



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년02월14일

(11) 등록번호 10-2362719

(24) 등록일자 2022년02월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 498/22 (2006.01) *A61K 31/437* (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01) *A61K 9/48* (2006.01)
 (52) CPC특허분류
C07D 498/22 (2013.01)
A61K 31/437 (2013.01)
 (21) 출원번호 10-2016-7031391
 (22) 출원일자(국제) 2015년05월07일
 심사청구일자 2019년09월04일
 (85) 번역문제출일자 2016년11월09일
 (65) 공개번호 10-2017-0003568
 (43) 공개일자 2017년01월09일
 (86) 국제출원번호 PCT/IB2015/053342
 (87) 국제공개번호 WO 2015/173697
 국제공개일자 2015년11월19일
 (30) 우선권주장
 61/992,017 2014년05월12일 미국(US)
 (56) 선행기술조사문헌
 JP2013184902 A
 W02012150561 A1
 W02012109605 A2

(73) 특허권자
 알파시그마 에스.피.에이.
 이탈리아 볼로냐 아이-40133 비아 라가찌 델 '99,
 5
 (72) 발명자
 비스코미 주세페 클라우디오
 이탈리아 아이-40133 볼로냐 비아 라가찌 델 '99
 5 알파 와서만 에스.피.아.
 마페이 파올라
 이탈리아 아이-40133 볼로냐 비아 라가찌 델 '99
 5 알파 와서만 에스.피.아.
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
 리엔목특허법인

전체 청구항 수 : 총 11 항

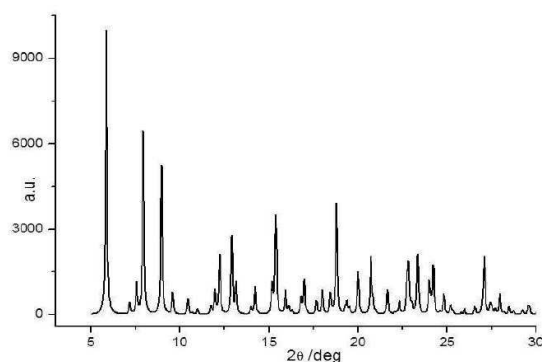
심사관 : 신창훈

(54) 발명의 명칭 리팍시민의 신규한 용매화 결정 형태, 생산물, 조성물 및 이의 용도

(57) 요약

본 발명은 리팍시민 τ (타우) (Tau)로 지칭되는 리팍시민의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 용매화 형태인 것을 특징으로 하는, 리팍시민의 새로운 결정질 형태를 서술한다. 본 발명은 또한 리팍시민 τ 의 제조 공정, 상기 리팍시민 형태를 포함하는 약학 조성물, 및 염증 및 감염을 치료하는 그의 용도를 서술한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 9/20 (2013.01)

A61K 9/48 (2013.01)

C07B 2200/13 (2013.01)

(72) 발명자

스포르지니 안날리사

이탈리아 아이-40133 볼로냐 비아 라가치 델 '99 5
알파 와셔만 에스.피.아.

그레피오니 파브리자

이탈리아 아이-40126 볼로냐 비아 셀미 유니버시티
오브 볼로냐 케미칼 디파트먼트 '쥐. 차미찬' 2

켈라치 라우라

이탈리아 아이-50019 (피렌체) 세스토 피오렌티노
비아 델리 스카르다시에리 159

명세서

청구범위

청구항 1

리팍시민의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르와의 용매화물이고,

정방정계 (tetragonal crystal system) 공간군 (space group)이 P41212이고, 단위 셀 파라미터 (unit cell parameter)가 $a=b=16.51(1) \text{ \AA}$; $c=36.80(1) \text{ \AA}$; $\alpha=\beta=\gamma=90^\circ$; $V=10027(1) \text{ \AA}^3$ 인 것을 특징으로 하는 리팍시민 결정형 τ .

청구항 2

청구항 1에 있어서, 5.9° ; 9.0° 및 12.9° ; 또는 5.9° ; 12.9° 및 18.8° ; 또는 5.9° ; 15.4° 및 23.4° ; 또는 9.0° ; 15.4° 및 23.4° 또는 12.9° ; 22.8° 및 23.4° 의 $2\theta \pm 0.1^\circ$ 각도 값에서 피크를 나타내는 X선 회절 분석 스펙트럼을 갖는 것을 특징으로 하는 리팍시민 결정형 τ .

청구항 3

청구항 2에 있어서, 5.9° ; 9.0° ; 12.9° ; 15.4° ; 18.8° ; 22.8° 및 23.4° 의 $2\theta \pm 0.1^\circ$ 각도 값에서 피크를 나타내는 X선 회절 분석 스펙트럼을 갖는 것을 특징으로 하는 리팍시민 결정형 τ .

청구항 4

청구항 1에 있어서, 상기 용매화물에서 용매가 리팍시민과 화학양론비가 1:1인 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르인 용매화물인 것을 특징으로 하는 리팍시민 결정형 τ .

청구항 5

하기 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 청구항 1에 따른 리팍시민 결정형 τ 의 제조방법:

- 리팍시민에 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르를 10:1 내지 100:1 범위의 몰 비율로, 실온 내지 100°C 범위의 온도에서, 5분 내지 5시간 범위의 지속시간 동안 첨가하여 리팍시민 용액을 제조하는 단계;
- 상기 용액을 실온 내지 -20°C 범위의 온도로 냉각시키는 단계;
- 얻어진 침전물을 여과하는 단계;
- 상기 얻어진 침전물을, 주변 압력 (ambient pressure) 내지 진공을 포함하는 압력하에서, 실온 내지 40°C 범위의 온도로, 5분 내지 1일 범위의 지속시간 동안 건조 시키되,

상기 건조 전의 침전물은 선택적으로 무극성 용매, $\text{C}_3\text{-C}_7$ 선형 또는 고리형 또는 방향족 알킬로 세척하는 단계.

청구항 6

청구항 5에 있어서, 산물이 동결건조에 의해 건조되는 것인 제조방법.

청구항 7

청구항 1에 따른 리팍시민 결정형 τ 의 유효량과 함께 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는, 감염 또는 염증의 치료 또는 예방을 위한 약학 조성물.

청구항 8

청구항 7에 있어서, 리팍시민 결정형 τ 를 20 내지 1200 mg의 유효량으로 포함하는 약학 조성물.

청구항 9

청구항 7에 있어서, 정제, 캡슐, 크림 또는 현탁용 과립의 형태인 약학 조성물.

청구항 10

청구항 7에 있어서, 조절된 방출, 지연된 방출, 또는 4.5보다 높은 pH 값에서 속방출 특성을 갖는 약학 조성물.

청구항 11

청구항 7에 있어서, 대장균 (*Escherichia coli*) 또는 클로스트리디움 디피실리균 (*Clostridium difficile*)의 세균에 의해 유발되는 장내 감염증, 여행자 설사 (traveller's diarrhoea), 감염성 설사, 크론병 (Crohn's disease)과 같은 장내 질환, 과민성 대장 증후군 (irritable bowel syndrome: IBS), 장염 (enteritis), 전장염 (enterocolitis), 게실염 (diverticulitis), 소장 세균 과다 증식 증후군 (syndrome of the overgrowth of bacteria in the small intestine: SIBO), 대장염 (colitis), 췌장 부전 (pancreatic insufficiency), 만성 췌장염, 간성 뇌증 (hepatic encephalopathy), 기능성 위장 장애 (functional gastrointestinal disorder), 설사를 동반하는 기능성 소화불량 (functional dyspepsia) 및, 질 감염의 치료 또는 예방용 약학 조성물.

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

발명의 설명**기술 분야**

[0001] 본 발명은 리팍시민의 신규한 용매화 결정 형태, 생산물, 조성물 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 리팍시민 (INN; 머크 인덱스 (The Merck Index) 13판, 8304, CAS 번호 80621-81-4 참조), IUPAC 명명법 (2S, 16Z, 18E, 20S, 21S, 22R, 23R, 24R, 25S, 26S, 27S, 28E)-5, 6, 21, 23, 25 펜타히드록시-27-메톡시-2, 4, 11, 16, 20, 22, 24, 26-옥타메틸-2,7-(에폭시펜타데카-(1, 11, 13)트리엔이미노) 벤조퓨로 (4,5-e) 피리도 (1, 2-a 벤즈이미다졸-1, 15(2H) 디온, 25-아세이트)은 리팍핀산 계열에 속하는 준-합성 (semi-synthetic)의 항생제이고, 더 정확하게는 이탈리아 특허 IT 제1154655호에 서술된 피리도-이미다조 리파마이신이고, 반면에 유럽 특허 EP 제0161534호는 리파마이신 0 (머크 인덱스 13판, 8301)로부터 시작하는 생산 공정을 서술한다.

[0003] 리팍시민은 Normix[®], Rifacol[®] 및 Xifaxan[®]이라는 상표명으로 상업적으로 구입가능하다. 리팍시민은 그람-양성 및 그람-음성 및 호기성 및 혐기성 생물에 대해 광범위한 작용 스펙트럼을 가지며 국소적으로 이용되는 항생제이다. 리팍시민은 낮은 전신 흡수성을 나타내고, 위장관에 위치하는 세균(박테리아), 예를 들어 대장균 (*Escherichia coli*) 및 클로스트리디움 디피실 (*Clostridium difficile*)에 대한 항균효과가 잘 알려져있다. 리팍시민은 또한 여행자 설사 (traveller's diarrhoea), 감염성 설사, 및 기타 설사와 같은 장 질환, "과민성 장 질환 (irritable bowel disease: IBS)"로 알려진 과민성 장 증후군, "소장 장 과다 증식 (small intestinal bowel overgrowth: SIBO)"으로도 알려진 소장에서의 박테리아 과다 증식, 크론병 (Crohn's disease; CD), 대장염, 췌장 부전 (colitis pancreatic insufficiency), 장염, 섬유 근육통 (fibromyalgia), 간 뇌병증 기능성 위장관 장애 (hepatic encephalopathy functional gastrointesinal disorder), 설사를 동반하는 기능성 소화불량 (functional dyspepsia), 및 예를 들어 질 감염과 같은 기타 감염의 치료 또는 예방에 사용된다. 리팍시민은 대장 수술 전 및/또는 후 항균 또는 예방을 위해서, 또한 이질 (dysentery), 결핍 (paucities), 소화성 궤양 질환 (peptic ulcer disease) 및 세균성 불균형 (bacterial dysbiosis)에 대해 유용하다.

[0004] 고형 리팍시민은 결정질 (crystalline) 또는 무정형 형태일 수 있다. 결정질 형태는 다형성 형태, 수화물, 무수물 또는 용매화물 형태일 수 있고 다른 용해도를 가질 수 있고, 또한 인 비보 (*in vivo*) 흡수가 다를 수 있다.

- [0005] 몇몇 특허 출원은 리팍시민의 다형성 형태, 예를 들어 US 제7,045,620호, US 제2008/0262220호, US 제7,612,199호, US 제2009/0130201호 (리팍시민 α 형, β 형 및 γ 형), WO 제2006/094662호 (리팍시민 δ 형 및 ϵ 형), WO 제2009/108730호 (ζ 형, γ -1(ζ)형, η 형, α -건조(dry)형, ι 형, β -1형, β -2형, ϵ -건조(dry)형 및 특징적인 X선 회절 피크를 갖는 다양한 무정형 형태)를 서술한다. US 제7,709,634호 및 WO 제2008/035109호는 더 나아가 리팍시민의 무정형을 서술한다.
- [0006] 몇몇 기술적 및/또는 약학적 특성 예컨대 용해도, 고유 용출 (intrinsic dissolution), 생체이용률이 상기 문헌에 서술된 리팍시민의 일부 결정질 형태에 대해서만 보고된 바 있다. 특히, 이러한 정보는 리팍시민 다형성 형태 α , β , γ , δ , ϵ 및 무정형 형태에 대해서만 이용가능하다.
- [0007] 유기 용매를 포함하는 리팍시민의 결정질 형태가 알려져 있고, 예를 들어 WO 제2009/108730호는 리팍시민의 에탄올레이트/삼수화물 (ethanolate/trihydrate)의 β -1형을 서술한다.
- [0008] WO 제2012/150561호는 리팍시민의 N,N-디메틸포름아미드 (DMF) 용매화물을 서술한다.
- [0009] WO 제2012/156951호는 1,2 디메틸 에테르(DME) 존재 하에서 얻어진 리팍시민 κ 결정을 서술한다.
- [0010] 의약 제품에서 리팍시민의 결정질 형태 중 유기 용매의 존재는 신중하게 모니터링되어야 한다. 특정 유기 화합물은 인간 및 동물에 대해 모두 독성임이 증명되었는 바, 보건 당국은 인간에 투여되는 제품에서 이들 물질에 대한 최대 허용 한계를 설정하고 있다.
- [0011] 예를 들어, 에탄올 및 DMF는 유기 용매이고 약학 화합물에서 이들의 사용은 잔류 용매에 대한 유럽 가이드라인 (CPMP/ICH/283/95)에 의해 규제된다. 이러한 가이드라인은 유기 용매를 3개 클래스로 나눈다: 클래스 1, 피해야만 하는 용매; 클래스 2, 투여 상한 (administration upper limit)을 갖는 용매; 클래스 3, 낮은 독성 잠재성을 갖지만 일일 최대 허용 용량 (허용 일일 노출, PDE)을 갖는 용매.
- [0012] WO 제2012/150561호에 서술된 바와 같이 리팍시민 κ 에 포함되는 DMF는 클래스 3에 속하고, 8.8 mg의 PDE를 갖는다. 리팍시민-기반의 의약품이 어떤 경우 2400 mg/일(die)까지 투여될 수 있는 것을 고려하면 (Lorenzetti R. et al., Clin. Invest 2013,3(12), 1187-1193), 8.8 mg/일의 한계 아래로 DMF 노출을 유지하기 위해서 약 23:1 보다 큰 리팍시민-DMF 몰비에 상응하는 양을 포함해야만 한다.
- [0013] 비록 WO 제2012/150561호는 리팍시민과 DMF의 몰비에 대해 명확하게 언급하고 있지 않지만, 서술된 결정은 리팍시민 1 몰 (mole)에 대해 적어도 1 몰의 DMF를 포함하고 있다; 이런 경우 두 화합물 사이의 중량 비는 11:1이 될 것이고, 결과적으로 2400 mg의 일일 리팍시민 용량이 될 것이고, DMF 양은 이러한 화합물에 대해 허용된 안전 한계보다 훨씬 클 것이다.
- [0014] 유사한 경우가 WO 제2009/108730호에 서술된, 에탄올을 함유하는 결정질 형태 β -1인데, 이것은 50 mg/일(die)의 PDE를 갖는다. 결정질 형태 β -1에서 리팍시민 및 에탄올 사이의 보고된 몰비가 1:1이기 때문에, 리팍시민이 2400 mg/일에 투여될 때 투여된 에탄올의 양은 약 141 mg/일인 바, 클래스 3에 대해 허용된 양보다 더 크다. 따라서, 이러한 결정형 형태는 또한 잠재적으로 독성이다.
- [0015] 리팍시민 κ 의 제제에 대해 WO 제2012/156951호에 서술된 DMF는 실온에서 기체 화합물이고, 일반적으로 추진기 및 연료로서 사용되며, 산업 공정에서 피해야만 한다. 게다가, DME에 노출은 독성 효과를 가질 수 있고, 1000 ppm DME를 포함하는 환경에 임신한 랫 (rat)이 노출될 경우, 태아 및 모체 모두에 독성 효과가 나타나는 것으로 보고되었고, 듀폰 기술 정보 (Dupon Technical Information)에서 1,2 디메틸 에테르 (Dymel[®])에 대해 보고된 바와 같이 랫과 개가 노출될 경우 심부정맥과 진정 효과가 나타났다.
- [0016] 이러한 모든 관찰로부터 DMF가 잠재적으로 독성 화합물이고 약학 제제에서 그것의 사용을 피해야 한다는 결론에 도달한다. DMF는 쉽게 인화되고 폭발하기 쉽고, 리팍시민 다형 제제에 있어서 이를 산업적으로 잠재적 사용하는 것이 문제가 된다.
- [0017] 약학적 화합물의 다형성 형태 및 고형 모폴로지 (morphology)는 그 물리화학적 및 생물학적 특성에 영향을 줄 수 있다. 따라서 의학적 사용을 위해 더 낮은 용량으로 효율적이고 안전하게 투여될 수 있고/또는 인간 및 동물에서 다른 흡수 프로파일 (profile)을 가질 수 있는 알려진 화합물의 새로운 형태를 연구하는 것이 중요하고 유용하다. 산업 공정에 의해 얻을 수 있는 약학 제제를 찾는 것도 또한 중요하다.
- [0018] 본 발명은 리팍시민 τ 로 지칭되는 리팍시민의 새로운 결정질 형태를 서술하며, 이것은 그 결정질 구조 안에 IUPAC 명명법에 의해 2-(2-에톡시에톡시)에탄올로 명명되고, 또한 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르

