(19) Евразийское патентное ведомство

(11) 030457 (13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2018.08.31

(21) Номер заявки
201692110

(22) Дата подачи заявки
2015.05.07

(51) Int. Cl. ***C07D 498/22*** (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61P 1/12 (2006.01)

(54) НОВАЯ СОЛЬВАТИРОВАННАЯ КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА РИФАКСИМИНА, ЕЕ ПОЛУЧЕНИЕ, КОМПОЗИЦИИ И ПРИМЕНЕНИЯ

(31) **61/992,017**
(32) **2014.05.12**
(33) **US**
(43) **2017.05.31**
(86) **PCT/IB2015/053342**
(87) **WO 2015/173697 2015.11.19**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АЛЬФАСИГМА С.П.А. (IT)

(72) Изобретатель:
Вискоми Джузеппе Клаудио, Маффей Паола, Сфорцини Аннализа, Грепьони Фабрициа, Келацци Лаура (IT)

(74) Представитель:
Поликарпов А.В. (RU)

(56) JP-A-2013184902
WO-A1-2012150561
WO-A2-2012109605
DARIO BRAGA ET AL.: "The structure-property relationship of four crystal forms of rifaximin", CRYSTENGCOMM, vol. 14, no. 20, 2012, pages 6404-6411, XP055046463, DOI: 10.1039/c2ce25920f, the whole document, scheme 2

(57) В изобретении описывается новая кристаллическая форма рифаксимина, отличающаяся тем, что она представляет собой форму рифаксимина, сольватированную с моноэтиловым эфиром диэтиленгликоля, названную рифаксимином τ. В изобретении также описываются способ получения рифаксимина τ, фармацевтическая композиция, содержащая указанную форму рифаксимина, и ее применение для лечения воспалений и инфекций.

030457 B1

030457 B1

Предшествующий уровень техники

Рифаксимин (INN, см. The Merck Index, XIII изд., 8304, CAS No. 80621-81-4) согласно номенклатуре IUPAC (Международный союз теоретической и прикладной химии) (2S,16Z,18E,20S,21S,22R, 23R,24R,25S,26S,27S,28E)-5,6,21,23,25-пентагидрокси-27-метокси-2,4,11,16,20,22,24,26-октаметил-2,7-(эпоксипентадека-(1,11,13)триенимино)бензофуро(4,5-е)пиридо(1,2-а-бензимидазол-1,15(2H)дион,

25-ацетат) представляет собой полусинтетический антибиотик, относящийся к классу рифампицинов, более точно он представляет собой пиридо-имидазорифамицин, описанный в IT 1154655, тогда в EP 0161534 описан способ получения, начинающийся с рифамицина O (The Merck Index XIII изд., 8301).

Рифаксимин имеется в продаже под товарными знаками Normix®, Rifacol® и Xifaxan®. Рифаксимин представляет собой антибиотик, который можно использовать местно, с широким спектром активности против грамположительных и грамотрицательных аэробных и анаэробных организмов. Рифаксимин отличается низкой системной абсорбцией и хорошо известен благодаря своему антибактериальному действию в отношении бактерий, расположенных в желудочно-кишечном тракте, например Escherichia coli и Clostridium difficile. Рифаксимин также применяют для лечения или предупреждения кишечных расстройств, таких как диарея путешественников, инфекционная диарея и другая форма диареи, синдром раздраженной толстой кишки, известный как "раздраженный кишечник" (IBS), чрезмерный рост бактерий в тонкой кишке, также известный как "чрезмерное развитие микрофлоры в тонкой кишке" (SIBO), болезнь Крона (CD), колит, недостаточность поджелудочной железы, энтерит, фибромиалгия, печеночная энцефалопатия, функциональное желудочно-кишечное расстройство, функциональная диспепсия с диареей и другие инфекции, например вагинальные инфекции. Рифаксимин полезен в качестве антибактериального или профилактического средства до и/или после хирургического вмешательства в ободочную кишку, а также при дизентерии, недостаточностях, пептической язвенной болезни и бактериальном дисбактериозе.

Твердый рифаксимин может быть представлен в кристаллической или в аморфной форме. Кристаллические формы могут быть полиморфными, гидратными, безводными или сольватными формами и могут обладать разной растворимостью, а также отличаться абсорбцией in vivo.

В нескольких патентных заявках описаны полиморфные формы рифаксимина, например в US 7045620, US 2008/0262220, US 7612199, US 2009/0130201 (формы α, β и γ рифаксимина), WO 2006/094662 (формы δ и ε рифаксимина), WO 2009/108730 (форма ζ, форма γ-1(ζ) форма η, сухая форма α, форма ι, форма β-1, форма β-2, сухая форма ε и различные аморфные формы рифаксимина, обладающие характеристическими пиками дифракции рентгеновских лучей). В US 7709634 и WO 2008/035109 описаны дополнительные аморфные формы рифаксимина.

Некоторые технические характеристики и/или фармацевтические свойства, например растворимость, собственная растворимость, биодоступность, приведены только для некоторых кристаллических форм рифаксимина, описанных в литературе. В частности, такая информация доступна для полиморфных форм α, β, γ, δ, ε рифаксимина и аморфной формы.

Известны кристаллические формы рифаксимина, содержащие органические растворители, например в WO 2009/108730 описана форма β-1 с этанолятом/тригидратом рифаксимина.

В WO 2012/150561 описан сольват рифаксимина с N,N-диметилформамидом (DMF).

В WO 2012/156951 описан кристалл рифаксимина κ, полученный в присутствии 1,2-диметилового эфира (DME).

Присутствие органических растворителей в кристаллических формах рифаксимина следует тщательно контролировать в медицинских продуктах. Некоторые органические соединения, как было доказано, являются токсичными как для людей, так и для животных, что приводит органы здравоохранения к установлению максимально приемлемых пределов содержания этих веществ в вводимых людям продуктах.

Например, этанол и DMF представляют собой органические растворители, и их применение в фармацевтических соединениях регулируется Европейским Руководством для остаточного уровня растворителя (CPMP/ICH/283/95). Эти руководства делят органические растворители на три класса: класс 1, растворители, которые должны быть исключены; класс 2, растворители, имеющие верхний предел введения; класс 3, растворители с низким токсическим потенциалом, но обладающие максимально разрешенной суточной дозой (допустимой ежедневной экспозицией, PDE).

DMF, содержащийся в рифаксимине κ, как описано в WO 2012/150561, относится к классу 3 и имеет PDE 8,8 мг. Учитывая, что фармацевтические средства, основанные на рифаксимине, в некоторых случаях можно вводить в дозах вплоть до 2400 мг/сутки (Lorenzetti R. et al., Clin. Invest. 2013, 3(12), 1187-1193), он должен содержаться в количестве, соответствующем мольному отношению рифаксимин-DMF больше, чем приблизительно 23:1 для удержания воздействия DMF ниже предела 8,8 мг/сутки.

Хотя в WO 2012/150561 в явной форме не упоминается мольное отношение между рифаксимином и DMF, описанный кристалл содержит по меньшей мере один моль DMF на каждый моль рифаксимина; в этом случае массовое отношение между двумя компонентами должно составлять 11:1, и, следовательно, количество DMF для суточной дозы рифаксимина 2400 мг должно быть гораздо больше безопасного

предела, разрешенного для этого соединения.

Подобный случай имеет место для кристаллической формы β-1, описанной в WO 2009/108730, содержащей этанол, который имеет PDE 50 мг/сутки. Поскольку мольное отношение между рифаксимином и этанолом в кристаллической форме β-1 составляет, как сообщается, 1:1, то когда рифаксимин вводят в количестве 2400 мг/сутки, тогда вводимое количество этанола составляет приблизительно 141 мг/сутки, то есть больше, чем количество, разрешенное для Класса 3. Следовательно, эта кристаллическая форма также является потенциально токсичной.

DME, описанный в WO 2012/156951 для препарата рифаксимина κ, при комнатной температуре представляет собой газообразное соединение, обычно используемое в качестве пропеллента и горючего, и его следует избегать в промышленных процессах. Кроме того, воздействие DME может иметь токсические эффекты, и сообщается о том, что при воздействии на беременных крыс окружающей средой, содержащей 1000 млн$^{-1}$ DME, были продемонстрированы токсические эффекты как в отношении плода, так и матери, а исследования по воздействию в отношении крыс и собак указали на сердечную аритмию и седативные воздействия, как сообщается в Технической информации Dupon (Dupon Technical Information) для 1,2-диметилового эфира (Dymel®).

Все эти данные привели к заключению о том, что DME является потенциально токсичным соединением, и следует избегать его применения в фармацевтических препаратах. DME представляет собой легкогорючее соединение и взрывчатое вещество, и его возможное промышленное применение для приготовления полиморфов рифаксимина является проблематичным.

Полиморфная форма и морфология твердой формы фармацевтического соединения может влиять на его физико-химические и биологические свойства. Таким образом, важно и полезно искать новые формы известного соединения, которые можно эффективно и безопасно вводить для медицинского применения в более низкой дозе и/или обладают отличающимся профилем абсорбции у людей и животных. Также важно искать фармацевтические препараты, получаемые промышленным способом.

В настоящем изобретении описана новая кристаллическая форма рифаксимина, названная рифаксимином τ, которая содержит в своей кристаллической структуре соединение, идентифицированное в соответствии с номенклатурой IUPAC как 2-(2-этоксиэтокси)этанол, также известный как моноэтиловый эфир диэтиленгликоля (DEGME), имеющийся в продаже как продукт под товарным знаком Transcutol® или Carbitol®.

Новая кристаллическая форма представляет собой сольватированную стехиометрическую форму рифаксимина с мольным отношением рифаксимин:DEGME 1:1.

DEGME представляет собой соединение, обычно используемое в фармацевтической промышленности и одобренное в качестве фармацевтического эксципиента вследствие своей безопасности и, таким образом, легко используемое. В нескольких исследованиях было продемонстрировано, что для перорального пути введения величина NOAEL (уровень отсутствия наблюдаемых нежелательных эффектов) для DEGME выше, чем приблизительно 160 мг/кг массы тела (European Commission, Health & Consumer Protection Directorate - General; Scientific Committee on Consumer Products [SCCP], Opinion on Diethylene Glycol Monoethyl ether [DEGME], 19 Dec. 2006). Следовательно, в случае пациента, имеющего массу тела 70 кг, ежесуточно вводимое количество DEGME без наблюдаемого нежелательного эффекта составляет приблизительно 11200 мг. В качестве меры безопасности, как правило, рекомендуется, чтобы токсичное вещество вводили в дозе, которая по меньшей мере в десять раз ниже чем NOAEL; таким образом, в случае DEGME дозы меньше, чем 1110 мг/сутки считаются находящимися в пределах безопасного диапазона. Когда мольное отношение рифаксимина τ к DEGME составляет 1:1, тогда это количество должно соответствовать дозе рифаксимина 6500 мг/сутки, которая превышает типичные дозы, требующиеся при патологиях, которые лечат рифаксимином.

Рифаксимин τ представляет собой стабильную форму, и кристаллическая структура не трансформируется, когда ее подвергают воздействую влажной окружающей средой при различных уровнях влажности.

Рифаксимин τ представляет собой кристаллическую форму рифаксимина с увеличенной растворимостью по сравнению с другими кристаллическими формами, которая обеспечивает высокие концентрации рифаксимина в водном растворе с поддержанием низкой абсорбции и избеганием системного воздействия. Указанный рифаксимин τ не демонстрирует пропорционального соответствия между значениями растворимости в водном растворе и биодоступности in vivo. В настоящем изобретении также описан способ получения кристаллической формы рифаксимина τ, фармацевтические композиции, содержащие указанную форму, и их применение в лечении и/или предупреждении инфекций и воспалений.

