 2010.07.10;
2010.07.12; 2010.07.23; 2010.11.23

(33) US

(43) 2013.04.30

(86) PCT/US2011/039085

(87) WO 2011/153444 2011.12.08

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
САЛИКС ФАРМАСЬЮТИКАЛС,
ЛТД. (US)

(72) Изобретатель:
У Идуо, Парент Стефан Д., Шультайсс
Натан Карл, Бевилль Мелани
Джанелле, Влахова Петинка, Хьюстон
Трэвис Л. (US)

(74) Представитель:
Лыу Т.Н. (RU)

(56) US-A1-20090234114
WO-A2-2009108730
US-A1-20090082558
US-A1-20050181041
US-A1-20070026078
US-A1-20100239664
US-A1-20100174064

(57) Настоящее изобретение относится к новым полиморфным формам рифаксимицина: форме рифаксимицина каппа, тета, смешанным кристаллам рифаксимицина-пиперазина 1 и смешанным кристаллам рифаксимицина-пиперазина 2, способам их получения и их применению в качестве медицинских препаратов и способам их терапевтического применения.

B1

022490

022490

B1

Родственные заявки

Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с заявкой на выдачу патента США № 61/416593, поданной 23 ноября 2010 г., № 61/351281, поданной 3 июня 2010 г., № 61/357505, поданной 22 июня 2010 г., № 61/363241, поданной 10 июля 2010 г., № 61/363511, поданной 12 июля 2010 г., и № 61/367185, поданной 23 июля 2010 г. Полное содержание каждой из указанных выше заявок тем самым включено в настоящий документ посредством ссылки.

Уровень техники

Рифаксимин (МНН; см. The Merck Index, XIII Ed., 8304) относится к антибиотикам группы рифамицина, например пиридоимидазоририфамидин. Рифаксимин проявляет широкий спектр антибактериальной активности, например, в желудочно-кишечном тракте по отношению к местным желудочно-кишечным бактериям, вызывающим инфекционную диарею, синдром раздраженного кишечника, избыточный бактериальный рост в тонкой кишке, болезнь Крона и/или недостаточность поджелудочной железы. Сообщалось, что рифаксимин характеризуется пренебрежимо малой системной адсорбцией в силу его химических и физических свойств (Descombe J.J. et al. Pharmacokinetic study of rifaximin after oral administration in healthy volunteers. Int. J. Clin. Pharmacol. Res, 14 (2), 51-56, (1994)).

Рифаксимин описан в патенте Италии IT 1154655 и EP 0161534, полное содержание каждого из которых включено в настоящий документ посредством ссылки для любых целей. В EP 0161534 раскрыт способ получения рифаксими́на с использованием рифаксими́на О в качестве исходного вещества (The Merck Index, XIII Ed., 8301). В патенте США № 7045620 В1 и публикации в соответствии с РСТ № WO 2006/094662 А1 раскрыты полиморфные формы рифаксими́на.

Сущность изобретения

В настоящем документе описаны полиморфные формы рифаксими́на каппа (κ), тета (θ) и смешанные кристаллы рифаксими́на-пиперазина (смешанные кристаллы 1 и смешанные кристаллы 2), ранее не описанные.

Согласно одному аспекту полиморфные формы и смешанные кристаллы, описанные в настоящем документе, характеризуются порошковой рентгенограммой с характеристическими пиками, выраженными в градусах 2θ ($\pm 0,20^\circ \theta$ или $\pm 0,10^\circ \theta$, если описано), как описано на фигурах и в таблицах настоящего документа. Данные полиморфные формы и смешанные кристаллы могут также быть охарактеризованы объемом элементарной ячейки, как описано в настоящем документе. Специалист в области сможет определить главные пики и уникальные идентифицирующие пики смешанных кристаллов рифаксими́на-пиперазина и полиморфных форм рифаксими́на с помощью информации, представленной в настоящем документе, в также пользуясь списками пиков и данными порошковых рентгенограмм.

Согласно одному аспекту в настоящем документе приведены форма рифаксими́на κ, форма рифаксими́на Тета, смешанные кристаллы рифаксими́на-пиперазина 1 и смешанные кристаллы рифаксими́на-пиперазина 2.

Согласно одному варианту осуществления форма κ характеризуется порошковой рентгенограммой, по существу, сходной с представленным на фиг. 1, 2, 3, 10 и 16.

Согласно одному варианту осуществления форма κ рифаксими́на характеризуется термограммами ДСК и ТГА, по существу, аналогичным представленным на фиг. 6, 7, 11, 12 и 13.

Согласно одному варианту осуществления форма κ рифаксими́на характеризуется пиками, перечисленными в табл. 3.

Согласно одному варианту осуществления форма κ рифаксими́на характеризуется пиками, перечисленными в табл. 4.

Согласно одному варианту осуществления форма κ характеризуется порошковой рентгенограммой с характеристическими пиками, выраженными в градусах 2θ ($\pm 0,10^\circ \theta$)

при (6,45 - 6,67) $\pm$ 0,20, (6,83 - 6,94) $\pm$ 0,20 и (7,68 - 7,78) $\pm$ 0,20; (6,45 - 6,67) $\pm$ 0,20, (6,83 - 6,94) $\pm$ 0,20 и (18,46 - 18,61) $\pm$ 0,20; (6,45 - 6,67) $\pm$ 0,20, (6,83 - 6,94) $\pm$ 0,20, (7,52 - 7,56) $\pm$ 0,20; (6,83 - 6,94) $\pm$ 0,20, (7,68 - 7,78) $\pm$ 0,20 и (18,46 - 18,61) $\pm$ 0,20; (6,45 - 6,67) $\pm$ 0,20, (6,83 - 6,94) $\pm$ 0,20, (7,68 - 7,78) $\pm$ 0,20 и (18,46 - 18,61) $\pm$ 0,20; (6,83 - 6,94) $\pm$ 0,20, (7,52 - 7,56) $\pm$ 0,20, (7,68 - 7,78) $\pm$ 0,20 и (18,46 - 18,61) $\pm$ 0,20; (6,45 - 6,67) $\pm$ 0,20, (6,83 - 6,94) $\pm$ 0,20, (7,52 - 7,56) $\pm$ 0,20, (7,68 - 7,78) $\pm$ 0,20 и (18,46 - 18,61) $\pm$ 0,20; (6,45 - 6,67) $\pm$ 0,20, (6,83 - 6,94) $\pm$ 0,20, (7,52 - 7,56) $\pm$ 0,20, (7,68 - 7,78) $\pm$ 0,20 и (18,46 - 18,61) $\pm$ 0,20; (6,45 - 6,67) $\pm$ 0,20, (6,83 - 6,94) $\pm$ 0,20, (7,52 - 7,56) $\pm$ 0,20, (7,68 - 7,78) $\pm$ 0,20 и (18,46 - 18,61) $\pm$ 0,20; (6,45 - 6,67) $\pm$ 0,20, (6,83 - 6,94) $\pm$ 0,20, (7,52 - 7,56) $\pm$ 0,20, (7,68 - 7,78) $\pm$ 0,20 и (18,46 - 18,61) $\pm$ 0,20; (6,45 - 6,67) $\pm$ 0,20, (6,83 - 6,94) $\pm$ 0,20, (7,52 - 7,56) $\pm$ 0,20, (7,68 - 7,78) $\pm$ 0,20 и (18,46 - 18,61) $\pm$ 0,20; или (5,41 - 5,65) $\pm$ 0,20, (6,45 - 6,67) $\pm$ 0,20, (6,83 - 6,94) $\pm$ 0,20, (7,52 - 7,56) $\pm$ 0,20, (7,68 - 7,78) $\pm$ 0,20, (8,30 - 8,34) $\pm$ 0,20 и (18,46 - 18,61) $\pm$ 0,20.

Согласно одному варианту осуществления смешанные кристаллы рифаксими́на-пиперазина 1 ха-

рактируются порошковой рентгенограммой с характеристическими пиками, выраженными в градусах 2θ ($\pm 0,10^\circ$) при $5,58 \pm 0,10$; $6,45 \pm 0,10$; $7,29 \pm 0,10$; $7,60 \pm 0,10$; $8,27 \pm 0,10$ и $9,01 \pm 0,10$.

Согласно одному варианту осуществления смешанные кристаллы рифаксими́на-пиперазина 2 характеризуются порошковой рентгенограммой с характеристическими пиками, выраженными в градусах 2θ ($\pm 0,10^\circ$) при $3,64 \pm 0,10$; $6,45 \pm 0,10$; $7,29 \pm 0,10$; $7,60 \pm 0,10$; $8,27 \pm 0,10$ и $9,01 \pm 0,10$.

Согласно одному варианту осуществления смешанные кристаллы рифаксими́на-пиперазина 2 характеризуются порошковой рентгенограммой с характеристическими пиками, выраженными в градусах 2θ ($\pm 0,10^\circ$) при $3,64 \pm 0,10$; $5,58 \pm 0,10$; $7,29 \pm 0,10$; $7,60 \pm 0,10$; $8,27 \pm 0,10$ и $9,01 \pm 0,10$.

Согласно одному варианту осуществления смешанные кристаллы рифаксими́на-пиперазина 2 характеризуются порошковой рентгенограммой с характеристическими пиками, выраженными в градусах 2θ ($\pm 0,10^\circ$) при $3,64 \pm 0,10$; $5,58 \pm 0,10$; $6,45 \pm 0,10$; $7,60 \pm 0,10$; $8,27 \pm 0,10$ и $9,01 \pm 0,10$.

Согласно одному варианту осуществления смешанные кристаллы рифаксими́на-пиперазина 2 характеризуются порошковой рентгенограммой с характеристическими пиками, выраженными в градусах 2θ ($\pm 0,10^\circ$) при $3,64 \pm 0,10$; $5,58 \pm 0,10$; $6,45 \pm 0,10$; $7,29 \pm 0,10$; $7,60 \pm 0,10$ и $9,01 \pm 0,10$.

Согласно одному варианту осуществления смешанные кристаллы рифаксими́на-пиперазина 2 характеризуются порошковой рентгенограммой с характеристическими пиками, выраженными в градусах 2θ ($\pm 0,10^\circ$) при $3,64 \pm 0,10$; $5,58 \pm 0,10$; $6,45 \pm 0,10$; $7,29 \pm 0,10$; $7,60 \pm 0,10$ и $8,27 \pm 0,10$.

Согласно одному варианту осуществления смешанные кристаллы рифаксими́на-пиперазина 2 характеризуются порошковой рентгенограммой с характеристическими пиками, выраженными в градусах 2θ ($\pm 0,10^\circ$) при $3,64 \pm 0,10$; $5,58 \pm 0,10$; $6,45 \pm 0,10$; $7,29 \pm 0,10$ и $7,60 \pm 0,10$.

Согласно одному варианту осуществления смешанные кристаллы рифаксими́на-пиперазина 2 характеризуются термограммами ДСК и ТГА, по существу, аналогичными представленным на фиг. 42.

Согласно одному варианту осуществления смешанные кристаллы рифаксими́на-пиперазина 2 характеризуются ЯМР спектрами, по существу, аналогичными представленным на фиг. 43.

Согласно одному варианту осуществления общее содержание примесей в форме к рифаксими́на, форме θ , смешанных кристаллах рифаксими́на-пиперазина 1 и/или смешанных кристаллах рифаксими́на-пиперазина 2 не превышает 5 вес. %.

Согласно одному варианту осуществления форма рифаксими́на к, форма θ , смешанные кристаллы рифаксими́на-пиперазина 1 и/или смешанные кристаллы рифаксими́на-пиперазина 2 содержат по меньшей мере 50% чистых веществ, или по меньшей мере 75% чистых веществ, или по меньшей мере 80% чистых веществ, или по меньшей мере 90% чистых веществ, или по меньшей мере 95% чистых веществ, или по меньшей мере 98% чистых веществ.

Согласно одному варианту осуществления форма к рифаксими́на, форма θ , смешанные кристаллы рифаксими́на-пиперазина 1 и/или смешанные кристаллы рифаксими́на-пиперазина 2 также включают фармацевтически приемлемый носитель.

Согласно одному варианту осуществления форма к рифаксими́на, форма θ , смешанные кристаллы рифаксими́на-пиперазина 1 и/или смешанные кристаллы рифаксими́на-пиперазина 2 приготовлены в виде таблеток в оболочке или без, твердых или мягких желатиновых капсул, пилюль, покрытых сахаром, пастилок для рассасывания, вафельных листов, гранул или порошков в герметичных пакетах.

В настоящем документе раскрыты способы получения формы к рифаксими́на, включающие один или несколько методов из перечисленных в табл. 1 или 2.

Согласно одному варианту осуществления в настоящем документе раскрыт метод получения формы к рифаксими́на, включающий этапы взбалтывания формы α рифаксими́на при температуре ниже 60°C до образования осадка и фильтрации образовавшегося осадка. Согласно одному варианту осуществления взбалтывание осуществляется путем перемешивания. Согласно одному варианту осуществления взбалтывание осуществляется путем ультразвуковой обработки. Согласно одному варианту осуществления температура соответствует комнатной температуре. Согласно одному варианту осуществления взбалтывание осуществляется путем, а температура соответствует температуре выше комнатной, но ниже 60°C . Согласно одному варианту осуществления взбалтывание осуществляется путем ультразвуковой обработки, а температура соответствует комнатной температуре. Согласно одному варианту осуществления отфильтрованный осадок далее сушат (например, над P_2O_5).

В настоящем документе приведены способы получения смешанных кристаллов рифаксими́на-пиперазина, включающие один или несколько методов из перечисленных в табл. 10.

Согласно одному варианту осуществления композиция также включает одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Вспомогательные вещества могут представлять собой один или несколько разбавителей, связывающих агентов, пластифицирующих агентов, дезинтегрирующих агентов, красителей, вкусовых добавок или подсластителей.

Согласно одному варианту осуществления фармацевтическая композиция может быть приготовлена в виде таблеток в оболочке или без, твердых или мягких желатиновых капсул, пилюль, покрытых сахаром, пастилок для рассасывания, вафельных листов, гранул или порошков в герметичных пакетах. Согласно родственному варианту осуществления фармацевтическая композиция может быть также приго-

товлена для местного применения.

Согласно другому аспекту в настоящем документе приведены способы лечения, предотвращения или облегчения расстройств желудочно-кишечного тракта, включающие введение объекту, нуждающемуся в таковых, эффективного количества одной или нескольких форм рифаксими́на, выбранных из формы рифаксими́на κ, смешанных кристаллов рифаксими́на-пиперазина 1 и/или смешанных кристаллов рифаксими́на-пиперазина 2 рифаксими́на.

Согласно другому аспекту в настоящем документе приведены способы лечения, предотвращения или облегчения расстройств желудочно-кишечного тракта, включающие введение объекту, нуждающемуся в таковых, эффективного количества одной или нескольких форм рифаксими́на, выбранных из формы рифаксими́на κ, формы рифаксими́на θ, смешанных кристаллов рифаксими́на-пиперазина 1 и/или смешанных кристаллов рифаксими́на-пиперазина 2.

Согласно одному варианту осуществления объект, страдающий по меньшей мере от одного расстройства пищеварительного тракта, выбранного из группы, включающей синдром раздраженного кишечника, диарею путешественников, избыточный бактериальный рост в тонкой кишке, болезнь Крона, хронический панкреатит, недостаточность поджелудочной железы, печеночную энцефалопатию, минимальную печеночную энцефалопатию, дивертикулит, энтерит и колит.

Согласно одному аспекту в настоящем документе приведены способы получения формы κ рифаксими́на, формы θ рифаксими́на или смешанных кристаллов рифаксими́на-пиперазина 1 и/или 2. Методы обозначены в примере и таблицах, приведенных ниже.

Согласно одному аспекту в настоящем документе приведены наборы для лечения расстройств пищеварительного тракта у объектов, включающие одну или несколько форм рифаксими́на, выбранных из формы рифаксими́на κ, формы рифаксими́на θ, смешанных кристаллов рифаксими́на-пиперазина 1 и/или смешанных кристаллов рифаксими́на-пиперазина 2, и инструкции по применению.

Согласно одному аспекту в настоящем документе приведены упакованные композиции, включающие терапевтически эффективные количества одной или нескольких форм рифаксими́на, выбранных из формы рифаксими́на κ, формы рифаксими́на θ, смешанных кристаллов рифаксими́на-пиперазина 1 и/или смешанных кристаллов рифаксими́на-пиперазина 2, и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель, отличающиеся тем, что композиция приготовлена для лечения объектов, страдающих от или подверженных расстройствам пищеварительного тракта, и упакована вместе с инструкциями для лечения объекта, страдающего от или подверженного расстройствам пищеварительного тракта.

Согласно одному аспекту представлена фармацевтическая композиция, которая включает одну или несколько форм рифаксими́на, выбранных из формы рифаксими́на κ, формы рифаксими́на θ, смешанных кристаллов рифаксими́на-пиперазина 1 и/или смешанных кристаллов рифаксими́на-пиперазина 2, и фармацевтически приемлемый носитель.

Согласно одному варианту осуществления фармацевтическая композиция включает также вспомогательные вещества.

Согласно другому варианту осуществления к вспомогательным веществам относятся один или несколько разбавителей, связывающих агентов, пластифицирующих агентов, дезинтегрирующих агентов, красителей, вкусовых добавок или подсластителей.

Согласно другому варианту осуществления композиция приготовлена для выбранных таблеток с оболочкой или без, твердых или мягких желатиновых капсул, пиллль, покрытых сахаром, пастилок для рассасывания, вафельных листов, гранул или порошков в герметичных пакетах.

Согласно одному варианту осуществления композиция приготовлена для местного применения.

Согласно одному аспекту в настоящем документе представлены способы лечения, предотвращения или облегчения расстройств желудочно-кишечного тракта, включающие введение объекту, нуждающемуся в таковых, клетки, инфицированной вирусом с эффективным количеством одной или нескольких форм рифаксими́на.

Согласно другому варианту осуществления расстройство пищеварительного тракта представляет собой одно или несколько из группы синдром раздраженного кишечника, диарея путешественников, избыточный бактериальный рост в тонкой кишке, болезнь Крона, хронический панкреатит, недостаточность поджелудочной железы, печеночная энцефалопатия, минимальная печеночная энцефалопатия, дивертикулит, энтерит и колит.

Согласно одному аспекту в настоящем документе описаны упакованные композиции, включающие терапевтически эффективные количества одной или более форм рифаксими́на, выбранной из формы рифаксими́на κ, формы рифаксими́на θ, смешанных кристаллов рифаксими́на-пиперазина 1 и/или смешанных кристаллов рифаксими́на-пиперазина 2, и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель, отличающаяся тем, что композиция приготовлена для лечения объекта, страдающего от или подверженного расстройствам пищеварительного тракта, и упакована с инструкциями по применению для лечения объекта, страдающего от или подверженного расстройствам пищеварительного тракта.

В настоящем документе также представлено применение одной или нескольких форм рифаксими́на из формы рифаксими́на κ, формы рифаксими́на θ, смешанных кристаллов рифаксими́на-пиперазин 1

и/или смешанных кристаллов рифаксими́н-пиперазин 2 в качестве лекарственного средства.

Согласно другому аспекту в настоящем документе представлен способ получения смешанных кристаллов рифаксими́н-пиперазина 1, включающий растворение рифаксими́н в ацетонитриле с обработкой ультразвуком и добавление полученного раствора к пиперазину при перемешивании.

Согласно одному варианту осуществления способ может также включать добавление дополнительных количеств ацетонитрила к раствору пиперазина.

Согласно одному варианту осуществления способ может также включать продолжительное перемешивание раствора пиперазина в течение от 1 ч до 3 дней.

Согласно одному варианту осуществления перемешивание происходит при температуре окружающей среды.

Согласно одному варианту осуществления способ может также включать фильтрование твердого осадка.

Согласно одному варианту осуществления способ может также включать сушку выделенного твердого осадка.

Согласно другому аспекту в настоящем документе представлен способ получения смешанных кристаллов рифаксими́н-пиперазина 2, включающий обработку смешанных кристаллов рифаксими́н-пиперазина 1 парами ацетонитрила.

Согласно одному аспекту в настоящем документе представлена форма рифаксими́н θ . Согласно одному варианту осуществления форма θ характеризуется порошковой рентгенограммой, по существу, сходной с представленным на фиг. 60, 67 или 72. Согласно одному варианту осуществления форма рифаксими́н θ включает один или несколько пиков, обозначенных на фиг. 68. Согласно одному варианту осуществления форма рифаксими́н θ включает термограмму ДСК, по существу, аналогичную представленной на фиг. 70. Согласно одному варианту осуществления форма рифаксими́н θ включает термограмму ТГА, по существу, аналогичную представленной на фиг. 70. Согласно одному варианту осуществления форма рифаксими́н θ включает порошковую рентгенограмму образца после исследования сорбции влаги, по существу, аналогичную представленной на фиг. 71. Согласно одному варианту осуществления форма рифаксими́н θ включает порошковую рентгенограмму, полученную после сорбции влаги, по существу, аналогичную представленной на фиг. 72.

Согласно одному варианту осуществления форма рифаксими́н θ включает один или несколько пиков из обозначенных в табл. 24. Согласно одному варианту осуществления форма рифаксими́н θ включает один или несколько пиков из обозначенных в табл. 25.

Согласно одному варианту осуществления форма рифаксими́н θ характеризуется порошковой рентгенограммой с характеристическими пиками, выраженными в градусах 2θ ($\pm 0,10^\circ \theta$) при $5,48 \pm 0,10$, $7,00 \pm 0,10$, $7,75 \pm 0,10$, $8,72 \pm 0,10$, $9,09 \pm 0,10$ или $10,96 \pm 0,10$. Согласно одному варианту осуществления форма рифаксими́н θ характеризуется порошковой рентгенограммой с характеристическими пиками, выраженными в градусах 2θ ($\pm 0,10^\circ \theta$)

при $5,48 \pm 0,10$, $7,00 \pm 0,10$, $7,75 \pm 0,10$, $8,72 \pm 0,10$, $9,09 \pm 0,10$, и $10,96 \pm 0,10$; или $5,48 \pm 0,10$, $7,00 \pm 0,10$, $7,75 \pm 0,10$, или $5,48 \pm 0,10$, $7,75 \pm 0,10$, и $8,72 \pm 0,10$; или $5,48 \pm 0,10$, $7,00 \pm 0,10$, и $8,72 \pm 0,10$; или $5,48 \pm 0,10$, $8,72 \pm 0,10$, и $9,09 \pm 0,10$; или $5,48 \pm 0,10$, $9,09 \pm 0,10$, и $10,96 \pm 0,10$; или $7,75 \pm 0,10$, $8,72 \pm 0,10$, и $9,09 \pm 0,10$; или $7,00 \pm 0,10$, $7,75 \pm 0,10$, $8,72 \pm 0,10$, и $10,96 \pm 0,10$; или $8,72 \pm 0,10$, $9,09 \pm 0,10$, и $10,96 \pm 0,10$; или $7,00 \pm 0,10$, $7,75 \pm 0,10$, $8,72 \pm 0,10$, и $10,96 \pm 0,10$; или $7,00 \pm 0,10$, $8,72 \pm 0,10$ и $10,96 \pm 0,10$.

Согласно одному аспекту в настоящем документе представлен способ получения рифаксими́н формы эта.

Согласно одному аспекту в настоящем документе представлен способ получения рифаксими́н формы йота.

Согласно одному аспекту в настоящем документе приведены способы получения рифаксими́н формы эта, включающие высаживание рифаксими́н из этанола, высушивание осажденного рифаксими́н в токе азота и выдерживание осажденного рифаксими́н при повышенной температуре в течение 30 мин или более.

Согласно одному варианту осуществления осажденная форма представляет собой форму рифаксими́н дзета.

Согласно одному варианту осуществления выдерживание происходит при температуре 40°C в течение 2 ч или более.

Согласно одному варианту осуществления выдерживание происходит под вакуумом при температуре 60°C в течение 2 ч или более.

Согласно одному варианту осуществления высушивание происходит в течение 10 мин или менее.

Согласно одному аспекту в настоящем документе приведены способы получения рифаксимины формы йота, включающие высаживание рифаксимины из этанола, высушивание осажденного рифаксимины в токе азота и выдерживание осажденного рифаксимины при температуре окружающей среды.

Согласно одному варианту осуществления осажденная форма представляет собой форму рифаксимины дзета.

Согласно одному варианту осуществления выдерживание происходит под вакуумом в течение 6 ч или более.

Согласно одному варианту осуществления выдерживание происходит при влажности от около 22 до около 50%.

Согласно одному варианту осуществления высушивание происходит в течение 10 мин или менее.

Согласно одному аспекту в настоящем документе приведены способы получения смеси формы рифаксимины йота и формы рифаксимины θ , включающие высаживание рифаксимины из этанола, высушивание осажденного рифаксимины в токе азота и выдерживание осажденного рифаксимины при относительной влажности от около 10 до около 46% и температуре окружающей среды в течение по меньшей мере от 1 до 6 ч и более. Согласно другим вариантам осуществления высушивание происходит в течение 10 мин или менее.

Другие варианты осуществления и аспекты изобретения раскрыты ниже.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 представлены порошковые рентгенограммы формы рифаксимины к. Верхняя рентгенограмма получена сразу после приготовления, а нижняя - после дополнительного высушивания над P_2O_5 при комнатной температуре.

На фиг. 2 представлен список пиков, наблюдаемых на порошковой рентгенограмме формы рифаксимины к сразу после приготовления. Обозначения пиков на этом изображении приведены в качестве помощи для визуального восприятия. Точные положения углов 2θ приведены в табл. 3 и 4.

На фиг. 3 представлен список пиков, наблюдаемых на порошковой рентгенограмме формы рифаксимины к после высушивания. Обозначения пиков на этом изображении приведены в качестве помощи для визуального восприятия. Точные положения углов 2θ приведены в табл. 3 и 4.

На фиг. 4 представлено теоретическое отнесение индексов рифаксимины формы к сразу после приготовления. Столбцы обозначают разрешенные углы отражения с учетом параметров элементарной ячейки и определенной пространственной группы ($P2_1, \#4$).

На фиг. 5 представлено теоретическое отнесение индексов рифаксимины формы к после высушивания. Столбцы обозначают разрешенные углы отражения с учетом параметров элементарной ячейки и определенной пространственной группы ($P2_1, \#4$).

На фиг. 6 представлена термограмма ДСК рифаксимины формы к сразу после приготовления.

На фиг. 7 представлена термограмма ТГА рифаксимины формы к сразу после приготовления.

На фиг. 8 представлены микрофотографии рифаксимины формы к, полученные с помощью высокотемпературного микроскопа. Изображение на фиг. 8а получено при 23,3°C, на фиг. 8б - при 80,1°C, на фиг. 8в - при 101,9°C, на фиг. 8г - при 109,2°C, на фиг. 8д - при 123,2°C, на фиг. 8е - при 150,1°C, на фиг. 8ж - при 203,1°C и на фиг. 8з - при 213,1°C.

На фиг. 9 представлена сорбция влаги формой рифаксимины к.

На фиг. 10 представлена порошковая рентгенограмма формы рифаксимины к после сорбции влаги. Нижняя рентгенограмма получена до сорбции влаги.

На фиг. 11 представлена термограмма ДСК рифаксимины формы к после высушивания.

На фиг. 12 представлена термограмма ТГА рифаксимины формы к после высушивания.

На фиг. 13 представлена термограмма ТГА рифаксимины формы к после высушивания и хранения над P_2O_5 .

На фиг. 14 представлена порошковая рентгенограмма формы рифаксимины к после воздействия 84% относительной влажности. Верхняя рентгенограмма получена после воздействия. Нижняя рентгенограмма получена для исходного вещества.

На фиг. 15 представлена сорбция влаги высушенной формой рифаксимины к.

На фиг. 16 представлена порошковая рентгенограмма высушенной формы рифаксимины к после сорбции влаги. Верхняя рентгенограмма получена после сорбции влаги. Нижняя рентгенограмма получена до сорбции влаги.

На фиг. 17 представлена характерное наложение рентгенограмм смешанных кристаллов рифаксимины-пиперазина после динамической сорбции паров. Верхняя рентгенограмма получена до исследования динамической сорбции паров смешанными кристаллами рифаксимины-пиперазина 1. Нижняя рентгенограмма получена после исследования динамической сорбции паров, пики широкие, аналогичные смешанным кристаллам рифаксимины-пиперазина 1 + пики при $\sim 5^\circ$ и 17° .

На фиг. 18 представлено наложение порошковых рентгенограмм смешанных кристаллов рифаксимины-пиперазина после воздействия высокой относительной влажностью. Сверху вниз: смешанные кри-

сталлы 1, до воздействия; широкие пики, аналогичные смешанным кристаллам 1 + пик при $\sim 5^\circ 2\theta$, 3 дня при $\sim 75\%$ относительной влажности; широкие пики, аналогичные смешанным кристаллам 1 + пик при $\sim 5^\circ 2\theta$, 1 неделя при $\sim 75\%$ относительной влажности; широкие пики, аналогичные смешанным кристаллам 1 + пик при $\sim 5^\circ 2\theta$, 2 недели при $\sim 75\%$ относительной влажности.

На фиг. 19 представлено наложение порошковых рентгенограмм смешанных кристаллов рифаксими-мина-пиперазина. Сверху вниз: смешанные кристаллы 1, смешанные кристаллы 2, рифаксимин, форма α -сухая, пиперазин.

На фиг. 20 представлено наложение порошковых рентгенограмм смешанных кристаллов рифаксими-мина-пиперазина 2 до и после высушивания под вакуумом. Сверху вниз: смешанные кристаллы 2 до высушивания под вакуумом; аналогично смешанным кристаллам рифаксими-мина-пиперазина 1 + пик $\sim 17^\circ \theta$, после высушивания под вакуумом, смешанные кристаллы 1 (рентгенограмма, полученная на приборе Inel для сравнения).

На фиг. 21 представлено наложение ИК спектров рифаксими-мина, пиперазина и смешанных кристаллов. Сверху вниз: рифаксимин в том виде, в котором принят, пиперазин в том виде, в котором принят (от продавца), смешанные кристаллы рифаксими-мина-пиперазина 1, вероятные смешанные кристаллы рифаксими-мина-пиперазина 2.

На фиг. 22 представлено наложение спектров Рамана рифаксими-мина, пиперазина и смешанных кристаллов. Сверху вниз: Рифаксимин, в том виде, в котором принят, пиперазин, в том виде, в котором принят от Sigma-Aldrich, смешанные кристаллы рифаксими-мина-пиперазина 1, вероятные смешанные кристаллы рифаксими-мина-пиперазина 2.

На фиг. 23 представлена характерная порошковая рентгенограмма смешанных кристаллов рифаксими-мина-пиперазина 1.

На фиг. 24 представлено теоретическое отнесение индексов смешанных кристаллов рифаксими-мина-пиперазина 1. Столбцы обозначают разрешенные углы отражения с учетом параметров элементарной ячейки и определенной пространственной группы ($P2_12_11$, #19).

На фиг. 25 представлено обозначение пиков порошковой рентгенограммы смешанных кристаллов рифаксими-мина-пиперазина 1. Обозначения пиков на этом изображении приведены в качестве помощи для визуального восприятия. Точные положения углов 2θ приведены на фиг. 26.

На фиг. 27 представлен репрезентативный список пиков, наблюдаемых на порошковой рентгенограмме смешанных кристаллов рифаксими-мина-пиперазина 1.

На фиг. 28 представлены характерные термограммы ДСК и ТГА смешанных кристаллов рифаксими-мина-пиперазина 1.

На фиг. 29 представлены характерные кривые динамической сорбции паров (ДСП) смешанными кристаллами рифаксими-мина-пиперазина 1.

На фиг. 30 представлено наложение порошковых рентгенограмм смешанных кристаллов рифаксими-мина-пиперазина 1 после ДСП. Сверху вниз: смешанные кристаллы рифаксими-мина-пиперазина 1 до ДСП; образец после ДСП, широкие пики, аналогичные смешанным кристаллам рифаксими-мина-пиперазина 1 + пики при ~ 5 и $17^\circ 2\theta$.

На фиг. 31 представлен характерный протонный спектр ЯМР смешанных кристаллов рифаксими-мина-пиперазина 1.

На фиг. 32 представлен спектр ЯМР твердого тела смешанных кристаллов рифаксими-мина-пиперазина 1.

На фиг. 33 представлен ИК спектр смешанных кристаллов рифаксими-мина-пиперазина 1.

На фиг. 34 представлен список пиков, наблюдаемых в ИК спектре смешанных кристаллов рифаксими-мина-пиперазина 1.

На фиг. 35 представлен характерный спектр Рамана смешанных кристаллов рифаксими-мина-пиперазина 1.

На фиг. 36 представлен список пиков, наблюдаемых в спектре Рамана смешанных кристаллов рифаксими-мина-пиперазина 1.

На фиг. 37 представлена характерная порошковая рентгенограмма смешанных кристаллов рифаксими-мина-пиперазина 2.

На фиг. 38 представлено теоретическое отнесение индексов смешанных кристаллов рифаксими-мина-пиперазина 2. Столбцы обозначают разрешенные углы отражения с учетом параметров элементарной ячейки и определенной пространственной группы ($P2_12_12_1$, #19).

На фиг. 39 представлено обозначение пиков порошковой рентгенограммы смешанных кристаллов рифаксими-мина-пиперазина 2.

На фиг. 40 представлен список пиков, наблюдаемых на порошковой рентгенограмме смешанных кристаллов рифаксими-мина-пиперазина 2.

На фиг. 41 представлен репрезентативный список пиков, наблюдаемых на порошковой рентгенограмме смешанных кристаллов рифаксими-мина-пиперазина 2.

На фиг. 42 представлены характерные термограммы ДСК и ТГА смешанных кристаллов рифакси-

мина-пиперазина 2.

На фиг. 43 представлен протонный спектр ЯМР смешанных кристаллов рифаксими́на-пиперазина 2.