(diethylene glycol monoethyl ether: DEGME)로 알려지고, 상표명 Transcutol[®] 또는 Carbitol[®]로서 상업적으로 구입 가능한 화합물을 포함한다.

- [0019] 새로운 결정질 형태는 리팍시민 : DEGME의 물비가 1:1인 리팍시민의 용매화된 화학양론적 형태이다.
- [0020] DEGME는 약학 산업에서 일반적으로 사용되는 화합물이고 그의 안전에 대해 약학 부형제로서 승인되어있고, 따라서 쉽게 사용할 수 있다. 몇몇 연구는 경구 투여 당, DEGME에 대한 NOAEL (역효과 미관찰 수준, No Observed Adverse Effect Level) 값이 약 160 mg/kg 체중보다 높다는 것을 보여주었다 (European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General; Scientific Committee on Consumer Products [SCCP], Opinion on 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 [DEGME], 19 Dec. 2006). 이에 따르면 70 kg의 체중을 갖는 환자의 경우, 역효과 (adverse effect)가 관찰되지 않는 DEGME의 일일 투여량은 약 11200 mg이다. 안전을 위해서, 독성 물질은 일반적으로 NOAEL보다 적어도 10배 낮은 투여량으로 투여하는 것이 추천된다; 따라서 DEGME의 경우, 1110 mg/일 미만의 용량이 안전 범위로 여겨진다. 리팍시민 τ 대 DEGME의 물비가 1:1인 경우, 이 양은 6500 mg/일의 리팍시민 용량에 상응하고, 이는 리팍시민으로 치료되는 병증들에 필요한 전형적인 투여량보다 높다.
- [0021] 리팍시민 τ 은 안정한 형태이고, 결정질 구조는 다양한 수준의 습도에서 습한 환경에 노출되었을 때 변환 (transform)되지 않는다.
- [0022] 리팍시민 τ 는 다른 결정질 형태와 비교하여 증가된 용해도를 갖는 리팍시민의 결정질 형태이고, 이는 수용액에서 높은 리팍시민 농도를 제공하고, 낮은 흡수를 유지하고 전신 노출 (systemic exposure)을 방지한다. 상기 리팍시민 τ 는 수용액에서 용해도 및 인 비보 (*in vivo*) 생체이용률 값 사이에 비례적 특성이 나타나지 않는다. 본 발명은 또한 리팍시민 τ 의 결정질 형태를 얻기 위한 공정, 상기 형태를 포함하는 약학 조성물 및 감염 및 염증의 치료 및/또는 예방 용도에 있어서 그의 용도를 서술한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0023] 리팍시민의 신규한 용매화 결정 형태, 생산물, 조성물 및 이의 제조방법을 제공한다.

과제의 해결 수단

[0024] 발명의 요약

- [0025] 첫 번째 측면에 따르면, 본 발명은 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 (DEGME)와의 용매화 형태이고 리팍시민 τ 으로 지칭되는 것을 특징으로 하는, 리팍시민의 새로운 결정질 형태에 관한 것이다.
- [0026] 리팍시민 τ 의 형태는 공간군 (space group) $P4_12_12$ 에 속하는 정방정계 셀 (tetragonal cell)로서, 단위 셀 파라미터 $a=b=16.51(1) \text{ \AA}$; $c=36.80(1) \text{ \AA}$; $\alpha=\beta=\gamma=90^\circ$; $V=10027(1) \text{ \AA}^3$ 를 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0027] 리팍시민 τ 형태는 5.9° ; 9.0° 및 12.9° ; 또는 5.9° ; 12.9° 및 18.8° ; 또는 5.9° ; 15.4° 및 23.4° ; 또는 9.0° ; 15.4° 및 23.4° 또는 12.9° ; 22.8° 및 23.4° 의 $2\theta \pm 0.1^\circ$ 각도 값에서 피크를 나타내는 X선 회절 분석 스펙트럼을 보여준다.
- [0028] 리팍시민 τ 형태는 또한 5.9° ; 9.0° ; 12.9° ; 15.4° ; 18.8° ; 22.8° 및 23.4° 의 $2\theta \pm 0.1^\circ$ 각도 값에서 피크를 나타내는 X선 회절 분석 스펙트럼에 의한 것을 특징으로 한다.
- [0029] 리팍시민 τ 형태는 용매화 형태이고 상기 용매는 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 (DEGME)로서, 이는 리팍시민과의 화학양론비가 1:1인 것을 특징으로 한다.
- [0030] 리팍시민은 시간에 따라서 안정하고, 고체 (solid)에 존재하는 물 및/또는 다른 잔류 용매를 제거하기 위해서 건조 시킬 때 또는 습도에 노출될 때 다른 형태로 변환되지 않는다. 리팍시민 τ 은 약 1시간 내지 10일 범위의 지속시간에 걸쳐 10% 내지 90%의 습도 수준에 노출될 때 그의 화학적 구조가 변화되지 않는다.
- [0031] 리팍시민 τ 은 0.12 mg/min/cm^2 보다 큰 고유 용출 값 (intrinsic dissolution value)을 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0032] 리팍시민 τ 은 중성 pH의 수용액에서 30분 후 $90 \text{ \mu g/ml}$ 보다 높은 농도 값을 갖는 것 특징으로 한다.

- [0033] 본 발명의 다른 구현에는 하기 단계를 포함하는 리팍시민 τ 을 제조하는 방법이다:
- [0034] - 리팍시민에 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 (DEGME)를 약 4:1 내지 약 500:1 범위의 몰 비율로, 실온 내지 100°C 범위의 온도에서 5분 내지 5시간 범위의 지속시간 동안 첨가하여 리팍시민 용액을 제조하는 단계;
- [0035] - 상기 용액을 실온 내지 -20°C 범위의 온도로 냉각시키는 단계;
- [0036] - 얻어진 침전물을 여과하는 단계;
- [0037] - 상기 얻어진 침전물을 주변 압력 (ambient pressure) 내지 진공 범위의 압력하에서 실온 내지 40°C 범위의 온도로 5분 내지 1일 범위의 지속시간 동안 건조시키는 단계.
- [0038] 고체 (solid) 침전물은 무극성 용매 C₃-C₇ 선형 또는 고리형 또는 방향족 알킬을 사용하여 세척될 수 있다.
- [0039] 리팍시민 τ 을 제조하는 방법은 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 (DEGME)를 리팍시민과 약 10:1 내지 100:1, 바람직하게는 약 50:1 내지 100:1 범위의 몰비로 첨가하는 것을 포함한다.
- [0040] 리팍시민 τ 을 제조하는 방법은 상기 고체를 건조시키는 동결건조의 단계를 더 포함할 수 있고, 동결건조되는 용액은 가용성 탄수화물, 바람직하게는 트레할로오스 (trehalose)를 포함할 수 있다.
- [0041] 본 발명의 다른 구현에는 리팍시민 τ 의 유효량을 하나 또는 그 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제와 함께 포함하는 약학 조성물이다.
- [0042] 리팍시민 τ 을 20 내지 1200 mg 범위의 양으로 포함하는 약학 조성물은 정제, 캡슐, 크림 또는 현탁용 과립의 형태일 수 있다. 본 발명의 약학 조성물은 조절된 방출을 제공할 수 있다.
- [0043] 리팍시민 τ 을 포함하는 약학 조성물은 예를 들어 대장균 (*Escherichia coli*), 클로스트리디움 디피실리균 (*Clostridium difficile*)에 의해 유발되는 장내 감염증, 여행자 설사 (traveller's diarrhoea), 감염성 설사 및 기타 장내 질환, 예를 들어 크론병 (Crohn's disease), 과민성 대장 증후군 (irritable bowel syndrome: IBS), 장염 (enteritis), 전장염 (enterocolitis), 게실염 (diverticulitis), 소장 세균 과다 증식 증후군 (syndrome of the overgrowth of bacteria in the small intestine: SIBO), 대장염 (colitis), 췌장 부전 (pancreatic insufficiency), 만성 췌장염 및/또는 간성 뇌증 (hepatic encephalopathy), 기능성 위장 장애 (functional gastrointestinal disorder), 설사를 동반하는 기능성 소화불량 (functional dyspepsia) 및 기타 감염증 예를 들어 질 감염의 치료 또는 예방을 위한 약제로서 유용하다. 리팍시민 τ 은 또한 대장 수술 이전 및 이후에 항생균성 또는 예방성으로서 이질 (dysentery), 결핍 (paucities), 소화성 궤양 질환 (peptic ulcer disease) 및 세균성 불균형 (bacterial dysbiosis)에 대해서 유용하다.
- [0044] 리팍시민 τ 은 리팍시민의 복합 혼합물에 대한 엑스선(X-ray) 분석에서 분석 표준으로 사용될 수 있다.

발명의 효과

- [0045] 리팍시민의 새로운 결정질 형태, 이를 포함하는 약학 조성물, 및 이의 제조방법을 제공하고, 이를 이용하여 염증 및 감염을 치료할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0046] 본 발명에 포함되거나 일부를 구성하는 첨부된 도면은 본 발명의 하나 또는 그 이상의 구현예를 설명하고, 예시적인 구현예의 서술과 함께, 본 발명의 원리 및 실시를 설명하는 역할을 한다.

도 1은 리팍시민 τ 의 단일 결정 셀 파라미터 (single crystal cell parameter)에 의해 얻어진 X선 분말 회절 스펙트럼 (X-ray powder diffraction spectra : XRPD)을 나타낸다.

도 2는 분말 리팍시민 τ 의 X선 분말 회절 스펙트럼 (XRPD)을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0047] 상세한 설명
- [0048] 본 발명은 리팍시민 결정질 형태 및 관련된 조성물, 방법 및 시스템을 서술한다.
- [0049] 첫 번째 측면에 따르면, 본 발명은 리팍시민 τ 로서 서술된 신규한 리팍시민 결정질 형태에 관한 것으로서, 이

는 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 (DEGME)로 용매화된 형태인 것을 특징으로 한다.