Краткое изложение сущности изобретения

В соответствии с первым аспектом настоящее изобретение относится к новой кристаллической форме рифаксимина, отличающейся тем, что она представляет собой сольватированную форму рифаксимина с моноэтиловым эфиром диэтиленгликоля (DEGME) и имеет название рифаксимин τ.

Форма рифаксимина τ характеризуется тетрагональной ячейкой, принадлежащей к пространственной группе $P4_12_12$, и параметрами элементарной ячейки a=b=16,51 (1) Å; c=36,80 (1) Å; α=β=γ=90°; V=10027 (1) $Å^3$.

Форма рифаксимина τ демонстрирует спектры дифракции рентгеновских лучей с пиками при углах 2θ±0,1°, имеющих значения 5,9; 9,0 и 12,9°; или 5,9; 12,9 и 18,8°; или 5,9; 15,4 и 23,4°; или 9,0; 15,4 и 23,4° или 12,9; 22,8 и 23,4°.

Форма рифаксимина τ также характеризуется спектрами дифракции рентгеновских лучей с пиками при углах 2θ±0,1°, имеющих значения 5,9; 9,0; 12,9; 15,4; 18,8; 22,8 и 23,4°.

Рифаксимин τ характеризуется тем, что он представляет собой сольватированную форму, в которой растворителем является собой моноэтиловый эфир диэтиленгликоля (DEGME) в стехиометрическом отношении с рифаксимином 1:1.

Рифаксимин является стабильным по прошествии времени и не превращается в другие формы, когда его подвергают сушке для удаления воды и/или других остаточных растворителей, присутствующих в твердом веществе, или когда подвергается воздействию влаги. Рифаксимин τ не меняет свою химическую структуру, когда подвергается воздействию влаги с уровнями влажности от 10 до 90% в течение времени в диапазоне от приблизительно 1 ч до 10 суток.

Рифаксимин τ характеризуется величинами собственной растворимости выше чем 0,12 мг/мин/$см^2$.

Рифаксимин τ характеризуется значениями концентрации в водном растворе при нейтральном pH выше чем 90 мкг/мл через 30 мин.

Еще один аспект этого изобретения представляет собой способ получения рифаксимина τ, включающий стадии

добавления моноэтилового эфира диэтиленгликоля (DEGME) к рифаксимину в мольном отношении в диапазоне от приблизительно 4:1 до приблизительно 500:1 при температурах в диапазоне от комнатной температуры до 100°C в течение времени в диапазоне от 5 мин до 5 ч с получением раствора рифаксимина;

охлаждения раствора до температуры в диапазоне от комнатной температуры до -20°C;

фильтрования полученного осадка;

сушки полученного осадка при температуре в диапазоне от комнатной температуры до 40°C при давлении в диапазоне от давления окружающей среды до вакуума в течение времени в диапазоне от 5 мин до 1 суток.

Твердый осадок можно промывать путем использования неполярного растворителя, C_3-C_7-линейного или циклического, или ароматического алкила.

Способ получения рифаксимина τ включает добавление моноэтилового эфира диэтиленгликоля (DEGME) в мольном отношении с рифаксимином в диапазоне от приблизительно 10:1 до приблизительно 100:1, предпочтительно от приблизительно 50:1 до 100:1.

Способ получения рифаксимина τ дополнительно может включать стадию лиофилизации для сушки твердого вещества, при этом раствор, подвергаемый лиофилизации, может содержать растворимый углевод, предпочтительно трегалозу.

Еще один аспект этого изобретения представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую эффективное количество рифаксимина τ вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми эксципиентами.

Фармацевтическая композиция, содержащая рифаксимин τ в количестве в диапазоне от 20 до 1200 мг, может быть в форме таблеток, капсул, кремов или гранул для суспензии. Фармацевтическая композиция по изобретению может обеспечивать контролируемое высвобождение.

Фармацевтическая композиция, содержащая рифаксимин τ, полезна в качестве лекарственного средства для лечения или предупреждения кишечных инфекций, вызванных, например, Escherichia coli, Clostridium difficile, диареи путешественников, инфекционной диареи и других кишечных расстройств, например болезни Крона, синдрома раздраженной толстой кишки (IBS), энтерита, энтероколита, дивертикулита, синдрома чрезмерного роста бактерий в тонкой кишке (SIBO), колита, недостаточности поджелудочной железы, хронического панкреатита и/или печеночной энцефалопатии, функционального желудочно-кишечного расстройства, функциональной диспепсии с диареей и других инфекций, например вагинальных инфекций. Рифаксимин τ также полезен в качестве антибактериального или профилактического средства до и после хирургического вмешательства в ободочную кишку, при дизентерии, недостаточностях, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и бактериальном дисбактериозе.

Рифаксимин τ может быть использован в качестве аналитического стандарта в рентгеноструктурном анализе сложных смесей рифаксимина.

Краткое описание графических материалов

Сопутствующие графические материалы, которые включены в описание изобретения и составляют его часть, иллюстрируют одно или более чем одно воплощение изобретения и вместе с описанием примеров воплощений служат для объяснения принципов и реализации этого изобретения.

Фиг. 1 иллюстрирует спектры дифракции рентгеновских лучей на порошке (XRPD), полученные при помощи параметров монокристаллической ячейки для рифаксимина τ;

фиг. 2 - спектры дифракции рентгеновских лучей на порошке (XRPD) для рифаксимина τ.

Подробное описание изобретения

В описании настоящего изобретения раскрыта кристаллическая форма рифаксимина и родственные соединения, способы и системы.

В соответствии с первым аспектом изобретение относится к новой кристаллической форме рифаксимина, описанной здесь как рифаксимин τ, отличающейся тем, что она представляет собой сольватированную форму с моноэтиловым эфиром диэтиленгликоля (DEGME).

Рифаксимин τ характеризуется соответствующей кристаллической системой и соответствующими параметрами элементарной ячейки, где кристаллическая система является тетрагональной, пространственная группа представляет собой $P4_12_12$, и параметры элементарной ячейки представляют собой: a=b=16,51 (1) Å; c=36,80 (1) Å; α=β=γ=90°; V=10027 (1) $Å^3$.

Рифаксимин τ демонстрирует спектры дифракции рентгеновских лучей с пиками при углах 2θ±0,1°, имеющих значения 5,9; 9,0 и 12,9°, или 5,9; 12,9 и 18,8°, или 5,9; 15,4 и 23,4°, или 9,0; 15,4 и 23,4°, или 12,9; 22,8 и 23,4°.

В некоторых воплощениях рифаксимин τ может характеризоваться спектрами дифракции рентгеновских лучей с пиками при углах 2θ±0,1°, имеющих значения 5,9; 9,0; 12,9и 18,8°, или 5,9; 12,9; 15,4 и 18,8°, или 9,0; 12,9; 15,5 и 18,8°.

В некоторых воплощениях рифаксимин τ может характеризоваться спектрами дифракции рентгеновских лучей с пиками при углах 2θ±0,1°, имеющих значения 5,9; 9,0; 12,9; 15,4; 18,8; 22,8 и 23,4°.

Рифаксимин τ сольватирован посредством соединения, идентифицированного в соответствии с номенклатурой IUPAC как 2-(2-этоксиэтокси)этанол, также известного как моноэтиловый эфир диэтиленгликоля (DEGME), который может быть идентифицирован путем сопоставления с товарными знаками, такими как Transcutol® или Carbitol®.

Используемый в данном описании термин "сольват" идентифицирует кристаллическую форму, содержащую соединение с растворителем, где растворитель включен в кристаллическую форму в качестве компонента и где мольное отношение между двумя компонентами, образующими кристаллическую форму, может быть стехиометрическим или нестехиометрическим. В качестве стехиометрических сольватов могут рассматриваться молекулярные соединения, а растворитель может представлять собой часть структуры и может вносить вклад в поддержание кристаллической решетки кристаллической формы или сольвата.

Рифаксимин τ может быть описан как сольватированная стехиометрическая форма рифаксимина и DEGME, где рифаксимин и DEGME присутствуют в стехиометрическом мольном отношении. В некоторых воплощениях стехиометрическое мольное отношение рифаксимин: DEGME составляет 1:1.

Рифаксимин τ является стабильным и не превращается в другие формы. В частности, в некоторых воплощениях рифаксимин τ является стабильным по прошествии времени. Например, рифаксимин τ может сохранять свою кристаллическую структуру даже после того, как его подвергнут сушке для удаления воды и/или других остаточных растворителей, присутствующих в твердом веществе, или когда рифаксимин τ помещают во влажную окружающую среду. Соответственно, в некоторых воплощениях физико-химические свойства рифаксимина τ могут сохраняться при хранении действующего начала τ для приготовления фармацевтических композиций.

В некоторых воплощениях рифаксимин τ достигает концентраций в водном растворе больших, чем концентрации, которые достигаются с другими кристаллическими формами рифаксимина, и в некоторых случаях величины растворимости рифаксимина τ могут быть сравнимы с величинами растворимости для аморфных форм рифаксимина. Кроме того, рифаксимин τ может обладать величинами собственной растворимости, которые выше, чем величины, о которых сообщается для гидратированных кристаллических форм рифаксимина, и эта величина может быть сравнима с величинами для аморфного рифаксимина. Рифаксимин τ может обладать величиной собственной растворимости выше чем 0,10 мг/мин/$см^2$.

В некоторых воплощениях рифаксимин τ демонстрирует неожиданные свойства растворимости по сравнению с формами рифаксимина, известными в области техники. Например, при pH 6,8, в момент времени меньше 1 ч рифаксимин τ обеспечивает более высокую концентрацию по сравнению с аморфным рифаксимином или рифаксимином α. Например, после приблизительно 30 мин рифаксимин τ обеспечивает концентрации выше чем 90 мкг/мл. Специалисту в данной области техники будет понятно, что такие концентрации, например, приблизительно в пять раз выше, чем концентрации, которые демонстрирует аморфный рифаксимин, и приблизительно в двадцать раз выше, чем концентрации, которые де-

монстрирует полиморф α или β рифаксимина. Например, в некоторых воплощениях рифаксимин τ достигает концентраций, которые приблизительно в 25 раз выше, чем концентрации, достигаемые для полиморфа α рифаксимина.

В некоторых воплощениях рифаксимин τ демонстрирует фармакокинетические значения, находящиеся между значениями для рифаксимина α и аморфного рифаксимина.

В некоторых воплощениях рифаксимин τ демонстрирует величины C_{max} в диапазоне от 0 до 35 нг/мл, величины $AUC_{0\text{-}8\ ч}$ (площадь под кривой) в диапазоне от 0 до 35 нгч/мл и величины $AUC_{0\text{-}последний\ момент\ времени}$ в диапазоне от 20 до 325 нгч/мл.

В некоторых воплощениях рифаксимин τ достигает величин C_{max} в течение более длительного времени по сравнению с рифаксимином α и аморфным рифаксимином, при этом величины t_{max} находятся в диапазоне от 3 до 7 ч.

В некоторых воплощениях рифаксимин τ достигает концентрации в водных растворах большей, чем для других твердых форм рифаксимина, но не демонстрирует пропорционального увеличения биодоступности.

На увеличенную скорость растворения рифаксимина τ, если сравнивать с известными формами рифаксимина, не влияет количество DEGME, присутствующее в растворе после растворения в водном растворе. По сравнению с аморфными формами рифаксимина кристаллическая форма τ более стабильна и не превращается в другие формы рифаксимина с отличающимися и неконтролируемыми физико-химическими свойствами. В некоторых воплощениях кристаллографические параметры и рентгеновская дифрактограмма рифаксимина τ не изменяются при воздействии на него уровнями влажности в диапазоне от приблизительно 10% до приблизительно 90%, в течение периода в диапазоне от приблизительно 1 ч до приблизительно 10 суток, и рифаксимин τ не превращается в другие менее растворимые формы рифаксимина.