На фиг. 44 представлен характерный ИК спектр смешанных кристаллов рифаксими́на-пиперазина 2.

На фиг. 45 представлены наблюдаемые и характеристические пики ИК спектра смешанных кристаллов рифаксими́на-пиперазина 2.

На фиг. 46 представлен характерный спектр Рамана смешанных кристаллов рифаксими́на-пиперазина 2.

На фиг. 47 представлены наблюдаемые и характеристические пики спектра Рамана смешанных кристаллов рифаксими́на-пиперазина 2.

На фиг. 48 представлено характерное наложение порошковых рентгенограмм смешанных кристаллов рифаксими́на-пиперазина 2 после воздействия высокой относительной влажности. Сверху вниз: смешанные кристаллы 1, до воздействия (порошковая рентгенограмма, полученная на приборе Panalytical); смешанные кристаллы (рентгенограмма, полученная на приборе Inel); широкие пики, аналогичные смешанным кристаллам 1 + пики при $\sim 5^\circ 2\theta$, 3 дня при $\sim 75\%$ относительной влажности; широкие пики, аналогичные смешанным кристаллам 1 + пики при $\sim 5^\circ 2\theta$, 1 неделя при $\sim 75\%$ относительной влажности; широкие пики, аналогичные смешанным кристаллам 1 + пики при $\sim 5^\circ 2\theta$, 2 недели при $\sim 75\%$ относительной влажности.

На фиг. 49 представлено схематическое изображение превращений и взаимных превращений в смешанных кристаллах рифаксими́на-пиперазина 1 и 2.

На фиг. 50 представлена блок-схема этанол-гидратной системы и превращения рифаксими́на формы Дзета в формы эта, тета и йота.

На фиг. 51 представлено превращение рифаксими́на формы дзета в формы эта.

На фиг. 52 представлено образование рифаксими́на формы эта.

На фиг. 53 представлено влияние стресса на рифаксими́н формы эта.

На фиг. 54 представлена характерная порошковая рентгенограмма формы рифаксими́на Эта до воздействия влажности, после воздействия влажности и после высушивания.

На фиг. 55 представлены димеры рифаксими́на, образуемые в результате формирования водородных связей.

На фиг. 56 представлены молекулы растворителя, наблюдаемые вдоль оси α .

На фиг. 58 представлен график линейной зависимости стандартных растворов рифаксими́на в буфере на ацетате натрия с ацетонитрилом.

На фиг. 59 представлен график линейной зависимости стандартных растворов рифаксими́на в буфере на фосфате натрия с 0,45% додецилсульфата натрия с ацетонитрилом.

На фиг. 60 представлены характерные порошковые рентгенограммы, отражающие превращение формы θ . Сверху вниз: форма θ , формы θ + йота, форма йота.

На фиг. 61 представлено отнесение индексов формы рифаксими́на θ . Столбцы обозначают разрешенные углы отражения с учетом параметров элементарной ячейки и определенной пространственной группы ($P2_12_12_1$, #19).

На фиг. 62 представлена блок-схема способа превращения формы тета в форму эта и йота.

На фиг. 63 представлен анализ элементарной ячейки формы йота и порошковая рентгенограмма формы йота.

На фиг. 64 представлено отнесение индексов формы йота.

На фиг. 65 представлен анализ элементарной ячейки формы йота и порошковая рентгенограмма формы эта.

На фиг. 66 представлено отнесение индексов формы эта.

На фиг. 67 представлены порошковые рентгенограммы рифаксими́на формы θ . Сверху вниз: форма θ сразу после приготовления; форма θ через 8 дней хранения в условиях окружающей среды.

На фиг. 68 представлен список пиков, наблюдаемых на порошковой рентгенограмме рифаксими́на формы θ . Обозначения пиков на этом изображении приведены в качестве помощи для визуального восприятия. Точные положения углов 2θ приведены в табл. 24.

На фиг. 69 представлено отнесение индексов рифаксими́на формы θ . Столбцы обозначают разрешенные углы отражения с учетом параметров элементарной ячейки и определенной пространственной группы ($P2_12_12_1$, #19).

На фиг. 70 А и Б представлены характерные термограммы ДСК и ТГА рифаксими́на формы θ тственно.

На фиг. 71 представлена характерная кривая сорбции влаги рифаксими́ном формы θ .

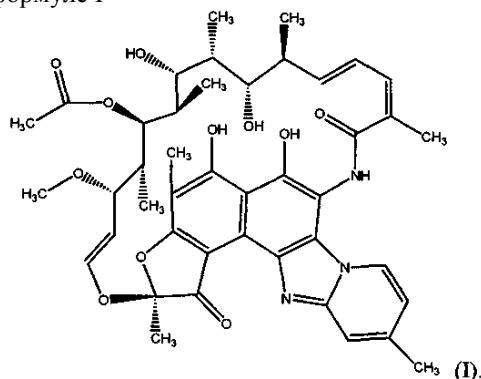
На фиг. 72 представлена характерная порошковая рентгенограмма рифаксими́на формы θ после сорбции влаги. Сверху вниз: до сорбции влаги (форма θ); после сорбции влаги (форма йота).

Подробное описание изобретения

Варианты осуществления изобретения относятся к открытию новых полиморфных форм рифаксими́на и их применению в качестве антибиотиков. Согласно одному варианту осуществления рассматри-

вается применение одной или нескольких форм рифаксими́на, выбранных из формы рифаксими́на κ, формы рифаксими́на θ, смешанных кристаллов рифаксими́на-пиперазина 1 и/или 2 (фиг. 1-72) данного антибиотика, известного как рифаксимин (МНН), в производстве медицинских препаратов для перорального или местного применения. Варианты осуществления изобретения также относятся к введению таких препаратов объектам, нуждающимся в лечении антибиотиками.

Рифаксимин представляет собой антибиотик рифамициновой группы. Рифаксимин является веществом со структурой согласно формуле I



Термины "форма рифаксими́на κ", "форма κ", "форма κ рифаксими́на", "полиморфная форма κ" и "рифаксимин κ" при использовании в описании взаимозаменяемы и используются для обозначения полиморфной формы рифаксими́на, описываемой в тексте, например, одним или несколькими пиками на порошковой рентгенограмме или данными дифференциальной сканирующей калориметрии. Форма κ включает порошковую рентгенограмму с позициями пиков, представленными в табл. 2 и 3 ниже, а также в разделе Примеры и на фигурах.

Термины "форма рифаксими́на θ", "форма θ", "полиморфная форма θ", "форма θ рифаксими́на" и "рифаксимин θ" при использовании в описании взаимозаменяемы и используются для обозначения полиморфной формы рифаксими́на, описываемой в настоящем документе, например, одним или несколькими пиками на порошковой рентгенограмме или данными дифференциальной сканирующей калориметрии, как показано ниже в таблицах, в разделе Примеры и на фигурах.

Термины "смешанные кристаллы рифаксими́на-пиперазина 1" и "смешанные кристаллы рифаксими́на-пиперазина 2" и их вариации при использовании в описании используются для обозначения рифаксими́на в форме смешанных кристаллов, описываемых в настоящем документе ниже, например, одним или несколькими пиками на порошковой рентгенограмме или данными дифференциальной сканирующей калориметрии, как показано ниже в таблицах, в разделе Примеры и на фигурах. Для обозначения обоих видов смешанных кристаллов в описании может быть использован термин "смешанные кристаллы рифаксими́на-пиперазина".

При использовании в тексте термин "полиморфная форма" в некоторых случаях используется в качестве общего термина для обозначения форм рифаксими́на и включает в данном контексте соли, гидраты и полиморфные смешанные кристаллы и аморфные формы рифаксими́на. Использование термина зависит от контекста и будет понятно специалисту в данной области.

Термин "около" при использовании в настоящем документе в отношении положения пиков на порошковых рентгенограммах, относится к неизбежной вариативности положения пиков в зависимости от, например, калибровки используемого прибора, процедуры, используемой для приготовления полиморфной формы, возраста кристаллического образца и используемого оборудования. В данном случае измеренная вариативность данных прибора составляла около $\pm 0,2^\circ 2\theta$. Специалисту в области, имеющему дело с данным описанием, будет понятно использование термина "около" из контекста. Термин "около" в отношении других определяемых величин, например содержания воды, $C_{\max}$, $t_{\max}$, AUC (площади под кривой концентрация-время), собственных скоростей растворения, температуры и времени, обозначает вариативность в измерении или достижении параметра. Специалисту, имеющему дело с данным описанием, будет понятна вариативность параметра, вводимого термином "около".

Термин "аналогичный" при использовании в настоящем документе в отношении формы, обладающей аналогичными характеристиками, например порошковой рентгенограммой, спектрами ИК, Рамана, термограммами ДСК, ТГА, спектрами ЯМР, спектрами ЯМР твердого тела и т.д., означает, что такая полиморфная форма или смешанный кристалл могут быть идентифицированы таким методом и может меняться в диапазоне от аналогичной до, по существу, сходной с, при условии, что идентификация субстанции данным методом осуществляется с погрешностями, известными опытному специалисту в данной области в соответствии с экспериментальными погрешностями, включающими, например, используемый прибор, время дня, влажность воздуха, время года, атмосферное давление, комнатную температуру и т.д.

Термин "полиморфизм" при использовании в настоящем документе относится к явлению наличия

разных кристаллических форм одного соединения в определенном гидратном состоянии, например свойство некоторых соединений и комплексов. Так, полиморфные формы представляют собой разные по типу твердые вещества, объединенные общей химической формулой, каждая полиморфная форма может иметь отличные от других физические свойства. Таким образом, одно соединение может образовывать ряд полиморфных форм, каждая из которых имеет отличные физические свойства, такие как профиль растворимости, температуру плавления, гигроскопичность, форму, плотность, сыпучесть, прессуемость частиц и/или набор пиков на порошковой рентгенограмме. Растворимость каждой полиморфной формы может варьировать, поэтому идентификация полиморфных форм фармацевтических соединений необходима для того, чтобы обеспечить фармацевтические препараты с контролируемыми профилями растворимости. Желательно исследовать все твердые состояния лекарства, включая все полиморфные формы, и определить их стабильность, свойства растворов и сыпучие свойства. Полиморфные формы соединения можно различить в лаборатории с помощью метода дифракции рентгеновских лучей и другими методами, например, инфракрасной спектроскопии. Для общего обзора полиморфных форм и их применения в фармацевтике см. работы G.M. Wall, *Pharm. Manuf.* 3, 33 (1986); J.K. Halebian and W. McCrone, *J. Pharm. Sci.*, 58, 911 (1969); and J.K. Halebian, *J. Pharm. Sci.*, 64, 1269 (1975), которые введены в описание в качестве ссылок.

Термин "объект" при использовании в настоящем документе относится к организмам, которые подвержены пищеварительным расстройствам или другим расстройствам, поддающимся лечению рифаксимом, или для которого возможен другой положительный эффект при введении рифаксими́на как описано в настоящем документе, такие как человекообразные и не относящиеся к человекообразным животные. Предпочтительным человекообразным животным является человек. Термин "не относящиеся к человекообразным животные" при использовании в изобретении включает всех позвоночных, например млекопитающих, например грызунов, например мышей, и не млекопитающих, например нечеловекообразных приматов, например овец, собак, коров, куриц, земноводных, пресмыкающихся и т.д. Объекты, подверженные пищеварительным расстройствам, включают объекты, подверженные риску развития инфекционных пищеварительных расстройств, например объекты, страдающие иммуносупрессией, объекты, контактировавшие с другими объектами-переносчиками бактериальных инфекций, врачи, медсестры, путешественники в удаленные районы, известные как места обитания бактерий, которые вызывают диарею путешественников, и т.д.

Термин "профилактически эффективное количество" вещества относится к количеству соединения согласно изобретению формулы (I) или описанного в настоящем документе другими способами, которое эффективно при одно- или многократном введении объекту, в предотвращении или лечении бактериальные инфекции.

Термин "терапевтически эффективное количество" соединения согласно изобретению обозначает количество агента, которое проявляет терапевтический эффект при одно- или многократном введении объекту. Согласно одному варианту осуществления терапевтический эффект заключается в ингибировании вируса или увеличении выживаемости объекта с такой вирусной инфекцией. В другом варианте осуществления терапевтический эффект заключается в ингибировании бактериальной инфекции или увеличении выживаемости объекта с такой бактериальной инфекцией по сравнению с ожидаемым в отсутствии лечения препаратом.

Рифаксимин проявляет широкий спектр антибактериальной активности в желудочно-кишечном тракте против локализованных желудочно-кишечных бактерий, вызывающих инфекционные диареи, в том числе анаэробных штаммов. Имеются сообщения о том, что рифаксимин характеризуется пренебрежимо малой системной абсорбцией благодаря своим химическим и физическим свойствам (Descombe J.J. et al. *Pharmacokinetic study of rifaximin after oral administration in healthy volunteers.* *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.*, 14 (2), 51-56, (1994)).

В отношении возможных побочных эффектов, сопровождающих терапевтическое применение рифаксими́на, индукция бактериальной устойчивости является наиболее значимым.

С этой точки зрения любые различия в системной абсорбции, обнаруживаемые для разных форм рифаксими́на, могут иметь значение, потому что при концентрациях рифаксими́на ниже ингибирующих, например в диапазоне от 0,1 до 1 мкг/мл, показана возможность селекции устойчивых мутантов (Marchese A. et al. *In vitro activity of rifaximin, metronidazole and vancomycin against clostridium difficile and the rate of selection of spontaneously resistant mutants against representative anaerobic and aerobic bacteria, including ammonia-producing species.* *Chemotherapy*, 46(4), 253-266, (2000)).

Было обнаружено, что полиморфные формы рифаксими́на различаются по своей биодоступности *in vivo*. Поэтому полиморфные формы, раскрытые в тексте, могут быть полезными в приготовлении фармацевтических препаратов с различными характеристиками в отношении лечения инфекций. Это может позволить разработать препараты рифаксими́на, значительно различающиеся по уровню абсорбции, с характерными значениями $C_{\max}$ в пределах от 0,0 нг/мл до 5,0 мкг/мл. Это открывает возможность приготовления составов с рифаксими́ном, которые бы характеризовались уровнем абсорбции объектами, проходящими лечение, от пренебрежимо малого до значительного. Согласно одному варианту осуществления изобретение состоит в регулировании терапевтического эффекта рифаксими́на посредством выбора

подходящей полиморфной формы или смеси форм для лечения пациента. Например, в случае инвазивных бактерий может быть выбрана наиболее биодоступная полиморфная форма из представленных в описании, тогда как в случае неинвазивных патогенов может быть выбрана менее биодоступная форма, так как она может быть более безопасной для объекта, проходящего лечение.

Вышеупомянутые новые формы рифаксимины могут иметь преимущество при их применении в качестве чистых и гомогенных продуктов для приготовления медицинских препаратов, содержащих рифаксимины.

В случае метода рентгенофазового анализа достоверность и точность измерений независимо приготовленных образцов, выполняемых третьими лицами на отличных приборах может приводить к погрешности, превышающей $\pm 0,1^\circ 2\theta$. В случае списков значений межплоскостных расстояний d длина волны, использованная для расчетов межплоскостных расстояний d , составляла 1,541874 Å, то есть средневзвешенную величину для длин волн излучения Cu-K α 1 и Cu-K α 2. Погрешность, связанная с оценкой межплоскостных расстояний d , была рассчитана на основе рекомендаций USP для каждого значения d и приведена в составе соответствующих таблиц данных и списков пиков.

Способы лечения

В настоящем документе приведены способы лечения, предотвращения или облегчения пищеварительных расстройств, состоящие во введении объекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективных количеств одной или нескольких форм рифаксимины, выбранных из рифаксимины формы κ , смешанных кристаллов рифаксимины-пиперазина 1 и/или смешанных кристаллов рифаксимины-пиперазина 2. Пищеварительные расстройства включают одно или несколько из группы синдром раздраженного кишечника, диарея, диарея, вызванная бактериальной инфекцией, диарея, вызванная *Clostridium difficile*, диарея путешественников, избыточный бактериальный рост в тонкой кишке, болезнь Крона, хронический панкреатит, поджелудочная недостаточность, воспаление тонкой кишки, колит, печеночная энцефалопатия или паучит. Местные кожные инфекции и вагинальные инфекции также могут поддаваться лечению формами рифаксимины, описанными в настоящем документе.

Длительность лечения определенного пищеварительного расстройства зависит отчасти от вида расстройства. Например, для лечения диареи путешественников может потребоваться всего от 12 до 72 ч, в то время как длительность лечения болезни Крона может составить от 2 дней до 3 месяцев. Доза рифаксимины также будет варьировать в зависимости от стадии заболевания. Подходящие диапазоны дозировок приведены в настоящем документе ниже. Полиморфы и смешанные кристаллы, описанные в настоящем документе, могут также быть использованы для лечения или предотвращения патологий у объектов, предположительно подвергшимся воздействию агентов биологического оружия.

Способы идентификации таких объектов, нуждающихся в профилактике пищеварительных расстройств, хорошо доступны и известны специалисту в области. В медицине принимают во внимание определенные способы идентификации объектов, склонных к развитию пищеварительных расстройств, которые можно лечить описанными в тексте способами, например наследственность, история путешествий и планируемые путешествия, наличие факторов риска, связанных с развитием данного заболевания объекта. Опытный врач может легко идентифицировать таких потенциальных объектов с использованием, например, клинических тестов, медицинского обследования и анализа медицинской/наследственной истории или истории путешествий.

Согласно другому аспекту способ лечения объекта, страдающего от или подверженного пищеварительным расстройствам, состоит во введении объекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективных количеств одной или нескольких полиморфных форм рифаксимины и смешанных кристаллов, описанных в настоящем документе, для лечения таким образом объекта. После идентификации объекта, страдающего от или подверженного пищеварительным расстройствам, например синдромом раздраженного кишечника, начинают введение одной или нескольких полиморфных форм рифаксимины и/или смешанных кристаллов.

Фармацевтические препараты

Варианты осуществления изобретения описывают фармацевтические композиции, состоящие из эффективного количества полиморфной формы рифаксимины или смешанных кристаллов рифаксимины (например, из описываемых в настоящем документе) и фармацевтически приемлемого носителя. В следующем варианте осуществления изобретения эффективное количество эффективно в лечении бактериальных инфекций, например избыточного роста бактерий в тонкой кишке, болезни Крона, печеночной энцефалопатии, колита, вызванного антибиотиками, и/или дивертикулярной болезни. Варианты осуществления также относятся к фармацевтическим композициям, содержащим эффективное количество одной или нескольких полиморфных форм рифаксимины из описываемых в настоящем документе, в комбинации с одной или несколькими известными полиморфными формами рифаксимины (например, α , β , γ , δ , ϵ , ι , ξ , η и аморфной формой).

Примеры применения рифаксимины в лечении диареи путешественников можно найти в работах Infante RM, Ericsson CD, Zhi-Dong J., Ke S., Steffen R., Riopel L., Sack D.A., DuPont, H.L. Enteraggregative *Escherichia coli* Diarrhea in Travelers: Response to Rifaximin Therapy. Clinical Gastroenterology and Hepatol-

ogy. 2004;2:135-138; и Steffen R., M.D., Sack D.A., M.D., Riopel L., Ph.D., Zhi-Dong J., Ph.D., Sturchler M., M.D., Ericsson C.D., M.D., Lowe B., M. Phil., Waiyaki P., Ph.D., White M., Ph.D., DuPont H.L., M.D. Therapy of Travelers' Diarrhea With Rifaximin on Various Continents. The American Journal of Gastroenterology. May 2003, Volume 98, Number 5, каждая из которых во всей полноте введена в документ в виде ссылки. Препараты лечения печеночной энцефалопатии рифаксимином описаны, например, в публикации N. Engl. J. Med. 2010 362 1071-1081.

Варианты осуществления изобретения также представляют фармацевтические композиции, состоящие из одной или нескольких форм рифаксими́на, выбранных из формы 1, смешанных кристаллов рифаксими́на-пиперазина 1 и/или смешанных кристаллов рифаксими́на-пиперазина 2, и фармацевтически приемлемого носителя. А именно, композиция может содержать только одну полиморфную форму или смешанные кристаллы или может содержать смесь более чем одной полиморфной формы или смешанных кристаллов. Смеси могут быть выбраны, например, на основании желаемого уровня системной абсорбции, профиля растворения, лечения желаемой области желудочно-кишечного тракта и т.п. Варианты осуществления фармацевтической композиции включают вспомогательные вещества, например один или несколько разбавителей, связывающих агентов, пластифицирующих агентов, дезинтегрирующих агентов, красителей, вкусовых добавок или подсластителей. Конкретная композиция может быть приготовлена для выбранной формы таблеток в оболочке или без, твердых или мягких желатиновых капсул, пилюль, покрытых сахаром, пастилок для рассасывания, вафельных листов, гранул или порошка в герметичной упаковке. Например, композиции могут быть приготовлены для местного применения, например, в виде мазей, помад, кремов, гелей и лосьонов.

Согласно одному варианту осуществления изобретения полиморфную форму рифаксими́на вводят объекту, используя фармацевтически приемлемую композицию, например фармацевтически приемлемую композицию, которая обеспечивает длительное введение полиморфной формы рифаксими́на объекту в течение по меньшей мере 12, 24, 36, 48 ч, одной, двух, трех или четырех недель после введения такой фармацевтически приемлемой формы объекту.

В определенных вариантах осуществления изобретения такие фармацевтические композиции подходят для местного или перорального введения объектам. В других вариантах осуществления изобретения, как подробно описано ниже, фармацевтические композиции настоящего изобретения могут быть специально приготовлены для введения в твердой или жидкой форме, включая формы, адаптированные для следующих способов введения: (1) перорально в виде, например, киселей (водных или неводных растворов и суспензий), таблеток, болюсов, порошков, гранул, пастилок; (2) парентерального введения, например, подкожного, внутримышечного или внутривенного введения в виде, например, стерильного раствора или суспензии; (3) местного применения, например, в виде крема, мази или спрея, наносимых на кожу; (4) интравагинального или интаректального введения, например, в виде свечей, крема или пены или (5) аэрозолей, например водных аэрозолей, липосомальных препаратов или твердых частиц, содержащих соединения согласно изобретению.

Фраза "фармацевтически приемлемый" относится к таким полиморфным формам рифаксими́на и смешанным кристаллам рифаксими́на согласно настоящему изобретению, композициям, содержащим такие соединения, и/или дозированным формам, по результатам тщательной медицинской проверки подходящих для применения в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и/или других проблем или осложнений соразмерно с рациональным соотношением польза/риск.

Фраза "фармацевтически приемлемый носитель" включает фармацевтически приемлемый материал, композицию или носитель, такие как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, растворитель или инкапсулирующий материал, участвующий в транспортировке химического вещества от одного органа или части тела к другому органу или части тела. Каждый носитель предпочтительно приемлем в смысле его совместимости с другими ингредиентами композиции и безопасности для объекта. Некоторые примеры материалов, которые могут быть использованы как фармацевтически приемлемые носители, включают: (1) сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; (2) крахмалы, такие как кукурузный крахмал или картофельный крахмал; (3) целлюлоза и ее производные, такие как натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; (4) порошок трагаканта; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) вспомогательные вещества, такие как масло какао или восковые суппозитории; (9) масла, такие как ореховое масло, хлопковое масло, масло шафрана, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; (10) гликоли, такие как пропиленгликоль; (11) полиолы, такие как глицерин, сорбитол, маннитол и полиэтиленгликоль; (12) эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; (13) агар; (14) буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновая кислота; (16) апиогенная вода; (17) изотонический раствор; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) растворы на фосфатном буфере и (21) другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических композициях.

Смачивающие агенты, эмульсификаторы и пластификаторы, такие как лаурилсульфат натрия и стearат магния, а также красители, высвобождающие агенты, оболочки, подсластители, вкусовые добавки и ароматизаторы, консерванты и антиоксиданты также могут присутствовать в композициях.

Примеры фармацевтически приемлемых антиоксидантов включают: (1) водорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, гидрохлорид цистеина, бисульфат натрия, метабисульфат натрия, сульфит натрия и т.п.; (2) маслорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбилпальмитат, бутилгидроксанизол (БГА), бутилгидрокситолуол (БГТ), лецитин, пропилгаллат, α -токоферол и т.п.; (3) агенты, хелатирующие металлы, такие как лимонная кислота, этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА), сорбитол, винная кислота, фосфорная кислота и т.п.

Композиции, содержащие формы рифаксими́на, описанные в настоящем документе, включают композиции, пригодные для перорального, интраназального, местного (в том числе трансбуккального и сублингвального), ректального, вагинального, аэрозольного и/или парентерального введения. Композиции в целях удобства могут быть представлены в единичных дозированных формах и могут быть приготовлены способами, хорошо известными в фармацевтике. Количество активного ингредиента, которое может быть использовано в сочетании с носителем для приготовления единицы дозированной формы, может варьировать в зависимости от объекта, проходящего лечение, используемого способа введения. Количество активного ингредиента, которое может быть использовано в сочетании с носителем для приготовления единицы дозированной формы, в целом, соответствует количеству соединения, необходимо для производства терапевтического эффекта. Как правило, из ста процентов, такое количество соответствует диапазону от около 1 до около 99% активного ингредиента, предпочтительно от около 5 до около 80%, более предпочтительно от около 10 до около 60%.

Способы приготовления таких композиций включают стадию ассоциации полиморфной(ых) форм(ы) рифаксими́на и смешанных кристаллов рифаксими́на с носителем и, по необходимости, одного или нескольких дополнительных ингредиентов. В целом, композиции готовят путем введения в равномерное и тесное взаимодействие полиморфной формы рифаксими́на и жидких носителей или мелкодисперсных твердых носителей или и тех, и других, и затем придания формы продукту, если это необходимо.

Композиции, подходящие для перорального введения, могут иметь форму желатиновых капсул, крахмальных капсул, пилюлей, таблеток, пастилок для рассасывания (на ароматизированной основе, обычно из сахарозы и гуммиарабика или трагаканта), порошков, гранул, или форму раствора или суспензии в водных и неводных жидкостях, или форму жидких эмульсий типа масло-в-воде или вода-в-масле, или форму эликсира или сиропа, или в форме пастилок (на инертной основе, например, из желатина и глицерина или сахарозы и гуммиарабика) и/или в форме раствора для полоскания рта и т.п., каждая из которых содержит заданное количество полиморфной(ых) форм(ы) рифаксими́на и смешанных кристаллов рифаксими́на в качестве активного ингредиента. Соединение также можно вводить в виде болусов, электуария или пасты.

Формы рифаксими́на, представленные в настоящем документе, могут иметь преимущество при применении для производства медицинских препаратов с антибиотической активностью, содержащих рифаксими́н как для перорального, так и для местного применения. Медицинские препараты для перорального введения будут содержать одну или несколько форм рифаксими́на вместе с обычными вспомогательными веществами, например разбавителями, такими как маннитол, лактоза или сорбитол; связывающими агентами, такими как крахмалы, желатины, сахара, производные целлюлозы, природные камеди и поливинилпирролидон; пластифицирующими агенты, такими как тальк, стеараты, гидрогенизированные растительные масла, полиэтиленгликоль и коллоидный диоксид кремния; дезинтегрирующими агентами, такими как крахмалы, альгинаты, камеди и ретикулярные полимеры; красителями, вкусовыми добавками и подсластителями.

Варианты осуществления изобретения включают твердые препараты, вводимые перорально, например таблетки в оболочке и без нее, мягкие и твердые желатиновые капсулы, пилюли, покрытые сахаром, пастилки для рассасывания, вафельные листы, пилюли и порошки в герметичной упаковке и других контейнерах.

Медицинские препараты для местного применения могут содержать одну или несколько форм рифаксими́на вместе с обычными вспомогательными веществами, такими как медицинский вазелин, белый воск, ланолин и его производные, стеариловый спирт, пропиленгликоль, лаурилсульфат натрия, эфиры жирных полиоксиэтиленспиртов, сложные эфиры жирных полиоксиэтиленовых кислот, моностеарат сорбитана, моностеарат глицерина, моностеарат пропиленгликоля, полиэтиленгликоли, метилцеллюлоза, гидроксиметилпропилцеллюлоза, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, коллоидный алюминий и силикат магния, альгинат натрия.

Варианты осуществления изобретения относятся ко всем препаратам для местного применения, например мазям, помадам, кремам, гелям и лосьонам.

В твердых формах дозирования рифаксими́на для перорального введения (капсулы, таблетки, пилюли, драже, порошки, гранулы и т.п.) активный ингредиент обычно смешивают с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или фосфат кальция, и/или любыми из веществ из следующего списка: (1) наполнители или модифицирующие агенты, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннитол и/или кремниевая кислота; (2) связующие агенты, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или гуммиарабик; (3) увлажнители, например глицерин; (4) дезинтегрирующие агенты, например агар-агар,

карбонат кальция, картофельный крахмал или крахмал из тапиоки, альгиновая кислота, отдельные силикаты и карбонат натрия; (5) замедлители схватывания растворов, такие как парафин; (6) ускорители абсорбции, такие как соединения четвертичного аммония; (7) смачивающие агенты, такие как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина; (8) абсорбенты, такие как каолин и бентонитовая глина; (9) смазывающие вещества, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси; и (10) красители. В случае капсул, таблеток и пилюль фармацевтические композиции могут также включать буферные агенты. Сходные типы твердых композиций могут также быть использованы в качестве наполнителей для мягких и твердых с наполнителем желатиновых капсул с использованием таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочные сахара, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т.п.

Таблетка может быть приготовлена способом сжатия или формования по необходимости с одним или несколькими дополнительными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть приготовлены с применением связывающих веществ (например, желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы), смазывающего агента, инертного разбавителя, консерванта, дезинтегратора (например, натриевой соли гликолата крахмала или поперечно-сшитой натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы), поверхностно-активного или диспергирующего агента. Литые таблетки могут быть приготовлены путем формования на подходящем оборудовании смеси порошка активного ингредиента, смоченного инертным жидким разбавителем.

Таблетки и другие твердые дозированные формы фармацевтических композиций, описанные в тексте, такие как драже, капсулы, пилюли и гранулы, могут по необходимости быть приготовлены с насечками или в оболочках, таких как кишечнорастворимые оболочки или другие хорошо известные в области фармацевтики оболочки. Они также могут быть приготовлены так, чтобы обеспечить замедленное или контролируемое высвобождение активного ингредиента, используя, например, гидроксипропилметилцеллюлозу в переменных пропорциях для обеспечения желаемого профиля высвобождения, другие полимерные матрицы, липосомы и/или микросферы. Они могут быть стерилизованы, например, фильтрованием через фильтры, задерживающие бактерии, или путем включения стерилизующих агентов в форме стерильных твердых композиций, которые могут быть растворены в стерильной воде или какой-либо другой стерильной среде, подходящей для введения, непосредственно перед применением. Такие композиции могут по необходимости содержать рентгеноконтрастные агенты и иметь состав, который высвобождает активный(ые) ингредиент(ы) исключительно или предпочтительно в определенной области желудочно-кишечного тракта, по необходимости, с длительным высвобождением. Примеры матричных составов, которые могут быть использованы подобным образом, включают полимерные вещества и воски. Активный ингредиент может также находиться в микрокапсулированной форме, если это необходимо, в присутствии одного или нескольких из описанных выше вспомогательных веществ.

Жидкие дозированные формы для перорального введения полиморфной(ых) форм(ы) рифаксимины или смешанных кристаллов рифаксимины включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Помимо активных ингредиентов жидкие дозированные формы могут содержать инертные разбавители, обычно используемые в этой области, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие агенты и эмульсификаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, безилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, масло проростков пшеницы, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и эфиры жирных кислот и сорбитана и их смеси.

Помимо инертных разбавителей композиции для перорального введения могут включать адъюванты, такие как смачивающие, эмульсифицирующие и суспендирующие агенты, подсластители, вкусовые добавки, красители, ароматизаторы и консерванты.

Суспензии, помимо активной(ых) полиморфной(ых) форм(ы) рифаксимины и смешанных кристаллов рифаксимины, могут содержать суспендирующие агенты, например, этоксилированные изостеариновые спирты, полиоксиэтиленсорбитол и эфиры сорбитана, микрокристаллическую целлюлозу, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант и их смеси.

Фармацевтические композиции для ректального или вагинального введения могут представлять собой суппозитории, которые могут быть приготовлены путем смешивания одной или нескольких полиморфных форм рифаксимины или смешанных кристаллов рифаксимины с одним или несколькими подходящими вспомогательными веществами или носителями, не вызывающими раздражения, включающими, например, масло какао, полиэтиленгликоль, воск для суппозиториев или салицилат, которые являются твердыми при температуре окружающей среды, но жидкими при температуре тела, и поэтому будут плавиться в прямой кишке или вагинальной полости с высвобождением активного агента.

Композиции, подходящие для вагинального введения, также включают формы pessaries, тампонов, кремов, гелей, пасты, пены или спрея, содержащие известные в фармацевтике подходящие носители.

Дозированные формы для местного применения и трансдермального введения полиморфной(ых) форм(ы) рифаксимины и смешанных кристаллов рифаксимины включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и ингаляторы. Активная(ые) полиморфная(ые) форма(ы) ри-

факсимина или смешанные кристаллы рифаксими́на могут быть смешаны в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем, а также с любым необходимым консервантом, буфером или пропеллентом, который возможно потребуется.

Мази, пасты, кремы и гели помимо полиморфной(ых) форм(ы) рифаксими́на и смешанных кристаллов рифаксими́на могут содержать вспомогательные вещества, такие как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевую кислоту, тальк и оксид цинка или их смеси.