- [0050] 리팍시민 τ 은 관련 결정계 (crystal system) 및 관련 단위 셀 파라미터 (unit cell parameter)로 특성화되며, 상기 결정계는 정방정계(tetragonal)이고, 공간군은 $P4_12_12$ 이고 단위 셀 파라미터는: $a=b=16.51$ (1) Å; $c=36.80$ (1) Å; $\alpha=\beta=\gamma=90^\circ$; $V=10027(1)$ Å³이다.
- [0051] 리팍시민 τ 은 5.9° ; 9.0° 및 12.9° 또는 5.9° ; 12.9° 및 18.8° 또는 5.9° ; 15.4° 및 23.4° 또는 9.0° ; 15.4° 및 23.4° 또는 12.9° ; 22.8° 및 23.4° 의 $2\theta \pm 0.1^\circ$ 각도 값에서 피크를 나타내는 X선 회절 분석 스펙트럼을 보여준다.
- [0052] 일부 구현예에서, 리팍시민 τ 은 5.9° ; 9.0° ; 12.9° 및 18.8° 또는 5.9° ; 12.9° ; 15.4° 및 18.8° 또는 9.0° ; 12.9° ; 15.5° 및 18.8° 의 $2\theta \pm 0.1^\circ$ 각도 값에서 피크를 나타내는 X선 회절 분석 스펙트럼을 나타낼 수 있다.
- [0053] 일부 구현예에서, 리팍시민 τ 은 5.9° ; 9.0° ; 12.9° ; 15.4° ; 18.8° ; 22.8° 및 23.4° 의 $2\theta \pm 0.1^\circ$ 각도 값에서 피크를 나타내는 X선 회절 분석 스펙트럼을 나타낼 수 있다.
- [0054] 리팍시민 τ 은, IUPAC 명명법에 의해 2-(2-에톡시에톡시)에탄올로 지칭되고, 또한 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 (DEGME)로도 알려진 화합물로 용매화될 수 있고, 상기 화합물은 상표명, 예컨대 Transcutol[®] 또는 Carbitol[®] 을 통해 식별될 수 있다.
- [0055] 본 발명에서 사용된 용어 "용매화물 (solvate)"는 용매와 함께 화합물을 함유하는 결정질 형태를 의미하며, 상기 용매는 결정질 형태에 구성 성분으로서 포함되고, 결정질 형태를 형성하는 두 구성성분 사이의 몰 비율은 화학양론적일 수 있고 또는 화학양론적이지 아닐 수도 있다. 화학양론적인 용매화물은 분자 화합물로 생각될 수 있고 상기 용매는 구조의 일부가 되어 결정질 형태 또는 용매화물의 결정 격자 (crystal lattice) 유지에 기여할 수 있다.
- [0056] 리팍시민 τ 은 리팍시민 및 DEGME의 용매화된 화학양론적 형태로서 서술될 수 있고, 상기 리팍시민 및 DEGME은 화학양론적인 몰 비율로 존재한다. 일부 구현예에서, 리팍시민 : DEGME의 화학양론적 몰 비율은 1:1이다.
- [0057] 리팍시민 τ 은 안정하고 다른 형태로 변환되지 않는다. 특히, 일부 구현예에서 리팍시민 τ 은 시간이 지나도 안정하다. 예를 들어, 리팍시민 τ 은 심지어 고형 안에 존재하는 물/또는 다른 잔류 용매를 제거하기 위해 건조시킬 때 또는 리팍시민 τ 가 습한 환경에 놓일 때에도 그의 결정 구조를 유지할 수 있다. 따라서, 몇몇 구현예에서 리팍시민 τ 의 물리화학 특성은 약학 조성물의 제조를 위한 유효 성분 (active principle) τ 의 저장물에서 보존될 수 있다.
- [0058] 일부 구현예에서, 리팍시민 τ 은 수용액에서 다른 결정질 형태가 도달하는 그것보다 더 높은 농도에 도달하고, 일부 구현예에서 리팍시민 τ 의 용출 값은 무정형 형태 (amorphous form)의 리팍시민의 그것에 비교될 수 있다. 또한, 리팍시민 τ 은 리팍시민의 수화된 결정 형태에 대해 보고된 그보다 더 높은 고유 용출 값을 가질 수 있고, 그 수치는 무정형 리팍시민의 그것에 비교될 수 있다. 리팍시민 τ 은 0.10 mg/분/cm²보다 더 높은 고유 용출 값을 가질 수 있다.
- [0059] 일부 구현예에서, 리팍시민 τ 은 당 업계에 알려진 리팍시민의 형태들과 비교하여 예기치 못한 용출 특성을 보여준다. 예를 들어, pH 6.8, 1시간 미만에서 리팍시민 τ 은 리팍시민 무정형 또는 리팍시민 α 와 비교하여 더 높은 농도를 제공한다. 예를 들어, 약 30분 후에 리팍시민 τ 은 90 µg/ml보다 더 높은 농도를 제공한다. 당업자가 이해할 수 있듯이, 이러한 농도는 무정형 리팍시민에 의해 보여지는 것보다 약 5배 더 높고, 예를 들어 리팍시민 다형 α 또는 β 에서 보여지는 것보다 약 20배 더 높다. 예를 들어, 일부 구현예에서 리팍시민 τ 은 리팍시민 다형 α 에서 얻어지는 것보다 약 25배 더 높은 농도에 도달한다.
- [0060] 일부 구현예에서, 리팍시민 τ 은 리팍시민 α 및 리팍시민 무정형의 그것 사이의 약동학적 수치를 보여준다.
- [0061] 일부 구현예에서, 리팍시민 τ 은 0 내지 35 ng/ml 범위의 C_{max} 값, 0 내지 35 ng·h/ml 범위의 AUC_{0-8h} 값 및 20 내지 325 ng·h/ml 범위의 $AUC_{0-tlast}$ 값을 보여준다.
- [0062] 일부 구현예에서, 리팍시민 τ 은 t_{max} 값이 3 내지 7시간의 범위에서 리팍시민 α 및 무정형 리팍시민과 비교하

여 더 긴 시간에 $C_{\max}$ 값에 도달한다.

- [0063] 일부 구현예에서, 리팍시민 τ 은 리팍시민의 다른 고체 형태보다 수용액에서 더 높은 농도에 도달하지만, 생체 이용률에서 비례하는 증가를 보이지는 않는다.
- [0064] 리팍시민 τ 의 증가된 용출 속도(비율)는 리팍시민의 알려진 형태와 비교하면, 수용액 중 용해 후에 용액에 존재하는 DEGME의 양에 의해 영향을 받지 않는다. 리팍시민의 무정형 형태와 비교하여, 결정질 형태 τ 는 더욱 안정하고, 상이하고 조절되지 않는 물리화학적 특성을 갖는 리팍시민의 다른 형태로 변환되지 않는다. 몇몇 구현예에서, 리팍시민 τ 는 약 1시간 내지 약 10일 범위의 기간동안 습도 수준을 약 10% 내지 약 90%의 범위로 하였을 때 그것의 결정화상의 파라미터 및 X선 회절패턴(diffractogram)을 변화시키지 않고, 리팍시민의 덜 가용성인 다른 형태로 변환되지 않는다.
- [0065] 리팍시민 τ 은 리팍시민의 다른 다형성 형태와 비교하여 인 비보(*in vivo*) 생체이용률의 비례적 변화없이, 수용액에서 리팍시민의 증가된 농도를 제공한다. 다양한 습도 환경에 노출되었을 때 다른 결정 형태로 변환되지 않는 리팍시민 τ 의 능력은, 리팍시민 τ 의 약학적 용도에 영향을 준다. 리팍시민 τ 은 다른 물리 화학적 특성이 있는 다른 형태로 변환되지 않고, 따라서 출발 화합물의 용해도, 생체이용률, 국소 및 전신 효과 및 비독성 특성과 같은 동일한 특성을 유지하는 안정한 형태를 제공한다.
- [0066] 두 번째 측면에 따르면, 본 발명은 리팍시민 τ 을 얻는 방법에 관한 것이고 이것은 90%보다 더 높은 몰 수율(yield)을 갖는 재생가능한 방식으로 이러한 형태를 수득하게 한다. 리팍시민 τ 을 얻는 방법은 DEGME : 리팍시민을 약 4:1 내지 약 500:1 범위의 몰 비율로, 실온 내지 100°C 범위의 온도에서 5분 내지 5시간 범위의 지속시간 동안, 리팍시민 출발 물질의 완전한 용해까지 리팍시민에 DEGME를 가하는 단계를 포함한다.
- [0067] 일부 구현예에서, 약 50:1 내지 약 100:1 범위의 DEGME : 리팍시민의 몰 비율로 DEGME를 리팍시민에 첨가할 수 있다.
- [0068] 일부 구현예에서, 고체 리팍시민에 DEGME를 첨가하는 것은 약 4:1 내지 약 500:1 범위의 DEGME : 리팍시민의 몰 비율에서 수행될 수 있고, 특히 DEGME : 리팍시민 몰 비율은 약 10:1 내지 약 100:1 범위일 수 있다.
- [0069] 일부 구현예에서, 상기 첨가 단계는 리팍시민을 DEGME에 용해시킴에 의해 수행될 수 있고 상기 방법은 리팍시민을 DEGME에 용해시킴으로써 용액을 얻고; 상기 용액을 실온 내지 -20°C 범위의 온도로 냉각시킴으로써 용액으로부터 침전된 고체를 여과시키고 상기 고체를 건조시키는 것을 포함할 수 있다.
- [0070] 일부 구현예에서 리팍시민에 DEGME를 첨가함으로써 DEGME 중 리팍시민 현탁액이 제조되고, 상기 현탁액은 리팍시민의 완전한 용해까지 실온 내지 100°C 범위의 온도에서 5분 내지 5시간 범위의 지속시간 동안 교반될 수 있다. 상기 용액은 실온 또는 실온 내지 60°C 범위의 온도에서 유지될 수 있다.
- [0071] 일부 구현예에서, n-펜탄, n-헥산 또는 n-헵탄과 같은 무극성 용매가 리팍시민-DEGME 용액에 첨가될 수 있다. 리팍시민 τ 은 1시간 내지 20시간 범위의 시간에서 강한 컬러의 고체로 침전할 수 있다. 상기 고체는 여과되고 건조될 수 있다. 이러한 구현예에서, 상기 고체는 n-펜탄, n-헥산 또는 n-헵탄과 같은 무극성 유기 용매로 세척될 수 있다.
- [0072] 일부 구현예에서, 과량의 DEGME 및/또는 다른 용매(들)이 여과에 의해, 불활성 흡수 물질상에 흡수에 의해, 증발에 의해, 진공하 증발에 의해, 또는 이들 방법의 조합에 의해 제거될 수 있다. 건조 단계는 예를 들어 실온 내지 70°C 범위의 온도, 및 주변 압력(ambient pressure) 내지 약 0.001 토르(Torr)의 감압 범위의 압력하에서 수행될 수 있다. 건조 시간은 선택적으로 탈수제의 존재하에서 약 10분 내지 약 1일의 범위일 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 건조는 진공 하에서 수행될 수 있고, 이러한 구현예의 일부에서는 실온 내지 40°C 범위의 온도에서 진공 시스템과 연결된 응축기(condenser)가 또한 사용될 수 있다.
- [0073] 일부 구현예에서, 리팍시민 결정질 형태를 얻기 위한 방법은 하기 단계를 포함한다:
- [0074] - 약 4:1 내지 약 500:1 범위의 DEGME : 리팍시민의 몰 비율로 실온 내지 100°C 범위의 온도에서 5분 내지 5시간 범위의 지속시간 동안 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르(DEGME)에 리팍시민을 용해하여 리팍시민 용액을 제조하는 단계;
- [0075] - 실온 내지 -20°C 범위의 온도로 1시간 내지 20시간 범위 지속시간에 걸쳐서 상기 용액을 냉각시키는 단계;
- [0076] - 상기 용액을 여과하여 리팍시민 침전물을 얻는 단계;

- [0077] - 실온 내지 40℃ 범위의 온도에서, 주변 압력 (ambient pressure) 내지 0.001 토르 (Torr)의 압력하에서, 10 분 내지 1일 범위의 지속시간 동안, 및 선택적으로 탈수제의 존재하에서, 상기 침전물을 건조시키는 단계.
- [0078] 상기 고체 침전물은 무극성 유기 용매, 예를 들어 C₃-C₇ 선형 또는 고리형 또는 방향족 알킬로 세척될 수 있다.
- [0079] 일부 구현예에서, 본 발명에서 서술된 방법은 결정질 형태의 리팍시민 용매화물을 90%보다 높은 공정 수율로 제공할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명에 서술된 리팍시민 τ 을 얻는 공정은 이러한 결정질 형태를 30% 내지 99%의 물 수율의 재생 가능한 방법으로 얻는 것을 가능케한다.
- [0080] 본 발명에 서술된 방법으로 얻어진 리팍시민 τ 은 약 95%보다 높은 순도를 가질 수 있고, 약 40% 내지 약 60%의 실험적 수율로 얻어질 수 있다.
- [0081] 본 발명에 서술된 방법은 5.9° ; 9.0° 및 12.9° 또는 5.9° ; 12.9° 및 18.8° 또는 5.9° ; 15.4° 및 23.4° 또는 9.0° ; 15.4° 및 23.4° 또는 12.9° ; 22.8° 및 23.4° 의 $2\theta \pm 0.1^\circ$ 각도 값에서 피크를 갖는 X선 회절 분석 스펙트럼을 나타내는 것을 특징으로 한다 (도 1 참조).
- [0082] 따라서, 일부 구현예에서 본 발명은 리팍시민 τ 및 리팍시민 관련 조성물에 대한 제조공정에서 리팍시민을 용해하기 위한 DEGME의 사용에 관한 것이다.
- [0083] 특히, 일부 구현예에서, DEGME은 리팍시민에 대하여 4 내지 100배 범위의 물 비율로 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, DEGME가 출발 리팍시민을 용해하기 위해 리팍시민에 대하여 약 4 내지 500배 범위, 특히 리팍시민에 대하여 10 내지 100배 범위의 물 비율로 사용될 수 있다. 본 발명에 서술된 DEGME의 사용에서, 결정질 표면에 존재하는 과량의 DEGME은 무극성 유기 용매, 바람직하게는 C₃-C₇ 선형 또는 고리형 알킬의 세척 및/또는 건조에 의해 또는 제거된다. 잔여의 DEGME은 어떤 독성 효과 없이 최종 약학 조성물에 포함될 수 있다. 일부 구현예에서, 새로운 결정질 형태의 제조에 사용되는 리팍시민은 다형, 무정형 또는 조 형태 (raw form), 또는 이의 혼합물일 수 있다.
- [0084] 일부 구현예에서, DEGME은 DEGME 및 리팍시민 성분이 1:1의 물 비율인 리팍시민 결정질 화학양론적 용매화물에서 리팍시민 τ 을 얻기 위해 사용될 수 있다.
- [0085] 본 발명의 세 번째 측면은 리팍시민 τ 의 치료적으로 유효한 양을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다. 특히, 일부 구현예에서 리팍시민 τ 또는 그의 유도체 (derivative)의 치료적으로 유효한 양을 하나 또는 그 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제와 함께 포함하는, 염증 및 예를 들어 소장, 질 또는 폐 감염과 같은 감염의 치료 및/또는 예방을 위한 약학 조성물이 서술된다.
- [0086] 본 발명에서 리팍시민 τ 에 관하여 사용된 상기 용어 "유도체 (derivative)"는 염, 거울상 이성질체, 공결정 (co-crystal) 및 당업자에 의해 식별 가능한 추가적인 유도체를 나타낸다.
- [0087] 상기 용어 "약학적으로 허용가능한 부형제 (pharmaceutically acceptable excipient)"는 활성 성분 (active ingredient)으로서 조성물에 포함되는 리팍시민에 대해 용매, 담체, 결합제 또는 희석제로 일반적으로 작용하는 임의의 다양한 매체 (media)를 나타낸다. 본 발명의 관점에서 예시적인 약학적으로 허용가능한 부형제는 윤활제 (lubricant), 활택제 (glidant), 희석제, 완충제, 불투명화제 (opacifier), 가소제 및 착색제, 조절된 방출을 제공할 수 있는 제제 및 생접착성 (bio-adhesivity)을 제공할 수 있는 제제를 포함한다.
- [0088] 일부 구현예에서, 리팍시민 τ 을 포함하는 조성물은 리팍시민의 다른 결정질 형태와 비교하여 수용액에서 더 높은 리팍시민 농도를 제공하고 인 비보 (*in vivo*)에서 적은 양의 리팍시민을 제공한다.
- [0089] 일부 구현예에서, 리팍시민 τ 은 낮은 전신 흡수와 함께 증가된 국소 농도를 제공한다.
- [0090] 일부 구현예에서, 리팍시민 τ 이 약학적 부형제와 함께 고체 조성물 (예를 들어, 정제 안) 안에 존재할 때, 방출되는 가용성 리팍시민의 양은 수화된 결정질 리팍시민 또는 무정형 리팍시민을 포함하는 조성물에 의해 방출되는 것보다 더 높은 백분율이다.
- [0091] 몇몇 구현예에서, 리팍시민 τ 을 포함하는 약학 조성물은 가용성 리팍시민으로서 더 많은 양을 방출할 수 있고 상기 가용성 리팍시민의 방출은 급속한 것으로 간주된다. 실시예 15를 참조하면 리팍시민 τ 을 포함하는 정제는 결정질 리팍시민의 다른 형태를 포함하는 정제에 의해 방출되는 양과 비교하여 거의 5배 양의 리팍시민을 방출한다. 일부 구현예에서, 리팍시민 τ 을 포함하는 정제는 약 45분 후, 무정형 리팍시민을 포함하는 정제에 의해 방출되는 리팍시민의 양보다 40% 많은 양의 리팍시민을 방출한다.