Рифаксимин τ обеспечивает увеличенную концентрацию рифаксимина в водных растворах по сравнению с другими полиморфными формами рифаксимина без какого-либо пропорционального изменения биодоступности in vivo. Способность рифаксимина τ не превращаться в другие кристаллические формы при воздействии окружающей среды с переменной влажностью оказывает влияние на фармацевтическое применение рифаксимина τ. Рифаксимин τ не превращается в другие формы с отличающимися физико-химическими характеристиками и, таким образом, обеспечивает стабильную форму, которая сохраняет те же самые свойства исходного соединения, такие как растворимость, биодоступность, характеристики локальной и системной эффективности и отсутствие токсичности.

В соответствии со вторым аспектом изобретение относится к способу получения рифаксимина τ, который делает возможным получение этой формы воспроизводимым путем с мольным выходом выше чем 90%. Способ получения рифаксимина τ включает добавление DEGME к рифаксимину при мольных отношениях DEGME:рифаксимин в диапазоне от приблизительно 4:1 до приблизительно 500:1 при температурах в диапазоне от комнатной температуры до 100°C в течение времени в диапазоне от 5 мин до 5 ч до полного растворения исходного вещества рифаксимина.

В некоторых воплощениях DEGME можно добавлять к рифаксимину при мольном отношении DEGME:рифаксимин в диапазоне от приблизительно 50:1 до приблизительно 100:1.

В некоторых воплощениях добавление DEGME к твердому рифаксимину можно осуществлять при мольном отношении DEGME:рифаксимин в диапазоне от приблизительно 4:1 до приблизительно 500:1; и в частности при мольном отношении DEGME:рифаксимин, которое может находиться в диапазоне от приблизительно 10:1 до приблизительно 100:1.

В некоторых воплощениях стадию добавления можно осуществлять путем растворения рифаксимина в DEGME, и способ может включать растворение рифаксимина в DEGME с получением, таким образом, раствора и охлаждения раствора до температуры в диапазоне от комнатной температуры до -20°C, фильтрования выпавшего в осадок из раствора твердого вещества и сушки твердого вещества.

В некоторых воплощениях добавление DEGME к рифаксимину приводит к суспензии рифаксимина в DEGME, которую можно перемешивать при температуре в диапазоне от комнатной температуры до 100°C в течение времени в диапазоне от 5 мин до 5 ч до полного растворения рифаксимина. Раствор можно хранить при комнатной температуре или при температуре в диапазоне от комнатной температуры до 60°C.

В некоторых воплощениях к раствору рифаксимин-DEGME можно добавлять неполярный растворитель, такой как н-пентан, н-гексан или н-гептан. Рифаксимин τ может осаждаться в течение времени в диапазоне от 1 до 20 ч в виде интенсивно окрашенного твердого вещества. Затем твердое вещество можно подвергнуть фильтрованию и сушке. В этих воплощениях твердое вещество можно промывать неполярными органическими растворителями, такими как н-пентан, н-гексан или н-гептан.

В некоторых воплощениях избыток DEGME и/или другого(их) растворителя(ей) можно удалять путем фильтрования, путем абсорбции на инертном абсорбирующем материале, путем выпаривания, путем выпаривания под вакуумом или путем комбинации этих способов. Стадию сушки можно осуществлять,

например, при температуре в диапазоне от комнатной температуры до 70°C и при давлении в диапазоне от давления окружающей среды до пониженного давления, составляющего приблизительно 0,001 торр. Время сушки может находиться в диапазоне от приблизительно 10 мин до приблизительно одних суток, и возможно в присутствии дегидратирующих агентов. В некоторых воплощениях сушку можно осуществлять под вакуумом, и в некоторых из этих воплощений вместе с вакуумной системой при температурах в диапазоне от комнатной температуры до 40°C также можно использовать холодильник.

В некоторых воплощениях способ получения кристаллической формы рифаксимина включает стадии

растворения рифаксимина в моноэтиловом эфире диэтиленгликоля (DEGME) в мольном отношении DEGME:рифаксимин в диапазоне от приблизительно 4:1 до приблизительно 500:1 при температурах в диапазоне от комнатной температуры до 100°C в течение времени в диапазоне от 5 мин до 5 ч с получением раствора рифаксимина;

охлаждения раствора до температуры в диапазоне от комнатной температуры до -20°C и в течение времени в диапазоне от 1 ч до 20 ч;

фильтрования раствора с получением осадка рифаксимина;

сушки осадка при температуре в диапазоне от комнатной температуры до 40°C и давлении в диапазоне от давления окружающей среды до 0,001 торр в течение времени в диапазоне от 10 мин до одних суток, и возможно в присутствии дегидратирующих агентов.

Твердый осадок можно промывать неполярным органическим растворителем, например C_3-C_7-линейным, или циклическим, или ароматическим алкилом.

В некоторых воплощениях описанный здесь способ может обеспечивать сольват рифаксимина в кристаллической форме с выходом согласно способу выше чем 90%. В некоторых воплощениях описанный здесь способ получения рифаксимина τ делает возможным получение этой кристаллической формы воспроизводимым путем с мольным выходом от 30 до 99%.

Рифаксимин τ, полученный описанным здесь способом, может иметь чистоту выше, чем приблизительно 95%, и может быть получен с экспериментальным выходом от приблизительно 40% до приблизительно 90%.

Описанный здесь способ приводит к кристаллической форме рифаксимина, отличающейся спектрами дифракции рентгеновских лучей с пиками при углах 2θ±0,1°, имеющих значения 5,9; 9,0 и 12,9°, или 5,9; 12,9 и 18,8°, или 5,9; 15,4 и 23,4°, или 9,0; 15,4 и 23,4°, или 12,9; 22,8 и 23,4° (см. фиг. 1).

Соответственно, в некоторых воплощениях настоящее изобретение относится к применению DEGME для солюбилизации рифаксимина в способе получения рифаксимина τ и связанных с рифаксимином композиций.

В частности, в некоторых воплощениях DEGME можно использовать в мольном отношении в диапазоне от 4-кратного до 100-кратного относительно рифаксимина. В некоторых воплощениях DEGME можно использовать для солюбилизации исходного рифаксимина в мольном отношении в диапазоне от 4-кратного до 500-кратного относительно рифаксимина, в частности в диапазоне от 10-кратного до 100-кратного относительно рифаксимина. При описанном здесь применении DEGME избыток DEGME на кристаллической поверхности удаляют путем промывания неполярным органическим растворителем, предпочтительно C_3-C_7-линейным или циклическим алкилом, и/или путем сушки. Остаточный DEGME может содержаться в готовых фармацевтических композициях без какого-либо токсического действия. В некоторых воплощениях рифаксимин, используемый для получения новой кристаллической формы, может находиться в полиморфной, аморфной или неочищенной форме или в их смесях.

В некоторых воплощениях DEGME можно использовать для получения рифаксимина τ в виде кристаллического стехиометрического сольвата рифаксимина, где DEGME и рифаксиминовый компоненты находятся в мольном отношении 1:1.

Третий аспект изобретения относится к фармацевтическим композициям, содержащим терапевтически эффективное количество рифаксимина τ. В частности, в некоторых воплощениях описана фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество рифаксимина τ или его производных вместе с одним или более чем одним фармацевтически приемлемым эксципиентом для лечения и/или предупреждения воспалений и инфекций, таких как, например, кишечные, вагинальные или легочные инфекции.

Используемый в данном описании в отношении рифаксимина τ термин "производные" указывает на соли, энантиомеры, сокристаллические и дополнительные производные, которые могут быть идентифицированы специалистом в данной области техники.

Термин "фармацевтически приемлемые эксципиенты" указывает на любую из различных сред, обычно выступающих в качестве растворителей, носителей, связующих веществ или разбавителей для рифаксимина, который содержится в композиции в качестве активного ингредиента. Примеры фармацевтически приемлемых эксципиентов в смысле описания настоящего изобретения включают смазывающие вещества, скользящие вещества, разбавители, буферные агенты, замутнители, пластификаторы и красители, агенты, способные обеспечить контролируемое высвобождение, и агенты, способные придать био-

адгезивные свойства.

В некоторых воплощениях композиции, содержащие рифаксимин τ, могут обеспечить более высокую концентрацию рифаксимина в водных растворах по сравнению с другими кристаллическими формами рифаксимина и обеспечить низкое количество рифаксимина in vivo.

В некоторых воплощениях рифаксимин τ обеспечивает увеличенную локальную концентрацию с низкой системной абсорбцией.

В некоторых воплощениях, когда рифаксимин τ находится в твердых композициях (например, в таблетках) с фармацевтическими эксципиентами, тогда растворимый рифаксимин высвобождается в более высоком процентном количестве по сравнению с высвобождением с помощью композиций, содержащих гидратированный кристаллический рифаксимин или аморфный рифаксимин.

В некоторых воплощениях фармацевтические композиции, содержащие рифаксимин τ, могут высвобождать большее количество рифаксимина в виде растворимого рифаксимина, и высвобождение растворимого рифаксимина считается быстрым. В примере 15 продемонстрировано, что таблетки, содержащие рифаксимин τ, высвобождают рифаксимин в количестве, которое почти в пять раз превосходит количество, высвобождаемое таблеткой, содержащей другую форму кристаллического рифаксимина. В некоторых воплощениях таблетки, содержащие рифаксимин τ, высвобождают через 45 мин количество рифаксимина, которое на 40% превосходит количество рифаксимина, высвобождаемое таблеткой, содержащей аморфный рифаксимин.

Повышенная концентрация рифаксимина полезна при местной инфекции или воспалениях.

Форма рифаксимина, характеризующаяся тем, что обеспечивает промежуточный и отличающийся профиль растворения по сравнению с известными формами рифаксимина, полезна для обеспечения сбалансированной и скорректированной локальной и in vivo абсорбцией.

В некоторых воплощениях высвобождение можно модифицировать в соответствии с состояниями, которые лечат этими композициями.

В некоторых воплощениях рифаксимин τ также может ассоциироваться с другими кристаллическими формами рифаксимина, такими как, например, формы α, β, γ, δ, ε, β-1, ζ, η, ι, κ, θ, μ, ο, π, λ, ξ, мезилатная форма, аморфные формы или твердая дисперсия, или их смеси. Применение смесей этих форм с рифаксимином τ в определенных отношениях может привести к другой биодоступности рифаксимина и, таким образом, к разным применениям для разных видов инфекций и/или разных видов кишечных расстройств.

В некоторых воплощениях описанная здесь фармацевтическая композиция может содержать рифаксимин τ в количестве в диапазоне от приблизительно 20 до приблизительно 3300 мг.

В некоторых воплощениях фармацевтические композиции могут находиться в форме порошка, пасты, гранулятов, таблеток, капсул, пессариев, крема, мази, суппозитория, суспензии или раствора. В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция может быть приготовлена для применения в отношении людей. В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция может быть приготовлена для применения в отношении животных.

Описанные здесь фармацевтические композиции могут быть изготовлены на основе рифаксимина τ путем смешивания рифаксимина τ с одним или более чем одним фармацевтическим эксципиентом с получением фармацевтической композиции.

Смешивание можно осуществлять в соответствии с методами и способами, идентифицируемыми специалистом в данной области техники при прочтении описания настоящего изобретения. В частности, смешивание можно осуществлять с получением фармацевтической композиции, содержащей рифаксимин τ и по меньшей мере один эксципиент в намеченной фармацевтической форме.