Порошки и спреи помимо полиморфной(ых) форм(ы) рифаксими́на и смешанных кристаллов рифаксими́на могут содержать вспомогательные вещества, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикат кальция и порошок полиамида или их смеси. Спреи могут дополнительно содержать стандартные пропелленты, такие как хлорфторуглеродороды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

Полиморфная(ые) форма(ы) рифаксими́на и смешанные кристаллы рифаксими́на согласно другому варианту осуществления могут быть введены в виде аэрозоля. Для этого готовят водные аэрозоли, липосомальные формы или твердые частицы, содержащие соединения согласно изобретению. Неводные (например, на основе фторуглеродных пропеллентов) суспензии также могут быть использованы. Звуковые распылители предпочтительны, потому что их использование минимизирует механическое воздействие на агент, которое может привести к деградации соединения.

Водный аэрозоль получают, например, путем приготовления водного раствора или суспензии агента вместе со стандартными фармацевтически приемлемыми носителями и стабилизаторами. Носители и стабилизаторы варьируют в зависимости от требований конкретного соединения, но, как правило, они включают неионные сурфактанты (твины, плуроники или полиэтиленгликоли), нетоксичные белки, такие как сывороточный альбумин, эфиры сорбитана, олеиновую кислоту, лецитин, аминокислоты, такие как глицин, буферы, соли, сахара или сахарные спирты. Аэрозоли, в целом, готовят на основе изотонических растворов.

Трансдермальные пластыри имеют дополнительное преимущество, обеспечивающее контролируемую доставку полиморфной(ых) форм(ы) рифаксими́на или смешанных кристаллов рифаксими́на в организм. Такие дозированные формы могут быть приготовлены путем растворения или диспергирования агента в соответствующей среде. Усилители абсорбции могут быть использованы для увеличения переноса активного ингредиента через кожу. Скорость такого переноса можно контролировать либо с помощью контролирующей мембраны, либо диспергированием активного ингредиента в полимерной матрице или геле.

Офтальмологические композиции, глазные мази, порошки, растворы и т.п. также рассматриваются как относящиеся к изобретению.

Фармацевтические композиции, пригодные для парентерального введения, могут включать одну или несколько полиморфную(ые) форму(ы) рифаксими́на или смешанных кристаллов рифаксими́на в сочетании с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми стерильными изотоническими водными или неводными растворами, дисперсией, суспензией или эмульсией, или стерильным порошком, которые могут быть использованы для приготовления стерильного раствора или дисперсии для введения непосредственно перед введением, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатические препараты, растворенные вещества, которые делают состав изотоническим по отношению к крови назначенного реципиента или суспендирующему или уплотняющему агенту.

Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые могли бы быть использованы для фармацевтических композиций, включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т.п.) и подходящие смеси на их основе, растительные масла, такие как оливковое масло, органические эфиры, подходящие для инъекций, такие как этилолеат. Подходящая жидкость может поддерживаться, например, путем использования покрытий, таких как лецитин, путем поддержания необходимого размера частиц в случае дисперсий и с помощью сурфактантов.

Такие композиции также могут содержать адъюванты, такие как консерванты, смачивающие агенты, эмульгаторы и диспергирующие агенты. Предотвращение действия микроорганизмов может быть обеспечено включением различных антибактериальных и противогрибковых агентов, например, парабена, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты и т.п. Также может быть желательно включить изотонические агенты, такие как сахара, хлорид натрия и т.п. в состав композиций. Дополнительного увеличения абсорбции вводимой путем инъекции фармацевтической формы можно добиться включением агентов, которые замедляют абсорбцию, такие как моностеарат алюминия или желатин.

В некоторых случаях для продления эффекта лекарства желательно изменить абсорбцию лекарства. Этого можно достичь, используя жидкие суспензии кристаллина, соль или аморфный материал, плохо растворимый в воде. Скорость абсорбции лекарства тогда будет зависеть от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристалла и кристаллической формы. В другом варианте отсроченной абсорбции можно достичь путем растворения или суспендирования лекарства в масляном носителе.

Формы депонирования для инъекций получают, формируя микрокапсульные матрицы с полиморф-

ной(ых) формой(ами) рифаксими́на и смешанными кристаллами рифаксими́на из биоразлагаемых полимеров, таких как полилактид-полигликолид. Соотношение лекарство-полимер и природа конкретного используемого полимера позволяют контролировать скорость высвобождения лекарства. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают поли(ортоэфир) и поли(ангидриды). Формы депонирования для инъекций также получая, включая лекарство в липосомы или микроэмульсии, которые совместимы с тканями организма.

При введении полиморфной(ых) форм(ы) рифаксими́на и смешанных кристаллов рифаксими́на в качестве фармацевтического препарата человеку или животным можно вводить их как таковые или в составе фармацевтических композиций, содержащих, например, от 0,1 до 99,5% (предпочтительно от 0,5 до 90%) активного ингредиента в сочетании с каким-либо фармацевтически приемлемым носителем.

В независимости от выбранного пути введения полиморфная(ые) форма(ы) рифаксими́на и смешанные кристаллы, которые могут быть использованы в подходящей гидратной форме, и/или фармацевтические композиции согласно изобретению готовят в фармацевтически приемлемой дозированной форме способами, известными специалистам в данной области.

Фактический режим дозирования и длительность введения активных ингредиентов в фармацевтической композиции можно варьировать для получения количества активного ингредиента, которое эффективно в достижении желательного терапевтического ответа для конкретного объекта, композиции и способа введения не будучи токсичным для объекта. Примерный диапазон доз составляет от 25 до 3000 мг в день. Другие дозировки включают, например, 600 мг/день, 1100 мг/день и 1650 мг/день. Другие характерные дозировки включают 1000 мг/день, 1500 мг/день, между 500 мг и около 1800 мг в день или любое другое количество в указанном диапазоне.

Предпочтительной дозой полиморфной формы рифаксими́на или смешанных кристаллов рифаксими́на для настоящего изобретения является максимальная доза, переносимая без развития серьезных побочных эффектов. Предпочтительно, чтобы полиморфные формы рифаксими́на согласно настоящему изобретению вводили в концентрации от около 1 до около 200 мг на 1 кг массы тела, от около 10 до около 100 мг/кг или от около 40 до около 80 мг/кг массы тела. Диапазоны, промежуточные по отношению к упомянутым выше, также относятся к изобретению. Например, дозировка может варьировать от 50 до около 2000 мг в день.

При комбинированной терапии как соединение согласно изобретению, так и другой(ие) лекарственный(ые) агент(ы), вводятся млекопитающим (например, человекообразным, женщине или мужчине) стандартными способами. Агенты можно вводить в составе одной дозированной формы или в отдельных дозированных формах. Эффективные количества других терапевтических агентов хорошо известны специалистам в области. Тем не менее, в области компетенции специалиста лежит определения диапазонов оптимальных эффективных количеств других терапевтических препаратов. Согласно одному варианту осуществления изобретения, когда другой терапевтический агент вводят животному, эффективное количество соединения согласно изобретению ниже, чем эффективное количество в случае, когда другой терапевтический агент не вводится. Согласно другому варианту осуществления эффективное количество стандартного агента ниже, чем его эффективное количество в случае, если соединение согласно данному изобретению не вводится. Таким образом, нежелательные побочные эффекты, связанные с высокими дозами каждого из агентов, могут быть минимизированы. Другие потенциальные преимущества (в том числе, но без ограничения, улучшенный режим дозирования и/или более низкая цена препарата) будут очевидны специалисту в области.

Согласно различным вариантам осуществления изобретения лекарственные препараты (например, профилактические или терапевтические агенты) вводят с промежутком менее чем в 5 мин, менее чем в 30 мин, менее чем в 1 ч, около 1 ч, от около 1 до 2 ч, от около 2 до около 3 ч, от около 3 до 4 ч, от около 4 до 5 ч, от около 5 до 6 ч, от около 6 до 7 ч, от около 7 до 8 ч, от около 8 до 9 ч, от около 9 до 10 ч, от около 10 до 11 ч, от около 11 до 12 ч, от около 12 до 18 ч, от 18 до 24 ч, от 24 до 36 ч, от 36 до 48 ч, от 48 до 52 ч, от 52 до 60 ч, от 60 до 72 ч, от 72 до 84 ч, от 84 до 96 ч, от 96 до 120 ч. В предпочтительных вариантах два или более лекарства вводят в течение одного визита пациента.

Согласно определенным вариантам осуществления изобретения одно или несколько соединений и одно или несколько лекарств (например, профилактический или терапевтический агент) вводят циклически. Циклическая терапия включает введение первого препарата (например, первого профилактического или терапевтического агента) в течение периода времени, после которого вводят второй препарат (например, второй профилактический или терапевтический агент) в течение периода времени, после которого вводят, по необходимости, третий препарат (например, профилактический или терапевтический агент) в течение некоторого времени и так далее, повторяя это последовательное введение, то есть цикл, для того, чтобы снизить уровень развития устойчивости к одному из терапевтических агентов, для избежания или снижения побочных эффектов одного из терапевтических агентов и/или для повышения эффективности терапии.

Согласно определенным вариантам осуществления изобретения введение одних и тех же соединений может быть повторено, и введение может быть разделено промежутком по меньшей мере в 1, 2, 3, 5, 10, 15, 30, 45 дней, 2 месяца, 75 дней, 3 месяца или по меньшей мере 6 месяцев. Согласно другим вариан-

там введение одного и того же терапевтического препарата (например, профилактического или терапевтического агента), не относящегося к полиморфным формам рифаксими́на, может быть повторено, и введение может быть разделено промежутком по меньшей мере в 1, 2, 3, 5, 10, 15, 30, 45 дней, 2 месяца, 75 дней, 3 месяца или по меньшей мере 6 месяцев.

При некоторых показаниях могут потребоваться более длительные периоды лечения. Например, лечение диареи путешественников может продолжаться от около 12 до около 72 ч, тогда как лечение болезни Крона может продолжаться от около 1 дня до около 3 месяцев. Лечение печеночной энцефалопатии может длиться, например, весь оставшийся период жизни пациента. Лечение синдрома раздраженного кишечника может быть периодическим в течение недель или месяцев либо длиться весь оставшийся период жизни пациента.

Готовое изделие

Другой вариант осуществления изобретения включает готовые изделия, к которым относятся, например, контейнер, содержащий фармацевтическую композицию, подходящую для перорального введения или местного применения рифаксими́на в сочетании с печатными инструкциями по применению, содержащими указания, когда ту или иную дозированную форму следует принимать во время еды и когда ее следует принимать натощак. Примеры дозированных форм и протоколов введения описаны ниже. Композиции будут находиться в любом подходящем контейнере, способном удерживать и распределять дозированную форму, и который будет незначительно взаимодействовать с композицией и оставаться физически связанным с соответствующей этикеткой. Инструкции по применению будут соответствовать способам лечения, описанным в тексте выше. Этикетка может быть помещена на контейнер любым способом, который обеспечивает физическую близость контейнера и этикетки, например, без ограничения, оба они могут находиться в одной упаковке, такой как коробка или пластиковая целлофановая упаковка или могут быть объединены посредством удерживания инструкций и контейнера вместе с помощью клея, который не нарушает читаемость инструкций или с помощью других удерживающих средств.

Согласно другому аспекту изобретение относится к готовому изделию, которое включает контейнер, содержащий фармацевтическую композицию, включающую рифаксимин, где контейнер предпочтительно содержит композицию рифаксими́на в единичной дозированной форме и ассоциирован с печатной инструкцией по применению, указывающей на различные уровни абсорбции при приеме фармацевтической композиции с едой и без еды.

В тексте также описаны упакованные композиции, они могут включать терапевтически эффективное количество рифаксими́на. Рифаксимин и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель, где композиция приготовлена для лечения объекта, страдающего от или подверженного пищеварительным расстройствам, упакованы вместе с инструкцией по применению для лечения объекта, страдающего от или подверженного пищеварительным расстройствам.

В тексте также описаны наборы, например наборы для лечения пищеварительных расстройств у объекта. Наборы могут содержать, например, одну или несколько форм рифаксими́на, выбранные из формы рифаксими́на к, смешанных кристаллов рифаксими́на-пиперазина 1 и смешанных кристаллов рифаксими́на-пиперазина 2, и инструкции по применению. Инструкции по применению могут содержать инструкцию по медицинскому применению, информацию о дозировании, информации о хранении и т.п.

В тексте также описаны упакованные композиции, они могут включать терапевтически эффективные количества одной или нескольких полиморфных форм рифаксими́на и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель, где композиция приготовлена для лечения объекта, страдающего от или подверженного пищеварительным расстройствам, и упакована вместе с инструкцией по применению для лечения объекта, страдающего от или подверженного пищеварительным расстройствам.

Примеры

Пример 1. Форма Каппа.

Форма к представляет собой сольват переменного состава с элементарной ячейкой, которая способна расширяться и сужаться и вмещать таким образом переменное количество молекул изопропилового спирта. Форма Каппа (к) была получена растворением формы Альфа (α) в изопропанол в количестве от 57 до 197 мг/мл с последующим взбалтыванием.

Форма к определяется как система переменного состава, параметры элементарной ячейки которой могут меняться путем расширения или сжатия для вмещения растворителя. Позиции пиков на порошковой рентгенограмме напрямую определяются параметрами элементарной ячейки и поэтому одна-единственная порошковая рентгенограмма может не быть репрезентативной для данной кристаллической формы. Набор порошковых рентгенограмм, полученный для разных образцов, свидетельствует о том, что для формы к наблюдаемые пики отражения могут варьировать в некотором диапазоне. Соотнесения индексов были получены для двух представительных порошковых рентгенограмм формы к, но не обязательно они отражают верхний и нижний пределы этого диапазона. Скорее, их следует рассматривать как два индивидуальных образца из серии образцов формы к. Теоретический расчет соотношения индексов указывает на то, что, учитывая объем свободного пространства внутри элементарной ячейки, форма к может вместить до 4 моль изопропанола на 1 моль рифаксими́на. Один образец содержит 2 моль изопро-

панола на 1 моль рифаксими́на и пренебрежимо малое количество воды по данным протонного ЯМР-спектра и титрования по методу Карла Фишера. Другой образец, с объемом элементарной ячейки, меньшим на около $75 \text{ \AA}^3$, содержит 0,4 моль изопропанола на 1 моль рифаксими́на и 0,76 вес.% воды.

Получение и эксперименты по высушиванию.

Получение.

Форма к может быть получена из раствора в изопропанолe (см. табл. 1).

Таблица 1

Получение рифаксими́на формы к

Рифаксимин (мг)	ИПС (мл)	Условия ^а	Наблюдения ^б	Результат РФА
108,5	0,55	УЗ/ комн. температура	оранж. тверд. фаза, Д/П	к
88	0,5	УЗ/ комн. температура	оранж. пластины, Д/П	к
93,6	0,5	Перемешивание/ нагревание	смесь оранж. и крас. тверд. фазы, Д/П	к
56,5	1	Перемешивание/ нагревание	оранж. тверд. фаза, Д/П	к
57,7	1	Перемешивание/ нагревание	оранж. тверд. фаза, Д/П	к
24237,9	130	Перемешивание	желт., тверд. фаза	к

^а УЗ = ультразвуковая обработка; нагревание = температура плитки установлена на 60°C, в то время как фактическая температура образца может быть ниже;

^б Д = двоякопреломление; П = поглощение.

Изопропанол добавляли к форме рифаксими́на α в количестве от 57 до 197 мг/мл. Для облегчения растворения твердого вещества применяли механическое воздействие либо посредством ультразвуковой обработки при комнатной температуре, либо с помощью перемешивания на магнитной мешалке при повышенной температуре (например, до 60°C). В обоих случаях форма к выпадала в осадок из раствора в изопропанолe; затем ее выделяли с помощью фильтрации под вакуумом. Вещество хранили в условиях окружающей среды; оно выглядело двоякопреломляющим и поглощало свет в поляризованном свете микроскопа.

Детали каждого из экспериментов представлены в табл. 1. Например, один образец готовили, добавляя 0,55 мл изопропанола в вialу объемом ~7 мл, содержащую 108,5 мг формы α . Наблюдали красный раствор, а также не растворившийся осадок. Больше твердых частиц образовалось в результате обработки ультразвуком; они были отфильтрованы под вакуумом.

Форма к может быть высушена при хранении в закрытом контейнере над P_2O_5 при температуре окружающей среды или в вакууме при температуре окружающей среды или повышенной температуре. Представительные порошковые рентгенограммы формы к до и после высушивания приведены на фиг. 1. Экспериментальные условия высушивания формы к представлены в табл. 2.

Таблица 2

Эксперименты по высушиванию рифаксими́на формы к

Исх. материал	Размер образца	Условия ^а	Наблюдения ^б	Результаты РФА
к	- ^г	86°C/вакуум, 2 ч	красн. тверд. фаза, Д/П	неупорядоч. к
	340,3 мг	вакуум/комн. темп., ~ 8 ч	красн. тверд. фаза, частично Д/П	к
	314,2 мг	вакуум/комн. темп., 4 ч	красн. тверд. фаза, Д/П	к
	< 314,2 мг	вакуум/комн. темп., 4 ч + хранение над P ₂ O ₅	-	к + аморф
	610,5 мг	вакуум/40 °C, ~ 36 h	красн. тверд. фаза, Д/П	к + аморф
	454,7 мг	P ₂ O ₅ /комн. темп., 6 дней	красн. тверд. фаза, Д/П	к
	- ^г	P ₂ O ₅ /комн. темп., 31 день + вакуум/комн. темп., 4 дня	-	к
	- ^г	Нерастворившиеся в изопропанолe тверд. частицы	Красн. гель и Д/П частицы	к

^а ч = часы, комн. темп. = комнатная температура;^б Д = двоякопреломление; П = поглощение;^в Аморф = аморфный по данным РФА;^г Точный вес образца не был определен.

Характеристика.

Вещество анализировали с помощью метода рентгенофазового анализа (РФА), рентгенограммы были проиндексированы. Дополнительно вещество характеризовали с помощью методов дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), термогравиметрического анализа (ТГА), динамической сорбции паров (ДСП), титрования по методу Карла Фишера (КФ), спектроскопии протонного ядерного магнитного резонанса (ЯМР) в растворе (¹H-) и ЯМР твердого тела (ТТ-), инфракрасной спектроскопии нарушенного полного внутреннего отражения (ИК-НПВО) и спектроскопии Рамана.

Индексирование порошковых рентгенограмм (не описано нормами GMP).

Порошковые рентгенограммы, получаемые методом РФА, образцов формы к приведены на фиг. 1. Поскольку форма к представляет собой систему переменного состава с гибкой структурой элементарной ячейки, которая легко расширяется и сужается, вмещающая переменное количество молекул растворителя, необходимо отметить, что проиллюстрированные рентгенограммы являются лишь двумя отдельными репрезентативными примерами наборов пиков, которые может иметь форма к.

Списки положений пиков для каждой из порошковых рентгенограмм рифаксими́на формы к, которые сравниваются на фиг. 1, приведены на фиг. 2 и 3 соответственно. Списки наблюдаемых и значимых пиков приведены в табл. 3 и 4.

Таблица 3

Наблюдаемые пики рифаксимины формы к (файл порошковой рентгенограммы представлен на фиг. 2 и 3)

2θ	Межплоскостное расстояние d (Å)	Интенсивность (%)
$(5,41 - 5,65) \pm 0,20$	$16,337 \pm 0,627 - 15,631 \pm 0,573$	24 - 26
$(6,45 - 6,67) \pm 0,20$	$13,713 \pm 0,439 - 13,245 \pm 0,409$	100
$(6,83 - 6,94) \pm 0,20$	$12,942 \pm 0,390 - 12,736 \pm 0,377$	65 - 46
$(7,03 - 7,06) \pm 0,20$	$12,574 \pm 0,368 - 12,525 \pm 0,365$	23 - 12
$(7,52 - 7,56) \pm 0,20$	$11,764 \pm 0,321 - 11,695 \pm 0,317$	36 - 31
$(7,68 - 7,78) \pm 0,20$	$11,508 \pm 0,307 - 11,369 \pm 0,300$	50 - 58
$(8,30 - 8,34) \pm 0,20$	$10,652 \pm 0,263 - 10,596 \pm 0,260$	25 - 11
$(8,87 - 9,06) \pm 0,20$	$9,971 \pm 0,230 - 9,758 \pm 0,220$	14 - 15
$(9,80 - 9,90) \pm 0,20$	$9,021 \pm 0,187 - 8,936 \pm 0,184$	8 - 4
$(10,31 - 10,35) \pm 0,20$	$8,584 \pm 0,169 - 8,547 \pm 0,168$	8 - 7
$(10,39 - 10,78) \pm 0,20$	$8,515 \pm 0,167 - 8,204 \pm 0,155$	3 - 3
$(11,39 - 11,85) \pm 0,20$	$7,768 \pm 0,138 - 7,466 \pm 0,128$	4 - 6
$(11,74 - 11,95) \pm 0,20$	$7,536 \pm 0,130 - 7,404 \pm 0,126$	10 - 10
$(11,86 - 12,02) \pm 0,20$	$7,462 \pm 0,128 - 7,362 \pm 0,124$	7 - 12
$(12,06 - 12,41) \pm 0,20$	$7,339 \pm 0,123 - 7,135 \pm 0,116$	4 - 2
$(12,60 - 12,69) \pm 0,20$	$7,028 \pm 0,113 - 6,976 \pm 0,111$	7 - 6
$(12,96 - 13,04) \pm 0,20$	$6,830 \pm 0,107 - 6,789 \pm 0,105$	5 - 10
$(13,23 - 13,42) \pm 0,20$	$6,692 \pm 0,102 - 6,596 \pm 0,099$	5 - 14
$(13,35 - 13,34) \pm 0,20$	$6,634 \pm 0,100 - 6,637 \pm 0,101$	6 - 9
$(13,70 - 13,91) \pm 0,20$	$6,465 \pm 0,095 - 6,367 \pm 0,092$	6 - 4
$(13,80 - 13,86) \pm 0,20$	$6,418 \pm 0,094 - 6,390 \pm 0,093$	4 - 4
$(14,10 - 14,16) \pm 0,20$	$6,282 \pm 0,090 - 6,255 \pm 0,089$	10 - 6
$(14,13 - 14,34) \pm 0,20$	$6,267 \pm 0,090 - 6,175 \pm 0,087$	10 - 4
$(14,42 - 14,73) \pm 0,20$	$6,144 \pm 0,086 - 6,015 \pm 0,082$	13
$(14,70 - 15,38) \pm 0,20$	$6,026 \pm 0,083 - 5,761 \pm 0,075$	3 - 7
$(15,14 - 15,55) \pm 0,20$	$5,854 \pm 0,078 - 5,700 \pm 0,074$	21 - 24
$(15,42 - 15,58) \pm 0,20$	$5,747 \pm 0,075 - 5,688 \pm 0,074$	22 - 28
$(15,69 - 15,80) \pm 0,20$	$5,649 \pm 0,073 - 5,610 \pm 0,071$	8 - 5
$(15,94 - 16,57) \pm 0,20$	$5,561 \pm 0,070 - 5,351 \pm 0,065$	5 - 7
$(16,31 - 16,75) \pm 0,20$	$5,436 \pm 0,067 - 5,293 \pm 0,064$	9 - 11
$(16,66 - 16,75) \pm 0,20$	$5,323 \pm 0,064 - 5,293 \pm 0,064$	9 - 11
$(17,04 - 17,08) \pm 0,20$	$5,203 \pm 0,061 - 5,190 \pm 0,061$	9 - 4
$(17,34 - 17,50) \pm 0,20$	$5,114 \pm 0,059 - 5,067 \pm 0,058$	7 - 6
$(17,53 - 17,95) \pm 0,20$	$5,061 \pm 0,058 - 4,941 \pm 0,055$	7 - 5
$(17,76 - 18,39) \pm 0,20$	$4,994 \pm 0,056 - 4,825 \pm 0,053$	4 - 5
$(18,03 - 18,19) \pm 0,20$	$4,921 \pm 0,055 - 4,878 \pm 0,054$	4 - 4
$(18,46 - 18,61) \pm 0,20$	$4,806 \pm 0,052 - 4,769 \pm 0,051$	46 - 14
$(18,68 - 18,91) \pm 0,20$	$4,751 \pm 0,051 - 4,694 \pm 0,050$	5 - 4
$(18,95 - 19,06) \pm 0,20$	$4,684 \pm 0,050 - 4,657 \pm 0,049$	6 - 5
$(19,20 - 19,31) \pm 0,20$	$4,624 \pm 0,048 - 4,597 \pm 0,048$	11 - 7
$(19,45 - 19,54) \pm 0,20$	$4,565 \pm 0,047 - 4,543 \pm 0,047$	10 - 3
$(19,68 - 19,93) \pm 0,20$	$4,511 \pm 0,046 - 4,456 \pm 0,045$	18 - 9
$(19,91 - 20,66) \pm 0,20$	$4,458 \pm 0,045 - 4,299 \pm 0,042$	9 - 9

Таблица 4

Значимые пики рифаксимины формы к (файл порошковой рентгенограммы представлен на фиг. 2 и 3)

2θ	Межплоскостное расстояние d (Å)	Интенсивность (%)
$(5,41 - 5,65) \pm 0,20$	$16,337 \pm 0,627 - 15,631 \pm 0,573$	24 - 26
$(6,45 - 6,67) \pm 0,20$	$13,713 \pm 0,439 - 13,245 \pm 0,409$	100
$(6,83 - 6,94) \pm 0,20$	$12,942 \pm 0,390 - 12,736 \pm 0,377$	65 - 46
$(7,52 - 7,56) \pm 0,20$	$11,764 \pm 0,321 - 11,695 \pm 0,317$	36 - 31
$(7,68 - 7,78) \pm 0,20$	$11,508 \pm 0,307 - 11,369 \pm 0,300$	50 - 58
$(8,30 - 8,34) \pm 0,20$	$10,652 \pm 0,263 - 10,596 \pm 0,260$	25 - 11
$(18,46 - 18,61) \pm 0,20$	$4,806 \pm 0,052 - 4,769 \pm 0,051$	46 - 14

Порошковые рентгенограммы рифаксимины формы к были проиндексированы с помощью запатентованного программного обеспечения SSC1; результаты индексирования представлены на фиг. 4 и 5. Индексирование представляет собой процесс определения размера и формы элементарной ячейки исходя из положений пиков на порошковой рентгенограмме. Термин получил свое название после присвоения индексов Миллера индивидуальным пикам. Для большинства приложенных индексов менее важны, чем длина элементарной ячейки и ее угловые параметры, которые связывают свойства элементарной ячейки и расположение дифракционных пиков на порошковой рентгенограмме. Соотнесения индексов были проверены и проиллюстрированы с помощью программы CheckCell версии 11/01/04.

Соответствие между разрешенными позициями пиков, отмеченными столбцами на фиг. 4 и 5 и наблюдаемыми позициями пиков, указывает на корректное определение элементарной ячейки. Успешное индексирование рентгенограммы указывает на то, что каждый образец состоит, в основном, из единственной кристаллической фазы. Пространственные группы, соответствующие присвоенным символам экстинкции, параметрам элементарной ячейки и производным количественным характеристикам, представлены в табл. 5. Для подтверждения соотнесения индексов должны быть определены мотивы молекулярной упаковки внутри кристаллографической элементарной ячейки. Попыток установления мотивов упаковки не предпринималось.

Таблица 5

Результат теоретического индексирования и производные количественные характеристики формы рифаксимины к

Форма / Рентгенограмма	Форма к	Форма к (после высушивания)
Семейство и пространственная группа	Моноклинная $P2_1$ (#4)	Моноклинная $P2_1$ (#4)
Z' / Z	2 / 4	2 / 4
a (Å)	13,390	13,324
b (Å)	25,140	24,978
c (Å)	16,918	16,331
α (град)	90	90
β (град)	105,19	107,15
γ (град)	90	90
Объем (Å ³ /ячейка)	5496,0	5193,4
V/Z (Å ³ /формульная единица)	1374,0	1298,4
Предположительный состав ^a	$C_{43}H_{51}N_2O_{11} \cdot xC_3H_8O$ $0 \leq x \leq 4$	$C_{43}H_{51}N_2O_{11} \cdot xC_3H_8O$ $0 \leq x \leq 3$
Плотность (г/см ³) ^a	$0,95 \leq \rho \leq 1,24$	$1,01 \leq \rho \leq 1,24$
Весовая доля растворителя (%) ^a	$0 \leq z \leq 23,4$	$0 \leq z \leq 18,6$

^a Плотность и весовая доля растворителя исходя из предположительного состава.

Объем рифаксимины (1027 Å³/молекула) был получен на основании ранее полученной структуры гидрата рифаксимины. Если предположить, что в асимметричной ячейке располагается две независимых молекулы рифаксимины, по данным индексирования пиков в ячейке остается достаточно объема для размещения до четырех молекул изопропанола на молекулу рифаксимины. Значения плотности и доли рас-

творителя, представленные в табл. 5, рассчитаны для диапазона составов, включающих от нуля до четырех молекул изопропанола на молекулу рифаксими́на. Вторая порошковая рентгенограмма формы к также была проиндексирована, объем формульной единицы составил $1295 \text{ \AA}^3$, в доступном объеме может разместиться до трех молекул изопропанола на молекулу рифаксими́на. Анализ образцов формы к с помощью титрования по Карлу Фишеру и протонной ЯМР спектроскопии показывает, что образец с аналогичной порошковой рентгенограммой содержит пренебрежимо малое количество воды и около 2 моль изопропанола на 1 моль рифаксими́на, тогда как аналогичный образец после высушивания содержит около 0,4 моль изопропанола на 1 моль рифаксими́на и 0,75 вес.% воды (табл. 6 и 7) соответственно.

Таблица 6

Характеристика формы рифаксими́на к сразу после приготовления	
Метод анализа	Результаты ^a
ДСК	Широкая эндотерма: $< 100^\circ\text{C}$ Эндотерма: 124°C (макс) Эндотерма или сдвиг базовой линии: 203°C
ТГА	Потеря веса: 0,6% до 60°C , 10,4 % от 60 до 200°C
КФ	Недетектируемое количество воды
Высокотемпературная микроскопия	$23,3^\circ\text{C}$: кристалл, нагревание $5^\circ\text{C}/\text{мин}$ $80,1^\circ\text{C}$: без видимых изменений $101,9^\circ\text{C}$: потеря двоякопреломления многими частицами, вероятный коллапс кристаллической фазы (не плавится) $109,2^\circ\text{C}$: то же, что и при $101,9^\circ\text{C}$ $123,2^\circ\text{C}$: потеря почти всего двоякопреломления, не плавится $150,1^\circ\text{C}$: остаточное двоякопреломление, изменение скорости нагревания до $10^\circ\text{C}/\text{мин}$ $203,1^\circ\text{C}$: изотропный образец, но исходная форма сохраняется $213,1^\circ\text{C}$: наблюдается течение, начато охлаждение -- : охлаждается до изотропного стекла
ИК-НПВО	Получен спектр
^1H ЯМР	Неизменная химическая структура
	Около 2 моль изопропанола на моль рифаксими́на
^{13}C ЯМР ТТ	Получен спектр
Баланс влаги	7,5 % потеря веса после уравнивания при 5% отн. влажности 4,6 % прибыль веса при изменении отн. влажности от 5 до 95 % 12 % потеря веса при изменении отн. влажности от 95 до 5% Общая потеря веса = 14,9 % (эквивалентно ~ 2 моль изопропанола)
РФА после исследования баланса влаги	Неупорядоченная

^a Эндо = эндотерма.

Таблица 7

Характеристика формы рифаксими́на к после высушивания

Метод анализа	Результаты ^а
ДСК	Эндотерма: -23, 76, 137, 204
ТГА	1,4% потеря веса до 60°C, 9,7 % потеря веса от 60 до 200
	1,1 % потеря веса до 60, 5,2 % потеря веса от 60 до 200
КФ	0,76% по весу воды
Высокотемпературная микроскопия	Получен спектр
ИК-НПВО	Интakтная структура, 0,4 моль изопропанола на моль активного фармацевтического ингредиента (АФИ)
	Интakтная структура, 0,57 моль изопропанола на моль активного фармацевтического ингредиента (АФИ)
	Получен спектр
Баланс влаги	Потеря 0,1% по весу при уравнивании при 5% отн. влажности
	Прибыль 7,7% по весу от 5% до 95% отн. влажности
	Потеря 11,0% по весу от 95% до 5% отн. влажности
РФА после	Неупорядоченная к
исследования баланса влаги	

Обе порошковых рентгенограммы, обсуждаемые выше, представляют собой одну фазу рифаксими́на, обозначенную как форма к. Поскольку форма к представляет собой сольват переменного состава, параметры элементарной ячейки могут меняться путем расширения и сжатия для того, чтобы вместить растворитель. Положения пиков на порошковых рентгенограммах являются прямым следствием параметров элементарной ячейки, поэтому одна порошковая рентгенограмма может быть не репрезентативной для кристаллической формы, а лишь моментальный снимок формы в одном из состояний и все же может быть использован для идентификации данной формы. Таким образом, если у вещества обнаружена такая же порошковая рентгенограмма, оно идентифицируется как форма к. Аналогично, вещества, которые соответствуют индексированию формы к, также идентифицируются как форма к. Списки пиков представлены для двух порошковых рентгенограмм, приведенных выше, и вместе с табл. 3 и 4 отражают границы диапазонов положения пиков. Отметим, что эти диапазоны только иллюстрируют типичные положения пиков, наблюдаемых для формы к, но не устанавливают верхний и нижний пределы изменения положений пиков для формы к.

Дополнительная характеристика.

Данные по дополнительной характеристике формы рифаксими́на к сразу после приготовления представлены на фиг. 6-9 и обобщены в табл. 6.

Термограммы ДСК и ТГА формы к приведены на фиг. 6 и 7 соответственно. Отсутствие четкой эндотермы плавления на термограмме ДСК предполагает, что форма к может быть не стехиометрическим сольватом. При исследовании кристаллов с помощью высокотемпературного микроскопа потеря двоякопреломления наблюдалась от около 102°C, а течение было замечено выше примерно 213°C (фиг. 8, табл. 6).