- [0092] 리팍시민의 증가된 농도는 국소 감염 또는 염증에 유용하다.
- [0093] 리팍시민의 알려진 형태와 비교하여 중간(intermediate) 그리고 다른 용출 프로파일을 제공하는 것을 특징으로 하는 리팍시민의 형태는, 균형되고 조절된 국소 및 인 비보(*in vivo*) 흡수를 제공하는 것에 유용하다.
- [0094] 일부 구현예에서, 상기 방출은 이들 조성물에 의한 처리된 조건에 따라 변화될 수 있다.
- [0095] 일부 구현예에서, 리팍시민 τ 은 또한 예를 들어 α 형, β 형, γ 형, δ 형, ε 형, β -1형, ζ 형, η 형, ι 형, κ 형, θ 형, μ 형, $\omicron$ 형, π 형, λ 형, ξ 형, 메실레이트(mesylate) 형태, 무정형 형태 또는 고체 분산체, 또는 이들의 혼합물과 같은 리팍시민의 다른 결정질 형태와 결합될 수 있다. 정해진 비율로 리팍시민 τ 와 이러한 형태들의 혼합물을 사용함으로써 리팍시민의 다양한 생체이용률 및 이에 따른 다양한 종류의 감염 및/또는 다양한 종류의 소장 질환에서의 적용이 가능해진다.
- [0096] 일부 구현예에서, 본 발명에 서술된 약학 조성물은 약 20 mg 내지 3300 mg 범위의 양으로 리팍시민 τ 을 포함할 수 있다.
- [0097] 일부 구현예에서, 약학 조성물은 분말, 페이스트, 과립, 정제, 캡슐, 질좌제(pessary), 크림, 연고, 좌제(suppository), 현탁액, 또는 용액의 형태일 수 있다. 일부 구현예에서, 약학 조성물은 인간에 사용하기 위해 제형화 될 수 있다. 일부 구현예에서, 약학 조성물은 동물에 사용하기 위해 제형화 될 수 있다.
- [0098] 본 발명에 서술된 약학 조성물은 약학 조성물을 얻기 위해 하나 또는 그 이상의 약학 부형제와 함께 리팍시민 τ 을 혼합함으로써 리팍시민 τ 에 기반하여 제조될 수 있다.
- [0099] 본 발명을 읽는 당업자에 의해 식별 가능한 방법 및 기술에 따라 혼합이 수행될 수 있다. 특히, 정해진 약학적 형태 안에 리팍시민 τ 및 적어도 하나의 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 얻기 위해 상기 혼합이 수행될 수 있다.
- [0100] 본 발명의 관점에서 상기 용어 "약학적 형태"는 성분 또는 포장(예컨대 캡슐 외피 등)으로 생각될 수 없는 다른 재사용 불가능한 물질과 함께, 활성 약물 구성성분 및 비약물 구성성분(부형제)의 혼합물을 포함하는 약학적 제품에 관한 것이다. 투여 방법/경로에 따라, 제약 형태는 여러 형태가 된다. 이러한 것은 액체, 고체 및 반고체 투여 형태(dosage form)(제형)을 포함한다.
- [0101] 일부 구현예에서, 본 발명에 서술된 약학 조성물은 고체 또는 액체 형태로서, 현탁액, 겔, 크림, 폼(foam), 또는 스프레이일 수 있다. 예를 들어, 본 발명에 서술된 약학 조성물은 환제(pill), 정제, 캡슐제, 연질 캡슐제, 과립제, 관장제(enemas), 시럽제, 겔제, 에멀션(emulsion), 좌제(suppository)의 형태일 수 있으며, 치료되는 상태 및 투여의 경로를 고려하여 당업자에 의해 식별 가능한 추가적인 형태일 수 있다. 예를 들어 일부 구현예에서, 리팍시민 τ 은 직장 또는 질 용도를 위해서 세정제(douche), 정제, 질좌제(pessary) 등의 형태로 사용될 수 있다.
- [0102] 일부 구현예에서, 본 발명에 서술된 약학 조성물은 조절된 방출형 조성물, 예컨대 즉시 방출 또는 서방출 또는 지연된 방출 조성물이거나, 또는 소장 안에 활성 성분(active principle)의 방출을 위한 위내성(gastroresistant) 조성물일 수 있다. 약학 조성물 중 리팍시민 τ 의 양은 원하는 치료적 또는 예방적 효과를 얻기 위해 필요한 양에 상응하고 투여 방법에 따라 달라지는 투여 형태에 맞게 제공될 수 있다. 예를 들어, 리팍시민 τ 의 양은 최종 조성물의 중량과 비교하여 0.1% 내지 99%일 수 있다. 본 발명의 일부 측면에 따르면, 활성 성분은 최종 조성물 중량의 1% 내지 80%, 바람직하게는 10% 내지 70% 범위의 중량의 양이다.
- [0103] 일부 구현예에서, 본 발명에 서술되는 조성물은 리팍시민 τ 을 포함하는 정제 형태일 수 있고, 상기 형태는 정제의 중량에 대해서 20% 내지 70% 범위의 중량 백분율을 가질 수 있다.
- [0104] 일부 구현예에서, 하나 또는 그 이상의 부형제는 윤활제, 활택제, 붕해제, 희석제, 완충제, 불투명화제, 가소제 및 착색제, 조절된 방출을 제공할 수 있는 제제 및 생점착성을 제공할 수 있는 제제를 포함할 수 있다.
- [0105] 이러한 조성물에서, 리팍시민 τ 은 고체 형태, 예를 들어 조절된 방출을 제공하기 위해 적합한 코팅제로 또한 코팅될 수 있는 정제와 같은 고체 형태를 얻기 위해 약학 분야에서 알려진 부형제와 혼합될 수 있다. 상기 방출은 또한 투여의 목적에 따라 즉시, 지연, 또는 위내성(gastroresistant)일 수 있다.
- [0106] 일부 구현예에서, 리팍시민 τ 은 부형제와 혼합되어 그대로 사용될 수 있는 과립을 형성하거나 과립의 부형제와 혼합되어 예를 들어 정제와 같은 고체(solid) 조성물을 형성할 수 있다. 일부 구현예에서, 과립 부형제는 조절된 방출을 제공하기에 적합한 약학 분야에 알려진 부형제 중에서 선택될 수 있다. 리팍시민 τ 을 포함하는 과립

은 최종 조성물의 중량을 기준으로 20% 내지 90%를 가질 수 있다.

- [0107] 일부 구현예에서, 과립의 중량에 대하여 5% 내지 20% 양의 붕해제(들), 5% 내지 70% 양의 희석제(들), 0.1 내지 5% 양의 윤활제(들)과 함께, 리팍시민 τ 은 10% 내지 80%의 양으로 과립에 존재할 수 있다.
- [0108] 일부 구현예에서, 리팍시민 τ 의 과립을 포함하는 정제는 약학적 형태를 안정화시키거나 리팍시민의 조절된 방출을 보장하는 적절한 코팅제 예를 들어, 장용 코팅제로 연속적으로 코팅될 수 있다.
- [0109] 일부 구현예에서, 리팍시민 τ 을 포함하는 과립은 예를 들어 4.5보다 높은 pH에서 방출되는 것과 같은 조절된 방출 과립을 형성하기 위해 코팅될 수 있다. 이러한 조절된 방출 과립은 예를 들어, 경구 현탁제용 정제 또는 포 (sachet)와 같은 고체 형태로 사용될 수 있다. 수용액을 위한 포 (sachet) 조성물에서, 이러한 과립의 양은 최종 조성물의 중량을 기준으로 5% 및 50%일 수 있다.
- [0110] 본 발명에 따른 약학 조성물은 제약 분야에 알려진 방법에 따라 담체 또는 하나 또는 그 이상의 부형제와 함께 또는 다른 활성 성분과 결합 되어 제조될 수 있다. 리팍시민 결정의 투여량은 본 발명의 약학 조성물에 포함되고 질환 및 치료 일정에 의해 결정될 수 있다.
- [0111] 일부 구현예에서, 리팍시민 τ 의 조성물은 정제 형태일 수 있고, 여기서 리팍시민은 예를 들어 분말 형태 또는 약학적으로 허용가능한 부형제와 함께 혼합되는 과립 형태일 수 있다.
- [0112] 리팍시민 τ 가 과립 형태인 구현예에서, 상기 과립은 예를 들어 붕해제, 윤활제, 희석제 및 활택제와 같은 과립상의 부형제를 포함할 수 있다. 리팍시민 τ 과립은 윤활제, 활택제, 희석제 및 붕해제를 포함하는 과립의 부형제와 연속적으로 혼합될 수 있다. 본 발명에 서술된 약학 조성물의 일부 구현예에서, 과립상 부형제는 전분 글리콜레이트, 글리세릴 스테아레이트, 탈크, 미세결정성 셀룰로오스 (microcrystalline cellulose)로부터 선택되는 물질 및 글리세릴 팔미토 스테아레이트 (glyceryl palmito stearate), 탈크, 미세결정성 셀룰로오스 및 실리카로부터 선택되는 과립의 부형제를 포함한다.
- [0113] 일부 구현예에서, 정제는 정제의 중량에 대하여 리팍시민 과립을 20% 내지 90%의 양으로 포함할 수 있다.
- [0114] 일부 구현예에서, 과립의 부형제는 정제의 중량에 대하여 5% 내지 10% 양의 희석제(들), 1% 내지 5% 양의 붕해제(들), 및 0.1 % 내지 1% 양의 활택제(들)을 포함할 수 있다.
- [0115] 일부 구현예에서, 분말 또는 과립 형태의 리팍시민 τ 을 적합한 부형제와 함께 혼합하여 얻어진 정제와 같은 조성물은 그 이후에 리팍시민의 조절된 방출을 제공하는 적합한 코팅제로 코팅될 수 있다.
- [0116] 일부 구현예에서, 리팍시민 τ 을 포함하는 정제는 리팍시민 τ 을 부형제와 함께 직접 혼합함으로써 제조될 수 있고, 압축 (compression) 또는 압착 (compacting)에 의해 얻어진 코어 (core)는 원하는 방출을 제공하기 위해 적합하게 코팅될 수 있다.
- [0117] 일부 구현예에서, 상기 정제는 4.5보다 높은 pH 값에서 리팍시민을 방출하기에 적합하도록 위내성 코팅제로 코팅될 수 있다. 이러한 코팅제는 상업적으로 이용가능한 위내성 폴리머를 함유할 수 있다.
- [0118] 일부 구현예에서, 리팍시민 τ 을 포함하는 조성물은 수성 현탁액을 생성하기 위한 포 (sachet)의 제조를 위해서, 용매화된 리팍시민과 함께, 부형제 예컨대 감미제, 향미제, 희석제, 가소제, 및/또는 소포제의 과립 형태일 수 있다.
- [0119] 본 발명에 서술된 구현예에서, 붕해제는 예를 들어 셀룰로오스 유도체, 예컨대 카르멜로오스 (carmellose)로도 지칭되는 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스 (sodium carboxymethyl cellulose), 크로스카르멜로오스 (croscarmellose)로도 지칭되는 가교화된 카르복시메틸 셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필 에틸셀룰로오스, 히드록시프로필 셀룰로오스 프탈레이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 포비돈 (povidone), 코포비돈 (copovidone), 또는 소듐 전분 글리콜레이트 (sodium starch glycolate) 중에서 선택될 수 있다.
- [0120] 본 발명에 서술된 구현예에서, 윤활제는 예를 들어 마그네슘 또는 칼슘 스테아레이트, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 수소화(경화) 식물성 오일 (hydrogenated vegetable oil), 미네랄 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 술페이트, 글리세리드, 소듐 벤조에이트, 또는 이의 혼합물 중에서 선택될 수 있다.
- [0121] 본 발명에 서술된 구현예에서, 희석제는 예를 들어 셀룰로오스, 미세결정성 셀룰로오스, 칼슘 인산염, 전분 (starch), 카올린, 무수 또는 수화된 칼슘 술페이트, 탄산 칼슘, 락토스, 수크로오스, 만니톨, 녹말

(starches), 천연 검, 맥아 (malt), 또는 젤라틴으로부터 선택될 수 있다.