Термин "фармацевтическая форма" в смысле описания настоящего изобретения относится к фармацевтическому продукту, включающему смесь активных лекарственных компонентов и нелекарственных компонентов (эксципиентов) вместе с другим, не предназначенным для повторного использования материалом, который не может рассматриваться ни в качестве ингредиента, ни в качестве упаковки (таким как, например, оболочка капсулы). В зависимости от способа/пути введения фармацевтические формы находятся в нескольких видах. Эти виды включают жидкие, твердые и полутвердые лекарственные формы.

В некоторых воплощениях описанная здесь фармацевтическая композиция может находиться в твердой или жидкой форме, в суспензии, в геле, в виде крема, в виде пены или в виде спрея. Например, описанные здесь фармацевтические композиции могут находиться в форме пилюль, таблеток, капсул, мягких капсул, гранул, клизм, сиропов, гелей, эмульсий, суппозиториев и в дополнительных формах, идентифицируемых специалистом в данной области техники с учетом подлежащего лечению состояния и пути введения. Например, в некоторых воплощениях рифаксимин τ можно применять для препаратов для ректального или вагинального применения, в форме спринцеваний, таблеток, пессариев или тому подобного.

В некоторых воплощениях описанные здесь фармацевтические композиции могут представлять собой композиции с контролируемым высвобождением, такие как композиция с немедленным высвобож-

дением или медленным высвобождением, или отсроченным высвобождением, или резистентная к действию желудочного сока композиция для высвобождения действующего начала в кишечнике. Количество рифаксимина τ в фармацевтических композициях может предусматривать форму дозы, которая изменяется в зависимости от способа введения и соответствует количеству, необходимому для получения желаемого терапевтического или профилактического эффекта. Например, количество рифаксимина τ может составлять от 0,1 до 99% относительно массы конечной композиции. В соответствии с некоторыми аспектами настоящего изобретения действующее начало находится в количестве по массе в диапазоне от 1 до 80%, предпочтительно от 10 до 70% относительно массы конечной композиции.

В некоторых воплощениях описанные здесь композиции могут находиться в форме таблеток, содержащих рифаксимин τ, где указанная форма имеет массовую процентную долю в диапазоне от 20 до 70% относительно массы таблетки.

В некоторых воплощениях один или более чем один из эксципиентов может включать смазывающие вещества, скользящие вещества, разрыхлители, разбавители, буферные агенты, успокоительные средства, пластификаторы и красители, агенты, способные обеспечить контролируемое высвобождение, и агенты, способные придать биоадгезивные свойства.

В этих композициях рифаксимин τ может быть непосредственно смешан с эксципиентами, известными в фармацевтической области техники, с получением твердой формы, такой как, например, таблетка, которая также может быть покрыта подходящими покрытиями для обеспечения контролируемого высвобождения. Высвобождение также может быть немедленным, отсроченным или резистентным к действию желудочного сока в зависимости от цели введения.

В некоторых воплощениях рифаксимин τ может быть смешан с эксципиентами с образованием гранул, которые можно использовать сами по себе или в смеси с экстрагранулярными эксципиентами с образованием твердых композиций, таких как, например, таблетки. В некоторых воплощениях гранулярные эксципиенты могут быть выбраны из известных в фармацевтической области техники эксципиентов, подходящих для обеспечения контролируемого высвобождения. Гранулы, содержащие рифаксимин τ, могут иметь от 20 до 90% по массе от готовой композиции.

В некоторых воплощениях рифаксимин τ может находиться в гранулах в количестве от 10 до 80% с разрыхлителем(ями) в количестве от 5 до 20%, разбавителем(ями) в количестве от 5 до 70%, скользящим(и) веществом(ами) в количестве от 0,1 до 5% относительно массы гранулы.

В некоторых воплощениях таблетки, содержащие гранулы рифаксимина τ, могут быть последовательно покрыты подходящими оболочками для стабилизации фармацевтической формы или для обеспечения контролируемого высвобождения рифаксимина, например энтеросолюбильными оболочками.

В некоторых воплощениях гранулы, содержащие рифаксимин τ, могут быть покрыты с образованием гранул с контролируемым высвобождением, таких как, например, высвобождающие при pH выше 4,5. Гранулы с контролируемым высвобождением можно применять в твердых формах, таких как, например таблетки или саше для пероральных суспензий. В композициях саше для водных растворов количество этих гранул может составлять 5 и 50% по массе от массы готовой композиции.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть изготовлены в соответствии со способами, известными в фармацевтической области, с носителем или одним или более чем одним эксципиентом или в ассоциации с другими действующими началами. Доза кристалла рифаксимина включена в фармацевтическую композицию по настоящему изобретению и может зависеть от заболевания и от схемы лечения.

В некоторых воплощениях композиции рифаксимина τ могут находиться в форме таблеток, где рифаксимин может находиться, например, в форме порошка или в форме гранул, смешанных вместе с фармацевтически приемлемыми эксципиентами.

В воплощениях, где рифаксимин τ находится в форме гранул, эти гранулы могут содержать гранулярные эксципиенты, такие как, например, разрыхлители, смазывающие вещества, разбавители и скользящие вещества. Гранулы рифаксимина τ могут быть последовательно смешаны с экстрагранулярными эксципиентами, включающими смазывающие вещества, скользящие вещества, разбавители и разрыхлители. В некоторых воплощениях описанных здесь фармацевтических композиций гранулярные эксципиенты включают вещество, выбранное из крахмалгликолята, глицерилстеарата, талька, микрокристаллической целлюлозы, а экстрагранулярные эксципиенты выбраны из глицерилпальмитостеарата, талька, микрокристаллической целлюлозы и диоксида кремния.

В некоторых воплощениях таблетки могут содержать гранулы рифаксимина в количестве от 20 до 90% относительно массы таблеток.

В некоторых воплощениях экстрагранулярные эксципиенты могут включать разбавитель(и) в количестве от 5 до 10%, разрыхлитель(и) в количестве от 1 до 5% и скользящее(ие) вещество(а) в количестве от 0,1 до 1% относительно массы таблеток.

В некоторых воплощениях композиции, такие как таблетки, полученные путем смешивания рифаксимина τ в порошковой или гранулированной форме с подходящими эксципиентами, затем могут быть покрыты подходящими покрытиями для обеспечения контролируемого высвобождения рифаксимина.

В некоторых воплощениях таблетки, содержащие рифаксимин τ, могут быть изготовлены путем непосредственного смешивания рифаксимина τ с эксципиентами, а ядро, полученное путем прессования или уплотнения, подходящим образом покрыто для обеспечения желаемого высвобождения.

В некоторых воплощениях таблетки могут быть покрыты резистентными к действию желудочного сока покрытиями, подходящими для высвобождения рифаксимина при величинах pH выше 4,5. Эти покрытия могут включать имеющиеся в продаже резистентные к действию желудочного сока полимеры.

В некоторых воплощениях композиции, содержащие рифаксимин τ, могут находиться в форме гранул сольватированного рифаксимина вместе с эксципиентами, такими как подсластители, корригенты, разбавители, пластификаторы и/или противовспенивающие агенты для препаратов в виде саше для образования водных суспензий.

В описанных здесь воплощениях разрыхлители могут быть выбраны, например, из производных целлюлозы, таких как натриевая карбоксиметилцеллюлоза, также называемая кармеллоза, перекрестносвязанная карбоксиметилцеллюлоза, также называемая кроскармеллоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилэтилцеллюлоза, фталат гидроксипропилцеллюлозы, поливинилацетата фталат, повидон, коповидон, или натрия крахмалгликолят.

В описанных здесь воплощениях смазывающие вещества могут быть выбраны, например, из стеарата магния или кальция, стеарилфумарата натрия, гидрогенизированных растительных масел, неорганических масел, полиэтиленгликолей, лаурилсулфата натрия, глицеридов, бензоата натрия или их смесей.

В описанных здесь воплощениях разбавители могут быть выбраны, например, из целлюлозы, микрокристаллической целлюлозы, фосфата кальция, крахмала, каолина, безводного или гидратированного сульфата кальция, карбоната кальция, лактозы, сахарозы, маннита, крахмалов, природных смол, солода или желатина.

В описанных здесь воплощениях скользящие вещества могут быть выбраны, например, из талька, микрокристаллической целлюлозы или карбоната магния.

В описанных здесь воплощениях пластификаторы могут быть выбраны, например, из адипатов, азелатов, бензоатов, цитратов, фталатов, себакатов, стеаратов и гликолей, таких как ацетилированные моноглицериды, бутилгликоль, дибутилтартрат, диэтилфталат, диметилфталат, этилфталат, этилгликоль, глицерин, этиленгликоль, пропиленгликоль, триацетинцитрат, дибутилфталат, полиэтиленгликоли, касторовое масло, многоатомные спирты, ацетатных эфиров, глицеринтриацетата, дибензилфталата, дигексилфталата, бутилоктилфталата, каприлатов или капратов. Количество пластификаторов, используемое в композициях, может варьировать, например, от приблизительно 5% до приблизительно 50%.

В некоторых воплощениях описанные здесь композиции могут содержать защитный слой, который может использоваться поверх энтеросолюбильного слоя или поверх других слоев, включая полупроницаемый полимер, который может покрывать энтеросолюбильный слой для уменьшения проникновения воды или для увеличения диапазона времени для высвобождения рифаксимина. Аппараты, такие как аппараты с псевдоожиженным слоем, в которых полимеры растворены в воде или в органических растворителях, могут быть использованы для покрытия этими полимерами.

В описанных здесь воплощениях композиции также могут содержать противовспенивающие агенты, буферные агенты, такие как гидроксид магния, гидроксид алюминия, альгиновая кислота, апирогенная вода, изотонические солевые растворы, этиловый спирт, фосфатные буферные растворы и другие нетоксичные вещества, подходящие для фармацевтического применения.

В описанных здесь воплощениях другие агенты могут быть добавлены в раствор для увеличения его эксплуатационных характеристик, такие как тальк, коллоидный диоксид кремния, поливиниловый спирт, глицеринмоностеарат, трисиликат магния, стеарат магния и их смеси.

В описанных здесь воплощениях количество полимеров, используемое для придания композиции желаемых свойств высвобождения, может быть скорректировано для достижения желаемой цели.

В описанных здесь воплощениях композиции в таблетках или гранулах в саше могут содержать подсластители, такие как сахароза, маннит, сорбит, сахарин, ацесульфам или неогесперидин или их смеси. В воплощениях описанных здесь композиций могут содержаться красители и корригенты.

В воплощения описанных здесь композиций могут быть включены консерванты и антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, цистеин, бисульфит натрия, метасульфит натрия, метабисульфит натрия или сульфит натрия, и хелатообразующие агенты, такие как лимонная кислота, этилендиаминтетрауксусная кислота (EDTA), сорбит, винная кислота или ортофосфорная кислота.

В некоторых воплощениях другие ингредиенты описанных здесь композиций могут включать полисахариды, такие как крахмал, хитозан, хондроитинсульфат, декстран, гуаровая камедь, ксилоглюкан, ксантаны, инулин, пектин, уплотнители, такие как адипаты, азелаты, бензоаты, цитраты, фталаты, стеараты и гликоли, ацетат целлюлозы, целлюлозы ацетата бутират, целлюлозы ацетата пропионат, этил целлюлоза, жирные кислоты и их сложные эфиры, воски и зеины.

В описанных здесь воплощениях возможно могут быть добавлены гидрофильные полимеры, такие как гидроксиэтилцеллюлоза и гидроксипропилцеллюлоза.

В описанных здесь воплощениях возможно могут быть добавлены агенты, придающие композиции мукоадгезивные свойства. В некоторых воплощениях описанные здесь таблетки и гранулы могут быть покрыты пленкообразующими покрытиями, включающими, например, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксиметил- или гидроксипропилметилцеллюлозу, замутнители, такие как диоксид титана, пластификаторы, такие как пропиленгликоль, и возможно красители, корригенты и/или буферы.