Данные по сорбции влаги рифаксими́ном формы к представлены на фиг. 9. Исходная потеря 7,5 вес.% наблюдалась после уравнивания образца при относительной влажности 5%. Вещество набирало 4,6% веса при увеличении относительной влажности от 5 до 95% и теряло 12% веса при уменьшении относительной влажности от 95 до 5%. Общая потеря веса составила примерно 14,9%, что соответствует потере примерно 2 моль изопропанола. Порошковая рентгенограмма образца после исследования сорбции влаги (фиг. 10) указывает на то, что вещество представляет собой неупорядоченную фазу, судя по уширению пиков отражения и повышенному уровню базовой линии.

Форма Каппа после высушивания

Данные по дополнительной характеристике формы рифаксими́на к после высушивания представлены на фиг. 11-14 и обобщены в табл. 7 и 8.

Таблица 8

Исследование стрессовых воздействий на форму рифаксими́на к после высушивания

Условия	Наблюдения	Результаты РФА
отн. влажность 84%, комн. температура, 19 дней	Красная твердая фаза	неупорядоченная к

Термограммы ДСК и ТГА формы к после высушивания представлены на фиг. 11 и 12. Отсутствие четкой эндотермы плавления на термограмме ДСК предполагает, что форма к может представлять собой нестехиометрический сольват.

Данные по сорбции влаги формой рифаксими́на к после высушивания представлены на фиг. 15 и обобщены в табл. 7. Исходная потеря веса в 0,1% наблюдалась при уравнивании образца при относительной влажности 5%. Образец прибавил 7,5% веса при увеличении относительной влажности от 5 до 95% и потерял 11% при уменьшении относительной влажности от 95 до 5%. Общая потеря влаги составила примерно 3,3%. Порошковая рентгенограмма образца после исследований по сорбции влаги, представленная на фиг. 16, указывает на то, что вещество представляет собой неупорядоченную фазу судя по наличию уширенных пиков отражения и повышенному уровню базовой линии.

Форма Каппа (к) была получена путем растворения формы Альфа (α) в изопропанол в количестве от 57 до 197 мг/мл с последующим взбалтыванием.

Форма к идентифицирована как система переменного состава, в которой параметры элементарной ячейки могут меняться посредством расширения или сжатия для того, чтобы вместить растворитель. Несколько порошковых рентгенограмм, полученных для разных образцов, позволяют предположить, что существует диапазон пиков отражения, характерных для формы к. Индексирование пиков было проведено для двух представительных порошковых рентгенограмм формы к, но не обязательно отражает верхний и нижний пределы этого диапазона. Скорее их следует воспринимать, как два отдельных примера образцов, относящихся к форме к. Теоретический расчет результатов индексирования указывает на то, что форма к может разместить до 4 моль изопропанола на 1 моль рифаксими́на исходя из свободного объема в элементарной ячейке. Один образец содержит 2 моль изопропанола на 1 моль рифаксими́на и пренебрежимо малое количество воды по данным ^1H ЯМР и титрования по Фишеру. Другой образец, с объемом элементарной ячейки на $75 \text{ \AA}^3$ меньше, содержит 0,4 моль изопропанола на 1 моль рифаксими́на и 0,76 вес.% воды.

Результаты индексирования показали, что форма к действительно является сольватом переменного состава со структурой элементарной ячейки, которая способна к расширению и/или сжатию и вмещает различные количества изопропанола. Отсутствие четкой эндотермы на термограммах ДСК свидетельствует о нестехиометрическом характере сольватов формы к.

А. Вычислительные методы.

1. Идентификация пиков на порошковых рентгенограммах, полученных методом РФА.

Данные, представленные в тексте, содержат порошковые рентгенограммы с обозначенными пиками и таблицы со списками пиков. Весь набор собранных данных, как правило, приведен в научном отчете, где исходно сообщалось об этих данных, и зависят от оборудования, на котором они были получены. Хотя пики обозначены на рентгенограммах и перечислены в таблицах, по техническим причинам различные алгоритмы округления были использованы для каждого пика с точностью до $0,1$ или $0,01^\circ 2\theta$, в зависимости от оборудования, на котором они были получены, и/или изначального разрешения пиков. Пики, указанные в таблицах, должны быть использованы для отчетных целей. Положение пиков на оси x ($^\circ 2\theta$) как на фигурах, так и в таблицах, были определены с помощью собственного программного обеспечения (PatternMatch™ 3.0.4) и округлены до одной или двух значащих цифр после десятичной запятой на основе вышеперечисленных критериев. Погрешности определения положения пиков приведены в пределах $\pm 0,2^\circ 2\theta$ на основании рекомендаций, данных в обсуждении USP по погрешностям метода РФА (United States Pharmacopeia, USP 32, NF 27, Vol. 1, pg. 392, 2009). Достоверность и точность каждого из измерений, описанных в тексте, не определялись. Более того, измерения независимо приготовленных образцов третьими лицами на других приборах может привести к погрешности, которая будет превышать $\pm 0,1^\circ 2\theta$. В случае списков значений межплоскостных расстояний d длина волны, использованная для расчетов межплоскостных расстояний d , составляла $1,541874 \text{ \AA}$, средневзвешенную величину для длин волн излучения $\text{Cu-K}\alpha 1$ и $\text{Cu-K}\alpha 2$. Погрешность, связанная с оценкой межплоскостных расстояний d , была рассчитана на основе рекомендаций USP, для каждого значения d , и приведена в составе соответствующих таблиц данных и списков пиков.

Для образцов с единственной порошковой рентгенограммой и в отсутствие других способов оценить, представляет ли образец достаточно хорошую аппроксимацию среднего порошка, таблицы пиков содержат данные, обозначенные только как "Значимые пики". Эти пики представляют собой подмножество всех пиков из списка наблюдаемых. Значимые пики выбраны из списка наблюдаемых на основе идентификации, желательно, не перекрывающихся пиков с низкими значениями углов отражения и вы-

сокой интенсивностью.

В случае если доступно несколько порошковых рентгенограмм, возможны оценка статистики частиц (СЧ) и/или предпочтительной ориентации (ПО). Воспроизводимость порошковых рентгенограмм разных образцов, анализированных на одном и том же дифрактометре, указывает на то, что статистика частиц адекватна. Постоянство относительных интенсивностей между разными порошковыми рентгенограммами, полученными на разных дифрактометрах, свидетельствует о хорошей статистике ориентации. Наоборот, наблюдаемые порошковые рентгенограммы можно сравнить с расчетными рентгенограммами, полученными на основе данных анализа структуры монокристалла, если таковые доступны. Двухмерная картина рассеяния, полученная с помощью двухмерных детекторов также может быть использована для оценки СЧ/ПО. Если эффекты как СЧ, так и ПО определены как пренебрежимо малые, порошковые рентгенограммы являются репрезентативными средними порошковыми интенсивностями для образца и значимые пики могут быть определены как "репрезентативные пики". В целом, чем больше собрано данных для определения репрезентативных пиков, тем больше уверенность в классификации таких пиков.

"Характеристические пики" в той мере, в которой они существуют, являются подмножеством репрезентативных пиков и используются для того, чтобы отличать одну кристаллическую полиморфную форму от другой кристаллической полиморфной формы (полиморфные формы - кристаллические формы, соответствующие одному химическому составу). Характеристические пики определяют путем оценки, какие репрезентативные пики, если таковые имеются, присутствуют в одной кристаллической полиморфной форме соединения по сравнению со всеми другими известными кристаллическими полиморфами этого соединения с погрешностью в пределах $\pm 0,2^\circ 2\theta$. Не все кристаллические полиморфы с необходимостью имеют хотя бы один характеристический пик.

В. Инструментальные методы.

Следующие методы не были утверждены на соответствие 21 CFR211.165(e).

1. Дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК).

ДСК проводили на приборе TA Instruments Q2000. Калибровку температур проводили с помощью стандарта металлического индия Национального института по стандартам и технологиям. Образец помещали в алюминиевый контейнер для ДСК, закрывали крышкой и записывали точный вес. Пустой взвешенный алюминиевый контейнер, подготовленный таким же образом, помещали на место ячейки сравнения. Параметры сбора данных и подготовки контейнера для каждой термограммы приведены на изображении в секции данные настоящего документа. Код метода на термограмме является аббревиатурой для начальной и конечной температур, а также скорости нагревания, например код 25-250-10 означает "от 25 до 250°C со скоростью 10°C/мин". Следующая таблица обобщает сокращения, используемые на изображениях для описания контейнеров.

Аббревиатура (в комментариях)	Значение
ПК	Крышка, перфорированная лазером
ГЗ	Герметично закрытая крышка
ГЗПК	Герметично закрытая крышка, перфорированная лазером
О	Обжатая крышка
НО	Необжатая крышка

3. Динамическая сорбция паров (ДСП).

Данные по динамической сорбции паров (ДСП) получали с помощью анализатора сорбции паров VTI SGA-100. NaCl и PVP использовали в качестве стандартов для калибровки. Перед анализом образцы не досушивали. Данные по адсорбции и десорбции регистрировали в диапазоне от 5 до 95% относительной влажности с шагом 10% относительной влажности в токе азота. Критерием установления равновесия являлось изменение массы менее чем на 0,0100% в течение 5 мин при максимальном времени установления равновесия 3 ч. Данные не корректировали с учетом исходной влажности образцов.

4. Высокотемпературная микроскопия.

Высокотемпературную микроскопию проводили с помощью установки Linkam (модель FTIR 600) с контроллером TMS9, установленной на микроскопе Leica DM LP, снабженном цветной цифровой камерой SPOT Insight™. Калибровку температур проводили с помощью стандартов температур плавления USP (Фармакопеи США). Образцы помещали на покровное стекло, второе покровное стекло помещали поверх образца. По мере нагревания установки каждый образец наблюдали через объектив 0,40 N.A. с 20× увеличением со скрещенными или параллельными поляризаторами и красным компенсатором первого порядка. Изображения записывали, используя программу SPOT (v. 4.5.9).

5. Инфракрасная спектроскопия (ИК).

ИК спектры записывали на Фурье-ИК спектрометре Magna-IR 860® (Thermo Nicolet), снабженном источником среднего/дальнего инфракрасного излучения Ever-Glo, расщепителем пучка света широкого диапазона на основе KBr и детектором на основе дейтерированного триглицинсульфата. Длины волн

калибровали с использованием стандарта NIST SRM 1921b (полистирол). Для записи данных использовали приставку для режима нарушенного полного внутреннего отражения Thunderdome™ (Thermo Spectra-Tech), с кристаллом германия. Каждый спектр представляет собой сумму 256 сканов, записанных со спектральным разрешением 4 см⁻¹. Фоновый сигнал записан с помощью чистого кристалла Ge. Спектр Log 1/R (R = отражение) получали путем отнесения набора данных образца к набору данных фона.

5. Титрование по Карлу Фишеру (КФ).

Кулонометрическое титрование по Карлу Фишеру (КФ) для определения воды проводили с помощью установки для титрования по КФ Mettler Toledo DL39. Титрование бланка было проведено до анализа образцов. Образец готовили в атмосфере сухого азота, примерно 1 г образца растворяли в примерно 1 мл сухого Hydranal-Coulomat AD в предварительно высушенной вials. Весь раствор добавляли в КФ-кулометр через септу и перемешивали в течение 10 с. Затем образец титровали с помощью электрода генератора, который производит йод по реакции электрохимического окисления $2\text{I}^- \rightarrow \text{I}_2 + 2\text{e}^-$. Анализ повторяли дважды для надежной воспроизводимости.

6. Протонная ЯМР-спектроскопия.

а) Одномерная ¹H ЯМР спектроскопия в растворе (SSCI).

Спектры ЯМР в растворе были получены на спектрометре Varian UNITYINOVA-400. Образцы готовили растворением примерно от 5 до 10 мг в CDCl₃, содержащем TMS. Параметры получения данных приведены на первом графике спектра в разделе "Данные настоящего описания".

б) Одномерная ¹H ЯМР спектроскопия в растворе (SDS, Inc.).

Один ¹H ЯМР спектр (LIMS 228228, имя файла 389420) был получен фирмой Spectral Data Services of Champaign, IL, при 25°C на спектрометре Varian UNITYINOVA-400 с ларморовой частотой 399,796 МГц. Образцы растворяли в CDCl₃. Спектры записывали при ширине импульса ¹H 6,0 мкс, с задержкой между сканированиями 5 с, спектральной шириной 10 кГц с 35К экспериментальных точек и 40 наложенными сканированиями. Спад свободной индукции обрабатывали с помощью 64К точек и экспоненциальным фактором уширения 0,2 Гц для улучшения соотношения сигнал-фон.

7. ЯМР-спектроскопия твердого тела (ЯМР ТТ).

Спектры ¹³C ЯМР твердого тела с кросс-поляризацией и вращением под магическим углом (КП/ВМУ) были получены при температуре окружающей среды на спектрометре Varian UNITYINOVA-400 (ларморовы частоты: ¹³C = 100,542 МГц, ¹H = 399,787 МГц). Образец упаковывали в 4-мм циркониевый ротор типа "карандаш" и вращали с частотой 12 кГц под магнитным углом. Параметры получения данных приведены на первом графике спектра в разделе "Данные настоящего описания". Первые три экспериментальные точки спада свободной индукции были получены экстраполяцией с помощью алгоритма предсказания VNMR для того, чтобы получить плоскую базовую линию. Химические сдвиги спектральных пиков были отнесены к внешнему стандарту - карбонильному атому углерода глицина при 176,5 м.д.

8. Термогравиметрический анализ (ТГА).

Термогравиметрический анализ (ТГА) проводили с помощью термогравиметрического анализатора TA Instruments 2950 или Q5000 ER. Температуру калибровали с помощью никеля и Alumel®. Каждый образец помещали в алюминиевый контейнер. Образец герметично закрывали, а крышку прокалывали (только в случае Q5000) и вставляли в термогравиметрическую печь. Печь нагревали в атмосфере азота. Параметры получения данных для каждой кривой приведены на изображениях в разделе "Данные настоящего описания". Код метода на термограмме является аббревиатурой для начала, конца, а также скорости нагревания; например 25-350-10 означает "от 25 до 350°C со скоростью 10°C/мин".

9. Рентгенофазовый анализ (РФА).

а) Дифрактометр Bruker D-8 Discover.

Порошковый рентгенограммы получали методом рентгенофазового анализа (РФА) на дифрактометре Bruker D8 DISCOVER с помощью General Area-Detector Diffraction System (GADDS, v. 4.1.20) фирмы Bruker. Падающий луч излучения Cu Kα получали с помощью длинной трубки точного фокусирования (40 кВ, 40 мА) и многослойного зеркала с параболически меняющимся коэффициентом отражения и 0,5-мм двойной щелью коллиматора. Перед анализом стандарт кремния (NIST SRM 640c) анализировали для подтверждения положения пика Si 111. Экспериментальный образец помещали между пленками толщиной 3 мкм, получали переносимый образец в форме диска. Приготовленный образец погружали в держатель, установленный на столике поступательного перемещения. Видеокамеру и лазер использовали для точного расположения интересующей зоны в месте пересечения с падающим лучом в геометрии пропускания. Падающий луч сканировали и растривали для оптимизации набора экспериментальных образцов и статистики ориентации. Шандору использовали для минимизации фонового сигнала воздуха. Порошковые рентгенограммы записывали с помощью двухмерного детектора HISTAR™, расположенного на расстоянии 15 см от образца, и обрабатывали с помощью GADDS. Интенсивность на изображении порошковой рентгенограммы в GADDS интегрировали и представляли как функцию угла 2θ.

б) Дифрактометр Inel XRG-3000.

Порошковые рентгенограммы получали методом рентгенофазового анализа (РФА) на дифрактометре Inel XRG-3000. Падающий луч излучения Cu K α получали с помощью трубки точного фокусирования и многослойного зеркала с параболически меняющимся коэффициентом отражения. Перед анализом стандарт кремния (NIST SRM 640c) анализировали для подтверждения положения пика Si 111. Экспериментальный образец упаковывали в капилляр тонкого стекла, шандору использовали для минимизации фонового сигнала воздуха. Рентгенограммы записывали в геометрии пропускания с помощью программы Windif v. 6.6 и изогнутого позиционно-чувствительного детектора Equinox в диапазоне углов 2 θ до 120°.

в) Дифрактометр PANalytical X'Pert PRO MPD.

Порошковые рентгенограммы получали методом рентгенофазового анализа (РФА) на дифрактометре PANalytical X'Pert PRO MPD с помощью падающего луча излучения Cu K α , полученного с помощью длинного источника точного фокусирования Optix. Многослойное зеркало с эллиптически меняющимся коэффициентом отражения использовали для фокусировки Cu K α рентгеновских лучей через образец на детектор. Перед анализом стандарт кремния (NIST SRM 640c) анализировали для подтверждения положения пика Si 111. Экспериментальный образец упаковывали между пленками толщиной 3 мкм и анализировали в геометрии пропускания. Шандору использовали для минимизации фонового сигнала воздуха. Щелевые коллиматоры Соллера для падающего и отраженного лучей использовали для минимизации уширения сигнала, вызванного аксиальным отклонением. Порошковые рентгенограммы были получены с помощью сканирующего позиционно-чувствительного детектора (X'Celerator), расположенного на расстоянии 240 мм от образца, и программы Data Collector v. 2.2b.

Пример 2. Смешанные кристаллы рифаксими́на-пиперазина.

Оба вида смешанных кристаллов рифаксими́на-пиперазина были выделены только из ацетонитрил-содержащих систем растворителей с соотношением рифаксимин-пиперазин 2:1 по данным протонной ЯМР-спектроскопии (табл. 9 и 10).

Таблица 9

Отбор смешанных кристаллов с пиперазином

Второй компонент	Мольное соотношение	Система растворителей	Условия	Характерные черты/описание	Результаты РФА
пиперазин	~6:1	ацетонитрил	добавление 1 мл ацетонитрила	оранж. тверд. фаза	смешанные кристаллы 2
	-	-	высушивание в вакууме 3838-21-02, комн. темп., 1 день	оранж. тверд. фаза	аналогичны смешанным кристаллам 1 + пик при ~17 °2θ
	1:1	ацетонитрил	дробление при 30 Гц, 10 мин	оранж. тверд. фаза	низкокристаллическая фаза β
	1:1	ацетонитрил	медленное испарение	оранж. тверд. фаза, двояко-преломляющая	смешанные кристаллы 1 + смешанные кристаллы 2
	1:1	ацетон	1 день в холодильнике	темно-красный раствор, твердая фаза покрывает дно; темно-оранж. агрегаты и мелкие частицы, частично двояко-преломляющие	неупорядоченная фаза; 3 относительно интенсивных пика на малых углах
пиперазин	1:1	ацетонитрил	высушивание при пониженном давлении ~7 мин.	сухая твердая фаза; ярко-оранж. агрегаты и мелкие частицы, не двояко-преломляющие	смешанные кристаллы 1
пиперазин	2:1	ацетон	диффузия паров ацетонитрила, 1 день	твердая фаза присутствует; темно-оранж. неизвестной морфологии и	смешанные кристаллы 1

мелкие пластины,
двояко-
преломляющие;
агрегаты не

				шие	
	2:1	ДХМ	диффузия паров ацетонитрила, 4 дня	сухая твердая фаза; красновато-коричневая, частицы неправильной формы и агрегаты, двояко-преломляющие (возможно, монокристаллы)	смешанные кристаллы 2
	2:1	ДХМ	диффузия паров ацетонитрил, 3 дня	коричневая фаза, сферолиты из мелких игл и пластинок неправильной формы, агрегаты, двояко-преломляющие (возможно, монокристаллы)	смешанные кристаллы 1 + смешанные кристаллы 2
	2:1	ДХМ	с заправкой рифаксимином, диффузия паров ацетонитрила, 3 дня	коричневые, агрегаты, двояко-преломляющие на гранях (нет монокристаллов)	смешанные кристаллы 2
	5:1	ацетонитрил, масштабирование	высушивание при пониженном давлении ~6 мин.	оранжевая тверд. фаза, агрегаты и мелкие частицы, частично двояко-преломляющие	смешанные кристаллы 1 (Panalytical)
	5:1	ацетонитрил, масштабирование	высушивание при пониженном давлении ~8 мин.	оранжевая тверд. фаза, мелкие частицы и агрегаты, частично двояко-преломляющие	смешанные кристаллы 1 (Panalytical)

Характеристика смешанных кристаллов рифаксими́на-пиперазина

Источник образца	Метод	Анализ/Результат
образец 1,	РФА	смешанные кристаллы 2
	ДСК ^а	широкая эндотерма 116, возможно, небольшая экзотерма 159 или небольшая эндотерма 170
	ТГА ^б	потеря 8,35% по весу от 25 до 190 °С
	¹ H ЯМР	соотношение рифаксимин-пиперазин 2:1, возможно присутствие ацетонитрила
образец 2,	РФА	смешанные кристаллы 2
	РСА (исх. оценка)	умеренная вероятность кристаллов; ограничивающий размер кристалла
	РСА	данные не были получены, слишком маленький размер кристалла
образец 3,	РФА	смешанные кристаллы 1 + смешанные кристаллы 2
	РСА (исх. оценка))	малая вероятность кристаллов
образец 4,	РФА (Panalytica I)	смешанные кристаллы 1
	¹ H ЯМР	соотношение рифаксимин-пиперазин 2:1, растворители отсутствуют, присутствует небольшое количество примесей
	ДСК ^а	широкая эндотерма 108, небольшая широкая эндотерма 173
	ТГА ^б	потеря 7,12% по весу от 25 до 195 °С
	ДСП	потеря 3,54% по весу при 5% отн. влажности прибыль 10,78% по весу от 5 до 95% отн. влажности потеря 11,47% по весу от 95 до 5% отн. влажности
образец 5, после ДСП	РФА	широкие пики, аналогичные смешанным кристаллам 1 + пики при ~5 и 17 °2θ
образец 6,	РФА	смешанные кристаллы 2
	¹ H ЯМР	соотношение рифаксимин-пиперазин 2:1, растворители отсутствуют, присутствует небольшое количество примесей

^а Эндо = эндотерма, экзо = экзотерма. Температура (°С) указана для максимумов переходов. Значения температуры округлены до ближайшего целого значения.

^б Потеря веса (%) при определенной температуре; значения изменения веса (%) округлены до 2 знаков после десятичной запятой; значения температуры округлены до ближайшего целого значения.

Смешанные кристаллы 1 образовывались, в основном, в результате экспериментов, где твердую фазу основательно досушивали (обычно при пониженном давлении при фильтровании под вакуумом), тогда как смешанные кристаллы 2 обычно обнаруживали, если вещества не досушивали полностью. Помимо этого, воздействие парами ацетонитрила на смешанные кристаллы 1 приводило к образованию смешанных кристаллов 2, а высушивание под вакуумом смешанных кристаллов 2 приводило к образованию вещества, аналогичного смешанным кристаллам 1 (с дополнительным пиком) по данным РФА (табл. 11).

Таким образом, предположительно смешанные кристаллы 1 не сольватированы, тогда как смешанные кристаллы 2 содержат ацетонитрил. Данные протонной ЯМР спектроскопии для каждого вида смешанных кристаллов были получены в CDCl_3 , оба спектра не обнаружили присутствия растворителей, хотя вероятно смешанные кристаллы 2 могли десольватировать в промежутке времени между анализами РФА и ЯМР.

Таблица 11

Стрессовые воздействия на смешанные кристаллы рифаксими́на-пиперазина 1

Условия	Время	Характерные черты/ Описание	Результаты РФА
Стресс парами ацетонитрила	7 дней	оранж., немного влажная твердая фаза	Смешанные кристаллы 2
Стресс парами ацетонитрила			
~75% отн.	3 дня	оранж. сухая тверд.	широкие пики, аналогичные
влажность		фаза	смешанным кристаллам 1 + пик при $\sim 5^\circ 2\theta$
	1 неделя	оранж. сухая тверд. фаза	широкие пики, аналогичные смешанным кристаллам 1 + пик при $\sim 5^\circ 2\theta$
	2 недели	оранж. сухая тверд. фаза	широкие пики, аналогичные смешанным кристаллам 1 + пик при $\sim 5^\circ 2\theta$
~97% отн. влажность	3 дня	оранж. сухая тверд. фаза	АФИ, форма β -1
	1 неделя	оранж. сухая тверд. фаза	АФИ, форма β -1
	2 недели	оранж. сухая тверд. фаза	-

Анализ методом ДСП смешанных кристаллов 1 указывает на то, что вещество достаточно гигроскопичное. РФА смешанных кристаллов после ДСП приводит к картине с широкими пиками, схожими со смешанными кристаллами 1 с дополнительными пиками при примерно 5° и $17^\circ 2\theta$ (табл. 10, фиг. 17).

Эксперименты по стрессу смешанных кристаллов 1 при изменении относительной влажности до примерно 75% также приводили к тому, что на порошковых рентгенограммах вещество давало широкие пики, схожие с таковыми для смешанных кристаллов 1 с дополнительным пиком при примерно $5^\circ 2\theta$ (табл. 11, фиг. 18). Превращение в гидратированную форму рифаксими́на наблюдали для всех наборов образцов примерно при 95% относительной влажности.

Кристаллы рифаксими́на-пиперазина с соотношением рифаксимин-пиперазин 2:1 наблюдали в двух формах: несольватированной/гидратированной форме - смешанные кристаллы 1 и в форме сольвата ацетонитрила - смешанные кристаллы 2. Информация по получению и характеристике двух видов смешанных кристаллов приведена в табл. 12 и ниже. Схема ниже иллюстрирует взаимосвязь между смешанными кристаллами.

Таблица 12

Получение смешанных кристаллов рифаксими́на

Смешанные кристаллы рифаксими́на-пиперазина	Получение	Свойства	Выполненная характеристика
Смешанные кристаллы 1	высаживание из ацетонитрила ацетон, диффузия паров ацетонитрила КР в ацетонитриле, высушивание при пониженном давлении вероятная десольватация смешанных кристаллов 2 в условиях окружающей сред	Не сольватированные/гидратированные гигроскопичные монокристаллическая фаза нестабильные при воздействии воды, повышенной отн. влажности, сжатия вероятно, разрушаются при нагревании	РФА, ДСК, ТГА, ДСП, протонная ЯМР спектроскопия и ЯМР твердого тела, ИК спектроскопия и спектроскопия Рамана (с сортировкой пиков) рентгенограммы успешно индексированы (с сортировкой пиков)
Смешанные кристаллы 2	КР в ацетонитриле ДХМ, диффузия паров ацетонитрила стресс смешанных кристаллов 1 парами ацетонитрила	сольват ацетонитрила (1 моль) монокристаллическая фаза нестабильные в условиях окружающей среды вероятно, разрушаются при нагревании	РФА, ДСК, ТГА, протонная ЯМР спектроскопия, ИК спектроскопия и спектроскопия Рамана ((с сортировкой пиков) рентгенограммы успешно индексированы (с сортировкой пиков)

Таблица 13

Сокращения

Тип	Сокращения/Акронимы	Полное название/Описание
Растворитель	ацетонитрил	ацетонитрил
	ДХМ	дихлорметан

	EtOH	этиловый спирт
	EtOAc	этилацетат
	ИПС	изопропанол
	ИПЭ	изопропиловый эфир
	MeOH	метанол
	МЭК	метилэтилкетон
	МТВЕ	<i>m</i> -бутилметилловый эфир
	ТГФ	тетрагидрофуран
	ТФЭ	2,2,2-трифторэтанол
Методики	УО	ударное осаждение
	КР	кристаллизация в ходе реакции
	МО	медленное охлаждение
	МИ	медленное испарение
	ДП	диффузия паров
	СП	стресс парами
	ОМИ	очень медленное испарение
Методы	ДСК	дифференциальная сканирующая калориметрия
	¹ H ЯМР	протонная спектроскопия ядерного магнитного резонанса
	ИК	инфракрасная спектроскопия
	ДСП	динамическая сорбция паров
	ТГ или ТГА	Термогравиметрия или термогравиметрический анализ
	ЯМР ТТ	спектроскопия ядерного магнитного резонанса твердого тела
	РФА	рентгенофазовый анализ
Другие	АФИ	активный фармацевтический ингредиент
	град	градусы
	эндо	эндотерма
	оц.	оценка
	экзо	экзотерма
	НТ	недостаточно твердая фаза
	осажд.	преципитат или осаждение
	отн. влажность	относительная влажность
	комн. темп.	комнатная температура (окружающей среды)

Характеристика исходных материалов.

Рифаксимин был получен и охарактеризован. Вещество представляло собой кристаллическую фазу, по данным РФА относилось к известной ранее форме α -сухая. Протонный спектр ЯМР вещества согласовался с его структурой. Также были получены данные ЯМР твердого тела, ИК спектроскопии и спектроскопия Рамана для целей сравнительного анализа.

Данные ЯМР твердого тела, ИК спектроскопии и спектроскопия Рамана пиперазина были также получены для целей сравнительного анализа с соответствующими данными смешанных кристаллов рифаксими́на и пиперазина, проводимого при отборе смешанных кристаллов.

Эксперименты по отбору смешанных кристаллов были проведены вручную с использованием пиперазина (табл. 14).

Расширенный отбор смешанных кристаллов рифаксими́на

Второй компонент	Мольное соотношение а	Система растворителей	Условия	Характерные черты/описание	Результаты РФА
пиперазин			добавление 1 мл ацетонитрила	оранж. тверд. фаза	смешанные кристаллы 2
	1:1	ацетонитрил	медленное испарение	оранж. тверд. фаза, двояко-преломляющая	смешанные кристаллы 1 + смешанные кристаллы 2
Второй компонент	Мольное соотношение а	Система растворителей	Условия	Характерные черты/описание	Результаты РФА
пиперазин			Высушивание при пониженном давлении	сухая твердая фаза; ярко-оранж., агрегаты и мелкие частицы, не двояко-	смешанные кристаллы 1
			~7 мин	преломляющие	
пиперазин (продолжение)	2:1	ацетон	диффузия паров ацетонитрила, 1 день	тверд. фаза присутствует; темно-оранж., неизвестной морфологии с небольшим количеством мелких пластин, двояко-преломляющая, агрегаты, не двояко-преломляющие	смешанные кристаллы 1
	2:1	ДХМ	диффузия паров ацетонитрила, 4 дня	сухая твердая фаза; красновато-коричневая, неправильной формы частицы и агрегаты, двояко-преломляющие (возможны единичные монокристаллы)	смешанные кристаллы 2
	2:1	ДХМ	диффузия паров ацетонитрила, 3 дня	коричневые, сферулиты из мелких игл и пластин неправильной формы, агрегаты, двояко-преломляющие (возможны единичные монокристаллы)	смешанные кристаллы 1 + смешанные кристаллы 2
	2:1	ДХМ	с заправкой рифаксими́на, диффузия паров ацетонитрила, 3 дня	коричневые, агрегаты, двояко-преломляющие на гранях (монокристаллов нет)	смешанные кристаллы 2
пиперазин (продолжение)	5:1	ацетонитрил, масштабирование	высушивание при пониженном давлении ~6 мин	оранж., агрегаты и мелкие частицы, частично двояко-преломляющие	смешанные кристаллы 1 (Panalytical)
	5:1	ацетонитрил, масштабирование	высушивание при пониженном давлении ~8 мин	оранж., мелкие частицы и агрегаты, частично двояко-преломляющие	смешанные кристаллы 1 (Panalytical)

а) Приведено соотношение АФИ:второй компонент.

Смешанные кристаллы были приготовлены с пиперазином. На протяжении всего процесса отбора обнаруживались две формы смешанных кристаллов по данным РФА, обозначенные как смешанные кристаллы 1 и смешанные кристаллы 2 (фиг. 19).

Таблица 15

Характеристика смешанных кристаллов рифаксими́на-пиперазина

Смешанные кристаллы ^а	Метод	Анализ/Результаты
смешанные кристаллы 2	РФА	смешанные кристаллы 2
возможные смешанные кристаллы 2	ДСК ^б	широкая эндотерма 116, возможна небольшая экзотерма 159 или небольшая эндотерма 170
смешанные кристаллы 2	ТГА ^в	потеря 8,35% по весу от 25 до 190°C
	¹ H ЯМР ^г	соотношение рифаксими́на-пиперазина 2:1, возможно присутствие ацетонитрила
смешанные кристаллы 2	РФА	смешанные кристаллы 2
возможные смешанные кристаллы 2	РСА (исх. оценка)	с умеренной вероятностью кристаллы; ограничивающий эффект размеров кристаллов
смешанные кристаллы 2	РСА	данные не получены, слишком маленький размер кристалла
смешанные кристаллы 1 + 2	РФА	смешанные кристаллы 1 + смешанные кристаллы 2
возможные смешанные кристаллы 1 + 2	РСА (исх. оценка)	с низкой вероятностью кристаллы
смешанные кристаллы 1	РФА (Panalytical)	смешанные кристаллы 1
	¹ H ЯМР ^г	соотношение рифаксими́на-пиперазина 2:1, растворители отсутствуют, присутствуют небольшие количества примесей

	ДСК ^б	широкая эндотерма 108, широкая широкая эндотерма 173
	ТГА ^в	потеря 7,12% по весу от 25 до 195°C потеря 3,54% по весу при 5% отн. влажности прибыль 10,78% по весу от 5 до 95% отн.
	ДСП	влажности потеря 11,47% по весу от 95 до 5% отн.
	ЯМР ТТ	влажности
	ИК	получен спектр
	Раман	получен спектр
-	РФА	широкие пики, аналогично смешанным кристаллам 1 + пики при ~5 и 17°2θ
смешанные кристаллы 2	РФА	смешанные кристаллы 2
возможные смешанные кристаллы 1	¹ H ЯМР ^ж	смешанные кристаллы с соотношением рифаксимин-пиперазин 2:1, растворитель отсутствует, присутствует малое количество примесей
	РФА ^и (Panalytical)	смешанные кристаллы 2
смешанные кристаллы 2	¹ H ЯМР ^{з,и}	смешанные кристаллы с соотношением рифаксимин-пиперазин 2:1, присутствует 1 моль ацетонитрила, присутствует малое количество примесей
вероятные смешанные кристаллы 2	ИК ^а	получен спектр
вероятные смешанные кристаллы 2	Раман ^а	получен спектр
-	РФА	широкие пики, аналогично смешанным кристаллам 1 + пики при ~5 и 17°2θ

^а В силу склонности смешанных кристаллов 2 быстро десольватировать и претерпевать изменения в условиях окружающей среды любая задержка между РФА и другим анализом добавляет неопределенность в отношении того, какая форма подвергалась анализу.