- [0122] 본 발명에 서술된 구현예에서, 활택제는 예를 들어 탈크, 미세결정성 셀룰로오스, 또는 탄산마그네슘으로부터 선택될 수 있다.
- [0123] 본 발명에 서술되는 구현예에서, 가소제는 예를 들어 아디페이트 (adipate), 아젤레이트 (azelate), 벤조에이트, 구연산염 (citrate), 프탈레이트, 세바케이트 (sebacate), 스테아레이트 및 글리콜, 예컨대 아세틸 화 모노글리세라이드, 부틸 글리콜, 디부틸 주석산염 (dibutyl tartrate), 디에틸 프탈레이트, 디메틸 프탈레이트, 에틸 프탈레이트, 에틸 글리콜, 글리세롤, 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 트리아세틴 구연산염 (triacetin citrate), 디부틸 프탈레이트, 폴리에틸렌 글리콜, 피마자유 (castor oil), 다가 알코올 (polyhydric alcohol), 아세테이트 에스테르 (acetate ester), 글리세롤 트리아세테이트, 디벤질 프탈레이트, 디헥실 프탈레이트, 부틸 옥틸-프탈레이트 (butyl octyl-phthalate), 카프릴레이트 (caprilate) 또는 카프레이트 (caprate) 중에서 선택될 수 있다. 조성물에 사용되는 가소제의 양은 예를 들어 약 5% 내지 약 50%로 다양할 수 있다.
- [0124] 일부 구현예에서, 본 발명에 서술되는 조성물은 물의 투과를 감소시키거나 또는 리팍시민의 방출 시간 범위를 증가시키도록 장용층 위에 또는 장용층을 덮을 수 있는 반투과성 폴리머를 포함하는 다른 층 위에 사용될 수 있는 보호층을 포함할 수 있다. 폴리머가 물 또는 유기 용매에 용해되는 유동화된 베드(유동층) (fluidized bed) 와 같은 장치가 이러한 폴리머를 코팅하기 위해 사용될 수 있다.
- [0125] 본 발명에 서술된 구현예에서, 조성물은 또한 소포제, 완충제 예컨대 수산화마그네슘, 수산화알루미늄, 알긴산, 발열성 물질이 없는 물 (pyrogen-free water), 등장성 식염수 (isotonic saline) 용액, 에틸 알코올, 인산 완충 용액 및 약학적 용도와 양립할 수 있는 다른 비독성 물질을 포함할 수 있다.
- [0126] 본 발명에 서술된 구현예에서, 탈크, 콜로이드성 실리카, 폴리비닐 알코올, 글리세롤 모노스테아레이트, 마그네슘 트리-실리케이트, 마그네슘 스테아레이트, 및 이의 혼합물과 같은 다른 제제가 그의 가공성을 증가시키기 위해 용액에 첨가될 수 있다.
- [0127] 본 발명에 서술된 구현예에서, 조성물에 원하는 방출 특성을 부여하기 위해 사용되는 폴리머의 양은 원하는 목적을 달성하기 위해 조절될 수 있다.
- [0128] 본 발명에 서술된 조성물의 구현예에서, 포 (sachet) 중의 정제 또는 과립 형태의 조성물은 감미제, 예컨대 수크로오스, 만니톨, 소르비톨, 사카린, 아세설팜 (acesulfame) 또는 네오헤스페리딘 (neohesperidine) 또는 이들의 혼합물을 함유할 수 있다. 본 발명에 서술된 조성물의 구현예에서, 착색제 또는 향미제가 상기 조성물에 포함될 수 있다.
- [0129] 본 발명에 서술된 조성물의 구현예에서, 보존제 및 항산화제, 예컨대 아스코르브산, 시스테인, 소듐 비술파이트 (sodium bisulfite), 소듐 메타술파이트 (sodium metabisulfite), 소듐 메타비술파이트 (sodium metabisulfite), 또는 술파이트 (sodium sulphite), 및 킬레이트제 예컨대 시트르산, 에틸렌디아민사아세트산 (ethylenediaminetetraacetic acid: EDTA), 소르비톨, 주석산 (tartaric acid), 또는 인산이 포함될 수 있다.
- [0130] 일부 구현예에서, 본 발명에 서술된 조성물의 다른 성분은 다당류 (polysaccharide), 예컨대 전분, 키토산, 콘드로이틴 술파이트, 텍스트란, 구아 검 (guar gum), 크실로글루칸 (xyloglucan), 잔탄 (xanthan), 이눌린, 펙틴, 고화제 (firming agent) 예컨대 아디페이트, 아젤레이트, 벤조에이트, 구연산염, 프탈레이트, 스테아레이트 및 글리콜, 셀룰로오스 아세테이트, 셀룰로오스 아세테이트 부티레이트, 셀룰로오스 아세테이트 프로피오네이트, 에틸 셀룰로오스, 지방산 및 이들의 에스테르, 왁스 및 제인 (zeins)을 포함할 수 있다.
- [0131] 본 발명에 서술된 구현예에서, 선택적으로 친수성 폴리머 예컨대 히드록시 셀룰로오스 및 히드록시프로필 셀룰로오스가 첨가될 수 있다.
- [0132] 본 발명에 서술된 구현예에서, 조성물에 점막 접착성 (mucoadhesivity)을 제공할 수 있는 제제가 선택적으로 첨가될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명에 서술된 정제 및 과립은 예를 들어, 미세결정성 셀룰로오스, 히드록시메틸 또는 히드록시프로필메틸 셀룰로오스, 이산화티타늄과 같은 불투명화제, 프로필렌 글리콜과 같은 가소제 및 선택적으로 착색제, 향미제 및/또는 완충제를 포함하는 필모젠 (filmogen) 코팅제로 코팅될 수 있다.
- [0133] 일부 구현예에서, 본 발명에 서술된 정제 및 과립은 조절된 방출 예를 들어 빠른 방출 (quick release) 또는 늦은 방출 (late release) 또는 장에서의 방출 (intestinal release)을 제공하는 적합한 코팅제로 코팅될 수 있다.

다.

- [0134] 일부 구현예에서, 조성물은 리팍시민 τ 과립 또는 정제가 4.5보다 큰 pH 값, 예를 들어 약 4.9 내지 7.7을 포함하는 pH 값에서 리팍시민을 방출할 수 있도록 적합한 제제로 코팅된 위내성 제제 (gastroresistant agent)를 포함할 수 있다. 예시적인 제제는 아크릴 폴리머 또는 아크릴산 또는 메타크릴산 에스테르와 메타크릴산의 코폴리머 (copolymer) (예를 들어, 메타크릴산의 코폴리머 (1:1) 및 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 코폴리머 (1:2), 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트 및 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트), 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 프탈레이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트를 포함한다. 이러한 제품은 상표명 EUDRAGIT[®], EUDRAGIT[®] RL, EUDRAGIT[®] 40, AQUATERIC[®], AQUACOAT[®]로 상업적으로 구입가능하다.
- [0135] 본 발명에 서술된 약학 조성물의 일부 구현예에서, 높은 pH 값에서 가용성인 장용 (enteric) 또는 위내성 (gastroresistant) 폴리머는 특정한 대장 (colon) 방출에 사용될 수 있다. 이러한 일부 구현예에서, 장용 또는 위내성 폴리머가 전술한 위내성 제제용으로 사용될 수 있지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 사용되는 위내성 폴리머는 또한 pH 민감성이 아닌 다른 코팅 산물을 첨가함으로써 변형될 수 있고, 예컨대 이러한 산물은 아크릴산 에스테르, 메타크릴산과 소량의 트리메틸암모늄 에틸메타크릴레이트 클로라이드의 에스테르, 다당류 (polysaccharide) 예컨대 아밀로오스, 키토산, 콘드로이틴 술페이트, 텍스트란, 구아 검, 이눌린 및 펙틴이 포함된다.
- [0136] 일부 구현예에서, 본 발명에 서술된 약학 조성물에서 위내성 폴리머는 최종 조성물의 중량 대비 약 5% 내지 약 75% 범위의 농도일 수 있다. 본 발명의 특정 측면에 따르면, 농도는 약 20% 내지 약 60% 범위일 수 있다.
- [0137] 일부 구현예에서, 위내성 미세과립 (gastroresistant microgranule)은 점막에 접착할 수 있음을 의미하는 생접착성 (bioadhesive) 특성을 가질 수 있다. 본 발명에 서술된 미세과립에 포함될 수 있는 예시적인 폴리머 및 올리고머, 또는 이들의 혼합물은 펙틴, 제인 (zein), 카제인, 젤라틴, 알부민, 콜라겐, 키토산, 올리고당 (oligosaccharide) 및 다당류, 예컨대 셀룰로오스, 텍스트란, 타마린드 씨 (tamarind seed) 유래 다당류, 잔탄 (xanthan) 검, 아라비아 검, 히알루론산, 알긴산, 및/또는 소듐 알기네이트이다.
- [0138] 구현예에서, 생접착성 폴리머는 합성 폴리머이고, 상기 폴리머는 폴리아미드 (polyamide), 폴리카르보네이트, 폴리알킬렌, 폴리알킬렌 글리콜, 폴리알킬렌 옥시드, 폴리알킬렌 테레프탈레이트, 폴리비닐 알콜, 폴리비닐 에테르, 폴리비닐 에스테르, 폴리비닐피롤리돈, 폴리실록산 (polysiloxane), 폴리우레탄, 폴리스티렌, 아크릴산 및 메타크릴 에스테르의 폴리머, 메타크릴산-에틸 아크릴레이트의 코폴리머, 폴리락티드 (polylactide), 폴리산 바르비투레이트 (poly acid barbiturate), 폴리무수물 (polyanhydride), 폴리ortho에스테르 (polyorthoester) 및 그의 혼합물 중에서 선택될 수 있다.
- [0139] 본 발명에 서술된 조성물 중에 포함될 수 있는 다른 폴리머는 예를 들어, 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로오스, 히드록시부틸메틸 셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트, 셀룰로오스 프로피오네이트, 셀룰로오스 아세테이트 부틸레이트, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 카르복시메틸 셀룰로오스, 셀룰로오스 트리아세테이트, 셀룰로오스 술페이트 소듐 염, 폴리메틸 메타크릴레이트, 폴리 이소프로필 메타크릴레이트, 폴리 이소부틸 아크릴레이트, 폴리옥타데실 아크릴레이트, 폴리프로필렌, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 옥시드, 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 폴리비닐 아세테이트, 폴리비닐 클로라이드, 폴리스티렌, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리비닐 페놀 및/또는 그의 혼합물을 포함한다.
- [0140] 조성물에서의 생접착성을 위해 유용한 폴리머의 다른 군은 적어도 하나의 연결된 소수성 기와 분지를 갖는 폴리머를 포함하고, 여기서 상기 소수성 기는 일반적으로 무극성 기이다. 이러한 소수성 기의 예시는 알킬 (alkyl) 기, 알케닐 (alkenyl)기 및 알키닐 (alkynyl)기를 포함한다. 소수성 기는 폴리머의 생접착성을 증가시키기 위해 선택될 수 있다. 다른 폴리머는 적어도 한 개의 친수성 기, 예컨대 카르복실산, 술폰산 및 포스폰산 (phosphonic acid), 중성 및 양으로 대전된 아민, 아마이드 (amide) 및 이민 (imine)과 소수성 분지를 이루는 것을 특징으로 하고, 여기서 상기 친수성 기는 폴리머의 생접착성을 증가시킬 수 있는 그러한 것이다.
- [0141] 일부 구현예에서, 정제로 된 조성물은 당해 분야에 알려진 방법에 의해 예를 들어 리팍시민 과립으로 제조될 수 있다. 상기 정제는 다층정제 중 리팍시민 코어 (core) 또는 리팍시민 층 (layer)을 포함할 수 있고, 여기서 다른 층은 복합 투여 를 위해 다른 유용한 활성 성분, 또는 리팍시민의 방출을 조절하는 적합한 제제를 포함할 수 있다.