В некоторых воплощениях описанные здесь таблетки и гранулы могут быть покрыты подходящими покрытиями для обеспечения контролируемого высвобождения, например быстрого высвобождения или позднего высвобождения, или высвобождения в кишечнике.

В некоторых воплощениях композиции могут содержать резистентные к действию желудочного сока агенты, где гранулы или таблетки рифаксимина τ покрыты подходящими агентами для высвобождения рифаксимина при величинах pH выше 4,5, например при величинах pH, содержащихся между приблизительно 4,9 и 7,7. Примеры агентов включают акриловые полимеры, сополимер метакриловой кислоты с акриловым или метакриловым сложным эфиром (например, сополимер метакриловой кислоты (1:1) и сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата (1:2), поливинилацетата фталат, гидроксипропилцеллюлозы ацетата фталат и целлюлозы ацетата фталат), целлюлозы ацетата фталат, гидроксипропилметилцеллюлозы фталат, поливинилацетата фталат. Эти продукты имеются в продаже под товарными знаками EUDRAGIT®, EUDRAGIT® RL, EUDRAGIT® 40, AQUATERIC® AQUACOAT®.

В некоторых воплощениях описанной здесь фармацевтической композиции энтеросолюбильные или резистентные к действию желудочного сока полимеры, который растворимы при высоких значениях pH, могут быть использованы для специфического высвобождения в ободочной кишке. В некоторых из этих воплощений энтеросолюбильные или резистентные к действию желудочного сока полимеры могут быть использованы для резистентных к действию желудочного сока композиций, таких как описанные, хотя и не ограничиваясь описанными. Используемые резистентные к действию желудочного сока полимеры также могут быть модифицированы путем добавления других покрывающих продуктов, которые не чувствительны к pH, таких как продукты, содержащие акриловые эфиры, сложные эфиры метакриловой кислоты с небольшой долей триметиламмоний-этилметакрилата хлорида, полисахариды, такие как амилоза, хитозан, хондроитинсульфат, декстран, гуаровая камедь, инулин и пектин.

В некоторых воплощениях резистентные к действию желудочного сока полимеры в описанных здесь фармацевтических композициях могут находиться в концентрациях в диапазоне от приблизительно 5% до приблизительно 75% по массе от массы конечной композиции. В соответствии с конкретным аспектом описания настоящего изобретения концентрация может находиться в диапазоне от приблизительно 20% до приблизительно 60%.

В некоторых воплощениях резистентные к действию желудочного сока микрогранулы могут обладать биоадгезивными свойствами, что означает, что они могут адгезироваться на слизистой оболочке. Примеры полимеров и олигомеров или их смеси, которые могут быть включены в описанные здесь микрогранулы, представляют собой пектины, зеины, казеин, желатин, альбумин, коллаген, хитозан, олигосахариды и полисахариды, такие как целлюлоза, декстран, полисахариды семян тамаринда, ксантановая камедь, аравийская камедь, гиалуроновая кислота, альгиновая кислота и/или альгинат натрия.

В воплощениях, в которых биологически адгезивный полимер представляет собой синтетический полимер, полимер может быть выбран из полиамидов, поликарбонатов, полиалкиленов, полиалкиленгликолей, полиалкиленоксидов, полиалкилентерфталатов, поливиниловых спиртов, поливиниловых простых эфиров, поливиниловых сложных эфиров, поливинилпирролидона, полисилоксанов, полиуретанов, полистиролов, полимеров акриловой кислоты и метакриловых сложных эфиров, сополимера метакриловой кислоты-этилакрилата, полилактидов, поликислот барбитуратов, полиангидридов, полиортоэфиров и их смесей.

Другие полимеры, которые могут содержаться в описанных здесь композициях, включают, например, метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксибутилметилцеллюлозу, ацетат целлюлозы, пропионат целлюлозы, целлюлозы ацетата бутират, целлюлозы ацетата фталат, карбоксиметилцеллюлозу, триацетат целлюлозы, натриевую соль сульфата целлюлозы, полиметилметакрилат, полиизопропилметакрилат, полиизобутилакрилат, полиоктадецилакрилат, полипропилен, полиэтиленгликоль, полиэтиленоксид, полиэтилентерфталат, поливинилацетат, поливинилхлорид, полистирол, поливинилпирролидон, поливинилфнол и/или их смеси.

Еще одна группа полимеров, полезных в описанных здесь композициях для биоадгезивности, включает полимеры, имеющие разветвление по меньшей мере с одной связанной гидрофобной группой, в которых гидрофобные группы как правило представляют собой неполярные группы. Примеры этих гидрофобных групп включают алкилы, алкенилы и алкинильные группы.

Гидрофобные группы могут быть выбраны для увеличения биоадгезивности свойства полимеров. Другие полимеры отличаются гидрофобными разветвлениями, по меньшей мере, с гидрофильной группой, такой как карбоновые кислоты, сульфоновые кислоты и фосфоновые кислоты, нейтральные и положительно заряженные амины, амиды и имины, где гидрофильные группы представляют собой группы, увеличивающие биоадгезивность полимера.

В некоторых воплощениях композиции в таблетках могут быть изготовлены способами, известными в области техники, например с гранулами рифаксимина. Таблетки могут содержать рифаксиминовое ядро или рифаксиминовый слой в многослойных таблетках, в которых другие слои могут содержать другие полезные действующие начала для комбинированного введения, или подходящие агенты для контроля высвобождения рифаксимина.

В некоторых воплощениях композиции, содержащие сольватированную форму рифаксимина, могут быть полезны для пероральных введений и могут находиться в форме таблеток, пилюль, гранул для суспензии в водных или водно-спиртовых растворах, или эликсирах, где каждый из них содержит эффективное количество новой формы рифаксимина.

В некоторых воплощениях композиции, содержащие форму рифаксимина по настоящему изобретению, также могут находиться в форме крема для местного применения, ректального применения, или суппозиториев, приготовленных при помощи любого способа, известного в области техники. В этих воплощениях количество рифаксимина τ может быть объединено с носителем для получения терапевтического эффекта.

В некоторых воплощениях препараты находятся в форме крема, который может содержать эксципиенты, известные в области техники, такие как, например, медицинский вазелин, белый воск, ланолин и его производные, стеариловый спирт, пропиленгликоль, лаурилсульфат натрия, сложные эфиры жирных кислот, стеарат, целлюлоза, коллоидный алюминий, силикат магния и альгинат натрия.

Еще один аспект изобретения включает фармацевтические композиции, содержащие рифаксимин τ для медицинского применения. Фармацевтические композиции рифаксимина τ полезны в лечении или предупреждении кишечных инфекций, вызванных, например, Eschehchia coli, Clostridium difficile, и диареи путешественников, инфекционной диареи и других кишечных расстройств, например болезни Крона, синдрома раздраженной толстой кишки (IBS), энтерита, энтероколита, дивертикулита, синдрома чрезмерного роста бактерий в тонкой кишке (SIBO), колита, недостаточности поджелудочной железы, хронического панкреатита и/или печеночной энцефалопатии, функционального желудочно-кишечного расстройства, функциональной диспепсии с диареей и других инфекций, например вагинальных инфекций. Фармацевтические композиции рифаксимина τ полезны в качестве антибактериального или профилактического лечения до и после хирургического вмешательства в ободочную кишку или при дизентерии, недостаточностях и/или язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Фармацевтические композиции, содержащие рифаксимин τ, могут обеспечить увеличенные локальные концентрации рифаксимина и являются эффективными при меньших количествах рифаксимина или обеспечивают эффективность при тяжелой инфекции или воспалении.

В некоторых воплощениях описанные здесь фармацевтические композиции можно вводить для обеспечения рифаксимина τ в диапазоне доз от 20 до 3300 мг в сутки.

В некоторых воплощениях доза вводимого действующего начала рифаксимина τ может находиться в диапазоне от приблизительно 20 до 2400 мг/сутки, предпочтительно от 50 до 1200 мг/сутки. В некоторых из этих воплощений композиции можно вводить, например, один раз, дважды или трижды в сутки.

В некоторых воплощениях рифаксимин τ можно вводить один раз в сутки, дважды в сутки, трижды в сутки, четыре раза в сутки или даже чаще, если это необходимо, в дозах, находящихся в диапазоне от 20 до 3300 мг/сутки. Примеры доз включают от 100, 200, 400, 550, 600, 800 мг/сутки вплоть до 1100 мг/сутки. В некоторых воплощениях 100, 200, 400, 550, 600, 800 мг/сутки или больше чем 800 мг/сутки рифаксимина τ можно вводить один раз в сутки, дважды в сутки, трижды в сутки, четыре раза в сутки или даже чаще, если это необходимо.

Фармацевтические композиции, содержащие рифаксимин τ, могут обеспечить увеличенные локальные концентрации рифаксимина, также обеспечивая эффективность при меньшем количестве рифаксимина или эффективность при тяжелой инфекции или воспалении.

Рифаксимин τ и родственные композиции можно применять для лечения и/или предупреждения состояния у индивидуума.

Используемый в данном описании термин "лечение" указывает на любую активность, которая представляет собой часть медицинской помощи или связано с состоянием медицинским или хирургическим образом. Термины "процесс лечения" и "лечение" относятся к уменьшению тяжести и/или частоты симптомов, устранению симптомов и/или первопричины, предупреждению возникновения симптомов и/или их первопричины, и улучшению или излечению повреждения. Таким образом, например, "процесс лечения" пациента включает предупреждение симптома или неблагоприятного физиологического события у восприимчивого индивидуума, а также модулирование и/или уменьшение интенсивности состояния у индивидуума с клиническими симптомами путем ингибирования или регресса расстройства или заболевания.

Термин "предупреждение", используемый в данном описании в отношении состояния, указывает на любую активность, которая уменьшает бремя смертности или заболеваемости от состояния у индивидуума. Это происходит на первичном, вторичном и третичном уровнях предупреждения, где:

а) первичное предупреждение позволяет избежать развития заболевания;

б) действия по вторичному предупреждению нацелены на раннее лечение заболевания, увеличивая, таким образом, возможности для вмешательства для предупреждения прогрессирования заболевания и возникновения симптомов; и

в) третичное предупреждение уменьшает отрицательное воздействие уже установленного заболевания путем восстановления функции и уменьшения связанных с заболеванием осложнений.

Термин "состояние" указывает на физическое состояние организма индивидуума (всего или одной или более чем одной из его частей, например систем организма), которое не соответствует стандартному физическому статусу, ассоциирующемуся с состоянием полного хорошего физического, психического и социального самочувствия индивидуума. Описанные здесь состояния включают расстройства и заболевания, где термин "расстройство" указывает на состояние живого индивидуума, которое ассоциируется с функциональной аномалией организма или любой из его частей, а термин "заболевание" указывает на состояние живого индивидуума, которое нарушает нормальное функционирование организма или любой из его частей и, как правило, проявляется путем распознавания показателей и симптомов у индивидуума.

Термин "индивидуум", или "субъект", или "пациент", используемый в данном описании в контексте лечения включает единичное животное, в частности высших животных, в частности позвоночных, таких как млекопитающие, в частности люди. В общем "индивидуум" в соответствии с описанием настоящего изобретения указывает на животное, которое имеет желудочно-кишечную (также обозначенную в данном описании как GI) систему и которое подвержено язвам желудка и кишечника и также имеет систему дыхания и репродуктивную систему.

В частности, в описанных здесь воплощениях рифаксимин τ и родственные композиции полезны для лечения различных состояний при воспалениях и инфекциях, таких как, например, системные, кишечные, вагинальные, кожные и легочные. В частности, более высокая растворимость рифаксимина τ по сравнению с другими формами рифаксимина, известными в области техники, может быть полезна для лечения различных состояний при воспалениях и инфекциях, таких как, например, кишечные, вагинальные и легочные, при которых эффективна более высокая локальная концентрация. Рифаксимин τ характеризуется большим местным эффектом при низкой абсорбции in vivo, и это особенно важно для низкой токсичности и взаимодействия с другими активными ингредиентами.