^б Значения температур (°C) приведены для максимумов переходов. Значения температуры округлены с точностью до ближайшего целого значения.

^в Потеря веса (%) при определенной температуре; значения изменения веса (%) округлены до 2 цифр после десятичной запятой; значения температуры округлены с точностью до ближайшего целого значения.

^г Растворитель: дейтерированный ДМСО.

^д После исходной оценки монокристалла образец открывали и помещали в виалу с гексаном на 2 дня для исследования влияния стресса парами в попытке ослабить потенциальное взаимодействие монокристаллов со стенками виалы; однако и после стресса подходящего монокристалла не было обнаружено.

^е Растворитель: дейтерированный хлороформ.

^ж Растворитель: дейтерированный хлороформ, 6 дней прошло с момента РФА анализа до исследования методом протонной ЯМР-спектроскопии.

^з Растворитель: дейтерированный хлороформ.

^и Образцы анализировали вскоре после выделения.

Смешанные кристаллы рифаксимины-пиперазина.

Получение и взаимосвязь различных форм смешанных кристаллов.

Обе формы смешанных кристаллов рифаксимины-пиперазина были выделены только из систем растворителей, содержащих ацетонитрил, и содержали рифаксимин-пиперазин в стехиометрическом соотношении.

ношении 2:1 по данным протонной ЯМР-спектроскопии (табл. 14, 15, фиг. 31 и 43). Наложение порошковых рентгенограмм обеих форм смешанных кристаллов представлено на фиг. 19. Детальное описание процедур получения каждой формы смешанных кристаллов приведено ниже.

В то время как обе формы смешанных кристаллов формировались при кристаллизации в результате химической реакции и экспериментов по диффузии паров ацетонитрила, смешанные кристаллы 1 также формировались путем спонтанной кристаллизации из ацетонитрила, тогда как медленное испарение ацетонитрила, так же как и диффузия паров дихлорметана с ацетонитрилом в качестве противорастворителя, приводили к образованию смешанных кристаллов 1 и 2. Масштабирование кристаллизации в процессе реакции в ацетонитриле приводило к образованию формы смешанных кристаллов 1. Было также обнаружено, что смешанные кристаллы 1 образовывались, в основном, в том случае, когда твердый продукт тщательно досушивали (как правило, при пониженном давлении в процессе вакуумной фильтрации), тогда как смешанные кристаллы 2 обычно образовывались, когда вещества были не досушены, указывая на то, что форма смешанных кристаллов 2 может представлять собой сольват ацетонитрила.

Исходный протонный ЯМР-спектр возможных смешанных кристаллов 2 (форм определена не точно в силу склонности смешанных кристаллов 2 претерпевать превращение формы в условиях окружающей среды, обсуждаемой ниже), записанный в дейтерированном ДМСО не позволял сделать вывод о содержании ацетонитрила в силу значительного перекрытия пиков в соответствующей области спектра, при ~2,07 м.д. (табл. 15).

Эксперимент, в котором смешанные кристаллы 2 высушивали под вакуумом при комнатной температуре в течение 1 дня, привел к образованию вещества, схожего со смешанными кристаллами 1 и дополнительным пиком примерно при $17^\circ 2\theta$ по данным РФА (табл. 16, фиг. 20).

Таблица 16

Высушивание под вакуумом смешанных кристаллов рифаксимины-пиперазина 2

Условия	Характерные черты/ Описание	Метод	Результат
комн. темп., 1 день	оранж. тверд. фаза	РФА	Аналогично смешанным кристаллам 1 + пик при $\sim 17^\circ 2\theta$
		^1H ЯМР ^a	возможно присутствие ацетонитрила

^a Растворитель: дейтерированный ДМСО.

Протонный ЯМР спектр этого образца, также полученный в дейтерированном ДМСО (образец отправлен на анализ до получения результатов ЯМР анализа исходного образца), также имел перекрытие пиков в области спектра, где присутствуют пики ацетонитрила, не позволяя сделать вывод о содержании растворителя. Поэтому последующие ЯМР-спектры снимали в дейтерированном хлороформе для разрешения пиков с возможностью оценить содержание ацетонитрила.

Протонный ЯМР спектр смешанных кристаллов 1, полученный в дейтерированном хлороформе, показал отсутствие растворителя или воды, указывая на то, что образец представляет собой несольватированный/негидратированный материал (фиг. 31, табл. 15). На основе этих данных и прежних наблюдений смешанные кристаллы 1 подвергали стрессу парами ацетонитрила в течение 7 дней, что приводило к их превращению в смешанные кристаллы 2 (табл. 17).

Таблица 17

Смешанные кристаллы рифаксими́на-пиперазина 1 в условиях стресса

Условия	Время	Характерные черты/Описание	Результаты РФА
СП ацетонитрила	7 дней	оранж., немного сырая тверд. фаза	смешанные кристаллы 2
СП ацетонитрила	24 дня	темно-оранж., немного сырая тверд. фаза	смешанные кристаллы 1 ^б (Panalytical)
СП ацетонитрила	7 дней, субпроба 4025-41-01	-	смешанные кристаллы 2 ^б (Panalytical)
~75 % отн. влажность	3 дня	сухая оранж. тверд. фаза	широкие пики, аналогичные смешанным кристаллам 1 + пик при ~5 °2θ
	1 неделя	сухая оранж. тверд. фаза	широкие пики, аналогичные смешанным кристаллам 1 + пик при ~5 °2θ
	2 недели	сухая оранж. тверд. фаза	широкие пики, аналогичные смешанным кристаллам 1 + пик при ~5 °2θ
~97% RH	3 дня	сухая оранж. тверд. фаза	АФИ, форма β-1
	1 неделя	сухая оранж. тверд. фаза	АФИ, форма β-1

^{а, б} Образец стоял (закрытым) в условиях окружающей среды в течение примерно 5-6 ч прежде, чем его исследовали методом РФА.

^в РФА анализ проводили вскоре после выделения образца.

По данным протонного ЯМР в образце отсутствовал растворитель; однако вероятно, разница во времени между моментом получения рентгенограммы и ЯМР анализом была достаточной для десольватации смешанных кристаллов 2. Повтор эксперимента по стрессу парами при условии, что смешанные кристаллы 1 подвергались стрессовому воздействию в течение 24 дней, приводил к образованию смешанных кристаллов 1 по данным РФА, вероятно, также вследствие наличия разницы во времени в примерно 5-6 ч между моментом выделения твердой фазы и получением рентгенограмм. На основе этих экспериментов был сделан вывод о том, что смешанные кристаллы 2 быстро десольватируют в условиях окружающей среды. В результате десольватации смешанные кристаллы 2, судя по всему, превращаются в смешанные кристаллы 1 в течение относительно короткого времени (например, 5-6 ч), в то время как более длительное выдерживание (например, 12 дней) приводило к образованию вещества, аналогичного смешанным кристаллам 1, но имеющему широкие пики с дополнительными пиками примерно при 5 и 17° 2θ по данным РФА (табл. 15).

В отдельном эксперименте смешанные кристаллы 1 подвергали стрессовому воздействию парами ацетонитрила в течение 7 дней, РФА и ЯМР анализ проводили очень быстро (~1 ч) после выделения твердой фазы. По данным РФА образовывались смешанные кристаллы 2, по данным протонной ЯМР спектроскопии в дейтерированном хлороформе в образце присутствовал 1 моль ацетонитрила (фиг. 30). Последующую характеристику смешанных кристаллов 2 проводили вскоре после выделения образцов, подвергшихся стрессу парами.

Характеристика смешанных кристаллов.

Данные по характеристике смешанных кристаллов рифаксими́на-пиперазина обобщены в табл. 16. Как обсуждалось ранее, смешанные кристаллы 2 вероятно представляли собой сольваты ацетонитрила и имели склонность к десольватации в условиях окружающей среды. Обратите внимание в первой колонке в табл. 15 смешанные кристаллы, обозначенные как "возможные смешанные кристаллы 2" могли претерпеть превращение в промежуток времени между РФА и другими методами анализа. Аналогично, обозначение "возможные смешанные кристаллы 1" относится к образцу, который, по нашему мнению, трансформировался из смешанных кристаллов 2 в смешанные кристаллы 1 в условиях окружающей среды.

Наконец, обозначение "вероятные смешанные кристаллы 2" относится к веществу, которые характеризовали вскоре после выделения, но РФА анализа для подтверждения формы не проводили.

Смешанные кристаллы 1.

Порошковая рентгенограмма высокого разрешения представлена на фиг. 19. Рентгенограмма была успешно проиндексирована, что указывает на то, что вещество состоит из единственной чистой кристаллической фазы (фиг. 24). Пики на рентгенограмме были отсортированы. Одна рентгенограмма данного вещества, полученная на приборе Panalytical, и одна - на приборе Inel, были проанализированы, таким образом, эффекты предпочтительной ориентации и статистики частиц были учтены путем сравнения нескольких рентгенограмм. Наблюдались незначительные эффекты предпочтительной ориентации, хотя рентгенограммы, видимо, относительно хорошо согласовывались. Наблюдаемые пики приведены на фиг. 25 и 26, репрезентативные пики перечислены на фиг. 27.

Широкие эндотермы на термограмме ДСК в сочетании с постоянной потерей веса в ТГ, вероятно, отражает разрешение кристаллов при нагревании (фиг. 28).

Анализ данных ДСП указывает на то, что вещество является довольно гигроскопичным (фиг. 29). Прибыль около 11 вес.% наблюдалась в результате сорбции от 5 до 95% отн. влажности, и весь этот вес был потерян в процессе десорбции. На порошковой рентгенограмме вещества после ДСП анализа пики широкие, аналогичны смешанным кристаллам 1 плюс пики примерно при 5 и 17° 2 θ (фиг. 18).

Протонный ЯМР спектр смешанных кристаллов 1 приведен на фиг. 31. Спектр указывает на стехиометрическое соотношение рифаксимины-пиперазина составило 2:1, а растворитель отсутствовал. Наличие небольших пиков по всей протяженности спектра свидетельствует о частичном разложении вещества в растворителе.

Спектр ЯМР твердого тела вещества уникален для данных смешанных кристаллов по сравнению со спектрами исходных веществ (фиг. 32). ИК и Рамановские спектры были получены и подвергнуты сортировке пиков (фиг. 33-36). Наложения ИК и Рамановских спектров вещества с таковыми для исходных веществ и смешанных кристаллов 2 представлены на фиг. 21 и фиг. 22.

Смешанные кристаллы 2.

Порошковая рентгенограмма высокого разрешения представлена на фиг. 37. Эта рентгенограмма, так же как и таковая для смешанных кристаллов 1, была успешно проиндексирована, что указывает на то, что это сольватированное вещество, состоящее из единственной чистой кристаллической фазы (фиг. 38). Пики порошковой рентгенограммы были отсортированы. Пики на рентгенограмме были отсортированы. Одна рентгенограмма данного вещества, полученная на приборе Panalytical, и одна - на приборе Inel, были проанализированы таким образом, эффекты предпочтительной ориентации и статистики частиц были учтены путем сравнения нескольких рентгенограмм. Между рентгенограммами наблюдалась хорошая сходимость, что указывает на то, что наблюдаемые рентгенограммы свободны от эффектов ориентации и статистики частиц. Наблюдаемые пики представлены на фиг. 39 и 40, а репрезентативные пики перечислены на фиг. 41.

Для вещества, являющегося возможными смешанными кристаллами формы 2, постоянная потеря около 8,35 вес.%, наблюдаемая методом ТГ при нагревании от около 25 до 190°C, сопряженная с очень широкой эндотермой при приблизительно 116°C на кривой ДСК вещества, вероятно, отражают разложение смешанных кристаллов (фиг. 42).

Протонная ЯМР спектроскопия смешанных кристаллов 2 указывает на то, что вещество состоит из рифаксимины-пиперазина в соотношении 2:1 и содержит приблизительно 1 моль ацетонитрила (фиг. 43). Аналогично спектру смешанных кристаллов 1, наличие небольших пиков на протяжении всего спектра свидетельствует о частичном разложении молекул в данном растворителе.

ИК спектр смешанных кристаллов 2 с обозначенными пиками представлен на фиг. 44. Наблюдаемые и характеристические пики перечислены на фиг. 45. В то время как большинство пиков ИК спектра были аналогичны таковым для рифаксимины, наблюдалось два характеристических пика, уникальных для смешанных кристаллов 2. Аналогично, спектр Рамана с обозначенными пиками приведен на фиг. 46, а список наблюдаемых и характеристических пиков приведен на фиг. 47. В спектре Рамана наблюдалось несколько пиков, уникальных для смешанных кристаллов 2 (например, характеристических пиков). Наложения ИК спектров и спектров Рамана вещества с таковыми для исходных веществ и смешанных кристаллов 1 представлены на фиг. 21 и 22.

Индексирование смешанных кристаллов рифаксимины-пиперазина 1.

Индексирование и уточнение структуры являются вычислительными процедурами. Индексированные порошковые рентгенограммы смешанных кристаллов рифаксимины-пиперазина 1 показаны на фиг. 24. Соответствие между разрешенными позициями пиков, обозначенными столбцами на фиг. 24, и наблюдаемых пиков указывает на корректное определение параметров элементарной ячейки. Успешное индексирование рентгенограмм указывает на то, что образец состоит, по большей части, из единственной кристаллической фазы. Пространственные группы, согласующиеся с присвоенными значениями экстинкции, параметры элементарной ячейки и производные количественные величины приведены в табл. 18.

Таблица 18

Результат индексирования и производные количественные характеристики формы смешанных кристаллов рифаксими́на-пиперазина 1

Форма / Рентгенограмма	Смешанные кристаллы рифаксими́на-пиперазина
Семейство и пространственная группа	Орторомбическая P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (#19)
Z' / Z	1 / 4
a (Å)	14,116
b (Å)	16,477
c (Å)	42,795
α (град)	90
β (град)	90
γ (град)	90
Объем (Å ³ /ячейка)	9953,7
V/Z (Å ³ /формульная единица)	2488,4
Предположительный состав ^a	2(C ₄₃ H ₅₁ N ₃ O ₁₁) · C ₄ H ₁₀ N ₂
Плотность (г/см ³) ^a	1,11
Весовая доля растворителя (%) ^a	N/A

^a Плотность и весовая доля растворителя исходя из предположительного состава.

Индексирование смешанных кристаллов рифаксими́на-пиперазина 2.

Индексирование и уточнение структуры являются вычислительными процедурами. Индексированные порошковые рентгенограммы смешанных кристаллов рифаксими́на-пиперазина 2 (сольват ацетонитрила) показаны на фиг. 38. Соответствие между разрешенными позициями пиков, обозначенными столбцами на фиг. 38, и наблюдаемых пиков указывает на корректное определение параметров элементарной ячейки. Успешное индексирование рентгенограмм указывает на то, что образец состоит, по большей части, из единственной кристаллической фазы. Пространственные группы, согласующиеся с присвоенными значениями экстинкции, параметры элементарной ячейки и производные количественные величины приведены в табл. 19. Индексированный объем элементарной ячейки позволяет разместить 6 моль ацетонитрила на формульную единицу из расчета сто стехиометрия кристаллов-рифаксими́н-пиперазин 2:1.

Таблица 19

Результат индексирования и производные количественные характеристики формы смешанных кристаллов рифаксими́на-пиперазина 2

Форма / Рентгенограмма	Сольват ацетонитрила и смешанных кристаллов рифаксими́на-пиперазина
Семейство и пространственная группа	Орторомбическая P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (#19)
Z' / Z	1 / 4
a (Å)	14,234
b (Å)	16,713
c (Å)	48,465
α (град)	90
β (град)	90
γ (град)	90
Объем (Å ³ /ячейка)	11529,5
V/Z (Å ³ /формульная единица)	2882,4
Предположительный состав ^a	2(C ₄₃ H ₅₁ N ₃ O ₁₁) · C ₄ H ₁₀ N ₂ · x(CH ₃ CN) 0 ≤ x ≤ 6
Плотность (г/см ³) ^a	0,96 ≤ y ≤ 1,10
Весовая доля растворителя (%) ^a	0 ≤ z ≤ 12,9

^a Плотность и весовая доля растворителя исходя из предположительного состава.

Стрессовое воздействие на смешанные кристаллы 1 относительной влажностью.

Смешанные кристаллы 1 подвергались стрессовому воздействию при приблизительно 75 и 97% относительной влажности и комнатной температуре, образцы отбирали после 3 дней, 1 недели и 2 недель воздействия (табл. 18). В каждом случае наблюдали сухую оранжевую твердую фазу. Превращение в форму рифаксимины β -1 по данным РФА наблюдалось при 97% относительной влажности в образцах, отобранных после 3 дней и одной недели проведения эксперимента, твердую фазу, выделенную через 2 недели, не анализировали и считали, что она также претерпела превращение. Пробы на 3 день, после 1 недели и после 2 недель при 75% относительной влажности имели одну и ту же порошковую рентгенограмму: широкие пики, аналогичные смешанным кристаллам 1 с дополнительным пиком при приблизительно $5^\circ 2\theta$ (фиг. 48). Эти эксперименты демонстрируют, что смешанные кристаллы нестабильны в условиях повышенной относительной влажности.

Определение возможности изучения растворимости с помощью смешанных кристаллов 1.

Для того чтобы иметь возможность измерять растворимость в воде (равновесную или в кинетике) смешанных кристаллов, они должны оставаться неизменными при контакте с водными условиями в течение некоторого времени. Если они диссоциируют или меняют форму быстро в результате контакта с водой, собственное растворение может составить альтернативу растворимости, когда измеряется растворение капли или смешанного кристалла; однако смешанный кристалл не должен изменять форму при сжатии.

В случае смешанных кристаллов рифаксимины-пиперазина 1 превращение в форму рифаксимины β -1 наблюдалось через 5 мин (а также 3 и 7 ч) суспендирования в воде, то есть водная растворимость смешанных кристаллов не могла быть измерена (табл. 20).

Таблица 20

Водные суспензии смешанных кристаллов рифаксимины-пиперазина 1

Условия	Характерные черты/Описание	Результаты РФА
Собрать фильтрат, фильтровать под вакуумом (нейлоновый фильтр), высушить при пониженном давлении ~5 мин	Собрано небольшое количество твердой фазы; ярко-оранжевая, агрегаты и очень мелкие частицы, не двоякопреломляющие	АФИ, форма β -1
фильтровать под вакуумом (нейлоновый фильтр), высушить при пониженном давлении ~4 мин (обдуть фильтр N_2 в течение ~1 мин)	ярко-оранжевые, агрегаты и очень мелкие частицы, не двоякопреломляющие	АФИ, форма β -1
фильтровать под вакуумом (нейлоновый фильтр), высушить при пониженном давлении и в N_2 ~3 мин	ярко-оранжевые, агрегаты и очень мелкие частицы, не двоякопреломляющие	АФИ, форма β -1

Когда смешанные кристаллы 1 отжимали в форме гранул, дополнительные пики примерно при 5° и $17^\circ 2\theta$ наблюдались на порошковой рентгенограмме, а вещество было низкокristаллическим (табл. 21). Поскольку форма смешанных кристаллов менялась при сжатии, истинная скорость растворения не могла быть определена.

Таблица 21

Эксперимент по сжатию смешанных кристаллов рифаксимины-пиперазина 1

Условия	Характерные черты/Описание	Результаты РФА
1000 фунтов/кв. дюйм, 1 мин	Темно-оранжевая и коричневая тверд. фаза	Смешанные кристаллы 1+ пики при $\sim 5^\circ$ и $17^\circ 2\theta$, низкокristалл.

Попытки вырастить монокристалл.

Неоднократные попытки были предприняты для того, чтобы вырастить монокристалл смешанных кристаллов рифаксимины-пиперазина с помощью методов диффузии паров, ультразвуковой обработки, растворителя/противорастворителя, суспендирования и охлаждения, но все эксперименты были неус-

пешны в силу формирования слишком маленьких кристаллов и/или кристаллов с трещинами (табл. 14 и 22).

Таблица 22

Попытки выращивания монокристалла смешанных кристаллов рифаксими́на-пиперазина

Молярное соотношение ^a	Система растворителей	Условия	Характерные черты/Описание ^b	Монокристаллы
2:1	ДХМ	Обработка УЗ до образования раствора, добавление ацетонитрила, охлаждение в холодильнике	Чешуи, пластины, двояко-преломляющие	Да; с трещинами
2:1	ДХМ	Обработка УЗ до образования раствора, диффузия паров ацетонитрила в нескольких виалах	Чешуи, двояко-преломляющие	Да; с трещинами растворялись
2:1	ДХМ	Обработка УЗ до образования раствора, диффузия паров ацетонитрила	Чешуи, частицы неизвестной морфологии, двояко-преломляющие	Да; с трещинами
2:1	ДХМ	Обработка УЗ до образования раствора, диффузия паров ацетонитрила	Чешуи, пластины, двояко-преломляющие	Да; с трещинами
2:1	ДХМ	Обработка УЗ до образования раствора, виалу закрывали минеральным маслом, диффузия паров ацетонитрила	Чешуи, двояко-преломляющие	Да; с трещинами

^a Приведено соотношение АФИ:второй компонент.

^b Образцы, наблюдаемые in-situ, и аликвоты, перенесенные на стеклянные слайды с помощью игл, пинцетов и пипеток, закрепленные Paratone-N и минеральными маслами. Обозначение "не двоякопреломляющий" обозначает, что экстинкции также не наблюдалось.

Обе формы смешанных кристаллов рифаксими́на-пиперазина образовывались только в системах растворителей, содержащих ацетонитрил, и обе содержат рифаксимин-пиперазин в стехиометрическом соотношении 2:1 по данным протонной ЯМР-спектроскопии. Данные термических анализов указывают на то, что обе формы смешанных кристаллов разрушаются при нагревании.

Смешанные кристаллы 1 несольватированные/гидратированные, довольно гигроскопичные по данным ДСП. РФА образца после анализа ДСП показал превращение образца в вещество, аналогичное смешанным кристаллам 1 с двумя дополнительными пиками. Стрессовое воздействие на смешанные кристаллы 97% относительной влажностью приводило к превращению вещества в форму рифаксими́на β-1 через 3 дня. В результате стрессового воздействия 75% относительной влажностью твердая фаза превращалась в вещество, аналогичное тому, которое образовывалось в результате анализа ДСП, но только с одним дополнительным пиком на порошковой рентгенограмме.

Смешанные кристаллы содержат примерно 1 моль ацетонитрила по данным протонной ЯМР-спектроскопии. Вещество быстро десольватирует (вероятно, до смешанных кристаллов 1 или вещества, аналогичного смешанным кристаллам 1) в условиях окружающей среды. Наоборот, смешанные кристаллы 1 превращаются в смешанные кристаллы 2 в результате стресса парами ацетонитрила.

Порошковые рентгенограммы обеих форм смешанных кристаллов были успешно индексированы, что указывает на то, что они состоят, главным образом, из единственной кристаллической фазы.

Спектры ИК и Рамана для обеих форм смешанных кристаллов и исходных веществ, а также спектры ЯМР твердого тела смешанных кристаллов 1 и обоих исходных веществ были получены. На порошковых рентгенограммах и спектрах ИК и Рамана обеих форм смешанных кристаллов пики были отсортированы.

Процедуры.

Смешанные кристаллы рифаксими́на-пиперазина 1.

Рифаксимин (2,0234 г) растворяли в ацетонитриле (8 мл) с ультразвуковой обработкой. Затем раствор добавляли в виалу, содержащую пиперазин (0,0467 г), перемешивая, с немедленным образованием

прозрачного красного раствора (мольное соотношение рифаксими́на-пиперазина 5:1). После перемешивания в течение приблизительно 1 мин наблюдали образование объемного осадка и плотного непрозрачного раствора. Дополнительное количество ацетонитрила (8 мл) добавляли для облегчения перемешивания, смесь оставляли перемешиваться в условиях окружающей среды в течение 3 дней. Твердую фазу отбирали с помощью фильтрования под вакуумом, высушивали на воздухе при пониженном давлении в течение 8 мин и анализировали. Эта процедура воспроизводимо приводила к образованию смешанным кристаллам 1, в том числе при меньших масштабах эксперимента.

Смешанные кристаллы рифаксими́на-пиперазина 2.

Порцию смешанных кристаллов рифаксими́на-пиперазина 1 переносили в вialу на ~4 мл, снимали крышку и помещали вialу внутрь 20-мл вialы, содержащей ацетонитрил (2 мл). Вialу на 20 мл закрывали и оставляли в условиях окружающей среды для исследования стресса парами ацетонитрила. Через 7 дней порцию твердой фазы отбирали и быстро анализировали с помощью РФА, свидетельствующем об образовании смешанных кристаллов 2. Это процедура воспроизводимо приводила к образованию смешанных кристаллов 2, так же как и предположительно после длительного воздействия стресса. Следует отметить, что было найдено, что смешанные кристаллы 2 быстро превращаются в смешанные кристаллы 1 или аналогичное смешанным кристаллам 1 вещество в условиях окружающей среды.

Пример 3. Получение и характеристика формы Тета.

Форму θ получали путем высушивания формы Дзета в азоте в течение приблизительно 10 мин, табл. 23. Ток азота был достаточным для того, чтобы "переворачивать" частицы твердой фазы в контейнере. Порошковая рентгенограмма представлена на фиг. 67 и была достаточно хорошего качества, чтобы быть проиндексированной, см. табл. 23.

Таблица 23

Попытки получения избранных форм рифаксими́на путем оценки высушивания и стабильности

Метод	Наблюдения	Результаты
Кристаллизация из MeOH	темно-красные, пластин (игольчатого типа), двоякопреломляющие	$\theta + \zeta$ неупорядоченная
Субпроба 3985-42-01, высушенная в токе азота	оранжевые непрозрачные мелкие частицы, без	$\zeta + \theta$
	двоякопреломления	
Высушивание в токе азота, скорость потока	оранжево-красные	θ
удерживала твердую фазу	непрозрачные мелкие частицы, без двоякопреломления	$\theta + \iota$
супендированной в вiale		

Оценка стабильности формы θ при высушивании и физической стабильности формально не входила в протокол. Основываясь на ограниченных наблюдениях, некоторое понимание стабильности было достигнуто. Исходный образец получали путем высушивания в токе азота формы Дзета. Исходная порошковая рентгенограмма была получена с использованием параметров, не соответствующих с другими способами получения данных. Через несколько часов оператор проанализировал образец повторно, наблюдалось превращение в форму Йота, фиг. 60.

Индексирование и уточнение структуры являются вычислительными процедурами, которые не описываются нормами cGMP. Порошковая рентгенограмма формы θ была проиндексирована, используя собственное программное обеспечение SSCI. Результат индексирования был подтвержден и проиллюстрирован с помощью программы CheckCell версии 11/01/04.

Индексированная порошковая рентгенограмма рифаксими́на формы θ приведено на фиг. 61. Соответствие между разрешенными положениями пиков, показанных на фиг. 61 в виде столбцов, и наблюдаемыми пиками указывает на корректное определение параметров элементарной ячейки. Успешное индексирование рентгенограмм указывает на то, что образец состоит, по большей части, из единственной кристаллической фазы. Пространственные группы, согласующиеся с присвоенными значениями экстинкции, параметры элементарной ячейки и производные количественные величины приведены в табличной форме на фиг. 61. Для подтверждения теоретического решения индексирования должны быть определены мотивы молекулярной упаковки в кристаллографической элементарной ячейке. Попыток определить мотивы упаковки не предпринималось.

На фиг. 62 приведена блок-схема способа получения формы Эта и формы Йота, а также смесей других форм с формами Эта и Йота. Согласно одному аспекту способ получения формы рифаксими́на Эта включает высаживание рифаксими́на из этанола; высушивание высаженного рифаксими́на в токе азота; выдерживание высаженного рифаксими́на при повышенной температуре в течение 30 мин или более. Согласно определенным вариантам осуществления выдерживание означает выдерживание при около

40°C в течение 2 ч и более. Согласно другим вариантам осуществления выдерживание означает выдерживание при около 60°C в течение 2 ч и более. Согласно другим вариантам осуществления высушивание означает высушивание в течение около 10 мин или менее.

Способ получения рифаксими́на формы Йота включает высаживание рифаксими́на из этанола; высушивание высаженного рифаксими́на в токе азота; выдерживание рифаксими́на при температуре окружающей среды. Согласно определенным вариантам осуществления выдерживание также включает выдерживание под вакуумом в течение 6 ч и более. Согласно определенным вариантам осуществления выдерживание также включает выдерживание рифаксими́на в условиях относительной влажности между 22 и 50%. Согласно другим вариантам осуществления высушивание означает высушивание в течение около 10 мин или менее.

Способ получения смесей рифаксими́на формы Йота и формы Тета включает высаживание рифаксими́на из этанола; высушивание высаженного рифаксими́на в токе азота; выдерживание рифаксими́на в условиях относительной влажности от около 10 до около 46% при комнатной температуре в течение от по меньшей мере 1 ч до около 6 ч и более. Согласно другим вариантам осуществления высушивание означает высушивание в течение около 10 мин или менее.

На фиг. 62 приведена характерная порошковая рентгенограмма формы Йота и измерения параметров элементарной ячейки формы Йота. Согласно одному аспекту в настоящем документе приведен рифаксимин формы Йота, характеризующийся измерениями, по существу, аналогичными таковым, представленным для формы Йота на фиг. 62. На фиг. 64 приведены результаты индексирования формы Йота в графическом формате, где позиции пиков отложены напротив значений объема ячейки. Индексирование описано более детально ниже.

На фиг. 62 приведена характерная порошковая рентгенограмма формы Эта и измерения параметров элементарной ячейки формы Эта. Согласно одному аспекту в настоящем документе приведен рифаксимин формы Йота, характеризующийся измерениями, по существу, аналогичными таковым, представленным для формы Йота на фиг. 65. На фиг. 64 приведены результаты индексирования формы Эта в графическом формате, где позиции пиков отложены напротив значений объема ячейки. Индексирование описано более детально ниже.

Пример 4. Форма Тета.

Получение.

Крупномасштабный эксперимент.

Согласно одному из примеров форму θ получают путем высушивания формы Дзета в вакууме при комнатной температуре в течение приблизительно 6 ч. Форма θ может представлять собой этанолат по данным ^1H ЯМР. Один из образцов содержит 2 моль этанола на 1 моль рифаксими́на по данным ^1H ЯМР, но объем, оцененный по теоретическому индексированию порошковой рентгенограммы, указывает на то, что элементарная ячейка может вместить до 4 моль этанола на 1 моль рифаксими́на. Порошковые рентгенограммы формы θ были успешно проиндексированы. Успешное индексирование порошковых рентгенограмм подтверждает, что форма θ представляет собой единственную кристаллическую фазу.

Рифаксимин формы θ получали крупномасштабно путем высушивания в вакууме формы Дзета. В данном примере 58,96 г рифаксими́на добавляли к 300 мл этанола, перемешивая в условиях окружающей среды. Сначала рифаксимин практически полностью растворялся, образуя очень темный красный раствор. При продолжительном перемешивании раствор становился светлее, а мутность увеличивалась до тех пор, пока не образовывалась оранжевая/красная паста. В этот момент добавляли еще 100 мл этанола. Общий объем этанола составлял 400 мл. Затем суспензию фильтровали под вакуумом через бумажный фильтр в атмосфере азота (21% относительная влажность, 22°C), выделяя красно-оранжевую пасту. Как только фильтрат переставал капать с конца воронки, осадок на фильтре разбивали шпателем на фильтровальной бумаге по-прежнему под вакуумом и в токе азота. Общее время высушивания образца на фильтровальной бумаге составляло приблизительно 30 мин.

Образующаяся твердая фаза была идентифицирована как форма Дзета по порошковой рентгенограмме. Этот образец твердой фазы был позже высушен под вакуумом в течение приблизительно 6 ч при комнатной температуре. Порошковая рентгенограмма образца после высушивания подтверждает, что твердая фаза превращается в форму θ при высушивании под вакуумом.

Мелкомасштабный эксперимент.

В данном примере 1 мл этанола добавляли к 251,5 мг рифаксими́на. Сначала при УЗ обработке рифаксимин почти полностью растворился. Но красный/оранжевый осадок образовался при дальнейшей УЗ обработке. Еще 1 мл этанола был добавлен (общий объем этанола = 2 мл) и раствор обрабатывали ультразвуком. Получали плотную пасту. Твердая фаза была выделена фильтрованием через бумажный фильтр и промыва 2 мл этанола. Затем вещество было перенесено в 20-мл виалу, закрытую фильтровальной бумагой, и перемешивалось в виале сильным потоком азота в течение приблизительно 10 мин. Сыпучие оранжево-красные непрозрачные мелкие частицы изучали под микроскопом и были идентифицированы как форма θ по данным РФА.

Характеристика.

Порошковая рентгенограмма формы θ , полученная в крупномасштабном эксперименте, представлена на фиг. 67. Образец был повторно исследован методом РФА через 8 дней хранения в условиях окружающей среды и по-прежнему был идентифицирован как форма θ .