- [0142] 일부 구현예에서, 리팍시민의 용매화 형태 (solvated form)를 함유하는 조성물은 경구 투여에 유용하고, 정제 (tablet), 환제 (pill), 수성 또는 알코올 수성 (hydroalcoholic) 용액 중 현탁제용 과립, 또는 엘릭서제 (elixir)의 형태일 수 있고, 각각은 새로운 리팍시민 형태의 유효량을 함유한다.
- [0143] 일부 구현예에서, 본 발명의 리팍시민의 형태를 포함하는 조성물은 또한 당해 분야에 알려진 임의의 방법에 의해 제조된 국소용, 직장용의 크림, 또는 좌제 형태일 수 있다. 이러한 구현예에서, 리팍시민 τ 의 양은 치료적 효과를 야기하기 위해 담체와 결합될 수 있다.
- [0144] 일부 구현예에서, 상기 제제는 예를 들어 백색 바셀린, 백색 왁스, 라놀린 및 그 유도체, 스테아릴 알코올, 프로필렌 글리콜, 소듐 라우릴 술페이트, 지방산 에스테르, 스테아레이트, 셀룰로오스, 콜로이드성 알루미늄, 마그네슘 실리케이트 (magnesium silicate), 및 알긴산 나트륨과 같은, 당해 분야에 알려진 부형제를 함유하는 크림 형태이다.
- [0145] 본 발명의 다른 측면은 의학 용도를 위한 리팍시민 τ 을 함유하는 약학 조성물을 포함한다. 리팍시민 τ 의 약학 조성물은 소장 감염, 예를 들어, 대장균 (*Escherichia coli*) 또는 클로스트리디움 디피실리균 (*Clostridium difficile*), 및 여행자 설사 (traveller's diarrhoea), 감염성 설사, 및 다른 장내 질환, 예를 들어 크론병 (Crohn's disease), 과민성 대장 증후군 (irritable bowel syndrome: IBS), 장염 (enteritis), 전장염 (enterocolitis), 게실염 (diverticulitis), 소장 세균 과다 증식 증후군 (syndrome of the overgrowth of bacteria in the small intestine: SIBO), 대장염 (colitis), 췌장 부전 (pancreatic insufficiency), 만성 췌장염, 간성 뇌증 (hepatic encephalopathy), 기능성 위장 장애 (functional gastrointestinal disorder), 설사를 동반하는 기능성 소화불량 (functional dyspepsia) 및 다른 감염, 예를 들어 질 감염의 치료 또는 예방에 유용하다. 리팍시민 τ 의 약학 조성물은 대장 수술 전과 후의 항균 또는 예방 치료로서, 또는 이질 (dysentery), 결핍 (paucities), 및/또는 소화성 궤양 질환 (peptic ulcer disease)에 대해 유용하다.
- [0146] 리팍시민 τ 을 함유하는 약학 조성물은 리팍시민의 증가된 국소 농도를 제공할 수 있고, 더 낮은 리팍시민의 함량에서도 효과적이거나, 심각한 감염 또는 염증에 대한 효능을 제공할 수 있다.
- [0147] 일부 구현예에서, 본 발명에 서술된 약학 조성물은 리팍시민 τ 을 하루에 20 내지 3300 mg의 투여량 범위로 제공하기 위해 투여될 수 있다.
- [0148] 일부 구현예에서, 투여되는 활성 성분 리팍시민 τ 의 투여량은 약 20 내지 2400 mg/day, 바람직하게는 50 내지 1200 mg/day가 포함되는 범위일 수 있다. 이러한 일부 구현예에서, 조성물은 예를 들어 하루에 한 번, 두 번 또는 세 번 투여될 수 있다.
- [0149] 일부 구현예에서, 리팍시민 τ 은 하루에 한 번, 하루에 두 번, 하루에 세 번, 하루에 네 번 또는 더 자주, 필요 시 20 mg 내지 3300 mg/일(die)의 범위의 용량 으로 투여될 수 있다. 예시적인 용량은 100, 200, 400, 550, 600, 800 mg/일에서 1100 mg/일까지를 포함한다. 일부 구현예에서, 100, 200, 400, 550, 600, 800 mg/일 또는 더 많은 리팍시민 τ 가 하루에 한 번, 하루에 두 번, 하루에 세 번, 하루에 네 번 또는 필요 시 더 자주 투여될 수 있다.
- [0150] 리팍시민 τ 을 함유하는 약학 조성물은 리팍시민의 증가된 국소 농도를 제공할 수 있고, 더 낮은 리팍시민의 함량에서도 효과적이거나, 심각한 감염 또는 염증에 효능을 나타낸다.
- [0151] 리팍시민 τ 및 관련된 조성물은 개인에서 상태를 치료 및/또는 예방하기 위해 사용될 수 있다.
- [0152] 본 발명에서 사용된 용어 "치료 (treatment)"는 의학적 또는 외과적으로 상태에 대한 의료 관리, 또는 이를 다루는 부분으로서 임의의 활동을 나타낸다. 용어 "치료 (treating, treatment)"는 증상의 심각도 및/또는 빈도의 감소, 증상 및/또는 기저 원인의 제거, 증상 및/또는 기저 원인 발현의 예방, 및 손상의 향상 또는 개선을 지칭한다. 따라서, 예를 들어 환자를 "치료"하는 것은 장애 또는 질환을 억제하거나 퇴행을 유발시킴으로써, 임상적으로 증상을 보이는 개인의 상태를 조절 및/또는 개선하는 것뿐만 아니라, 취약한 (susceptible) 개인에서 발생하는 증상 또는 부정적인 생리적 사건을 예방하는 것을 포함한다.
- [0153] 상태에 관하여 본 발명에 사용된 용어 "예방 (prevention)"은 개인에서 상태로부터 사망률 (mortality) 또는 질병률 (morbidity)의 부담을 감소시킬 수 있는 임의의 활동을 나타낸다. 이것은 일차, 이차 및 삼차 예방 수준에서 이루어지며, 여기서: a) 일차 예방은 질병을 피하는 것이고; b) 이차 예방 활동은 초기 질환 치료를 목적으로 함으로써 질환의 진행 및 증상 출현을 방지하는 개입을 위한 기회를 증가시키며; c) 삼차 예방은 기능을 회복시키고 질병-관련된 합병증을 감소시킴으로써 이미 성립된 질환의 부정적 영향을 감소시킨다.

- [0154] 용어 "상태 (condition)"는 개인에 대해서 완전한 물리적, 정신적 및 사회적 웰빙의 상태와 관련된 표준 물리적 상태에 부합하지 않는 개인 (전체로서 또는 하나 또는 그 이상의 그의 부분으로서, 예를 들어 신체계 (body system))의 신체의 물리적 상태를 나타낸다. 본 발명에 서술된 상태는 장애 및 질환을 포함하고, 여기서 용어 "장애 (disorder)"은 살아있는 개체의 상태를 나타내지만 신체 또는 그의 부분의 기능적 비정상과 관련되고, 용어 "질환 (disease)"은 신체 또는 그의 임의 부분의 정상적인 기능이 손상되고 개인에서 구별되는 표시 또는 증상이 통상적으로 발현되는 살아있는 개체에서의 상태를 나타낸다.
- [0155] 본 발명에서 사용된 용어 "개인 (individual)" 또는 "개체 (subject)" 또는 "환자 (patient)"는 치료의 맥락에서 단일의 동물 및 특히 고등 동물 및 특히 포유류와 같은 척추동물 및 특히 인간을 포함한다. 일반적으로 본 발명에 따른 "개인"은 위장관 (gastrointestinal) (본 발명에서 또한 GI)을 갖는 동물을 의미하며, 또한 위장 및 소장 궤양에 걸리기 쉬운 뿐만 아니라, 호흡기계 및 생식계를 가진 동물을 나타낸다.
- [0156] 특히, 본 발명에 서술된 구현예에서, 리팍시민 τ 및 관련된 조성물은 예를 들어 전신, 소장, 질, 피부 및 폐의 염증 및 감염과 같은 염증 및 감염에서의 다양한 상태의 치료에 유용하다. 특히, 해당 분야에서 알려진 리팍시민의 다른 형태와 비교하여, 리팍시민 τ 의 더 높은 용해도는 더 높은 국소 농도가 효과적인, 예를 들어, 소장, 질 및 폐의 염증 및 감염과 같은 염증 및 감염에서의 다양한 상태의 치료에 유용할 수 있다. 리팍시민 τ 은 낮은 인 비보 (*in-vivo*) 흡수와 함께 높은 국소 효과를 특징으로 하고, 이것은 낮은 독성 및 다른 활성 성분과의 상호작용에 매우 중요하다.
- [0157] 다른 약제와 마찬가지로, 본 발명의 하나 또는 그 이상의 약학 조성물의 일일 총 사용량은 올바른 의학적 판단의 범위 내에서 환자의 주치의에 의해 결정될 수 있다는 것이 이해될 것이다. 임의의 특정 환자를 위한 특정 치료상으로 유효한 또는 예방상으로 유효한 용량 수준은 치료되는 장애 및 상기 장애의 심각도; 사용되는 특정 화합물의 활성; 사용되는 특정 조성물; 환자의 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별 및 식이요법; 사용되는 특정 화합물의 투여 시간, 투여 경로, 및 배출 속도; 치료 기간; 사용되는 특정 화합물과 병용 또는 동시에 사용되는 약물; 및 의학 분야의 숙련자에게 알려진 다른 인자를 포함하여 다양한 인자에 의존할 수 있다.
- [0158] 다른 구현예에서, 본 발명은 X선 분석에서 내부 표준으로서 리팍시민 τ 의 단일 결정의 사용과 관련된다.
- [0159] 본 발명에서 사용되는 용어 "혼합물"은 조합된 (combined) 둘 이상의 물질들을 의미하며, 각각의 물질은 특정 혼합물 중에서 자신의 화학적 동일성을 유지하고, 특히 혼합물은 혼합되지만 화학적으로는 조합되지 않는 둘 이상의 다른 물질들로 이루어진 물질계일 수 있으며, 용액, 현탁액, 및 콜로이드 형태의 형태를 취할 수 있다. 혼합물은 동종 (homogeneous)이거나 이종 (heterogeneous)일 수 있다. 동종의 혼합물은 조성물이 균일하고 용액의 모든 부분이 동일한 특성이 있는 혼합물의 유형이다. 이종의 혼합물은 둘 또는 그 이상의 상 (phase)이 존재하기 때문에 구성 성분들이 눈에 보일 수 있는 혼합물의 유형이다.
- [0160] 일부 구현예에서, 리팍시민 τ 의 단일 결정은 리팍시민 혼합물에서 리팍시민 τ 을 검출하는데 사용될 수 있고, 상기 리팍시민 혼합물은 다른 결정형 형태 및 리팍시민의 무정형 형태를 더 포함할 수 있다.
- [0161] 일부 구현예에서, 본 발명에 서술된 방법은 혼합물의 X선 분말 회절 패턴을 얻고, 복합 혼합물의 X선 분말 회절 패턴을 리팍시민 τ 단일 결정의 X선 분말 회절 패턴과 비교하는 것을 포함할 수 있다.
- [0162] 일부 구현예에서, X선 분말 회절 패턴을 얻는 것은 혼합물을 X선 회절 분석기 (diffractometer)에 위치시키는 것과 보통 단일 파장 (단색 X선)의 혼합물 상에 X선의 강한 빔을 제공하는 것, 반사의 규칙적인 패턴을 생성하는 것, 따라서 혼합물의 X선 회절 패턴을 제공하는 것에 의해 수행될 수 있다.
- [0163] 일부 구현예에서, 혼합물의 X선 회절 패턴과 리팍시민 τ 에 대한 X선 회절 패턴을 비교함으로써, 리팍시민의 다른 형태를 포함하는 다른 화합물에 대해 리팍시민 τ 을 특징화하는 공통 피크를 식별할 수 있다. 특히, 일부 구현예에서 혼합물에서 리팍시민 τ 을 식별하는 것은 혼합물의 X선 분말 회절 패턴에서, 리팍시민 τ 의 단일 결정의 X선 분말 회절 패턴으로부터 피크를 검출하는 것에 의해 수행될 수 있다.
- [0164] 일부 구현예에서, 본 발명은 표준으로서 리팍시민 τ 의 단일 결정 형태를 사용하여 리팍시민의 다른 결정 형태 및 무정형 형태의 혼합물에서 이러한 형태의 존재를 측정하는 것에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 상기 표준은 단일 결정 리팍시민 τ 의 X선 회절 패턴에 의해 제공될 수 있다. 일부 구현예에서, 단일 결정 리팍시민 τ 의 X선 회절 패턴은 구조적 세부사항에 기초하여 계산될 수 있다. 일부 구현예에서, 단일 결정 리팍시민 τ 의 X선 회절 패턴은 실험적으로 제공될 수 있다.
- [0165] 일부 구현예에서, 리팍시민의 존재는 표준과 혼합물의 X선 분말 회절 패턴을 비교하여 혼합물 중 리팍시민 τ 을

검출함으로써 표준과 혼합물의 X선 분말 회절 패턴을 비교하여 식별될 수 있다.

[0166] 일부 구현예에서, 구조적 세부사항, 결정학적 시스템, 공간군 (space group), 셀 파라미터 (cell parameter) 및 구조 내 원자들의 분수 좌표(fractional coordinate)가 주어지면, X선 분말 회절 패턴을 계산하고 이것을 임의의 실험적인 것과 비교하는 것이 가능하다. 두 패턴에서 관련된 피크의 일치로부터 혼합물 또는 무정형 고체의 존재에서 리팍시민 τ 을 식별하게 할 수 있다. 계산된 패턴은 실험적 패턴과 비교함으로써 고체 혼합물에서 리팍시민 τ 의 존재를 검출하고 또한 피크 값을 정규화하는데 사용될 수 있다.

[0167] 본 발명의 추가의 이점 및 특징은 이하 실시예를 참조한 하기 상세한 설명으로부터 더욱 명백해질 것이나, 이는 단지 설명적인 목적을 위한 것이고 본 발명의 범위를 제한하고자 함이 아니다.

[0168] **실시예**

[0169] 본 발명에 서술된 조성물, 방법 및 시스템은 다음의 실시예에서 더욱 설명될 것이고, 이것은 예시의 형태로 제공되는 것이고 제한하고자 함이 아니다.

[0170] 특히, 다음의 실시예는 본 발명의 예시적인 조성물 및 관련된 방법 및 시스템을 설명한다. 당업자는 본 발명의 구현예에 따른 추가적인 조성물, 방법 및 시스템에 대해, 본 섹션에 상세히 서술된 특징에 맞도록 필요한 변형 및 응용성을 이해할 수 있을 것이다.

[0171] **실시예 1**

[0172] **리팍시민 τ 제조 방법 (I)**

[0173] 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 (또한 2-(2-에톡시에톡시)에탄올 및 본 발명에서 DEGME로 지칭됨) 2300 mg에 상응하는 양을 리팍시민 다형 (polymorph) α 20mg에 첨가하였고, 현탁액 (suspension)을 완전한 용해까지 실온에서 교반하였다. 상기 용액을 실온에서 증발되도록 하고, 4일 후에 착색된 결정을 형성하고, 분리 및 분석하였다.