Что касается других фармацевтических препаратов, то понятно, что в отношении общего суточного применения одной или более чем одной фармацевтической композиции по настоящему изобретению решение будет принимать лечащий врач пациента по результатам тщательной медицинской оценки. Конкретный уровень терапевтически эффективной или профилактически эффективной дозы для любого конкретного пациента будет зависеть от множества факторов, включающих расстройство, которое лечат, и тяжесть расстройства; активность конкретного используемого соединения; конкретную используемую композицию; возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и диету пациента; время введения, путь введения и скорость выведения конкретного используемого соединения; длительность лечения; лекарства, используемые в комбинации или совместно с конкретным используемым соединением; и другие факторы, известные специалистам в медицинской области техники.

Еще одно воплощение настоящего изобретения относится к применению монокристалла рифаксимина τ в качестве внутреннего стандарта в рентгеноструктурном анализе.

Используемый в данном описании термин "смесь" указывает на два или более чем два вещества, которые были объединены таким образом, что каждое вещество сохраняет свою собственную химическую идентичность, в частности смесь может представлять собой систему веществ, образованную двумя или более чем двумя отличающимися веществами, которые смешаны, но не объединены химически, и которая может принимать форму растворов, суспензий и коллоидных систем. Смеси могут быть или гомогенными, или гетерогенными. Гомогенная смесь представляет собой тип смеси, в которой композиция является однородной, и каждая часть раствора обладает теми же самыми свойствами. Гетерогенная смесь представляет собой тип смеси, в которой компоненты можно видеть, поскольку присутствуют две или более чем две фазы.

В некоторых воплощениях монокристалл рифаксимина τ может быть использован для обнаружения рифаксимина τ в смеси рифаксимина, возможно дополнительно содержащей другие кристаллические формы и аморфные формы рифаксимина.

В некоторых воплощениях описанный здесь способ может включать получение картины дифракции рентгеновских лучей на порошке для смеси и сравнение картины дифракции рентгеновских лучей на порошке для комплексной смеси с картиной дифракции рентгеновских лучей на порошке для монокристалла рифаксимина τ.

В некоторых воплощениях картину дифракции рентгеновских лучей на порошке можно получать путем помещения смеси в рентгеновский дифрактометр и обеспечения интенсивного пучка рентгенов-

ских лучей в отношении смеси обычно при одной длине волны (монохроматические рентгеновские лучи) с получением регулярной картины отражений и, таким образом, с получением картины дифракции рентгеновских лучей для смеси.

В некоторых воплощениях картину дифракции рентгеновских лучей для смеси можно сравнить с картиной дифракции рентгеновских лучей для рифаксимина τ для идентификации общих пиков, отличающих рифаксимин τ от других соединений, включающих другие формы рифаксимина. В частности, в некоторых воплощениях идентификацию рифаксимина τ в смеси осуществляют путем обнаружения пиков для картины дифракции рентгеновских лучей для монокристалла рифаксимина τ на картине дифракции рентгеновских лучей на порошке для смеси.

В некоторых воплощениях настоящее изобретение относится к применению монокристалла рифаксимина τ в качестве стандарта для определения присутствия этой формы в смесях других кристаллических форм и аморфных форм рифаксимина. В некоторых воплощениях стандарт можно получить при помощи картины дифракции рентгеновских лучей для монокристалла рифаксимина τ. В некоторых воплощениях картину дифракции рентгеновских лучей для монокристалла рифаксимина τ можно рассчитать на основе структурных деталей. В некоторых воплощениях картину дифракции рентгеновских лучей для монокристалла рифаксимина τ можно получить экспериментально.

В некоторых воплощениях присутствие рифаксимина можно идентифицировать путем сравнения картины дифракции рентгеновских лучей на порошке для смеси со стандартом для обнаружения рифаксимина τ в смеси.

В некоторых воплощениях, принимая во внимание структурные детали, кристаллографическую систему, пространственную группу, параметры ячейки и дробные координаты атомов в структуре, можно рассчитать картину дифракции рентгеновских лучей на порошке и сравнить ее с любой экспериментальной картиной. Совпадение релевантных пиков на двух картинах дает возможность для идентификации рифаксимина τ в смеси или в присутствии аморфного твердого вещества. Рассчитанную картину можно использовать для обнаружения присутствия рифаксимина τ в твердой смеси путем сравнения с экспериментальной картиной, а также для нормализации значений для пиков.

Дополнительные преимущества и характеристики настоящего изобретения далее станут более понятными из следующего ниже подробного описания путем иллюстрации со ссылкой на примеры, которые приведены исключительно для иллюстративных целей и никоим образом не ограничивают объем настоящего изобретения.

Примеры

Описанные здесь композиции, способы и системы дополнительно проиллюстрированы в следующих ниже примерах, которые приведены для иллюстрации и не предназначены быть ограничивающими.

В частности, следующие ниже примеры иллюстрируют типичные композиции и связанные с ними способы и системы в соответствии с описанием настоящего изобретения. Специалисту в данной области техники будет понятна их применимость и необходимые модификации для адаптации подробно описанных в настоящем разделе признаков в отношении дополнительных композиций, способов и систем в соответствии с воплощениями настоящего изобретения.

Пример 1. Способ получения рифаксимина τ (I).

Количество, соответствующее 2300 мг моноэтилового эфира диэтиленгликоля (также называемого 2-(2-этоксиэтокси)этанол, здесь DEGME), добавляли к 20 мг полиморфа α рифаксимина, и суспензию перемешивали при комнатной температуре до полного растворения. Раствор оставляли упариваться при комнатной температуре и через четверо суток образовывались окрашенные кристаллы, которые выделяли и анализировали.

Пример 2. Определение кристаллической структуры рифаксимина τ.

Определение структуры рифаксимина τ, полученного в соответствии с примером 1, осуществляли при помощи Oxford Diffraction Xcalibur с ПЗС-(прибор с зарядовой связью) матрицей с использованием излучения MoKα (λ=0,71073 Å) и графитового монохроматора; данные собирали при комнатной температуре. Структуру выясняли прямыми способами с помощью программы 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); // Milione: a suite of computer programs for crystal structure solution of proteins J. Appl. Cryst. (2007), 40, 609-613)) и уточняли с помощью программы SHELX97 (Sheldrick G.M. SHELX97, Program for Crystal Structure Determination; University of Göttingen: Göttingen, Germany, 1997, реализуемой посредством пакета программ WingX (L.J. Farrugia, J. Appl. Cryst. (2012),45, 849-854. В табл. 1 приведена подробная информация о структуре и измерениях кристалла в соответствии с описанием настоящего изобретения.

Таблица 1

Химическая формула	$C_{43}H_{51}N_3O_{14} \cdot C_6H_{14}O_3$
Молекул H_2O на молекулу рифаксимина	0
Температура/K	295
Морфология	Призма
Кристаллическая система	Тетрагональная
Пространственная группа	$P4_12_12$
a/Å	16,5063 (5)
b/Å	16,5063 (5)
c/Å	38,801 (2)
β/град.	92,180 (1)
V/Å^3	10026,72 (1)
Z	8

На фиг. 1 представлена рентгеновская дифрактограмма рифаксимина τ, полученная на основе данных для монокристалла.

Пример 3. Способ получения рифаксимина τ (II).

К твердому рифаксимину добавляли DEGME в количествах, соответствующих мольному отношению 64:1 относительно рифаксимина. Суспензию поддерживали при перемешивании при 60°C до получения прозрачного раствора. Раствор оставляли охлаждаться до комнатной температуры и выдерживали в течение одной ночи при перемешивании. Твердый осадок фильтровали и сушили от избытка растворителей с помощью абсорбирующей бумаги. Кристаллический порошок просеивали с помощью сита 100 мкм, получая, таким образом, кристаллический продукт, для которого после анализа посредством HPLC (высокоэффективная жидкостная хроматография) был продемонстрирован титр рифаксимина 69,9%; после анализа посредством GC (газовая хроматография) был получен титр DEGME 28,53%; после анализа способом Карла-Фишера было измерено содержание воды 1,58%.

Картина дифракции рентгеновских лучей на порошке (XRPD) продукта характеризуется теми же самыми значениями 2θ для пиков дифракции, представленных на фиг. 2, и соответствует картине дифракции рентгеновских лучей на фиг. 1, рассчитанной на основе данных для монокристалла в соответствии с примером 1.

При получении выход составил 47,3%.

Пример 4. Способ получения рифаксимина τ (III).

После обработки как в примере 3 продукт далее сушили под вакуумом, при вакууме приблизительно 8×10^{-3} атм, помещая продукт на тарелку на приблизительно 30 мин при 30°C и соединяя систему с холодильником при температуре -82°C.

Кристаллический порошок просеивали с помощью сита 100 мкм, получая, таким образом, кристаллический продукт, для которого после анализа посредством HPLC был продемонстрирован титр рифаксимина 87,4%; после анализа посредством GC был получен титр DEGME 12,1%; после анализа способом Карла-Фишера было измерено содержание воды 0,48%. Картина дифракции рентгеновских лучей на порошке (XRPD) продукта соответствует картине дифракции рентгеновских лучей на фиг. 1, рассчитанной на основе данных для монокристалла в соответствии с примером 1.

Пример 5. Способ получения рифаксимина τ (IV).

К твердому рифаксимину добавляли DEGME в количествах, соответствующих мольному отношению 10:1 относительно рифаксимина. Суспензию перемешивали при 60°C в течение приблизительно 2 ч до получения прозрачного раствора. Раствор оставляли охлаждаться до комнатной температуры, получая, таким образом, осадок, который выделяли и сушили в течение одной ночи под вакуумом при 65°C, получая, таким образом, кристаллический продукт, для которого после анализа посредством HPLC, был продемонстрирован титр рифаксимина 85,4%; после анализа посредством GC был продемонстрирован титр DEGME 14,9%; после анализа способом Карла-Фишера было измерено содержание воды 0,3%. Картина дифракции рентгеновских лучей на порошке (XRPD) соответствует картине дифракции рентгеновских лучей на фиг. 1, рассчитанной на основе данных для монокристалла в соответствии с примером 1.

При получении выход составил 93,7%.

Пример 6. Способ получения рифаксимина τ (V).

К твердому рифаксимину добавляли DEGEE в количествах, соответствующих мольному отношению 10:1 относительно рифаксимина. Суспензию поддерживали при перемешивании при 60°C в течение приблизительно 2 ч до получения прозрачного раствора. Раствор оставляли охлаждаться до комнатной температуры, получая, таким образом, осадок. К раствору добавляли гептан в количестве, соответствующем объемному эквиваленту DEGEE.

Затем продукт выделяли и сушили в течение одной ночи под вакуумом при 65°C, получая, таким образом, кристаллический продукт, для которого после анализа посредством HPLC был продемонстрирован титр рифаксимина 83,2%; после анализа посредством GC был продемонстрирован титр DEGEE 15,9%; после анализа способом Карла-Фишера было измерено содержание воды 0,8%. Картина дифракции рентгеновских лучей на порошке (XRPD) продукта соответствует картине дифракции рентгеновских лучей на фиг. 1, рассчитанной на основе данных для монокристалла в соответствии с примером 1.

При получении выход составил 74,7%.

Пример 7. Стабильность рифаксимина τ при разных условиях влажности окружающей среды.

а) Рифаксимин τ, полученный в соответствии с примером 1, подвергали воздействию влажности при комнатной температуре и уровне влажности 11%, полученном при помощи насыщенного раствора LiCI, в течение периода времени 10 суток.