Список положений пиков на порошковой рентгенограмме рифаксимины формы θ , полученной в мелкомасштабном эксперименте, описанном выше, представлен на фиг. 68. Списки наблюдаемых и значимых пиков включены в табл. 24 и 25, тогда как репрезентативные и характеристические пики не приведены.

Таблица 24

Наблюдаемые пики рифаксимины формы θ

2θ	Межплоскостное расстояние d (Å)	Интенсивность (%)
$5,14 \pm 0,10$	$17,186 \pm 0,341$	20
$5,48 \pm 0,10$	$16,138 \pm 0,300$	89
$6,40 \pm 0,10$	$13,821 \pm 0,219$	9
$7,00 \pm 0,10$	$12,634 \pm 0,183$	20
$7,75 \pm 0,10$	$11,409 \pm 0,149$	100
$7,97 \pm 0,10$	$11,099 \pm 0,141$	18
$8,72 \pm 0,10$	$10,143 \pm 0,117$	62
$9,09 \pm 0,10$	$9,733 \pm 0,108$	25
$10,06 \pm 0,10$	$8,797 \pm 0,088$	5
$10,32 \pm 0,10$	$8,570 \pm 0,084$	6
$10,46 \pm 0,10$	$8,461 \pm 0,081$	6
$10,96 \pm 0,10$	$8,075 \pm 0,074$	19
$11,83 \pm 0,10$	$7,483 \pm 0,064$	21
$11,99 \pm 0,10$	$7,379 \pm 0,062$	30
$12,41 \pm 0,10$	$7,132 \pm 0,058$	10
$12,68 \pm 0,10$	$6,982 \pm 0,055$	21
$12,81 \pm 0,10$	$6,909 \pm 0,054$	11
$13,16 \pm 0,10$	$6,726 \pm 0,051$	22
$13,33 \pm 0,10$	$6,642 \pm 0,050$	10
$13,55 \pm 0,10$	$6,536 \pm 0,048$	19
$14,33 \pm 0,10$	$6,180 \pm 0,043$	10
$14,58 \pm 0,10$	$6,074 \pm 0,042$	9
$14,78 \pm 0,10$	$5,992 \pm 0,041$	20
$15,35 \pm 0,10$	$5,772 \pm 0,038$	12
$15,52 \pm 0,10$	$5,710 \pm 0,037$	18
$16,56 \pm 0,10$	$5,355 \pm 0,032$	12
$16,69 \pm 0,10$	$5,312 \pm 0,032$	7
$17,07 \pm 0,10$	$5,193 \pm 0,030$	6
$17,31 \pm 0,10$	$5,124 \pm 0,030$	6
$17,51 \pm 0,10$	$5,065 \pm 0,029$	12
$17,73 \pm 0,10$	$5,004 \pm 0,028$	11
$18,01 \pm 0,10$	$4,926 \pm 0,027$	9
$18,19 \pm 0,10$	$4,876 \pm 0,027$	12
$18,44 \pm 0,10$	$4,810 \pm 0,026$	12
$18,80 \pm 0,10$	$4,721 \pm 0,025$	8
$19,26 \pm 0,10$	$4,608 \pm 0,024$	17
$19,36 \pm 0,10$	$4,584 \pm 0,024$	13
$19,76 \pm 0,10$	$4,492 \pm 0,023$	14
$20,18 \pm 0,10$	$4,400 \pm 0,022$	17
$20,68 \pm 0,10$	$4,294 \pm 0,021$	15
$21,18 \pm 0,10$	$4,194 \pm 0,020$	11
$21,99 \pm 0,10$	$4,043 \pm 0,018$	21
$22,57 \pm 0,10$	$3,939 \pm 0,017$	15
$22,96 \pm 0,10$	$3,874 \pm 0,017$	13
$23,31 \pm 0,10$	$3,817 \pm 0,016$	8
$24,11 \pm 0,10$	$3,691 \pm 0,015$	16

24,89 ± 0,10	3,577 ± 0,014	7
25,36 ± 0,10	3,512 ± 0,014	7
25,50 ± 0,10	3,494 ± 0,014	7
25,93 ± 0,10	3,436 ± 0,013	5
26,18 ± 0,10	3,404 ± 0,013	8
26,42 ± 0,10	3,374 ± 0,013	10
26,80 ± 0,10	3,327 ± 0,012	5
27,20 ± 0,10	3,278 ± 0,012	5
27,55 ± 0,10	3,238 ± 0,012	7
27,87 ± 0,10	3,201 ± 0,011	5
28,30 ± 0,10	3,153 ± 0,011	6
28,89 ± 0,10	3,091 ± 0,011	8
29,29 ± 0,10	3,049 ± 0,010	7

Таблица 25

Значимые пики рифаксимины формы θ

2θ	Межплоскостное расстояние d (Å)	Интенсивность (%)
5,48 ± 0,10	16,138 ± 0,300	89
7,00 ± 0,10	12,634 ± 0,183	20
7,75 ± 0,10	11,409 ± 0,149	100
8,72 ± 0,10	10,143 ± 0,117	62
9,09 ± 0,10	9,733 ± 0,108	25
10,96 ± 0,10	8,075 ± 0,074	19

Также был получен результат индексирования порошковой рентгенограммы. Индексирование - это процесс определения размера и формы элементарной ячейки с учетом положения пиков на дифракционной картине. Термин происходит из процедуры присвоения индексов Миллера для индивидуальных пиков.

Порошковая рентгенограмма рифаксимины формы θ была проиндексирована с использованием собственного программного обеспечения SSCI и приведена на фиг. 69. Результат индексирования был подтвержден и проиллюстрирован с помощью программы CheckCell версии 11/01/04.

Соответствие между разрешенными положениями пиков, показанных на фиг. 67 в виде столбцов, и наблюдаемыми пиками указывает на корректное определение параметров элементарной ячейки. Успешное индексирование рентгенограммы указывает на то, что образец состоит по большей части из единственной кристаллической фазы. Пространственные группы, согласующиеся с присвоенными значениями экстинкции, параметры элементарной ячейки и производные количественные величины приведены в табличной форме в табл. 26.

Таблица 26

Результат индексирования и производные количественные характеристики

Форма / Рентгенограмма	Рифаксимин формы θ
Семейство и пространственная группа	Орторомбическая P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (#19)
Z' / Z	2 / 8
a (Å)	15,274
b (Å)	20,277
c (Å)	32,231
α (град)	90
β (град)	90
γ (град)	90
Объем (Å ³ /ячейка)	9982,3
V/Z (Å ³ /асим. единица)	1247,8
Предположительный состав ^a	C ₄₃ H ₅₁ N ₃ O ₁₁ · xC ₂ H ₆ O 0 ≤ x ≤ 4
Плотность (г/см ³) ^a	1,05 ≤ y ≤ 1,29
Весовая доля растворителя (%) ^a	0 ≤ z ≤ 19,0

Исходя из предположения, что в асимметричной ячейке содержится 2 независимые молекулы рифаксимины, имеется достаточный объем для размещения до 4 молекул этанола на 1 молекулу рифаксимины.

мина. Значения плотности и содержания растворителей, вычисленные в табл. 26, приведены для диапазона от нуля до 4 молекул этанола на 1 молекулу рифаксими́на. Результаты ^1H ЯМР указывают на то, что исследуемый образец формы θ содержал приблизительно 2 моль этанола на 1 моль рифаксими́на (табл. 27).

Таблица 27

Характеристики рифаксими́на формы θ	
Метод анализа	Результаты
РФА	$\theta\theta$
	θ (после 8 дней хранения в условиях окружающей среды)
ДСК	Эндотермы: 63, 106 и 220°C
ТГА	потеря 10,9% по весу до 120°C
Титрование по Карлу Фишеру	0,27% по весу воды
^1H ЯМР	Неизменная химическая структура, 2 моль этанола на моль рифаксими́на
^{13}C ЯМР твердого тела	Получен спектр
ИК НПВО	Получен спектр
Раман	Получен спектр
Баланс влаги	-7,314% по весу при уравнивании при 5% отн. влажности прибыль 5,733% по весу от 5% до 95% отн. влажности потеря 5,826 % по весу от 95%-5% отн. влажности
РФА после исследования баланса влаги	t

Дополнительные данные по характеристике рифаксими́на формы θ представлены на фиг. 70-72 и обобщены в табл. 27.

Данные по сорбции влаги рифаксими́ном формы θ представлены на фиг. 71. Исходная потеря 7,3 вес.% наблюдалась при уравнивании образца при 5% относительной влажности. Вещество прибавляло 5,7 вес.% от 5 до 95% относительной влажности и теряло 5,8 вес.% от 95 до 5% относительной влажности. Общая потеря веса составляла приблизительно 7,4%. Порошковая рентгенограмма образца после исследования сорбции влаги (фиг. 72) была определена как форма Йота.

Пример 5. Размер частиц.

Формы рифаксими́на имеют разный размер частиц. Ниже в таблице приведены списки размеров частиц для каждой из форм рифаксими́на Каппа и Эта.

Таблица 28

Распределение по размерам частиц различных форм рифаксими́на

Форма	d10 (мкм) ^a	d50 (мкм) ^b	d90 (мкм) ^c
При получении	0,399	8,629	33,891
	15,551	90,684	225,815
	3,857	79,844	290,353

^a размер 10% общего объема частиц меньше, чем указанный размер частиц, мкм.

^b размер 50% общего объема частиц меньше, чем указанный размер частиц, мкм.

^c размер 90% общего объема частиц меньше, чем указанный размер частиц, мкм.

Пример 6. Экспериментальные методы.

Прессование.

Взвешенное количество данных смешанных кристаллов рифаксими́на-пиперазина переносили в краситель Вуда и сжимали с использованием пресс Карвера с заданными параметрами. Образующуюся гранулу разбивали и анализировали.

Вычислительные методы.

Индексирование смешанных кристаллов рифаксими́на-пиперазина 1.

Порошковая рентгенограмма смешанных кристаллов рифаксими́на-пиперазина 1 была проиндексирована с помощью программы X'Pert High Score Plus (X'Pert High Score Plus 2.2a (2.2.1).)

Результат индексирования был подтвержден и проиллюстрирован с помощью программы CheckCell версии 11/01/04 (CheckCell 11/01/04; может быть найдена по адресу в интернете www.ccpl4.ac.uk/tutorial/lmgp).

Индексирование смешанных кристаллов рифаксими́на-пиперазина 2.

Порошковая рентгенограмма смешанных кристаллов рифаксими́на-пиперазина 2 (солеват ацетонитрила) была проиндексирована с помощью собственной программы SSCI.

Результат индексирования был подтвержден и проиллюстрирован с помощью программы CheckCell версии 11/01/04.

Сортирование пиков ИК спектров и спектров Рамана.

Сортирование пиков проводили с помощью программы Omnic версии 7.2. Представлены инфракрасные спектры и спектры Рамана каждого из исходных веществ и смешанных кристаллов, где обозначены все наблюдаемые пики. Наблюдаемые пики включают все пики на спектрах ИК и Рамана данной формы за исключением пиков очень низкой интенсивности и широких пиков с плохо определяемыми максимумами.

Характеристические пики представляют собой подмножество наблюдаемых пиков и используются для того, чтобы отличать одну кристаллическую форму от другой кристаллической формы. Характеристические пики определяют путем оценки, какие наблюдаемые пики, если таковые имеются, присутствуют в одной кристаллической форме соединения по сравнению со всеми другими известными кристаллическими формами этого соединения с погрешностью в пределах ± 4 см⁻¹. Не все кристаллические полиморфы с необходимостью имеют хотя бы один характеристический пик. Характеристические пики идентифицированы для смешанных кристаллов рифаксими́на-пиперазина 2.

Приведены погрешности положений пиков в пределах ± 2 см⁻¹, на основании наблюдаемой остроты отсортированных пиков и параметров записи данных с шагом 2 см⁻¹ (разрешением 4 см⁻¹). Измерения третьими лицами независимо приготовленных образцов на других приборах могут привести к погрешности, превышающей 2 см⁻¹.

Процесс идентификации пиков порошковых рентгенограмм.

Данные сортирования пиков, представленные в настоящем документе, содержат порошковые рентгенограммы с обозначенными пиками и списки пиков. В большинстве случаев выбирали пики в диапазоне до около 30° 2 θ . Хотя пики обозначены на рентгенограммах и перечислены в таблицах, по техническим причинам различные алгоритмы округления были использованы для округления каждого исследуемого пика до ближайшего значения 0,1° или 0,01° 2 θ , в зависимости от прибора, используемого для сбора данных, и/или исходного разрешения пиков. Положения пиков вдоль оси χ (°2 θ) как на фигурах, так и в списках, были определены автоматически с использованием собственного программного обеспечения `attnMatchTM 3.0.1`) и округлены до одной или двух значащих цифр после десятичной запятой на основании пересмотренных выше критериев. Погрешности определения положения пиков приведены в пределах $\pm 0,2^\circ$ 2 θ на основании рекомендаций, данных в обсуждении USP по погрешностям метода РФА (United States Pharmacopeia, USP 32, NF 27, Vol. 1, pg. 392, 2009). Измерения независимо приготовленных образцов третьими лицами на других приборах может привести к погрешности, которая будет превышать $\pm 0,1^\circ$ 2 θ . В случае списков значений межплоскостных расстояний d длина волны, использованная для расчетов межплоскостных расстояний d , составляла 1,541874 Å, средневзвешенную величину для длин волн излучения Cu-K α 1 и Cu-K α 2 (Phys. Rev. A56(6) 4554-4568 (1997)). Погрешность, связанная с оценкой межплоскостных расстояний d , была рассчитана на основе рекомендаций USP для каждого значения d и приведена в составе соответствующих таблиц данных и списков пиков.

В случае если доступно несколько порошковых рентгенограмм, возможна оценка статистики частиц (СЧ) и/или предпочтительной ориентации (ПО). Воспроизводимость порошковых рентгенограмм разных образцов, анализированных на одном и том же дифрактометре, указывает на то, что статистика частиц адекватна. Постоянство относительных интенсивностей между разными порошковыми рентгенограммами, полученными на разных дифрактометрах, свидетельствует о хорошей статистике ориентации. Наоборот, наблюдаемые порошковые рентгенограммы можно сравнить с расчетными рентгенограммами, полученными на основе данных анализа структуры монокристалла, если таковые доступны. Двухмерная картина рассеяния, полученная с помощью двухмерных детекторов также может быть использована для оценки СЧ/ПО. Если эффекты как СЧ, так и ПО определены как пренебрежимо малые, порошковые рентгенограммы являются репрезентативными средними порошковыми интенсивностями для образца и значимые пики могут быть определены как "репрезентативные пики". В целом, чем больше собрано данных для определения репрезентативных пиков, тем больше уверенность в классификации таких пиков.

"Характеристические пики" в той мере, в которой они существуют, являются подмножеством репрезентативных пиков и используются для того, чтобы отличать одну кристаллическую полиморфную

форму от другой кристаллической полиморфной формы (полиморфные формы - кристаллические формы, соответствующие одному химическому составу). Характеристические пики определяют путем оценки того, какие репрезентативные пики, если таковые имеются, присутствуют в одной кристаллической полиморфной форме соединения по сравнению со всеми другими известными кристаллическими полиморфами этого соединения с погрешностью в пределах $\pm 0,1^\circ 2\theta$. Не все кристаллические полиморфы с необходимостью имеют хотя бы один характеристический пик.

Инструментальные методы.

Дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК).

ДСК проводили на приборах TA Instruments 2920 или Q2000. Калибровку температур проводили с помощью стандарта металлического индия Национального института по стандартам и технологиям. Образец помещали в алюминиевый контейнер для ДСК, закрывали крышкой и записывали точный вес. Пустой взвешенный алюминиевый контейнер, подготовленный таким же образом, помещали на место ячейки сравнения. Параметры сбора данных и подготовки контейнера для каждой термограммы приведены на изображении в разделе "Данные настоящего документа". Код метода на термограмме является аббревиатурой для начальной и конечной температур, а также скорости нагревания, например код 25-250-10 означает "от 25 до 250°C со скоростью 10°C/мин". Следующая таблица обобщает сокращения, используемые на изображениях для описания контейнеров.

Аббревиатура (в комментариях)	Значение
ПК	Крышка, перфорированная лазером
ГЗ	Герметично закрытая крышка
ГЗПК	Герметично закрытая крышка, перфорированная лазером
О	Обжатая крышка
НО	Необжатая крышка

Динамическая сорбция паров (ДСП).

Данные по динамической сорбции паров (ДСП) получали с помощью анализатора сорбции паров VTI SGA-100. NaCl и PVP использовали в качестве стандартов для калибровки. Перед анализом образцы не досушивали. Данные по адсорбции и десорбции регистрировали в диапазоне от 5 до 95% относительной влажности с шагом 10% относительной влажности в токе азота. Критерием установления равновесия являлось изменение массы менее чем на 0,0100% в течение 5 мин при максимальном времени установления равновесия 3 ч.

Инфракрасная спектроскопия.

ИК спектры записывали на Фурье-ИК спектрометре Magna-IR 860® (Thermo Nicolet), снабженном источником среднего/дальнего инфракрасного излучения Ever-Glo, расщепителем пучка света широкого диапазона на основе KBr и детектором на основе дейтерированного триглицид сульфата (DTGS). Длины волн калибровали с использованием стандарта NIST SRM 1921b (полистирол). Для записи данных использовали приставку для режима нарушенного полного внутреннего отражения Thunderdome™ (Thermo Spectra-Tech), с кристаллом германия. Каждый спектр представляет собой сумму 256 сканов, записанных со спектральным разрешением 4 см⁻¹. Фоновый сигнал записан с помощью чистого кристалла Ge. Спектр Log 1/R (R = отражение) получали путем отнесения набора данных образца к набору данных фона.

Оптическая микроскопия.

Образцы исследовали в оптическом микроскопе Вольфа со скрещенными поляризаторами в 2× или 4× объективы или в стереомикроскопе с компенсатором красного первого порядка со скрещенными поляризаторами в 0,8× или 10× объективы.

Протонная ЯМР-спектроскопия/одномерная ¹H ЯМР спектроскопия в растворе.

Спектры ЯМР в растворе были получены на спектрометре Varian UNITYINOVA-400. Образцы готовили растворением примерно от 5 до 10 мг в DMSO-d₆ или CDCl₃, содержащем TMC. Параметры получения данных приведены на первом графике спектра в разделе "Данные настоящего описания".

Одномерная ¹H ЯМР-спектроскопия в растворе (SDS, Inc.).

Два ¹H ЯМР спектра были получены фирмой Spectral Data Services of Champaign, IL, при 25°C на спектрометре Varian UNITYINOVA-400 с ларморовой частотой 399,798 МГц. Образцы растворяли в DMSO-d₆ или CDCl₃. Спектры записывали при ширине импульса ¹H 6,0 мкс, задержкой между сканированиями 5 с, спектральной шириной 10 кГц с 35К экспериментальных точек и 40 наложенными сканированиями. Спад свободной индукции обрабатывали с помощью 64К точек и экспоненциальным фактором уширения 0,2 Гц для улучшения соотношения сигнал-фон. Остаточный пик не полностью дейтерированного DMSO располагался при 2,50 м.д.; не полностью дейтерированный хлороформ давал синглет при 7,26 м.д. Относительно широкий пик при 3,3 м.д. Относится к воде (только в спектре, полученном в

ДМСО).

Спектроскопия Рамана.

Спектры Раман записывали на приставке Фурье-Раман Фурье-ИК спектрометра Magna-IR 860® (Thermo Nicolet), снабженного детектором на основе арсенида индий-галлия (InGaAs). Длины волн калибровали с использованием серы и циклогексана. Каждый образец готовили для анализа, помещая образец в стеклянную пробирку и устанавливая пробирку в держатель, покрытый золотом. Для облучения образца использовали приблизительно 0,300 Вт мощности лазера Nd:YVO₄ (длина волны возбуждения 1064 нм). Каждый спектр представляет собой сумму 256 сканов, записанных со спектральным разрешением 4 см⁻¹.

ЯМР спектроскопия твердого тела (ЯМР ТТ).

Спектры ¹³C ЯМР твердого тела с кросс-поляризацией и вращением под магическим углом (КП/ВМУ) были получены при температуре окружающей среды на спектрометре Varian UNITYINOVA-400 (ларморовы частоты: ¹³C = 100,542 МГц, ¹H = 399,787 МГц). Образец упаковывали в 4-мм циркониевый ротор типа "карандаш" и вращали с частотой 12 кГц под магнитным углом.

Первые три экспериментальных точки спада свободной индукции были получены экстраполяцией с помощью алгоритма предсказания VNMR для того, чтобы получить плоскую базовую линию. Химические сдвиги спектральных пиков были отнесены к внешнему стандарту - карбонильному атому углерода глицина при 176,5 м.д.

Термогравиметрический анализ (ТГА).

Термогравиметрический анализ (ТГА) проводили с помощью термогравиметрического анализатора TA Instruments 2950 или Q5000 JR. Температуру калибровали с помощью никеля и Alumel®. Каждый образец помещали в алюминиевый контейнер. Образец герметично закрывали, а крышку прокалывали (только в случае Q5000) и вставляли в термогравиметрическую печь. Печь нагревали в атмосфере азота.

Параметры получения данных для каждой кривой приведены на изображениях в разделе "Данные настоящего описания". Код метода на термограмме является аббревиатурой для начала, конца, а также скорости нагревания; например 25-350-10 означает "от 25 до 350°C со скоростью 10°C/мин".

Рентгенофазовый анализ (РФА).

Дифрактометр Inel XRG-3000.

Порошковые рентгенограммы получали методом рентгенофазового анализа (РФА) на дифрактометре Inel XRG-3000. Падающий луч излучения Cu Kα получали с помощью трубки точного фокусирования и многослойного зеркала с параболически меняющимся коэффициентом отражения, стандарт кремния (NIST SRM 640c) анализировали для подтверждения положения пика Si 111. Экспериментальный образец упаковывали в капилляр тонкого стекла, для минимизации фонового сигнала воздуха использовали шандору. Рентгенограммы записывали в геометрии пропускания с помощью программы Windif v. 6.6 и изогнутого позиционно-чувствительного детектора Equinox в диапазоне углов 2θ до 120°. Параметры сбора данных каждой из рентгенограмм приведены над изображением в разделе "Данные настоящего документа".

Дифрактометр PANalytical X'Pert PRO MPD.

Порошковые рентгенограммы получали методом рентгенофазового анализа (РФА) на дифрактометре PANalytical X'Pert PRO MPD с помощью падающего луча излучения Cu Kα, полученного с помощью длинного источника точного фокусирования Optix. Многослойное зеркало с эллиптически меняющимся коэффициентом отражения использовали для фокусировки Cu Kα рентгеновских лучей через образец на детектор. Перед анализом стандарт кремния (NIST SRM 640c) анализировали для подтверждения положения пика Si 111. Экспериментальный образец упаковывали между пленками толщиной 3 мкм и анализировали в геометрии пропускания. Шандору использовали для минимизации фонового сигнала воздуха. Щелевые коллиматоры Соллера для падающего и отраженного лучей использовали для минимизации уширения сигнала, вызванного аксиальным отклонением. Порошковые рентгенограммы были получены с помощью сканирующего позиционно-чувствительного детектора (X'Celerator), расположенного на расстоянии 240 мм от образца, и программы Data Collector v. 2.2b. Параметры сбора данных каждой из рентгенограмм приведены над изображением в разделе "Данные настоящего документа", в том числе размер щели расходимости (ЩР) до зеркала и щели предотвращения рассеивания падающего луча (ЩПР).

Высокотемпературная микроскопия.

Высокотемпературную микроскопию проводили с помощью установки Linkam (модель FTIR 600) с контроллером TMS9, установленной на микроскопе Leica DM LP, снабженном цветной цифровой камерой SPOT Insight™. Калибровку температур проводили с помощью стандартов температур плавления USP (Фармакопеи США). Образцы помещали на покровное стекло, второе покровное стекло помещали поверх образца. По мере нагревания установки каждый образец наблюдали через объектив большого рабочего расстояния 0,40 N.A. с 20× увеличением со скрещенными поляризаторами и красным компенсатором первого порядка. Изображения записывали, используя программу SPOT (v. 4.5.9).

Титрование по Карлу Фишеру (КФ).

Кулонометрическое титрование по Карлу Фишеру (КФ) для определения воды проводили с помощью установки для титрования по КФ Mettler Toledo DL39. Титрование бланка было проведено до анализа образцов. Образец готовили в атмосфере сухого азота, примерно 1 г образца растворяли в примерно 1 мл сухого Hydranal - Coulomat AD в предварительно высушенной вials. Весь раствор добавляли в КФ кулометр через септу и перемешивали в течение 10 с. Затем образец титровали с помощью электрода генератора, который производит йод по реакции электрохимического окисления: $2\text{I}^- \rightarrow \text{I}_2 + 2\text{e}^-$. Анализ повторяли дважды для надежной воспроизводимости.

Эквиваленты

Специалистам в области будут понятны из текста либо по проведению не более чем рутинных экспериментов многие эквиваленты отдельных воплощений изобретения, описанных в тексте. Предполагается, что такие эквиваленты охвачены следующими пунктами.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Полиморфная форма рифаксими́на κ , где форма рифаксими́на κ характеризуется порошковой рентгенограммой с характеристическими пиками, выраженными в градусах 2θ ($\pm 0,0^\circ \theta$) при $(6,45) \pm 0,20$, $(6,83) \pm 0,20$ и $(7,68) \pm 0,20$; или

$(6,45) \pm 0,20$ и $(6,83) \pm 0,20$; или

$(6,45) \pm 0,20$, $(6,83) \pm 0,20$ и $(7,52) \pm 0,20$; или

$(6,83) \pm 0,20$ и $(7,68) \pm 0,20$;

$(6,45) \pm 0,20$, $(6,83) \pm 0,20$ и $(8,30) \pm 0,20$; или

$(6,83) \pm 0,20$, $(7,52) \pm 0,20$ и $(7,68) \pm 0,20$;

$(6,45) \pm 0,20$, $(6,83) \pm 0,20$, $(7,52) \pm 0,20$ и $(7,68) \pm 0,20$; или

$(6,45) \pm 0,20$, $(6,83) \pm 0,20$, $(7,52) \pm 0,20$, $(7,68) \pm 0,20$ и $(8,30) \pm 0,20$.

2. Форма κ по п.1, где форма κ характеризуется порошковой рентгенограммой, как показано на фиг. 1-3, 10 и 16, или характеризуется термограммами ДСК или ТГА, как показано на фиг. 6, 7, 11, 12 и 13.

3. Фармацевтическая композиция, обладающая антибактериальной активностью, содержащая форму κ по п.1 и фармацевтически приемлемый носитель.

4. Фармацевтическая композиция по п.3, где композиция приготовлена в виде таблеток в оболочке или без оболочки, твердых или мягких желатиновых капсул, пилюль, покрытых сахаром, пастилок для рассасывания, вафельных листов, гранул или порошков в герметичных пакетах.

5. Способ получения формы рифаксими́на κ по п.1, включающий добавление изопропанола к полиморфной форме рифаксими́на α в количестве 57-197 мг/мл с последующим механическим воздействием и последующим выделением формы κ путем осаждения и фильтрования под вакуумом, где механическое воздействие применяется либо путем обработки ультразвуком при комнатной температуре, либо путем перемешивания на магнитной мешалке при температуре выше комнатной температуры, но ниже 60°C .

6. Полиморфная форма рифаксими́на θ , где форма рифаксими́на θ характеризуется порошковой рентгенограммой с характеристическими пиками, выраженными в градусах 2θ ($\pm 0,20^\circ \theta$) при $5,48 \pm 0,10$, $7,00 \pm 0,10$, $7,75 \pm 0,10$, $8,72 \pm 0,10$, $9,09 \pm 0,10$, и $10,96 \pm 0,10$; или

$5,48 \pm 0,10$, $8,72 \pm 0,10$, и $9,09 \pm 0,10$; или

$5,48 \pm 0,10$, $9,09 \pm 0,10$, и $10,96 \pm 0,10$; или

$7,75 \pm 0,10$, $8,72 \pm 0,10$, и $9,09 \pm 0,10$; или

$7,00 \pm 0,10$, $7,75 \pm 0,10$, $8,72 \pm 0,10$, и $10,96 \pm 0,10$; или

$8,72 \pm 0,10$, $9,09 \pm 0,10$, и $10,96 \pm 0,10$; или

$7,00 \pm 0,10$, $7,75 \pm 0,10$, $8,72 \pm 0,10$, $9,09 \pm 0,10$ и $10,96 \pm 0,10$; или

$7,00 \pm 0,10$, $8,72 \pm 0,10$, и $10,96 \pm 0,10$.

7. Форма θ по п.6, где форма θ характеризуется порошковой рентгенограммой, как показано на фиг. 60 или 68.

8. Форма θ по п.6, где форма θ характеризуется кривыми ДСК, как показано на фиг. 70, и/или ТГА, по существу, сходными с фиг. 70, и/или кривыми сорбции влаги, как показано на фиг. 71, и/или порошковой рентгенограммой вещества после исследования сорбции влаги, как показано на фиг. 72.

9. Фармацевтическая композиция, обладающая антибактериальной активностью, содержащая форму θ по п.6 и фармацевтически приемлемый носитель.

10. Фармацевтическая композиция по п.9, где композиция приготовлена в виде таблеток в оболочке или без оболочки, твердых или мягких желатиновых капсул, пилюль, покрытых сахаром, пастилок для

рассасывания, вафельных листов, гранул или порошков в герметичных пакетах.

11. Смешанный кристалл рифаксими́на-пиперазина 1, который характеризуется порошковой рентгенограммой, как показано на фиг. 17 или 18.

12. Смешанный кристалл по п.11, где смешанный кристалл рифаксими́на-пиперазина 1 дополнительно характеризуется порошковой рентгенограммой, как показано на одной или нескольких фигурах, выбранных из фиг. 19, 20, 23, 25, 30 и/или 48.

13. Смешанный кристалл 1 по п.11, где смешанный кристалл рифаксими́на-пиперазина 1 характеризуется ИК спектрами, как показано на фиг. 21 и/или 33; или спектрами Рамана, как показано на фиг. 22, 35, и/или одному или нескольким пикам на фиг. 36.

14. Смешанный кристалл 1 по п.11, где смешанный кристалл рифаксими́на-пиперазина 1 характеризуется порошковой рентгенограммой с характеристическими пиками, выраженными в градусах 2θ ($\pm 0,10^\circ \theta$), включающими один или несколько пиков из перечисленных на фиг. 26 или 27.

15. Смешанный кристалл 1 по п.13, где смешанный кристалл рифаксими́на-пиперазина 1 характеризуется порошковой рентгенограммой с характеристическими пиками, выраженными в градусах 2θ ($\pm 0,20^\circ \theta$) при

$5,74 \pm 0,20$; $6,58 \pm 0,20$; $7,49 \pm 0,20$; $8,21 \pm 0,20$; и $9,83 \pm 0,20$; или

$5,74 \pm 0,20$; $7,49 \pm 0,20$; $8,21 \pm 0,20$; и $9,83 \pm 0,20$; или

$5,74 \pm 0,20$; $6,58 \pm 0,20$; $8,21 \pm 0,20$; и $9,83 \pm 0,20$; или

$5,74 \pm 0,20$; $6,58 \pm 0,20$; $7,49 \pm 0,20$; и $9,83 \pm 0,20$; или

$5,74 \pm 0,20$; $6,58 \pm 0,20$; $7,49 \pm 0,20$; и $8,21 \pm 0,20$.

16. Смешанный кристалл 1 по п.11, где смешанный кристалл рифаксими́на-пиперазина 1 характеризуется термограммами ДСК и ТГА, как показано на фиг. 28; или кривыми ДСП, как показано на фиг. 29; или спектрами ЯМР, как показано на фиг. 31; или спектрами ЯМР твердого тела, как показано на фиг. 32.

17. Смешанный кристалл 1 по п.11, где смешанный кристалл рифаксими́на-пиперазина 1 характеризуется пиками ИК спектра, как показано на фиг. 34.

18. Смешанный кристалл рифаксими́на-пиперазина 2, который характеризуется порошковой рентгенограммой, как показано на одной или нескольких фигурах, выбранных из фиг. 19, 20, 37 и/или 39; или ИК спектрами, как показано на фиг. 21 и/или 44; или спектрами Рамана, как показано на фиг. 22, 46, и/или одним или несколькими пиками на фиг. 47; или кривыми ДСК и ТГА, как показано на фиг. 42; или ЯМР спектрами, как показано на фиг. 43.

19. Смешанный кристалл 2 по п.18, где смешанный кристалл рифаксими́на-пиперазина 2 характеризуется пиками ИК спектра, как показано на фиг. 45.

20. Смешанный кристалл 2 по п.18, где смешанный кристалл рифаксими́на-пиперазина 2 характеризуется порошковой рентгенограммой с характеристическими пиками, выраженными в градусах 2θ ($\pm 0,10^\circ \theta$), включающими один или несколько пиков из перечисленных на фиг. 40 или 41.