[0174] **실시예 2**

[0175] **리팍시민 τ 결정질 구조의 측정**

[0176] 실시예 1에 따라 얻어진 리팍시민 τ 의 구조적 측정을 Mo K α ($\lambda=0,71073$ Å) 조사 (radiation) 및 흑연 단색화 장치 (단색 분광계) (graphite monochromator)를 사용한 CCD 영역 검출부를 구비한, 옥스포드 회절 엑스칼리버 (Oxford Diffraction Xcalibur)에 의하여 수행하였고; 실온에서 데이터를 수집하였다. 상기 구조를 프로그램 SIR2008 (M. C. Burla, R. Caliandro, M. Camalli, B. Carrozzini, G. L. Cascarano, L. De Caro, C. Giacovazzo, G. Polidori, D. Siliqi, R. Spagna (2007); *Il Milione*: 단백질 결정 구조 용액에 대한 컴퓨터 프로그램 모음 *J. Appl. Cryst.* (2007), 40, 609-613))에 의해 직접적인 방법을 사용함으로써 해석하였고, 프로그램 SHELX97 (Sheldrick, G. M. SHELX97, *Program for Crystal Structure Determination*; University of Gottingen : Gottingen, Germany, 1997)에 의해 정제하였고, 패키지 WingX (L. J. Farrugia, *J. Appl. Cryst.* (2012), 45, 849-854)에 의해 실행하였다. 표 1은 본 발명의 결정의 구조 및 측정 세부사항을 보여준다.

표 1

화학식	$C_{43}H_{51}N_3O_{14} \cdot C_6H_{14}O_3$
리팍시민 분자당 H_2O 의 분자	0
온도/K	295
모폴로지 (Morphology)	프리즘 (Prism)
결정계 (Crystal system)	정방정계 (Tetragonal)
공간군 (Space group)	$P4_12_12$
a/Å	16.5063 (5)
b/Å	16.5063 (5)
c/Å	38.801 (2)
β /deg	92.180 (1)
$V/\text{\AA}^3$	10026.72 (1)
Z	8

[0177]

도 1은 단일 결정 데이터에 기초하여 얻어진 리팍시민 τ 의 X선 회절패턴 (diffractogram)을 보여준다.

[0178]

[0179]

실시예 3

[0180]

리팍시민 τ 제조 방법 (II)

[0181]

리팍시민에 대한 물 비율이 64:1인 DEGME의 양을 고체 리팍시민에 첨가하였다. 현탁액을 투명한 용액이 얻어질 때까지 60℃에서 교반하에 유지하였다. 상기 용액을 실온으로 냉각시키고 교반하에서 하룻밤 유지시켰다. 고체 침전물을 여과시키고 흡수 종이에 의해 과량의 용매로부터 건조시켰다. 결정 분말을 100 μ m 체로 걸러서 결정 산물을 수득하였으며, 이를 HPLC에 의해 분석했을 때 69.9%의 리팍시민 역가; GC에 의해 분석했을 때 28.53%의 DEGME 역가; 칼 피셔 (Karl Fisher) 방법에 의해 분석했을 때, 1.58%의 수분 함량이 측정되었다.

[0182]

산물의 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴은 도 2에서 보여지는 회절 피크의 동일한 2 θ 값에 의해서 특성화되고, 실시예 1의 단일 결정 데이터에 기초하여 계산되는 도 1의 X선 회절 패턴에 대응된다.

[0183]

제조물의 수득률은 47.3%이었다.

[0184]

실시예 4

[0185]

리팍시민 τ 제조 방법 (III)

[0186]

실시예 3에서와 같이 진행한 후, 산물을 약 8×10^{-3} 기압 (atm)의 진공도를 갖는 진공 하에서 더 건조하고, 산물을 약 30분 동안 30℃에서 플레이트 상에 놓고 -82℃의 온도에서 응축기에 시스템을 연결하였다.

[0187]

결정 분말을 100 μ m 체에 의해 체질하여 결정 산물을 수득하였으며, 이를 HPLC에 의해 분석했을 때 87.4%의 리팍시민 역가; GC에 의해 분석했을 때, 12.1%의 DEGME 역가; 칼 피셔 방법에 의해 분석했을 때, 0.48%의 수분 함량이 측정되었다. 산물의 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴은 도 1의 X선 회절 패턴에 대응되고, 이는 실시예 1의 단일 결정 데이터에 기초하여 계산되었다.

[0188]

실시예 5

[0189]

리팍시민 τ 제조 방법 (IV)

[0190]

리팍시민에 대한 물 비율이 10:1인 DEGME의 양을 고체 리팍시민에 첨가하였다. 현탁액을 투명한 용액이 얻어질 때까지 60℃에서 약 2시간 동안 교반하였다. 상기 용액을 실온으로 냉각시켜 침전물을 수득하고, 상기 침전물을 진공 하 65℃에서 하룻밤 동안 분리 및 건조시킨 결정 산물을 얻고, 이를 HPLC에 의해 분석했을 때 85.4%의 리팍시민 역가; GC에 의해 분석했을 때 14.9%의 DEGME 역가; 칼 피셔 방법에 의해 분석했을 때, 0.3%의 수분 함량이 측정되었다. 상기 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴은 도 1의 X선 회절 패턴에 대응되고, 이는 실시예 1의 단일 결

정 데이터에 기초하여 계산된 것이다.

[0191] 제조물의 수득률은 93.7%이었다.

[0192] **실시예 6**

[0193] **리팍시민 τ 제조 방법 (V)**

[0194] 리팍시민에 대한 물 비율이 10:1인 DEGME의 양을 고체 리팍시민에 첨가하였다. 현탁액을 투명한 용액이 얻어질 때까지 60℃에서 약 2시간 동안 교반하에 유지하였다. 상기 용액을 실온으로 냉각시킴으로써 침전물을 얻었다. DEGEE에 당량인 부피를 갖는 헵탄 (heptane)의 양을 상기 용액에 첨가하였다.

[0195] 이어서 상기 산물을 분리하고 65℃에서 진공하에서 하룻밤 동안 건조하여 결정 산물을 수득하였으며, 이를 HPLC에 의해 분석했을 때 83.2%의 리팍시민 역가; GC에 의해 분석했을 때 15.9%의 DEGME 역가; 칼 피셔 방법에 의해 분석했을 때, 0.8%의 수분 함량이 측정되었다. 상기 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴은 도 1의 X선 회절 패턴에 대응되고, 이는 실시예 1의 단일 결정 데이터에 기초하여 계산된 것이다.

[0196] 제조물의 수득률은 74.7%이었다.

[0197] **실시예 7**

[0198] **다양한 습도 환경에서 리팍시민 τ 의 안정성**

[0199] a) 실시예 1에 따라 얻어진 리팍시민 τ 을 포화 용액 LiCl에 의해 얻어진, 습도 11%에 실온에서 10일 동안 노출시켰다.

[0200] b) 리팍시민 τ 의 다른 결정을 KCl 과포화 수용액으로 얻어진, 습도 84%에 실온에서 10일 동안 노출시켰다.

[0201] 다른 습도에 노출된 리팍시민 τ 결정의 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴은 도 1의 X선 회절 패턴에 대응되며, 이는 실시예 1의 단일 결정 데이터에 기초하여 계산된 것이다.

[0202] **실시예 8**

[0203] **고유 용출 (intrinsic dissolution)의 측정**

[0204] 실시예 5에 서술된 것에 따라 얻어진 분말의 내재적 용출 측정은, 유럽 약전 7.0판, 2010, 2.9.3, 256면 (그 전체로서 참조에 의해서 본 발명에 통합됨)에 따라 수행하였으며, 리팍시민 τ 의 신규 결정과 무정형 리팍시민 및 리팍시민 다형 β 를 상호비교하였다.

[0205] 표 2는 얻어진 고유 용출의 값을 나타낸 것이다.

표 2

	무정형 리팍시민	리팍시민 τ	리팍시민 다형 β
용출 mg/분/cm ²	0.131	0.121	0.016

[0206]

[0207] 동일한 실험적 조건하에서, 무정형 리팍시민의 정제에 접촉하는 용액에 DEGME 0.1 ml 및 1.25 ml를 각각 첨가하더라도 용출된 리팍시민의 측정 값을 변화시키지 않는다.

[0208] **실시예 9**

[0209] **중성 pH에서 리팍시민 τ 의 용출 속도의 측정**

[0210] 리팍시민 τ 500 mg, 리팍시민 다형 α 500 mg, 및 무정형 리팍시민 500 mg 각각을 30±0.5℃ 온도에서 pH 6.8 인산염 완충액 750 ml에 현탁시켰다. 상기 용액을 120분 동안 250 rpm의 교반 속도에서 교반하였다. 동일한 부

피의 샘플을 고정된 시간 간격에서 취하고, 여과하여, 430 nm 파장에서 분광 광도계 (spectrophotometer)에 의해 분석하였다. 샘플 중 리팍시민 농도를 알려진 농도를 갖는 용액과 비교하여 계산하였다.

얻어진 값을 표 3에 나타내었다.

표 3

	농도 (μg/ml)		
시간 (분)	리팍시민 τ	무정형 리팍시민	리팍시민 α
5	21.68	14.4	1.05
15	57.68	44.0	3.26
30	90.54	28.7	4.23
60	43.14	11.0	4.12
120	14.93	9.1	3.89

실시예 10

리팍시민 τ 을 포함하는 정제 형태의 약학 조성물의 제조 (조성물 A)

실시예 5로부터 얻어진 결정질 분말 리팍시민 τ 2340 mg 양을 전분 글리콜레이트, 글리세롤 디스테아테이트, 탈크 및 미세결정성 셀룰로오스와 혼합하였다. 상기 혼합물을 30분 동안 V-믹서 (V-mixer)에서 교반한 후, 압축하여 과립을 수득하였다. 이어서 체로 친 과립을 과립의 제제: 글리세릴 팔미토스테아레이트, 탈크, 미세결정성 셀룰로오스, 실리카와 혼합하고, 균질한 혼합물을 압축하여 고체 형태를 수득하였다. 이어서 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 이산화티타늄, 소듐 에테데이트 및 산화철을 포함하는 필름 코팅제로 정제를 코팅하였다.

정제의 단일 조성물을 표 4에 나타내었다.

표 4

구성성분	양 (mg)	백분율 (w/w) 구성성분 (%)
리팍시민 τ	234.00	60
소듐 전분 글릴콜레이트	15.00	3.8
글리세릴 스테아레이트	18.00	4.6
콜로이드성 실리카	1.00	0.1
탈크	1.00	0.1
미세결정성 셀룰로오스	115.00	29.3
히드록시프로필 메틸셀룰로오스	5.48	1.4
이산화티타늄	1.50	3.8
EDTA	0.02	0.005
프로필렌 글리콜	0.50	0.12
산화철 E-172	0.5	0.12

[0217]

[0218] 실시예 11

[0219] 리팍시민 τ 을 포함하는 정제 형태의 약학 조성물의 제조 (조성물 B)

[0220] 실시예 5로부터 얻어진 결정 분말 리팍시민 τ 2340 mg 양을 미세결정성 셀룰로오스, 호화 전분 (pre-gelatinized starch), 탈크 및 마그네슘 스테아레이트와 믹서에서 20분 동안 16 rpm으로 혼합하였다. 이어서, 상기 혼합물을 편치에 의해 압축하여 정제를 얻었다. 이어서 상기 정제를 코팅하였다. 정제의 단일 조성물을 표 5에 나타내었다.

표 5

구성성분	양 (mg)	백분율 (w/w) 구성성분 (%)
리팍시민 τ	234.00	28
미세결정성 셀룰로오스	283.25	33.6
호화 전분	280.00	33.2
콜로이드성 실리카	0.8	0.95
탈크	1.00	0.12
마그네슘 스테아레이트	0.80	0.95
필름 코팅 (이산화티타늄, 탈크, 폴리비닐 알코올, 프로필렌 글리콜, 아조루빈 (azorubine), 인디고틴 (indigotine))	43.00	5.1

[0221]

[0222] 실시예 12

[0223] 리팍시민 τ 을 포함하는 정제 형태의 약학 조성물의 제조 (조성물 C)

[0224] 실시예 5에 따라 제조된, 2340 mg 양의 리팍시민 τ 을 V-믹서에서 미세결정성 셀룰로오스, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 탈크 및 소듐 전분 글리콜레이트와 혼합하였다. 균질한 혼합물을 3.15 및 1.45 mm 체로 건조 과립화하였고, 상기 과립을 미세결정성 셀룰로오스, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 탈크 및 무수 콜로이드성 실리카로 형성되는 과립의 부형제와 혼합하였다. 상기 혼합물을 20분 동안 16 rpm으로 교반한 후 압축하였다. 얻어진 정제를 필름 코팅제로 코팅하였다. 수성 용액에서 현탁한 필름 코팅제를 45℃의 온도에서 정제 상에 분무하였다. 얻어진 정제의 단일 조성물을 표 6에 나타내었다.

표 6

구성성분	양 (mg)	백분율 (w/w) 구성성분 (%)
과립		
리팍시민 τ	234.00	40.6
글리세릴 팔미토스테아세리트	70.00	12.5
탈크	3.75	0.6
미세결정성 셀룰로오스	100.00	17.3
소듐 전분 글릴콜레이트	87.7	15.2
과립 외		
미세결정성 셀룰로오스	43.5	7.6
글리세릴 팔미토스테아세리트	9.00	1.6
탈크	0.6	0.1
무수 콜로이드성 실리카	1.6	0.2
필름 코팅 (히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 이산화티타늄, 탈크, 산화철, 소듐 에데테이트)	25	4.3

[0225]

[0226] 실시예 13

[0227] 조절된 방출 리팍시민 τ 을 포함하는 정제 형태의 약학 조성물의 제조

[0228] 실시예 5에 따라 얻어진 2340 mg 양의 리팍시민 τ 을 미세결정성 셀룰로오스, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 탈크 및 소듐 전분 글리콜레이트와 V-믹서에서 혼합하였다. 이어서, 3.15 및 1.45 mm 체로 혼합물을 건조 과립화 공정에 의해 과립화하였다. 이후 상기 과립을 과립의 제제: 미세결정성 셀룰로오스, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 탈크 및 무수 콜로이드성 실리카와 혼합하였다. 상기 혼합물을 압축한 후 얻어진 코어 (core)를, 메타크릴산 및 에틸 아크릴레이트 (Eudargit L30 D-55)의 공중합체, 트릴에틸 시트레이트, 폴리소르베이트 80, 글리세릴 모노스테아레이트가 수용액 중에 현탁되어 형성된 코팅제로 코팅하였다. 이어서 코팅 용액을 리팍시민 코어 상에 분무하고, 45 °C에서 예비 가열하였다. 리팍시민 τ 정제의 단일 조성물을 표 7에 나타내었다.