б) Еще один кристалл рифаксимина τ подвергали воздействию влажности при уровне влажности 84%, полученном при помощи перенасыщенного водного раствора KCl, в течение 10 суток.

Картины дифракции рентгеновских лучей на порошке (XRPD) кристаллов рифаксимина τ, на которые воздействовали различными уровнями влажности, соответствуют картине дифракции рентгеновских лучей на фиг. 1, рассчитанной на основе данных для монокристалла в соответствии с примером 1.

Пример 8. Определение собственной растворимости.

Определение собственной растворимости порошка, который получали в соответствии с описанным в примере 5, осуществляли в соответствии с European Pharmacopeia (Европейской Фармакопеей) Ed. 7.0, 2010, 2.9.3, стр. 256 (описание которой включено здесь путем ссылки) путем сравнения нового кристалла рифаксимина τ и аморфного рифаксимина и полиморфа β рифаксимина.

В табл. 2 приведены полученные значения собственной растворимости.

Таблица 2

	Аморфный рифаксимин	Рифаксимин τ	Полиморф β рифаксимина
Растворение мг/мин/см^2	0,131	0,121	0,016

В тех же самых экспериментальных условиях добавление 0,1 мл и 1,25 мл, соответственно, DEGME к раствору, контактирующему с таблеткой аморфного рифаксимина, не меняет измеренное значение растворенного рифаксимина.

Пример 9. Определение скорости растворения рифаксимина τ при нейтральном значении pH.

Количество рифаксимина τ 500 мг, полиморфа а рифаксимина 500 мг и аморфного рифаксимина 500 мг суспендировали, соответственно, в 750 мл фосфатного буфера при pH 6,8 и температуре 30±0,5°C. Растворы перемешивали в течение 120 мин при скорости перемешивания 250 об/мин. Образцы равного объема отбирали через фиксированные интервалы времени, фильтровали и анализировали с помощью спектрофотометра при длине волны 430 нм. Концентрацию рифаксимина в образцах рассчитывали по сравнению с раствором, имеющим известную концентрацию.

Полученные значения приведены в табл. 3.

Таблица 3

	Концентрация (мкг/мл)		
Время (мин)	Рифаксимин τ	Аморфный рифаксимин	Рифаксимин 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

Пример 10. Приготовление фармацевтических композиций в форме таблеток, содержащих рифаксимин τ (композиция А).

Количество кристаллического порошка рифаксимина τ 2340 мг, полученного в примере 5, смешивали с крахмалгликолятом, дистеаратом глицерина, тальком и микрокристаллической целлюлозой. Смесь перемешивали в течение 30 мин в V-смесителе и затем прессовали с получением гранул. Просеянные гранулы затем смешивали с экстрагранулярными агентами: глицерилпальмитостеаратаом, тальком, микрокристаллической целлюлозой, диоксидом кремния, и гомогенную смесь прессовали с получением твердой формы. Затем таблетки покрывали пленочной оболочкой, содержащей гидроксипропилметилцеллюлозу, диоксид титана, эдетат натрия и оксид железа.

Единичный состав таблеток приведен в табл. 4.

Таблица 4

Компонент	Количество (мг)	Процентная доля (масс./масс.) компонента (%)
Рифаксимин τ	234,00	60
Натрия крахмалгликолят	15,00	3,8
Глицерилстеарат	18,00	4,6
Коллоидный диоксид кремния	1,00	0,1
Тальк	1,00	0,1
Микрокристаллическая целлюлоза	115,00	29,3
Гидроксипропилметилцеллюлоза	5,48	1,4
Диоксид титана	1,50	3,8
EDTA	0,02	0,005
Пропиленгликоль	0,50	0,12
Оксид железа Е-172	0,5	0,12

Пример 11. Приготовление фармацевтических композиций в форме таблеток, содержащих рифаксимин τ (композиция B).

Количество порошка кристаллического рифаксимина τ 2340 мг, полученного в примере 5, смешивали в смесителе с микрокристаллической целлюлозой, пептизированным крахмалом, тальком и стеаратом магния в течение 20 мин при 16 об/мин. Затем смесь прессовали с помощью пуансона с получением таблеток. Затем таблетки покрывали оболочкой. Единичный состав таблетки приведен в табл. 5.

Таблица 5

Компонент	Количество (мг)	Процентная доля (масс./масс.) компонента (%)
Рифаксимин τ	234,00	28
Микрокристаллическая целлюлоза	283,25	33,6
Пептизированный крахмал	280,00	33,2
Коллоидный диоксид кремния	0,8	0,95
Тальк	1,00	0,12
Стеарат магния	0,80	0,95
Пленочная оболочка (диоксид титана, тальк, поливиниловый спирт, пропиленгликоль, азорубин, индиготин)	43,00	5,1

Пример 12. Приготовление фармацевтических композиций в форме таблеток, содержащих рифаксимин τ (композиция C).

Количество рифаксимина τ2340 мг, полученного в соответствии с примером 5, смешивали в V-смесителе с микрокристаллической целлюлозой, глицерилпальмитоилстеаратом, тальком и натрия крахмалгликолятом. Гомогенную смесь подвергали сухому гранулированию с использованием сит 3,15 и 1,45 мм и гранулы смешивали с экстрагранулярными эксципиентами, образуемыми микрокристаллической целлюлозой, глицерилпальмитостеаратом, тальком и безводным коллоидным диоксидом кремния. Смесь перемешивали в течение 20 мин при 16 об/мин и затем прессовали. Полученные таблетки покрывали пленочной оболочкой. Пленочную оболочку, суспендированную в водном растворе, распыляли на таблетки при температуре 45°C. Единичный состав полученных таблеток приведен в табл. 6.

Таблица 6

Компонент	Количество (мг)	Процентная доля (масс./масс.) компонента (%)
ГРАНУЛЯРНАЯ ЧАСТЬ		
Рифаксимин τ	234,00	40,6
Глицерилпальмитостеарат	70,00	12,5
Тальк	3,75	0,6
Микрокристаллическая целлюлоза	100,00	17,3
Натрия крахмалгликолят	87,7	15,2
ЭКСТРАГРАНУЛЯРНАЯ ЧАСТЬ		
Микрокристаллическая целлюлоза	43,5	7,6
Глицерилпальмитостеарат	9,00	1,6
Тальк	0,6	0,1
Безводный коллоидный диоксид кремния	1,6	0,2
Пленочная оболочка (гидроксипропилметилцеллюлоза,	25	4,3
диоксид титана, тальк, оксид железа, эдетат натрия)		

Пример 13. Приготовление фармацевтических композиций в форме таблеток, содержащих рифаксимин τ, с контролируемым высвобождением.

Количество рифаксимина τ 2340 мг, полученного в соответствии с примером 5, смешивали в V-смесителе с микрокристаллической целлюлозой, глицерилпальмитостеаратом, тальком и натрия крахмалгликолятом. Затем смесь гранулировали с помощью способа сухого гранулирования с использованием сит 3,15 и 1,45 мм. Затем гранулы смешивали с экстрагранулярными эксципиентами: микрокристаллической целлюлозой, глицерилпальмитостеаратом, тальком и безводным коллоидным диоксидом кремния. Смесь прессовали и полученные ядра затем покрывали оболочкой, образуемой сополимером метакриловой кислоты и этилакрилата (Eudargit L30 D-55), триэтилцитратом, полисорбатом 80, глицерилмоностеаратом, суспендированным в водном растворе. Раствор для покрытия оболочкой затем распыляли на рифаксиминовые ядра, предварительно нагретые при 45°С. Единичный состав таблетки рифаксимина τ приведен в табл. 7.

Таблица 7

Компонент	Количество (мг)	Процентная доля (масс./масс.) компонента (%)
ГРАНУЛЯРНАЯ ЧАСТЬ		
Рифаксимин τ	234,00	38,4
Глицерилпальмитостеарат	70,00	11,5
Тальк	3,75	5,7
Микрокристаллическая целлюлоза	100,00	16,4
Натрия крахмалгликолят	87,7	14,4
ЭКСТРАГРАНУЛЯРНАЯ ЧАСТЬ		
Микрокристаллическая целлюлоза	43,5	7,3
Глицерилпальмитостеарат	9,00	1,5
Тальк	0,6	0,9
Безводный коллоидный диоксид кремния	1,6	0,3
Пленочная оболочка: сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата (Eudargit L30D-55), триэтилцитрат, полисорбат 80, глицерилмоностеарат, вода)	60,1	9,9

Пример 14. Приготовление фармацевтических композиций в форме саше, содержащих рифаксимин τ в гранулах с контролируемым высвобождением.

В аппарат с псевдоожиженным слоем загружали 468 г рифаксимина τ, полученного в соответствии с примером 5, с 2,5 г коллоидного диоксида кремния. В то же самое время в смесителе при перемешивании готовили суспензию 267,3 г сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата (Kollicoat® MAE100P), 40,1 г пропиленгликоля, 71 г талька и 18 г диоксида титана в 1385 г деионизированной воды. Суспензию загружали в аппарат с псевдоожиженным слоем и распыляли на гранулы рифаксимина путем использования входящего потока воздуха 15 $м^3$/ч при температуре 65°C. Затем полученные резистентные к действию желудочного сока гранулы сушили при температуре 75°C в течение 1 ч.

Затем к резистентным к действию желудочного сока гранулам рифаксимина τ добавляли коллоидный диоксид кремния, аспартам, сорбит и вишневый корригент. Единичный состав саше, соответствующий 400 мг рифаксимина, приведен в табл. 8.

Таблица 8

Компонент	Саше (мг)	Процентная доля (масс./масс.) компонента (%)
Рифаксимин τ	468	11
Безводный коллоидный диоксид кремния	12,5	0,3
Сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата (Kollicoat® MAE100P)	276,3	6,9
Аспартам	20	0,5
Пропиленгликоль	40,1	1,0
Диоксид титана	18	0,45
Тальк	71,3	1,78
Аспартам	20,0	0,5
Вишневый корригент	250,0	6,2
Сорбит	2823,8	70,6
Итого (мг)	4000	

Пример 15. Определение растворимости таблеток, содержащих рифаксимин τ.

Определение растворимости таблеток рифаксимина осуществляли в соответствии с European Pharmacopeia ED. 8.0; 2.9.3, стр. 288, 2014. Таблетку Normix®, содержащую 200 мг полиморфа α рифаксимина, сравнивали с таблеткой, содержащей рифаксимин τ, приготовленной в соответствии с примером 10, и с таблеткой, содержащей аморфный рифаксимин. Таблетки аморфного рифаксимина готовили в тех же самых условиях, как описанные в примере 3, за исключением только лишь того, что вместо рифаксимина τ использовали аморфный рифаксимин.

Таблетки, содержащие рифаксимин α, рифаксимин τ и аморфный рифаксимин, помещали в 1 л фосфатного буфера при pH 7,4 при перемешивании при 100 об/мин и 37°C соответственно и через заданные интервалы времени отбирали образцы раствора. Концентрации рифаксимина определяли с помощью спектрофотометрического анализа при 239 нм и сравнивали со стандартным раствором рифаксимина. Эксперимент повторяли с другими сериями таблеток.

В табл. 9 приведены средние концентрации рифаксимина, полученные в этих двух экспериментах.

Таблица 9

Время (мин)	Композиция в соответствии с примером 9 (Таблетки рифаксимина τ) % рифаксимина (масс./масс.)	Normix® (Таблетки полиморфа α рифаксимина) % рифаксимина (масс./масс.)	Таблетки аморфного рифаксимина % рифаксимина (масс./масс.)
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

Пример 16. PK (фармакокинетическое) исследование на собаках с использованием рифаксимина, полученного с помощью распылительной сушки.