21. Смешанный кристалл 2 по п.18, где смешанный кристалл рифаксими́на-пиперазина 2 характеризуется порошковой рентгенограммой с характеристическими пиками, выраженными в градусах 2θ ($\pm 0,20^\circ \theta$) при

$3,64 \pm 0,10$; $5,58 \pm 0,10$; $6,45 \pm 0,10$; $7,29 \pm 0,10$; $7,60 \pm 0,10$; $8,27 \pm 0,10$; и $9,01 \pm 0,10$;

или

$5,58 \pm 0,10$; $6,45 \pm 0,10$; $7,29 \pm 0,10$; $7,60 \pm 0,10$; $8,27 \pm 0,10$; и $9,01 \pm 0,10$; или

$3,64 \pm 0,10$; $6,45 \pm 0,10$; $7,29 \pm 0,10$; $7,60 \pm 0,10$; $8,27 \pm 0,10$; и $9,01 \pm 0,10$; или

$3,64 \pm 0,10$; $5,58 \pm 0,10$; $7,29 \pm 0,10$; $7,60 \pm 0,10$; $8,27 \pm 0,10$; и $9,01 \pm 0,10$; или

$3,64 \pm 0,10$; $5,58 \pm 0,10$; $6,45 \pm 0,10$; $7,60 \pm 0,10$; $8,27 \pm 0,10$; и $9,01 \pm 0,10$; или

$3,64 \pm 0,10$; $5,58 \pm 0,10$; $6,45 \pm 0,10$; $7,29 \pm 0,10$; $7,60 \pm 0,10$; и $8,27 \pm 0,10$; или

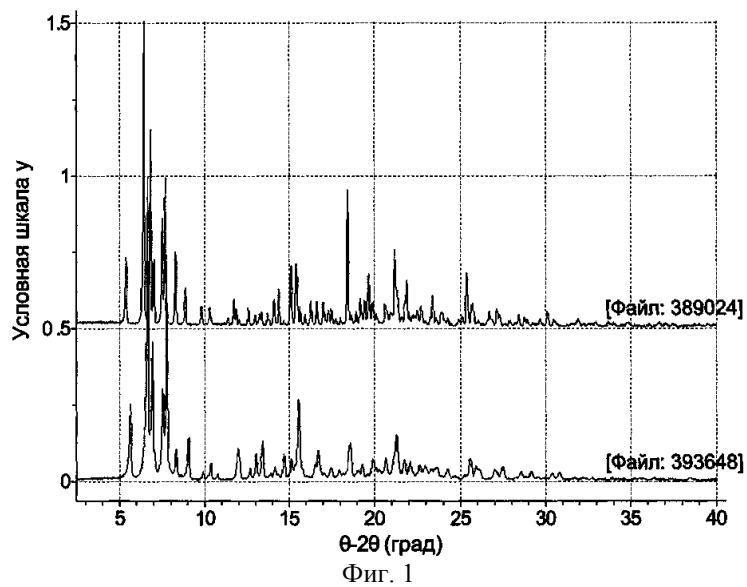
$3,64 \pm 0,10$; $5,58 \pm 0,10$; $6,45 \pm 0,10$; $7,29 \pm 0,10$; и $7,60 \pm 0,10$.

22. Фармацевтическая композиция, обладающая антибактериальной активностью, содержащая смешанный кристалл 1 по п.11 и фармацевтически приемлемый носитель.

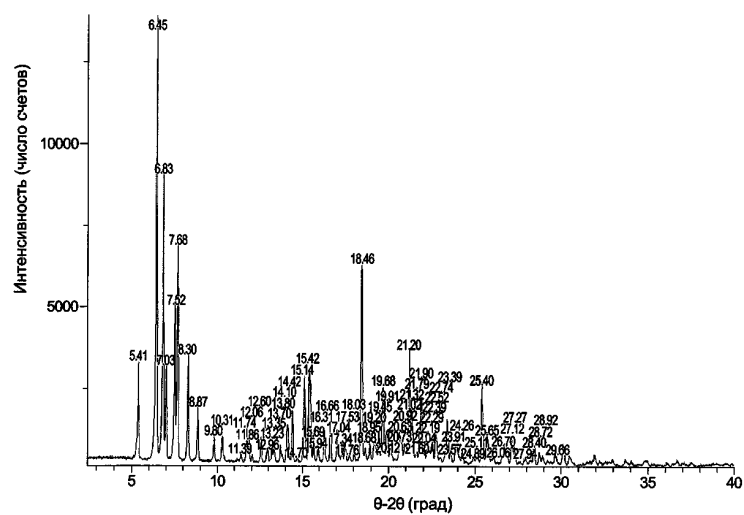
23. Фармацевтическая композиция по п.22, где композиция приготовлена в виде таблеток в оболочке или без оболочки, твердых или мягких желатиновых капсул, пилюль, покрытых сахаром, пастилок для рассасывания, вафельных листов, гранул или порошков в герметичных пакетах.

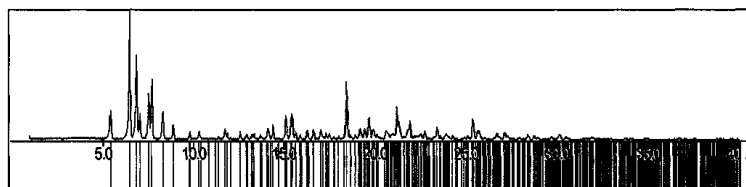
24. Фармацевтическая композиция, обладающая антибактериальной активностью, содержащая смешанный кристалл 2 по п.18 и фармацевтически приемлемый носитель.

25. Фармацевтическая композиция по п.24, где композиция приготовлена в виде таблеток в оболочке или без оболочки, твердых или мягких желатиновых капсул, пилюль, покрытых сахаром, пастилок для рассасывания, вафельных листов, гранул или порошков в герметичных пакетах.

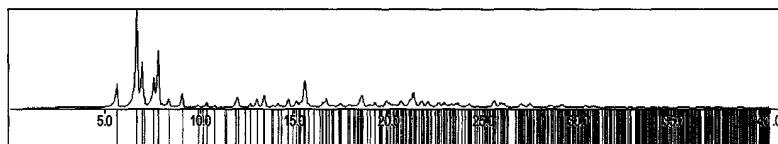


Фиг. 1

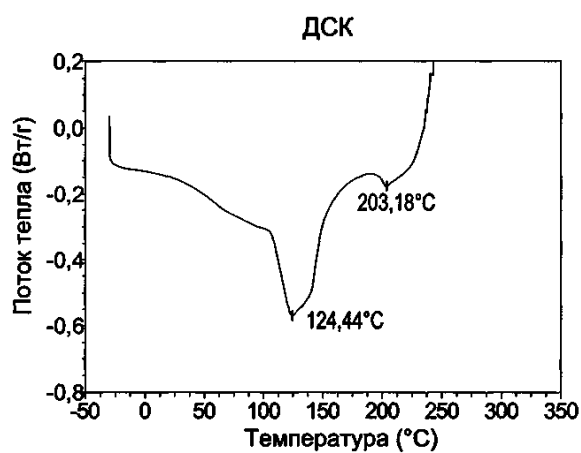




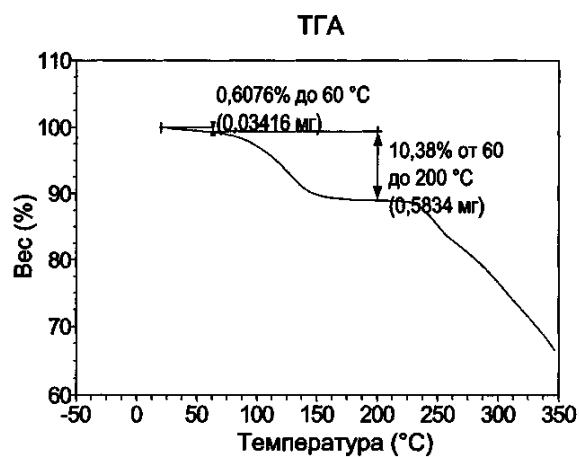
Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6



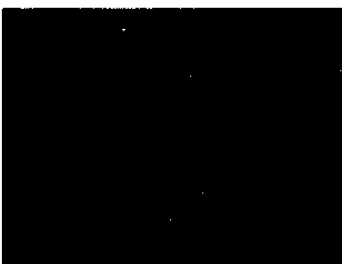
Фиг. 7



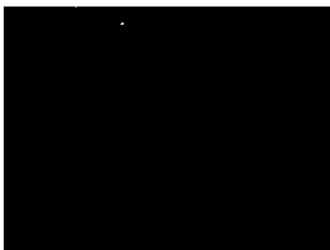
Фиг. 8А



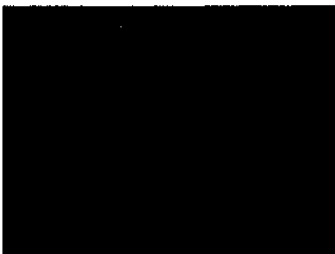
Фиг. 8Б



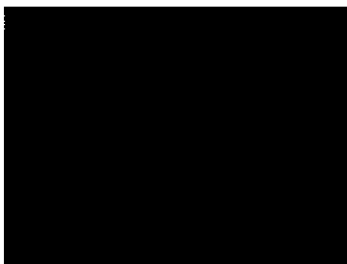
Фиг. 8В



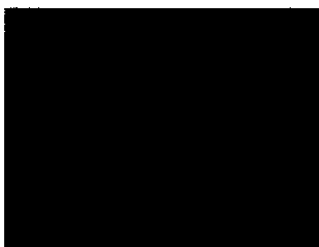
Фиг. 8Г



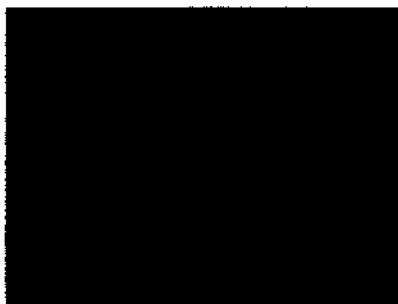
Фиг. 8Д



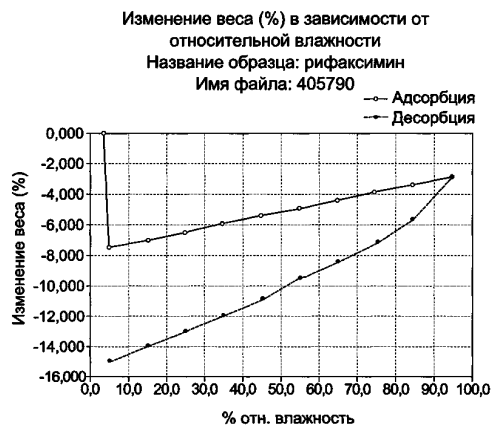
Фиг. 8Е



Фиг. 8Ж



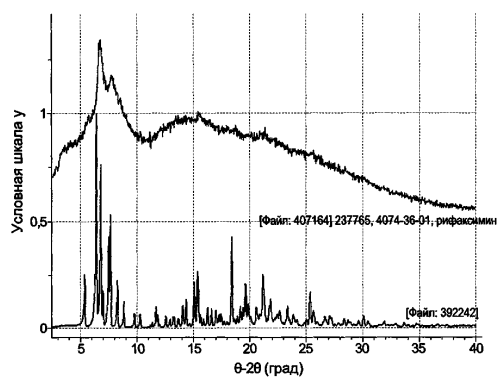
Фиг. 83



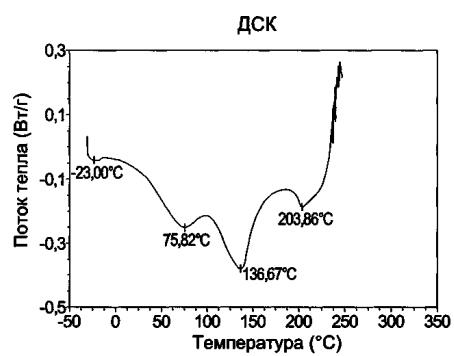
Имя файла 405790.Fsh
 Эксперимент Температура-отн. влажность
 Оператор DSO
 Номер эксперимента 405790
 Название образца рифаксимин
 Серия образцов № 3973-44-03, LIMS #229836
 Комментарии Диапазон от 5% до 95%
 25°C с шагом 10%
 Высушивание выключено
 Макс. время 180 мин
 уравнивания
 Критерий уравнивания 0,0100 вес % в течение 5,00 мин
 Шаг изменения 25, 5; 25, 15; 25, 25; 25, 35; 25, 45; 25, 55; 25, 65; 25, 75;
 температуры-отн. влажности 25, 85; 25, 95; 25, 85; 25, 75; 25, 65; 25, 55; 25, 45; 25, 35;
 25, 25; 25, 15; 25, 5
 Интервал записи данных 2,00 мин или 0,0100 вес %
 Дата начала эксперимента 6/26/2010
 Измерение начато 6:21:03

Интервал времени, мин	Время от начала эксперимента, мин	Вес, мг	Изменение веса, %	Температура образца, град. С	Отн. влажность образца, %
n/a	0.1	10.063	0.000	24.82	3.40
175.8	175.9	9.311	-7.479	24.85	4.93
15.6	191.4	9.357	-7.017	24.85	15.11
16.7	208.1	9.410	-6.492	24.85	24.91
15.6	223.7	9.465	-5.947	24.84	34.86
16.1	239.8	9.518	-5.420	24.85	44.84
14.3	254.1	9.568	-4.919	24.85	54.94
14.8	268.9	9.620	-4.407	24.85	64.82
14.5	283.4	9.670	-3.905	24.86	74.51
14.6	298.0	9.720	-3.409	24.85	84.49
15.1	313.0	9.771	-2.903	24.85	94.81
183.7	496.8	9.498	-5.520	24.84	84.60
183.5	680.3	9.346	-7.134	24.85	75.45
149.9	830.1	9.218	-8.402	24.86	65.05
81.0	911.1	9.109	-9.486	24.86	55.15
121.4	1032.5	8.972	-10.848	24.86	45.15
75.7	1108.2	8.852	-11.939	24.86	35.04
68.4	1176.6	8.757	-12.987	24.86	25.02
52.7	1229.2	8.661	-13.932	24.85	15.12
46.8	1276.1	8.561	-14.934	24.85	5.05

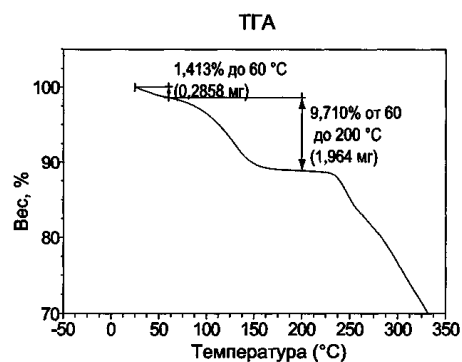
Фиг. 9



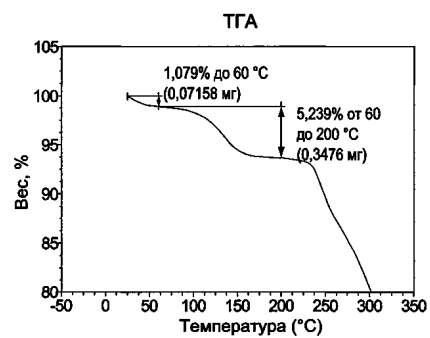
Фиг. 10



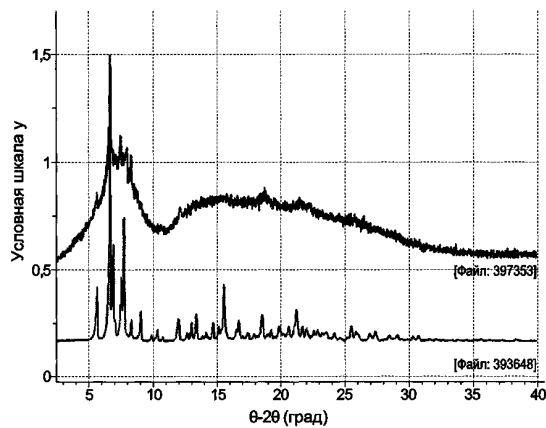
Фиг. 11



Фиг. 12

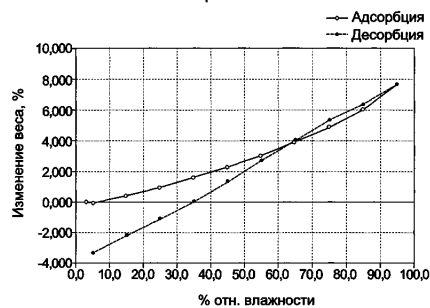


Фиг. 13



Фиг. 14

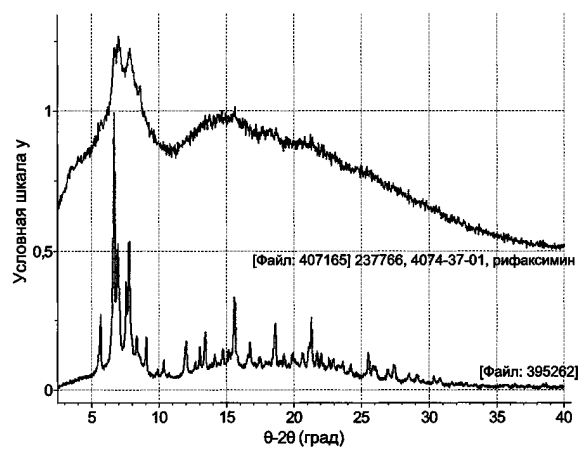
Изменение веса (%) в зависимости от
относительной влажности
Название образца: рифаксимин
Имя файла: 405792



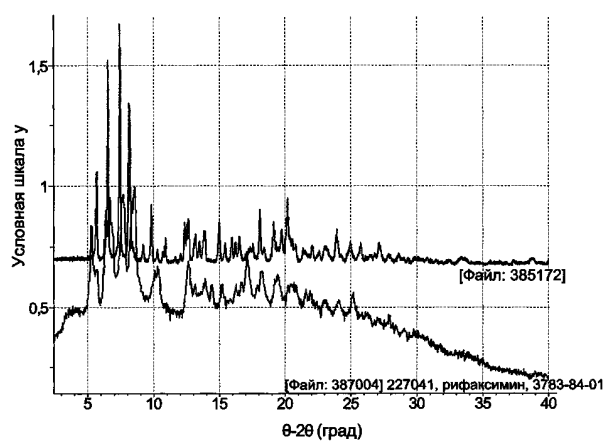
Имя файла 405790.Fsh
Эксперимент Температура-отн. влажность
Оператор DSO
Номер эксперимента 405792
Название образца рифаксимин
Серия образцов № 3973-62-01, LIMS #231571
Комментарии Диапазон от 5% до 95%
25°C с шагом 10%
Высушивание выключено
Макс. время 180 мин
уравновешивания
Критерий уравнивания 0,0100 вес % в течение 5,00 мин
Шаг изменения температуры-отн. влажности 25, 5; 25, 15; 25, 25; 25, 35; 25, 45; 25, 55; 25, 65; 25, 75;
25, 85; 25, 95; 25, 85; 25, 75; 25, 65; 25, 55; 25, 45; 25, 35;
25, 25; 25, 15; 25, 5
Интервал записи данных 2,00 мин или 0,0100 вес %
Дата начала эксперимента 6/27/2010
Измерение начато 8:28:38

Интервал времени, мин	Время от начала эксперимента, мин	Вес, мг	Изменение веса, %	Температура образца, град. С	Отн. влажность образца, %
17.2	0.1	11.041	0.000	24.86	3.08
15.2	15.3	11.033	-0.073	24.87	5.25
20.0	35.2	11.094	0.061	24.87	14.83
22.1	57.3	11.146	0.051	24.86	24.86
30.1	87.3	11.215	1.575	24.84	34.84
39.3	126.6	11.292	2.276	24.84	44.82
39.3	155.9	11.374	3.015	24.85	54.82
49.8	214.6	11.463	4.875	24.86	64.84
63.2	277.8	11.578	4.864	24.86	74.81
74.1	351.8	11.704	6.006	24.85	84.77
107.8	459.6	11.886	7.656	24.86	94.86
157.6	617.2	11.745	6.379	24.86	85.01
92.7	709.5	11.630	5.334	24.85	75.17
117.9	827.8	11.486	4.035	24.86	65.05
113.1	940.9	11.338	2.693	24.86	55.08
103.8	1044.7	11.189	2.342	24.85	45.00
97.5	1142.2	11.045	0.045	24.86	34.97
70.3	1212.4	10.922	-1.078	24.86	25.05
51.6	1264.1	10.801	-2.174	24.86	15.17
45.6	1309.5	10.675	-3.318	24.86	5.13

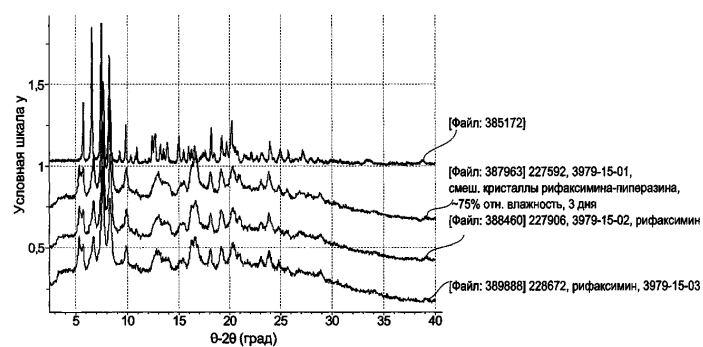
Фиг. 15



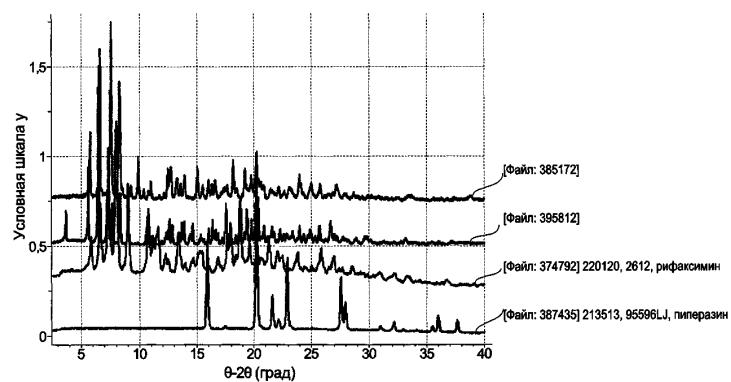
Фиг. 16



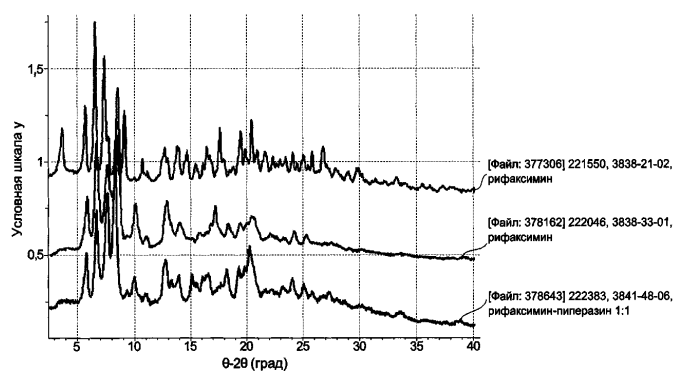
Фиг. 17



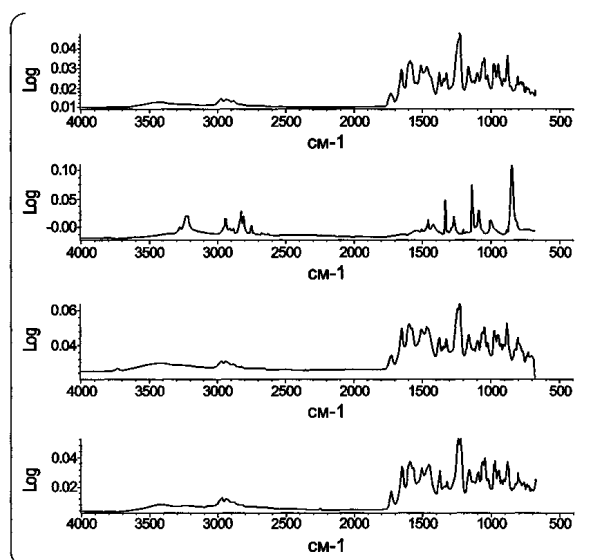
Фиг. 18



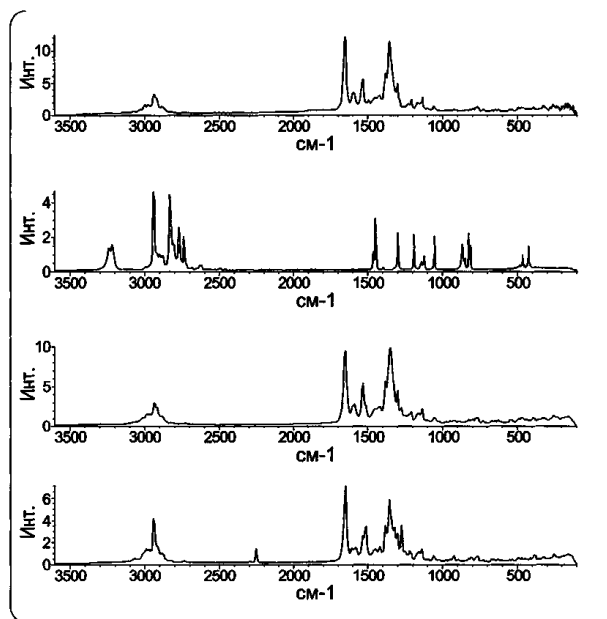
Фиг. 19



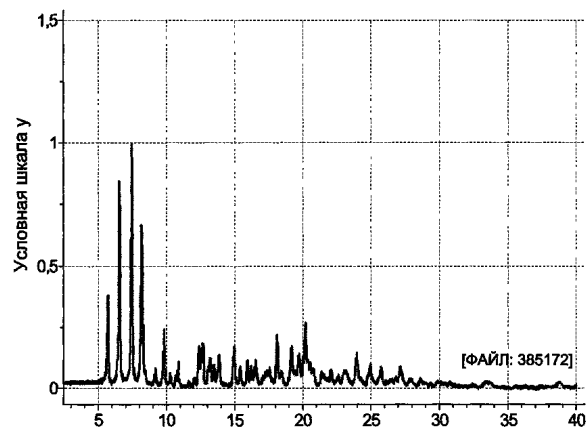
Фиг. 20



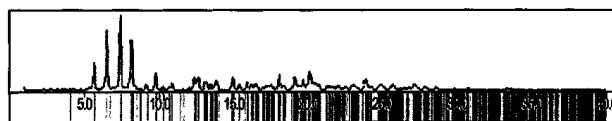
Фиг. 21



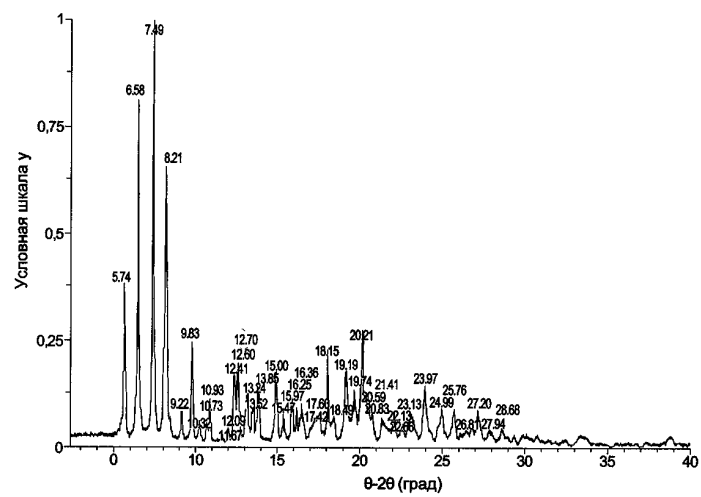
Фиг. 22



Фиг. 23



Фиг. 24



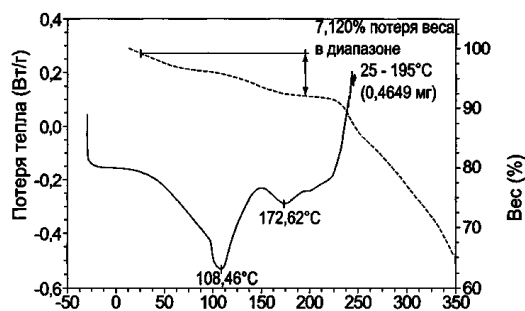
Фиг. 25

$^{\circ}2\theta$	Межплоскостные расстояния d (Å)	Интенсивность (%)
5.74 ± 0.10	15.410 ± 0.273	38
6.58 ± 0.10	13.435 ± 0.207	83
7.49 ± 0.10	11.804 ± 0.160	100
8.21 ± 0.10	10.772 ± 0.133	66
9.22 ± 0.10	9.593 ± 0.105	8
9.83 ± 0.10	8.999 ± 0.092	25
10.32 ± 0.10	8.570 ± 0.084	6
10.73 ± 0.10	8.244 ± 0.077	6
10.93 ± 0.10	8.093 ± 0.074	11
11.67 ± 0.10	7.585 ± 0.065	4
12.09 ± 0.10	7.323 ± 0.061	5
12.41 ± 0.10	7.132 ± 0.058	17
12.60 ± 0.10	7.024 ± 0.056	18
12.70 ± 0.10	6.968 ± 0.055	19
13.24 ± 0.10	6.688 ± 0.051	12
13.52 ± 0.10	6.548 ± 0.049	10
13.88 ± 0.10	6.380 ± 0.046	14
15.00 ± 0.10	5.906 ± 0.039	17
15.47 ± 0.10	5.728 ± 0.037	9
15.97 ± 0.10	5.549 ± 0.035	11
16.25 ± 0.10	5.456 ± 0.034	10
16.56 ± 0.10	5.355 ± 0.032	12
17.42 ± 0.10	5.090 ± 0.029	6
17.60 ± 0.10	5.039 ± 0.029	9
18.15 ± 0.10	4.887 ± 0.027	22
18.49 ± 0.10	4.800 ± 0.026	7
19.19 ± 0.10	4.626 ± 0.024	17
19.74 ± 0.10	4.498 ± 0.023	15
20.21 ± 0.10	4.395 ± 0.022	25
20.59 ± 0.10	4.313 ± 0.021	11
20.83 ± 0.10	4.264 ± 0.020	9
21.41 ± 0.10	4.150 ± 0.019	7
22.13 ± 0.10	4.017 ± 0.018	7
22.66 ± 0.10	3.925 ± 0.017	5
23.13 ± 0.10	3.845 ± 0.016	8
23.97 ± 0.10	3.713 ± 0.015	15
24.99 ± 0.10	3.564 ± 0.014	10
25.76 ± 0.10	3.458 ± 0.013	9
26.85 ± 0.10	3.321 ± 0.012	5
27.20 ± 0.10	3.279 ± 0.012	9
27.94 ± 0.10	3.193 ± 0.011	4
28.68 ± 0.10	3.113 ± 0.011	5

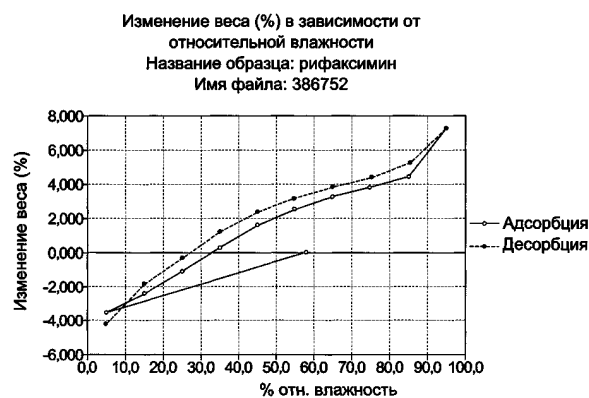
Фиг. 26

$^{\circ}2\theta$	Межплоскостные расстояния d (Å)	Интенсивность (%)
5.74 ± 0.10	15.410 ± 0.273	38
6.58 ± 0.10	13.435 ± 0.207	83
7.49 ± 0.10	11.804 ± 0.160	100
8.21 ± 0.10	10.772 ± 0.133	66
9.83 ± 0.10	8.999 ± 0.092	25

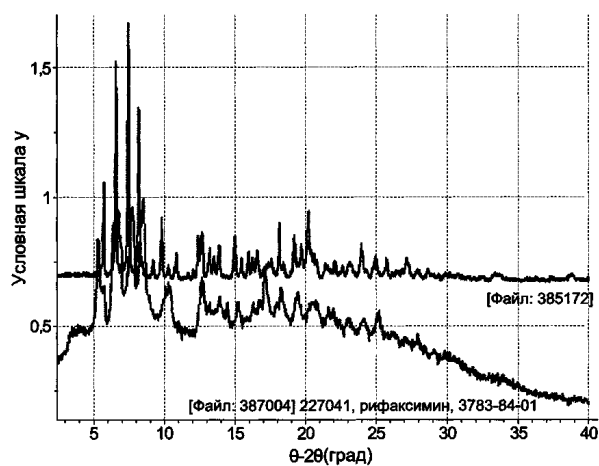
Фиг. 27



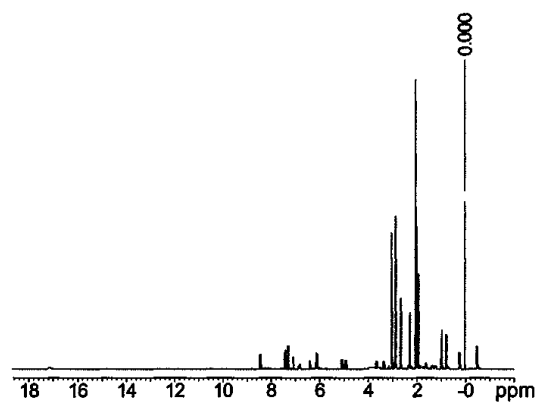
Фиг. 28



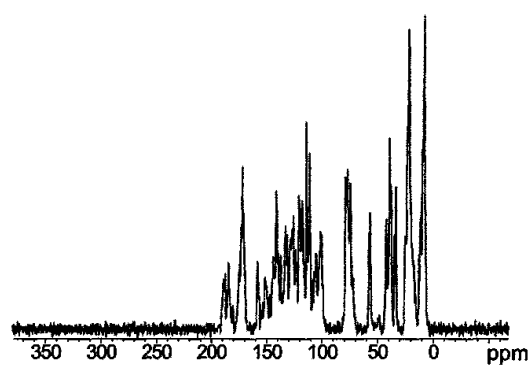
Фиг. 29



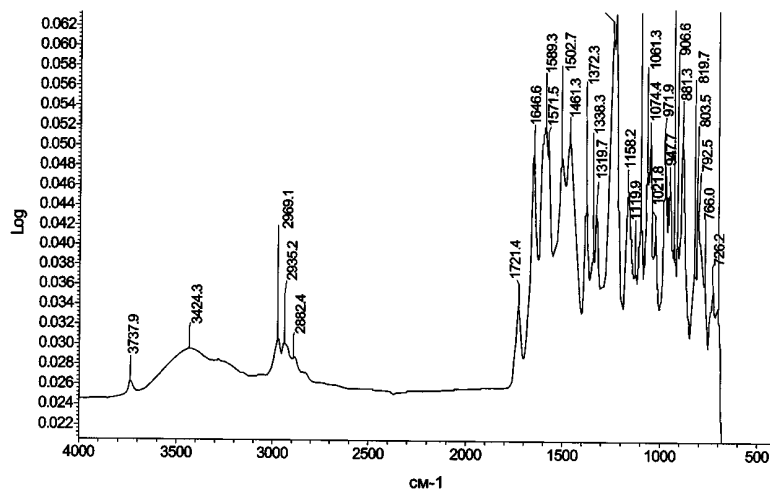
Фиг. 30



Фиг. 31



Фиг. 32



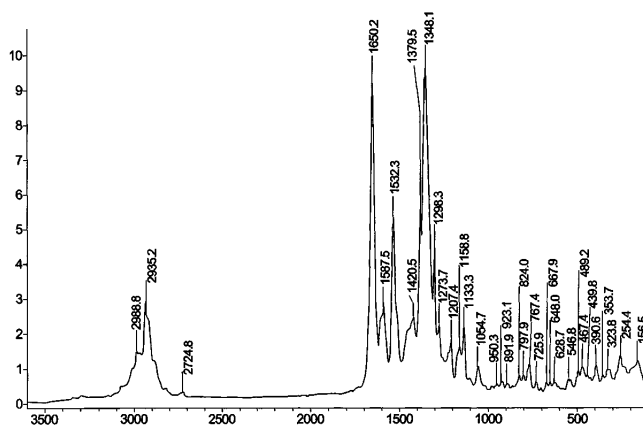
Фиг. 33

Наблюдаемые пики ИК спектра
смешанных кристаллов рифаксими́на-пиперазина 1
Область 4000,0 400,0
Абсолютный порог: 0,0251
Чувствительность: 90
Список наблюдаемых пиков (± 2 см⁻¹):