표 7

구성성분	양 (mg)	백분율 (w/w) 구성성분 (%)
과립		
리팍시민 τ	234.00	38.4
글리세릴 팔미토스테아세리트	70.00	11.5
탈크	3.75	5.7
미세결정성 셀룰로오스	100.00	16.4
소듐 전분 글릴콜레이트	87.7	14.4
과립 외		
미세결정성 셀룰로오스	43.5	7.3
글리세릴 팔미토스테아세리트	9.00	1.5
탈크	0.6	0.9
무수 콜로이드성 실리카	1.6	0.3
필름 코팅: 메타크릴산-에틸 아크릴레이트 (유드라짓 L30D-55) 트리에틸 시트레이트, 폴리소르베이트 80, 글리세릴 모노스테아레이트, 물)	60.1	9.9

[0229]

[0230] 실시예 14

[0231] 조절된 방출 과립 중 리팍시민 τ 을 포함하는 포 (sachet) 형태의 약학 조성물의 제조

[0232] 유동층 장치 (fluidized bed apparatus) 안에 실시예 5에 따라 제조한 리팍시민 τ 468 g 을 콜로이드성 실리카 2.5 g과 함께 충전하였다. 동시에, 교반 하의 혼합기에서, 메타크릴산 에틸 아크릴레이트 공중합체 (콜리코트 (Kollicoat)[®] MAEIOOP) 267.3 g, 프로필렌 글리콜 40.1 g, 탈크 71 g 및 이산화티타늄 18g으로 탈염수 (demineralised water) 1385 g 중에서 현탁액을 제조하였다. 유동층 장치 안에 현탁액을 충전하고 65 °C의 온도에서 15 m³/h의 유입 공기 흐름을 가하여 리팍시민 과립 상에 분무하였다. 얻어진 위내성 과립을 그리고 나서 75 °C의 온도에서 1 시간 동안 건조하였다.

[0233] 콜로이드성 실리카, 아스파탐, 소르비톨 및 체리 향 (cherry flavour)을 그 후에 리팍시민 τ 의 위내성 과립에 첨가하였다. 리팍시민 400 mg에 상응하는 포 (sachet)의 단일 조성물을 표 8에 나타내었다.

표 8

구성성분	포(Sachet) (mg)	백분율 (w/w) 구성성분 (%)
리팍시민 τ	468	11
무수 콜로이드성 실리카	12.5	0.3
메타크릴산 에틸 아크릴레이트의 코폴리머 (콜리코트® MAE100P)	276.3	6.9
아스파탐	20	0.5
프로필렌 글리콜	40.1	1.0
이산화티타늄	18	0.45
탈크	71.3	1.78
아스파탐	20.0	0.5
체리향	250.0	6.2
소르비톨	2823.8	70.6
총 (mg)	4000	

[0234]

[0235]

리팍시민 τ 을 포함하는 정제의 용출 측정

[0236]

유럽 약전 (European Pharmacopeia) ED. 8.0; 2.9.3, 288면, 2014에 따라 리팍시민 정제의 용출 측정을 수행하였다. 리팍시민 다형 α 200 mg을 포함하는 노르믹스 (Normix)® 정제를 실시예 10에 따라 제조된 리팍시민 τ 을 포함하는 정제 및 무정형 리팍시민을 포함하는 정제와 비교하였다. 무정형 리팍시민 정제는 실시예 3에서 서술한 동일한 조건하에서 제조하되, 리팍시민 τ 대신에 무정형 리팍시민을 사용하였다.

[0237]

리팍시민 α , 리팍시민 τ 및 무정형 리팍시민을 포함하는 정제를 pH 7.4, 100 rpm 교반 하에서 37°C의 인산 완충액 1리터에 각각 넣고, 주어진 시간 간격에서 용액의 샘플을 취하였다. 리팍시민 농도는 분광광도 분석 (spectrophotometric analysis)에 의해 239 nm에서 측정하였고, 이를 리팍시민의 표준 용액과 비교하였다. 다른 일련의 정제로 실험을 반복하였다.

[0238]

표 9는 이러한 두 시험에서 얻어진 리팍시민의 평균 농도를 나타내었다.

표 9

시간	실시예 9 조성물 (리팍시민 τ 정제)	노르믹스® (리팍시민 다형 α 정제)	무정형 리팍시민 정제
(분)	리팍시민 (w/w) %	리팍시민 (w/w) %	리팍시민 (w/w) %
0		0.0	0.0
15	6.0	2.5	4.1
30	11.5	2.8	9.3
45	17.1	2.8	12.5
60	16.6	3.1	17.0
90	18.3	3.2	19.4
120	27.1	3.1	23.0
180	22.4	2.7	27.2

[0239]

[0240]

실시예 16

[0241]

분무 건조에 의해 제조된 리팍시민을 사용한 개에서의 PK 연구

[0242]

리팍시민 무정형 및 리팍시민 다형 알파와 비교한 리팍시민 τ 의 생체이용률 연구를 비글 수캐 4마리에 대해서 수행하였는바, 다형 또는 무정형 중 하나를 100 mg/kg의 용량으로 공급함으로써 수행되었다. 각각의 동물에 리팍시민 τ , 무정형 리팍시민, 및 리팍시민 α 의 단일 경구 캡슐을, 동일한 동물에 대해 각각의 형태의 투여 사이에 7일의 세척 기간 (washout period)을 두고, 투여하였다. 사이즈(크기) 13의 젤라틴 캡슐에 이어서 음료수 10 ml를 투여함으로써 투여를 수행하였다.

[0243]

혈액을 투여 경과 24시간 후까지 6개의 시점에서 취하였고 이를 리튬 헤파린 항응고제를 함유하는 튜브에 모았다.

[0244]

검증된 LC-MS/MS (액체 크로마토그래피-질량 분석기/질량 분석기)(Liquid Chromatography-Mass Spectrometry/Mass Spectrometry) 방법을 사용하여 혈장 내 리팍시민을 분석하였고, 관찰된 최대 혈장 농도 (C_{max}), C_{max} 에 도달한 시간 (t_{max}), 및 농도-시간 곡선 하 면적 (AUC)을 계산하였다.

[0245]

100 mg/kg으로 투여한 모든 개의 혈장 내에서 투여 후 1 시간 내지 5 시간에서 리팍시민이 관찰되었고, 1시간 후 모든 동물에서 리팍시민 값이 검출 가능했다. 표 10은 약동학적 파라미터를 나타내었다.

표 10

리팍시민 형태	C _{max} (ng/ml)	t _{max} (h)	AUC _{0-8h} (ng·h /ml)	AUC _{0-tlast} (ng·h /ml)
τ	15.70±18.63	5	19.93±10.25	150.54±172.55
무정형	279.79±378.41	3	1318.02±1975.04	2337.16±3223.76
α	2.84±1.26	1	7.20±4.00	16.86±13.99

[0246]

[0247] C_{max}: 관찰된 최대 혈장 농도;

[0248] t_{max}: C_{max}를 얻기 위한 투여로부터의 시간 (중간 값으로 표현됨);

[0249] AUC_{0-8h}: 0시간(제 1 실험 지점)로부터 8시간까지의 농도-시간 곡선 하 면적

[0250] AUC_{0-tlast}: 0시(제 1 실험 지점)로부터 마지막 정량화할 수 있는 농도까지의 농도-시간 곡선 하 면적

[0251] 상술된 실시예는 리팍시민 τ의 구현예, 조성물, 본 발명의 시스템 및 방법을 어떻게 제조하고 사용하는지에 대해서 당업자에게 완전하게 개시하고 설명하기 위해 제공되었고, 발명자가 그들의 개시로 여기는 것의 범위를 제한하고자 하는 의도가 아니다. 본 발명에 언급된 모든 특허 및 문헌은 본 발명이 적용되는 기술분야의 당업자 기술 수준을 나타낸다.

[0252] 배경기술, 요약, 상세한 설명 및 실시예에서 인용된 각각의 문헌(특허, 특허출원, 저널 기사, 초록, 실험실 매뉴얼, 책, 또는 기타 개시를 포함함)의 전체의 개시가 참조로써 본 발명에 포함된다. 상기 개시에서 인용된 모든 참고문헌은 각각의 참고문헌이 개별적으로 그의 전체가 참조에 의해 포함된 것과 동일한 정도로 참조에 의해 포함된다. 그러나 인용된 참고문헌과 본 발명 사이에 어떤 불일치가 발생하는 경우, 본 발명이 우선한다.

[0253] 본 발명에 사용된 용어 및 표현은 설명 관점에서 사용되었고, 한정 관점에서 사용되지 않으며, 그러한 용어 및 표현의 사용에는 보여지고 서술된 특징의 임의의 균등물 또는 그의 부분을 배제시키려는 의도가 없으나, 다양한 변형이 본 발명의 청구된 범위 내에서 가능한 것으로 인정된다. 따라서, 본 발명이 구현예, 대표적인 구현예, 및 선택적 특징에 의해 구체적으로 개시되었으나, 당업자에 의해 본 발명에서 개시된 개념이 변형 및 변화할 수 있고, 이러한 변형 및 변화는 첨부된 청구항에 의해 정의된 바와 같이 본 발명의 범위 내에 속하는 것으로 간주되는 것으로 이해되어야 한다.

[0254] 또한, 본 발명에서 사용된 전문용어는 단지 특정한 구체예를 설명하기 위한 것이고, 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 본 발명 및 첨부된 청구항에서 사용된 바와 같이, 단수 형태, "하나의 ("a", "an" 및 "the)"는 그 내용을 명확하게 달리 지시하지 않는 한, 복수형 (plural referents)을 포함한다. 용어 "복수형 (plurality)"은 내용을 명확하게 달리 지시하지 않는 한, 두 개 또는 그 이상의 지시대상을 포함한다. 달리 정의되지 않으면, 본 발명에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 적용되는 분야에서 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다.

[0255] 마쿠쉬 그룹 또는 기타 그룹핑이 본 발명에서 이용되는 경우, 그룹의 모든 개별적인 구성물 (member) 및 그 그룹의 모든 조합 및 가능한 하부조합 (subcombination)이 개별적으로 본 발명에 포함되는 것으로 의도된다. 달리 서술되지 않으면, 본 발명에서 서술되거나 또는 예시된 성분 또는 물질의 모든 조합이 본 발명을 실시하기 위해 이용될 수 있다. 당업자는 구체적으로 예시된 것들과 다른 방법, 장치 요소, 및 물질을 과도한 실험에 의존하지 않고도, 본 발명의 실시에서 이용될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 임의의 그러한 방법, 장치 요소, 및 물질에 대해 당해 분야에 알려진 모든 기능적 균등물이 본 발명에 포함되도록 의도된다. 본 발명의 범위, 예를 들면, 온도 범위, 빈도 (frequency) 범위, 시간 범위 또는 조성 범위가 주어진 경우, 모든 중간 범위 및 모든 하위범

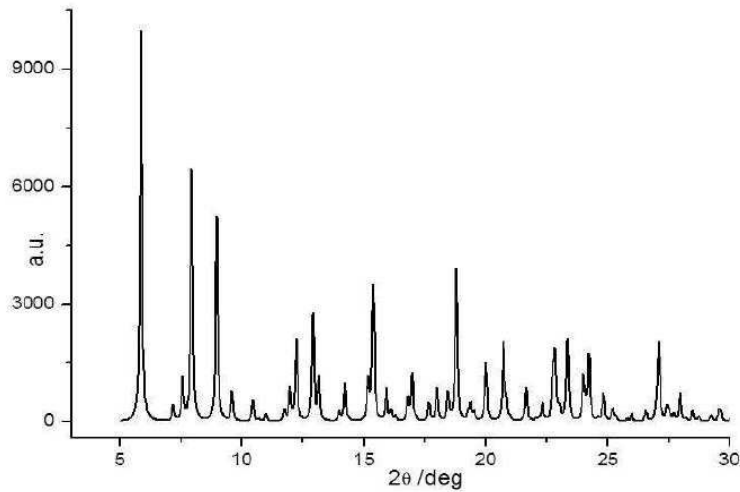
위 (subrange)뿐만 아니라, 주어진 상기 범위에 포함되는 각각의 개별적인 값이 본 발명에 포함되도록 의도된다. 본 발명에 개시된 범위 또는 그룹의 개별적인 구성물 중 임의의 하나 또는 그 이상이 본 발명의 청구항으로부터 제외될 수 있다. 본 발명에서 예시적으로 서술된 개시는 본 발명에서 구체적으로 개시되지 않은 임의의 요소 또는 요소들, 제한 또는 제한들의 부재하에서 적절하게 실시될 수 있다.

[0256] 본 발명의 다수의 구현예가 서술되었다. 본 발명에서 제공된 특정 구현예는 본 발명의 유용한 구현예의 예시이며 본 설명에 서술된 장치, 장치 구성성분, 방법 단계들의 다수의 변형을 이용하여 본 발명이 수행될 수 있다는 것이 당업자에게 자명할 것이다. 당업자에게 자명한 바와 같이, 본 발명을 위해 유용한 방법 및 장치는 다수의 선택적 조성물 및 가공 요소 및 단계들을 포함할 수 있다.

[0257] 특히, 본 발명의 원리 및 범위로부터 벗어나지 않으면서 다양한 변형이 이루어질 수 있는 것으로 이해될 것이다. 따라서, 기타 구현예들이 하기 청구항의 범위 내에 속한다.

도면

도면1



도면2