Исследование биологической доступности рифаксимина τ по сравнению с аморфным рифаксимином и полиморфом альфа рифаксимина осуществляли на 4 самцах собак породы бигль путем кормления их одним из полиморфов или аморфной формой в дозе 100 мг/кг. Каждое животное однократно получало пероральную капсулу рифаксимина τ, аморфного рифаксимина и рифаксимина α с периодом вымывания семь суток между введением каждой формы одному и тому же животному. Дозы вводили с помощью желатиновой капсулы размера 13 с последующими 10 мл питьевой воды.

Кровь отбирали 6 раз в течение до 24 ч после введения дозы и собирали в пробирки, содержащие в качестве антикоагулянта гепарин лития.

Плазму исследовали в отношении рифаксимина при помощи валидированного способа LC-MS/MS (жидкостная хроматография - масс-спектрометрия/масс-спектрометрия) и рассчитывали максимальную концентрацию, обнаруженную в плазме (C_{max}), время для достижения C_{max} (tmax) и площадь под кривой зависимости концентрации от времени (AUC).

Рифаксимин обнаружили в плазме крови всех собак, которые получали дозу 100 мг/кг во временном интервале после введения дозы от 1 до 5 ч, и через 1 ч у всех животных выявили рифаксиминовые значения. В табл. 10 приведены фармакокинетические параметры.

Таблица 10

Форма рифаксимина	C_{max} (нг/мл)	tmax (ч)	AUC $_{0\text{-}8\ ч}$ (нг·ч/мл)	AUC $_{0\text{-последний момент времени}}$ (нг·ч/мл)
τ	15,70±18,63	5	19,93±10,25	150,54±172,55
Аморфный	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

C_{max}: максимальная концентрация, обнаруженная в плазме;
tmax: время после введения до получения C_{max} (выражено в виде срединных величин);
$AUC_{0\text{-}8ч}$: площадь под кривой зависимости концентрации от времени с момента времени 0 ч (первая экспериментальная точка) до 8 ч);
AUC $_{0\text{-последний момент времени}}$: площадь под кривой зависимости концентрации от времени с момента времени 0 ч (первая экспериментальная точка) до последней количественно определяемой концентрации.

Изложенные выше примеры приведены для обеспечения специалистов в данной области техники полным раскрытием и описанием того, как приготовить и использовать воплощения рифаксимина τ, композиций, систем и способов в соответствии с описанием изобретения, и не предполагается, что они ограничивают объем того, что авторы изобретения рассматривают как описание изобретения. Все упомянутые в описании изобретения патенты и публикации указывают на уровень компетентности специалистов в области техники, к которой относится описание изобретения.

Полное описание каждого цитированного документа (включая патенты, заявки на патенты, журнальные статьи, рефераты, лабораторные руководства, учебники или другие описания) в разделах: "Предшествующий уровень техники", "Краткое изложение сущности изобретения", "Подробное описание изобретения" и "Примеры", включено здесь путем ссылки. Все ссылки, цитированные в данном опи-

сании изобретения, включены путем ссылки в той же самой степени, как если бы каждая ссылка была включена путем ссылки во всей полноте индивидуально. Тем не менее, если между цитированной ссылкой и описанием настоящего изобретения возникает какая-либо несогласованность, то приоритет имеет описание настоящего изобретения.

Используемые в данном описании термины и выражения применяются в качестве терминов описания, а не терминов ограничения, и не предполагается использовать такие термины и выражения для исключения каких-либо эквивалентов представленных и описанных признаков или их частей, и понятно, что различные модификации возможны в объеме заявленного изобретения. Таким образом, понятно, что хотя изобретение раскрыто с помощью конкретных воплощений, типичных воплощений и возможных признаков, специалисты в данной области техники могут прибегнуть к модификации и вариации раскрытых здесь концепций, и что такие модификации и вариации рассматривают как находящиеся в объеме данного изобретения, определенного прилагаемой формулой изобретения.

Также понятно, что используемая в данном описании терминология приведена только с целью описания конкретных воплощений и не предназначена быть ограничивающей. Если ясно не предписано иное, то используемые в данном описании изобретения и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают множественные определяемые объекты. Если ясно не предписано иное, то термин "множество" включает два или более чем два определяемых объекта. Если не определено иное, то все используемые здесь технические и научные термины имеют то же самое значение, которое обычно понятно специалисту в области техники, к которой относится описание изобретения.

Когда в данном описании используют группу Маркуша или другую группировку, тогда предполагается, что все индивидуальные члены этой группы и все комбинации и возможные подкомбинации этой группы индивидуальным образом включены в описание изобретения. Если не указано иное, то каждая комбинация компонентов или материалов, описанных или проиллюстрированных в данном описании, может быть использована для практической реализации изобретения. Специалисту в данной области техники понятно, что способы, элементы устройств и материалы, отличающиеся от тех, для которых приведены конкретные примеры, могут быть использованы при практической реализации изобретения без осуществления чрезмерного экспериментирования. Предполагается, что все известные в области техники функциональные эквиваленты, любые из таких способов, элементы устройств и материалы включены в данное описание изобретения. Всякий раз, когда в описании изобретения приведен диапазон, например температурный диапазон, диапазон частоты, временной диапазон или диапазон состава, предполагается, что все промежуточные диапазоны и все поддиапазоны, также как и все индивидуальные величины, включенные в приведенные диапазоны, включены в описание изобретения. Любой один или более чем один индивидуальный член раскрытого(ой) в данном описании диапазона или группы может быть исключен из пункта данного описания. Иллюстративно описанное здесь изобретение может быть подходящим образом реализовано на практике в отсутствие какого-либо элемента или элементов, ограничения или ограничений, которое конкретно не раскрыто в данном описании.

В описании изобретения раскрыто множество воплощений. Приведенные здесь конкретные воплощения представляют собой примеры полезных воплощений изобретения, и специалисту в данной области техники будет ясно, что изобретение может быть реализовано с использованием большого количества вариантов устройств, компонентов устройств, стадий способов, изложенных в описании настоящего изобретения. Как будет очевидно специалисту в данной области техники, способы и устройства, полезные для способов в соответствии с настоящим изобретением, могут включать большое количество возможных композиций, а также и элементов и стадий обработки.

В частности, понятно, что различные модификации могут быть осуществлены без отступления от сущности и объема настоящего изобретения. Соответственно, другие воплощения находятся в объеме следующей формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая форма τ рифаксимина, отличающаяся тем, что представляет собой сольватированную форму рифаксимина с моноэтиловым эфиром диэтиленгликоля и представляет собой тетрагональную кристаллическую систему, пространственная группа представляет собой $P4_12_12$ и параметры элементарной ячейки представляют собой a=b=16,51 (1) Å; c=36,80 (1) Å; α=β=γ=90°; V=10027 (1) $Å^3$.

2. Кристаллическая форма τ рифаксимина по п.1, отличающаяся спектрами дифракции рентгеновских лучей с пиками при углах 2θ±0,1°, имеющих значения 5,9; 9,0 и 12,9°, или 5,9; 12,9 и 18,8°, или 5,9; 15,4 и 23,4°, или 9,0; 15,4 и 23,4°, или 12,9; 22,8 и 23,4°.

3. Кристаллическая форма τ рифаксимина по п.2, отличающаяся спектрами дифракции рентгеновских лучей с пиками при углах 2θ±0,1°, имеющих значения 5,9; 9,0; 12,9; 15,4; 18,8; 22,8 и 23,4°.

4. Кристаллическая форма τ рифаксимина по п.1, отличающаяся тем, что представляет собой сольватированную форму, где растворитель представляет собой моноэтиловый эфир диэтиленгликоля в стехиометрическом отношении 1:1 к рифаксимину.

5. Способ получения кристаллической формы τ рифаксимина по п.1, отличающийся тем, что включает следующие стадии:

добавление моноэтилового эфира диэтиленгликоля к рифаксимину в мольном отношении в диапазоне от 10:1 до приблизительно 100:1 при температурах в диапазоне от комнатной температуры до 100°C в течение времени в диапазоне от 5 мин до 5 ч с получением раствора рифаксимина;

охлаждение раствора до температуры в диапазоне от комнатной температуры до -20°C;

фильтрование полученного осадка;

сушка полученного осадка при температуре в диапазоне от комнатной температуры до 40°C при давлении в диапазоне от давления окружающей среды до вакуума в течение времени от 5 мин до 1 суток,

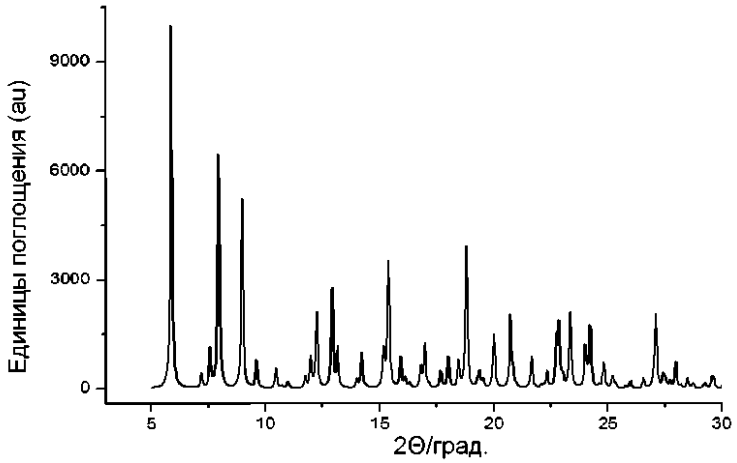
где осадок до сушки промывают неполярным растворителем, C_3-C_7-линейным, или циклическим, или ароматическим алкилом;

лиофилизация.

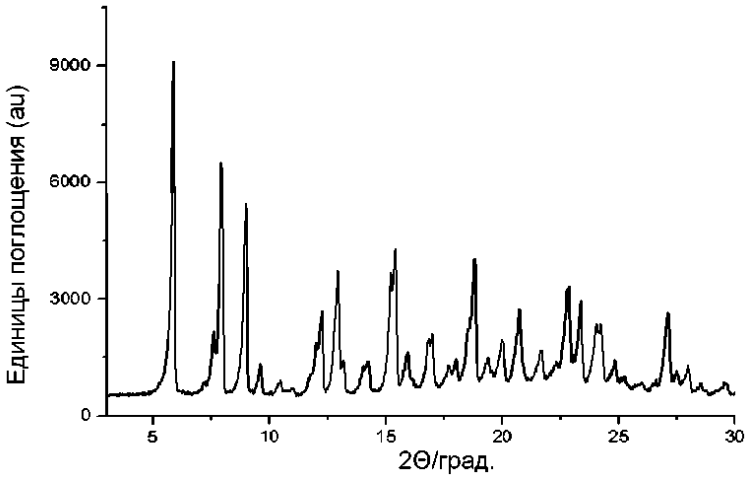
6. Фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество кристаллической формы τ рифаксимина по п.1 вместе с фармацевтически приемлемыми эксципиентами, в форме таблеток, капсул, кремов или гранул для суспензии.

7. Фармацевтическая композиция по п.6, содержащая рифаксимин τ в количестве от 20 до 1200 мг, которое является эффективным для лечения или предупреждения инфекций или воспалений.

8. Фармацевтическая композиция по п.6 для лечения или предупреждения кишечных инфекций, вызванных бактериями Escherichia coli или Clostridium difficile, диареи путешественников, инфекционной диареи, кишечного расстройства, такого как болезнь Крона, синдрома раздраженной толстой кишки (IBS), энтерита, энтероколита, дивертикулита, синдрома чрезмерного роста бактерий в тонкой кишке (SIBO), колита, недостаточности поджелудочной железы, хронического панкреатита, печеночной энцефалопатии, функциональных желудочно-кишечных расстройств, функциональной диспепсии с диареей и вагинальных инфекций.



Фиг. 1



Фиг. 2