701,5
726,2
766,0
792,5
803,5
819,7
881,3
906,6
925,2
947,7
971,9
1021,8
1047,4
1061,3
1094,2
1119,9
1158,2
1223,2
1237,3
1319,7
1338,3
1372,3
1461,3
1502,7
1571,5
1589,3
1646,6
1721,4
2882,4
2935,2
2969,1
3424,3
3737,9

Фиг. 34

022490



Фиг. 35

Наблюдаемые пики спектра Рамана
смешанных кристаллов рифаксими́на-пиперазина 1

Спектр: рифаксимин

Область 3600,4 98,3

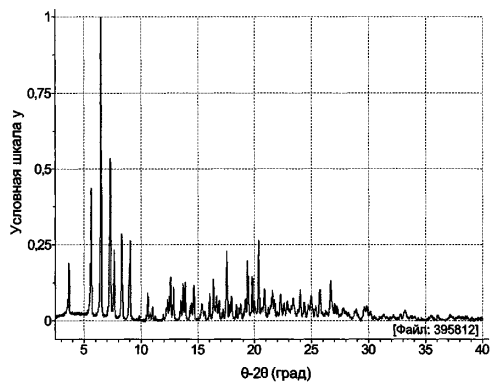
Абсолютный порог: 0,165

Чувствительность: 80

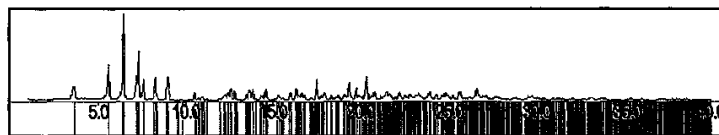
Список наблюдаемых пиков (+/-2 см⁻¹):

156,5
254,4
323,8
353,7
390,6
439,8
467,4
489,2
546,8
628,7
648,0
667,9
725,9
767,4
797,9
824,0
891,9
923,1
950,3
1054,7
1133,3
1158,8
1207,4
1273,7
1298,3
1348,6
1379,5
1420,5
1532,3
1587,5
1650,2
2724,8
2935,2
2988,8

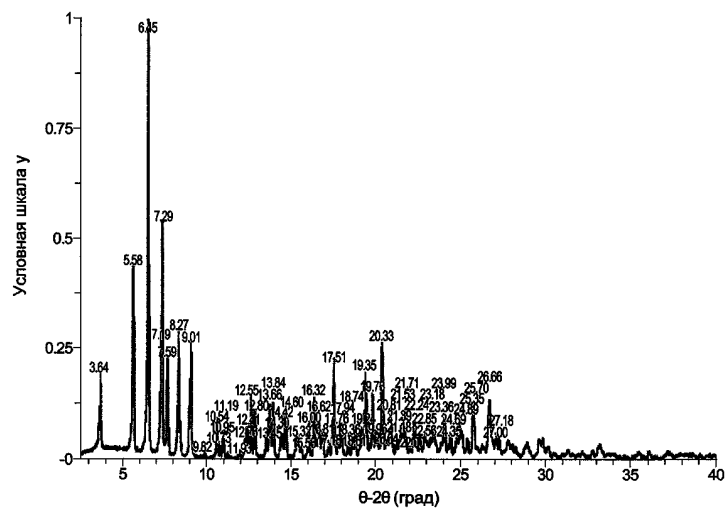
Фиг. 36



Фиг. 37



Фиг. 38



Фиг. 39

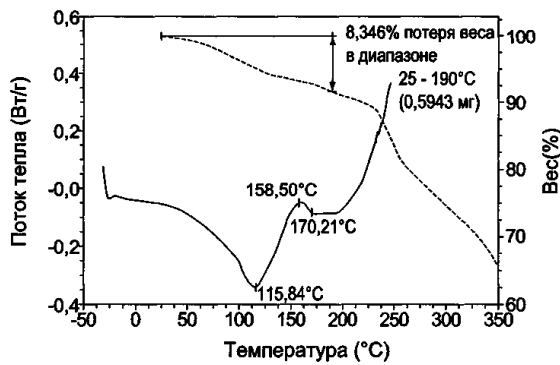
°2θ	Межплоскостные расстояния d (Å)	Интенсивность (%)	°2θ	Межплоскостные расстояния d (Å)	Интенсивность (%)
3.64 ± 0.10	24.288 ± 0.686	19	17.76 ± 0.10	4.995 ± 0.028	5
5.58 ± 0.10	15.825 ± 0.288	44	17.94 ± 0.10	4.944 ± 0.027	8
6.45 ± 0.10	13.696 ± 0.215	100	18.36 ± 0.10	4.832 ± 0.026	6
7.19 ± 0.10	12.297 ± 0.173	28	18.61 ± 0.10	4.768 ± 0.026	4
7.29 ± 0.10	12.128 ± 0.168	54	18.74 ± 0.10	4.734 ± 0.025	6
7.60 ± 0.10	11.635 ± 0.155	23	19.14 ± 0.10	4.638 ± 0.024	7
8.27 ± 0.10	10.696 ± 0.131	29	19.35 ± 0.10	4.586 ± 0.024	20
9.01 ± 0.10	9.815 ± 0.110	26	19.76 ± 0.10	4.492 ± 0.023	15
9.82 ± 0.10	9.006 ± 0.092	2	19.96 ± 0.10	4.449 ± 0.022	7
10.54 ± 0.10	8.394 ± 0.080	9	20.33 ± 0.10	4.368 ± 0.021	27
10.73 ± 0.10	8.244 ± 0.077	3	20.64 ± 0.10	4.303 ± 0.021	5
10.95 ± 0.10	8.081 ± 0.074	4	20.83 ± 0.10	4.264 ± 0.020	11
11.19 ± 0.10	7.906 ± 0.071	2	21.18 ± 0.10	4.194 ± 0.020	5
11.93 ± 0.10	7.421 ± 0.063	2	21.39 ± 0.10	4.155 ± 0.019	5
12.26 ± 0.10	7.219 ± 0.059	6	21.53 ± 0.10	4.128 ± 0.019	10
12.41 ± 0.10	7.132 ± 0.058	8	21.71 ± 0.10	4.093 ± 0.019	7
12.55 ± 0.10	7.052 ± 0.056	15	22.00 ± 0.10	4.040 ± 0.018	3
12.80 ± 0.10	6.914 ± 0.054	11	22.24 ± 0.10	3.998 ± 0.018	8
13.45 ± 0.10	6.585 ± 0.049	7	22.56 ± 0.10	3.941 ± 0.017	6
13.66 ± 0.10	6.484 ± 0.048	13	22.85 ± 0.10	3.892 ± 0.017	6
13.84 ± 0.10	6.399 ± 0.046	13	23.18 ± 0.10	3.837 ± 0.016	5
14.30 ± 0.10	6.194 ± 0.043	5	23.36 ± 0.10	3.809 ± 0.016	7
14.42 ± 0.10	6.141 ± 0.043	6	23.99 ± 0.10	3.709 ± 0.015	10
14.60 ± 0.10	6.067 ± 0.042	12	24.35 ± 0.10	3.655 ± 0.015	6
15.32 ± 0.10	5.784 ± 0.038	5	24.69 ± 0.10	3.605 ± 0.014	6
15.56 ± 0.10	5.695 ± 0.037	4	24.89 ± 0.10	3.578 ± 0.014	9
16.00 ± 0.10	5.538 ± 0.035	9	25.35 ± 0.10	3.514 ± 0.014	5
16.32 ± 0.10	5.431 ± 0.033	14	25.70 ± 0.10	3.467 ± 0.013	11
16.62 ± 0.10	5.333 ± 0.032	9	26.66 ± 0.10	3.344 ± 0.012	13
16.81 ± 0.10	5.273 ± 0.031	6	27.00 ± 0.10	3.302 ± 0.012	6
17.18 ± 0.10	5.161 ± 0.030	4	27.18 ± 0.10	3.280 ± 0.012	5
17.51 ± 0.10	5.065 ± 0.029	22			

Фиг. 40

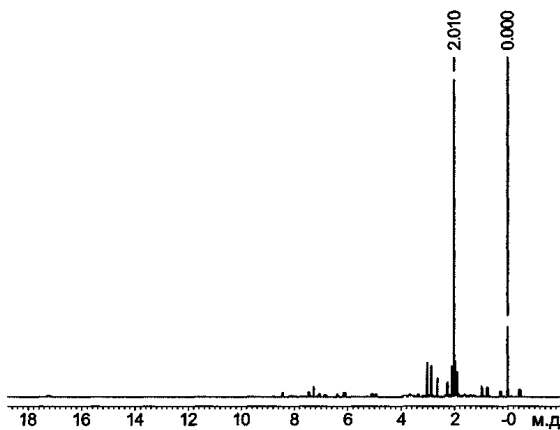
°2θ	Межплоскостные расстояния d (Å)	Интенсивность (%)
3.64 ± 0.10	24.288 ± 0.686	19
5.58 ± 0.10	15.825 ± 0.288	44
6.45 ± 0.10	13.696 ± 0.215	100
7.29 ± 0.10	12.128 ± 0.168	54
7.60 ± 0.10	11.635 ± 0.155	23
8.27 ± 0.10	10.696 ± 0.131	29
9.01 ± 0.10	9.815 ± 0.110	26

Фиг. 41

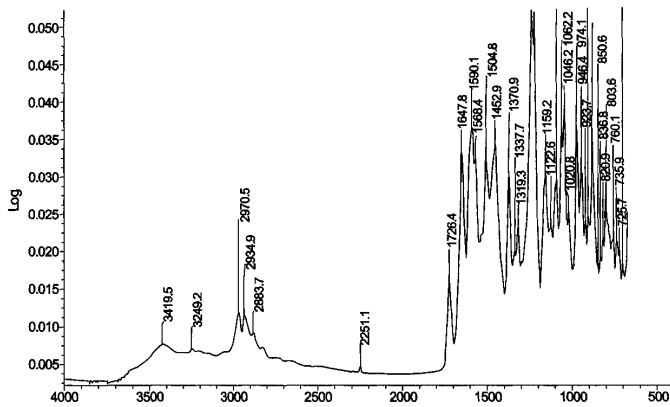
022490



ФИГ. 42



ФИГ. 43



ФИГ. 44

Наблюдаемые и характеристические пики ИК спектра

смешанных кристаллов рифаксимины-пиперазина 2

Спектр: рифаксимин

Область 4000,0 400,0

Абсолютный порог: 0,0040

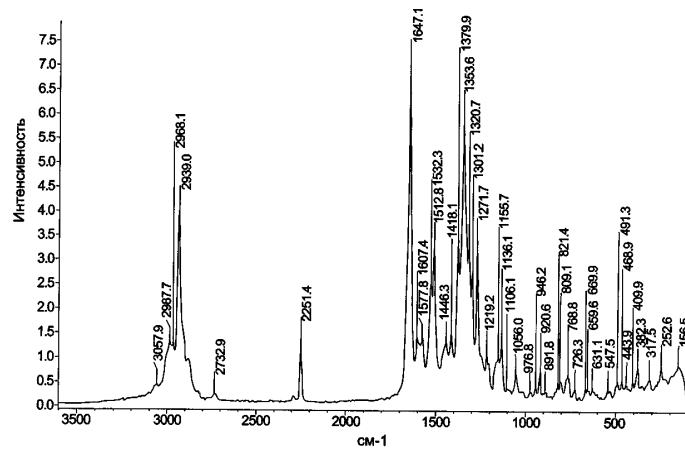
Чувствительность: 90

Список наблюдаемых пиков (± 2 см $^{-1}$):

Характеристические пики (± 2 см $^{-1}$):

704,0	1452,9
725,7	2251,1
735,9	
760,1	
803,6	
820,9	
836,8	
850,6	
880,6	
906,5	
923,7	
946,4	
974,1	
1020,8	
1046,2	
1062,2	
1091,7	
1122,6	
1159,2	
1221,4	
1237,3	
1319,3	
1337,7	
1370,9	
1452,9	
1504,8	
1568,4	
1590,1	
1647,8	
1726,4	
2251,1	
2883,7	
2934,9	
2970,5	
3249,2	
3419,5	

Фиг. 45



Фиг. 46

Наблюдаемые и характеристические пики спектра Рамана смешанных кристаллов рифаксими́на-пиперазина 2

Спектр: рифаксимин

Область 3600,4 98,3

Абсолютный порог: 0,209

Чувствительность: 80

Списки пиков (+/-2 см⁻¹):

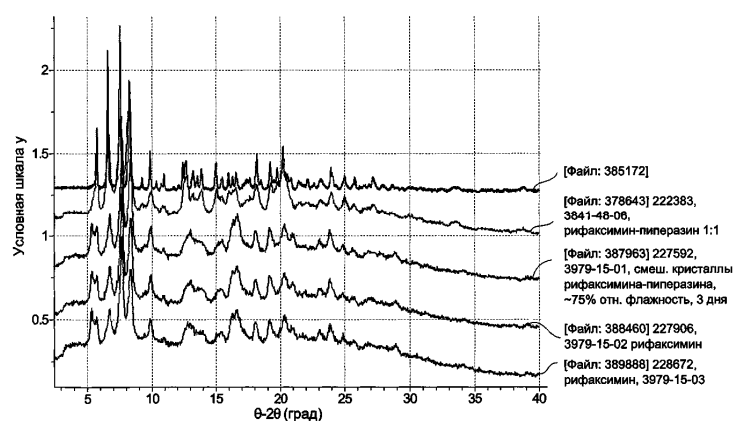
Наблюдаемые пики:

156,5
252,6
317,5
382,3
409,9
443,9
468,9
491,3
547,5
631,1
659,6
669,9
726,3
788,8
809,1
821,4
891,8
920,6
946,2
976,8
1056,0
1106,1
1136,1
1155,7
1219,2
1271,7
1301,2
1320,7
1353,6
1379,9
1418,1
1446,3
1512,8
1532,3
1577,8
1607,8
1647,7
2251,4
2732,9
2939,0
2968,1
2987,7
3057,9

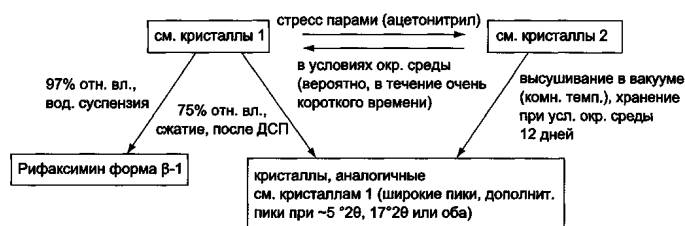
Характеристические пики:

920,6
1219,2
1320,7
1577,8
1607,4
2251,4

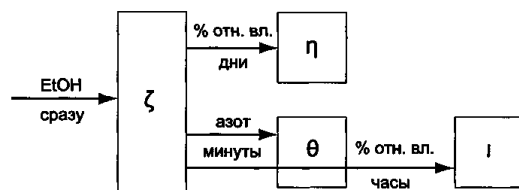
Фиг. 47



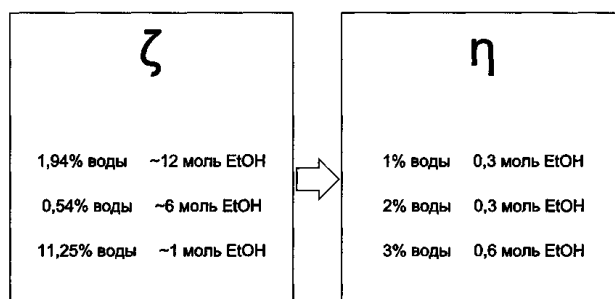
Фиг. 48



Фиг. 49



Фиг. 50



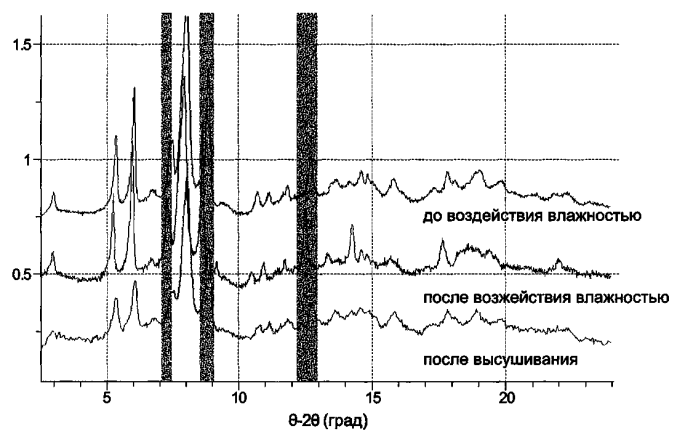
Фиг. 51

Условия	Время	Результат
		æ
Азот	~ 25 мин	æ+ èèè
	> 25 мин	
	>> 25 мин	
40 °C	~ 2 ч	æ+ è
	~ 6 ч	диаграмма A
вакуум, комн. темп.	~ 2 ч	è сухая
	~ 6 ч	аналогично ζ
вакуум, комн. темп.	~ 2 ч	ζ
	14 дней	аналогично ζ
вакуум, комн. темп.	~ 3,5 ч	
вакуум, 60 °C	~ 2 ч	è сухая
	~ 6 ч	è сухая

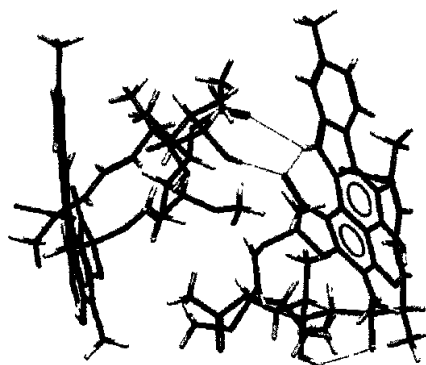
Фиг. 52

Условия	Время	Результат	Изменение веса
22% отн. влаж., комн. темп.	~ 2 ч	ζ со сдвигом	1%
	~ 6 ч	ζ со сдвигом	2%
75% отн. влаж., комн. темп.	~ 2 ч	ζ со сдвигом	4%
	~ 6 ч	ζ со сдвигом	7%
40 °C	~ 2 ч	ζ	1%
	~ 6 ч	ζ	1%
75% отн. влаж., 40 °C	~ 2 ч	ζ со сдвигом	7%
	~ 6 ч	ζ со сдвигом	7%
вакуум, комн. темп.	~ 2 ч	ζ	-1%
	~ 6 ч	ζ	-1%
	1 неделя	ζ	0%
вакуум, 60 °C	~ 2 ч	ζ	-1%
	~ 6 ч	ζ	-1%
	2 дня	ζ	-3%
перемалывание сжатие	~ 24 ч		

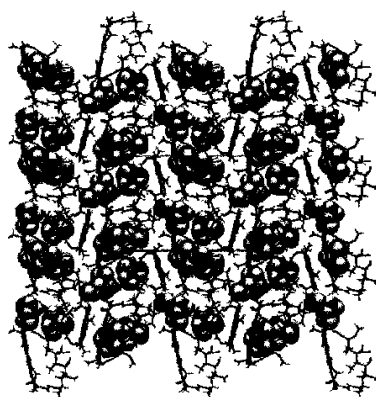
Фиг. 53



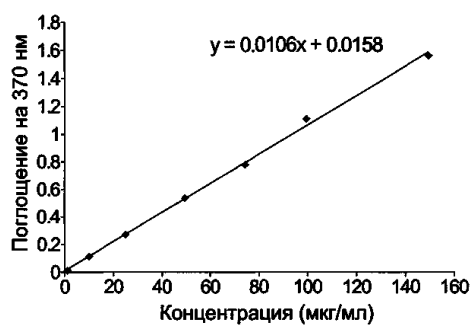
Фиг. 54



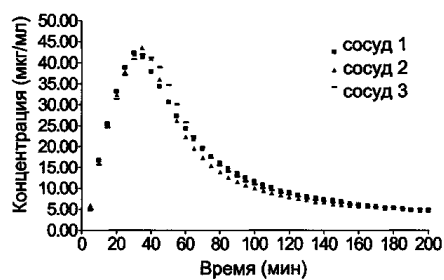
Фиг. 55



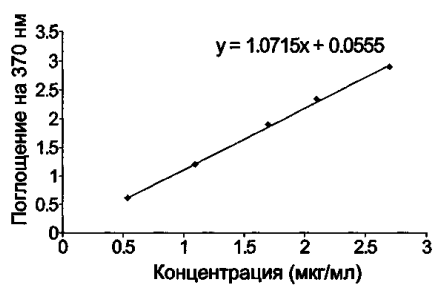
Фиг. 56



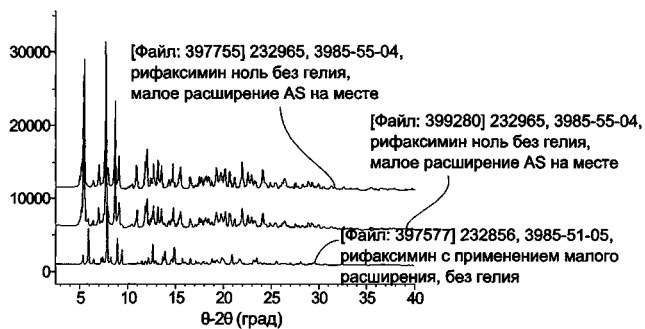
Фиг. 57



Фиг. 58



Фиг. 59



Фиг. 60

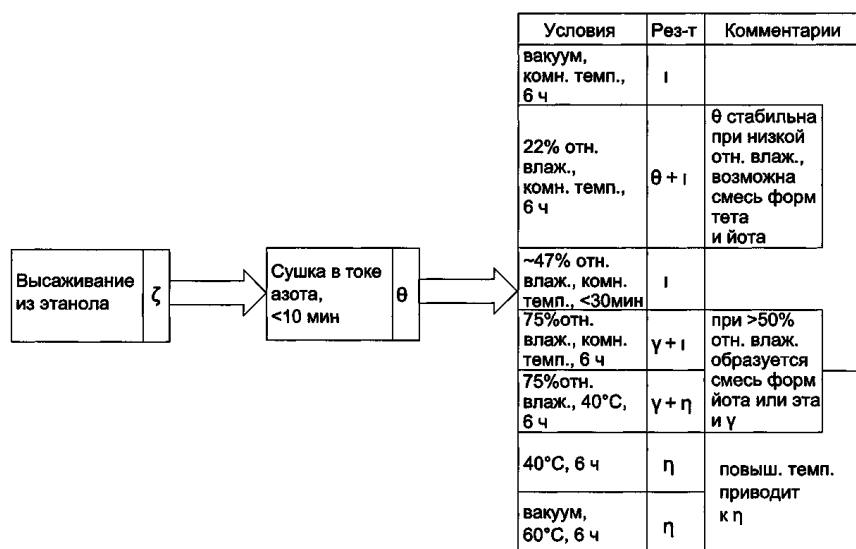


Результат индексирования и производные показатели

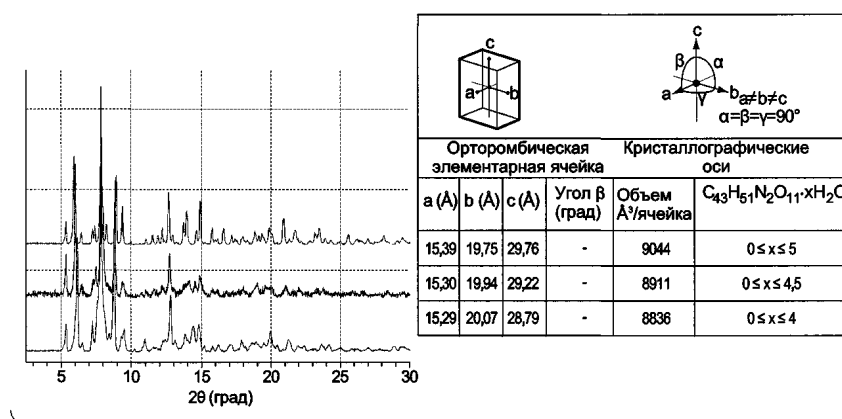
Форма / Диаграмма	Рифаксимин форма θ
Семейство и пространственная группа	Орторомбическая $P2_12_12_1$ (#19)
Z/Z	2/8
a (Å)	15,274
b (Å)	20,277
c (Å)	32,231
α (град)	90
β (град)	90
γ (град)	90
Объем (Å ³ /ячейка)	9982,3
V/Z (Å ³ /асим. ед.)	1247,8
Предположительный состав ^a	$C_{43}H_{51}N_3O_{11} \cdot xC_2H_6O$ $0 \leq x \leq 4$
Плотность (г/см ³) ^a	$1,05 \leq \rho \leq 1,29$
Масс. доля растворителя (%)	$0 \leq z \leq 19,0$

^a Плотность и массовая доля растворителя рассчитаны на основании предположительного состава.

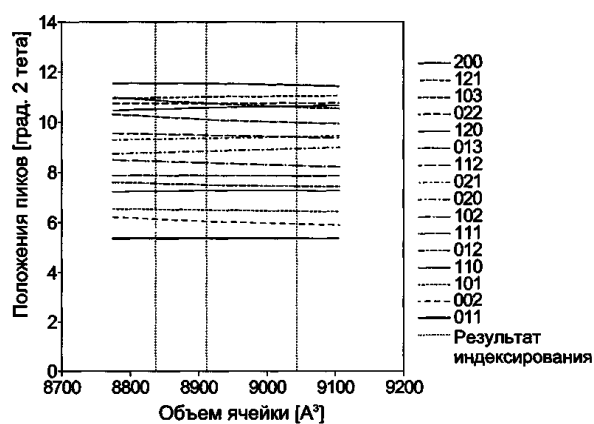
Фиг. 61



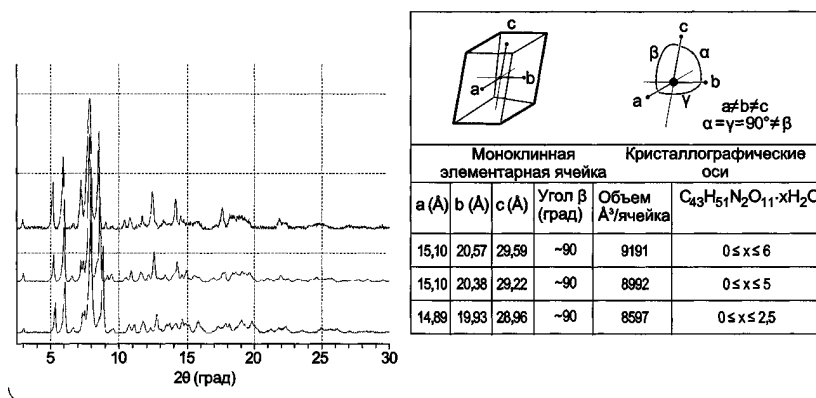
Фиг. 62



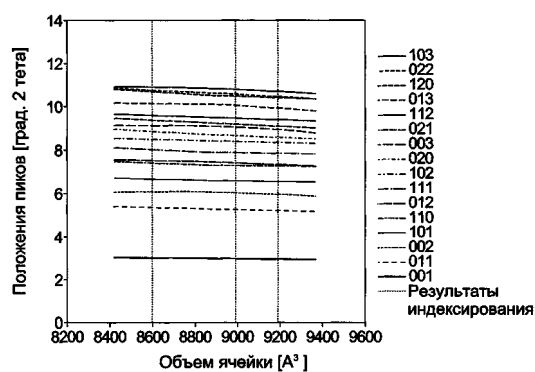
Фиг. 63



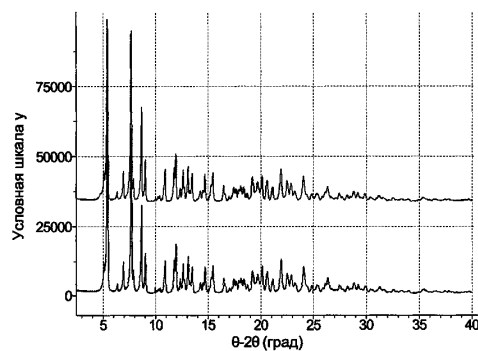
Фиг. 64



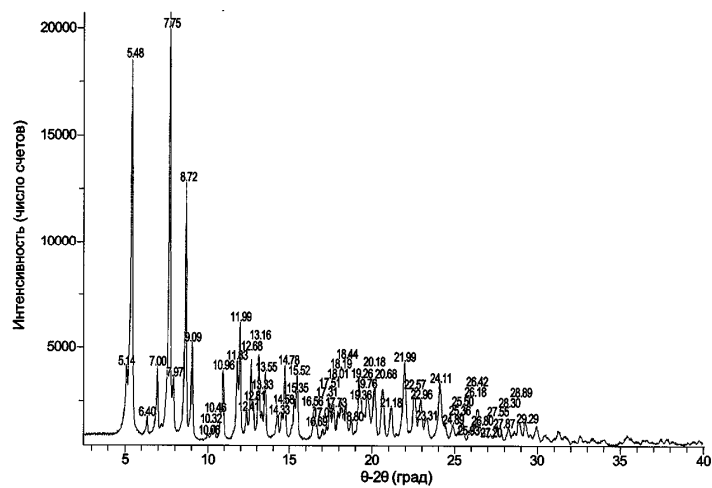
Фиг. 65



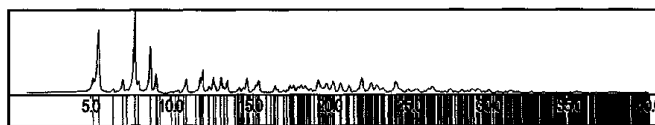
Фиг. 66



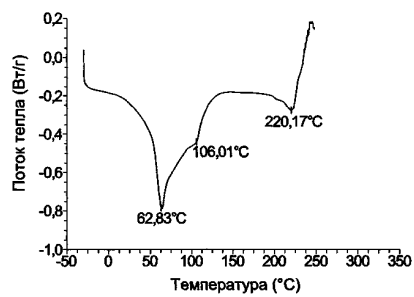
Фиг. 67



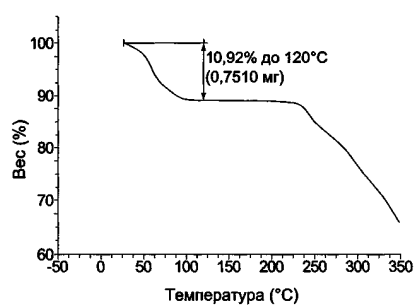
Фиг. 68



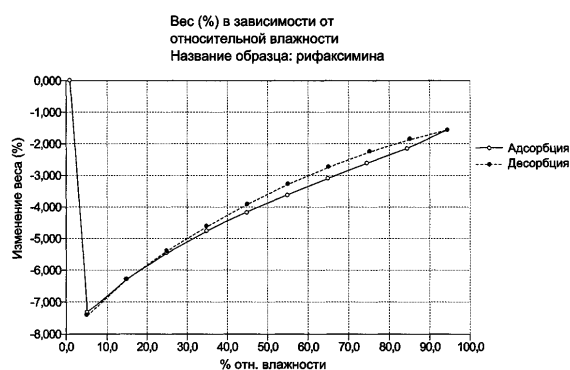
Фиг. 69



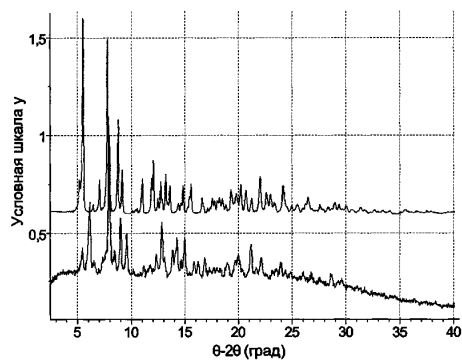
Фиг. 70А



Фиг. 70Б



Фиг. 71



Фиг. 72

