



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103269587 A

(43) 申请公布日 2013. 08. 28

(21) 申请号 201180038217. 6

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

(22) 申请日 2011. 06. 03

代理人 温宏艳 梁谋

(30) 优先权数据

(51) Int. Cl.

61/351281 2010. 06. 03 US

A01N 43/42 (2006. 01)

61/357505 2010. 06. 22 US

A61K 31/44 (2006. 01)

61/363241 2010. 07. 10 US

C07D 291/00 (2006. 01)

61/363511 2010. 07. 12 US

61/367185 2010. 07. 23 US

61/416593 2010. 11. 23 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2013. 02. 04

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2011/039085 2011. 06. 03

(87) PCT申请的公布数据

W02011/153444 EN 2011. 12. 08

(71) 申请人 萨利克斯药品有限公司

地址 美国北卡罗来纳州

(72) 发明人 Y. 吴 S. D. 佩伦特 N. C. 舒尔泰斯

M. J. 贝维尔 P. 弗拉霍瓦

T. L. 霍斯顿

权利要求书3页 说明书50页 附图74页

(54) 发明名称

利福昔明的新形式及其用途

(57) 摘要

本发明涉及新的利福昔明 κ 型、 θ 型、利福昔明：哌嗪共晶 1 和利福昔明：哌嗪共晶 2、制备它们的方法以及它们在药物制剂和治疗方法中的用途。

1. 利福昔明的 κ 型、 θ 型和 / 或利福昔明：哌嗪共晶。
2. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中 κ 型的特征在于与 1、2、3、10 和 16 基本上类似的 XRPD, 或特征在于与图 6、7、11、12 和 13 基本上类似的 DSC 或 TGA 热分析图。
3. 权利要求 1 所述的化合物, 其中利福昔明的 κ 型的特征在于在表 3 或表 4 中列出的峰。
4. 权利要求 1 所述的化合物, 其中利福昔明的 κ 型表现出的 X-射线粉末衍射图样具有在下述位置处以 2θ 度数 ($\pm 0.10^\circ$) 表示的特征峰: $(6.45 - 6.67) \pm 0.20$ 、 $(6.83 - 6.94) \pm 0.20$ 和 $(7.68 - 7.78) \pm 0.20$; $(6.45 - 6.67) \pm 0.20$ 、 $(6.83 - 6.94) \pm 0.20$ 和 $(18.46 - 18.61) \pm 0.20$; $(6.45 - 6.67) \pm 0.20$ 、 $(6.83 - 6.94) \pm 0.20$ 和 $(7.52 - 7.56) \pm 0.20$; $(6.83 - 6.94) \pm 0.20$ 、 $(7.68 - 7.78) \pm 0.20$ 和 $(18.46 - 18.61) \pm 0.20$; $(6.45 - 6.67) \pm 0.20$ 、 $(6.83 - 6.94) \pm 0.20$ 、 $(7.68 - 7.78) \pm 0.20$ 和 $(18.46 - 18.61) \pm 0.20$; $(6.45 - 6.67) \pm 0.20$ 、 $(6.83 - 6.94) \pm 0.20$ 、 $(7.68 - 7.78) \pm 0.20$ 和 $(18.46 - 18.61) \pm 0.20$; $(6.83 - 6.94) \pm 0.20$ 、 $(7.52 - 7.56) \pm 0.20$ 、 $(7.68 - 7.78) \pm 0.20$ 和 $(18.46 - 18.61) \pm 0.20$; $(6.45 - 6.67) \pm 0.20$ 、 $(6.83 - 6.94) \pm 0.20$ 、 $(7.52 - 7.56) \pm 0.20$ 、 $(7.68 - 7.78) \pm 0.20$ 和 $(18.46 - 18.61) \pm 0.20$; 或 $(5.41 - 5.65) \pm 0.20$ 、 $(6.45 - 6.67) \pm 0.20$ 、 $(6.83 - 6.94) \pm 0.20$ 、 $(7.52 - 7.56) \pm 0.20$ 、 $(7.68 - 7.78) \pm 0.20$ 、 $(8.30 - 8.34) \pm 0.20$ 和 $(18.46 - 18.61) \pm 0.20$; 或 $(5.41 - 5.65) \pm 0.20$ 、 $(6.45 - 6.67) \pm 0.20$ 、 $(6.83 - 6.94) \pm 0.20$ 、 $(7.52 - 7.56) \pm 0.20$ 、 $(7.68 - 7.78) \pm 0.20$ 、 $(8.30 - 8.34) \pm 0.20$ 和 $(18.46 - 18.61) \pm 0.20$ 。
5. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中所述利福昔明：哌嗪共晶的特征在于与图 17 和 18 基本上类似的 XRPD。
6. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中所述利福昔明：哌嗪共晶包含共晶 1。
7. 根据权利要求 6 所述的化合物, 其中所述利福昔明：哌嗪共晶 1 的特征在于与图 19、23、25、30 和 / 或 48 中的一个或多个基本上类似的 XRPD。
8. 根据权利要求 6 所述的化合物, 其中所述利福昔明：哌嗪共晶 1 的特征在于与图 21 和 / 或图 33 基本上类似的红外光谱; 或与图 22、图 35 基本上类似的拉曼光谱和 / 或图 30 的一个或多个峰。
9. 根据权利要求 6 所述的化合物, 其中所述利福昔明：哌嗪共晶 1 表现出的 X-射线粉末衍射图样具有这样的以 2θ 度数 ($\pm 0.10^\circ$) 表示的特征峰, 所述特征峰包括在图 26 或图 27 中列出的一个或多个峰。
10. 根据权利要求 8 所述的化合物, 其中所述利福昔明：哌嗪共晶 1 表现出的 X-射线粉末衍射图样具有在下述位置处以 2θ 度数 ($\pm 0.10^\circ$) 表示的特征峰: 5.74 ± 0.10 ; 6.58 ± 0.10 ; 7.49 ± 0.10 ; 8.21 ± 0.10 ; 和 9.83 ± 0.10 ; 或 5.74 ± 0.10 ; 7.49 ± 0.10 ; 8.21 ± 0.10 ; 和 9.83 ± 0.10 ; 或 5.74 ± 0.10 ; 6.58 ± 0.10 ; 8.21 ± 0.10 ; 和 9.83 ± 0.10 ; 或 5.74 ± 0.10 ; 6.58 ± 0.10 ; 7.49 ± 0.10 ; 和 9.83 ± 0.10 ; 或 5.74 ± 0.10 ; 6.58 ± 0.10 ; 7.49 ± 0.10 ; 和 8.21 ± 0.10 。
11. 根据权利要求 6 所述的化合物, 其中所述利福昔明：哌嗪共晶 1 的特征在于与图 28 基本上类似的 DSC 和 TGA 曲线; 或与图 29 基本上类似的 DVS 曲线; 或与图 31 基本上类似的 NMR 谱, 或与图 32 基本上类似的 SSNMR。
12. 根据权利要求 6 所述的化合物, 其中所述利福昔明：哌嗪共晶 1 表现出在图 34 中

所示的红外光谱峰。

13. 根据权利要求 1 所述的化合物,其中所述利福昔明:哌嗪共晶包含共晶 2。

14. 根据权利要求 13 所述的化合物,其中所述利福昔明:哌嗪共晶 2 的特征在于与图 19、20、37 和 / 或 39 中的一个或多个基本上类似的 XRPD;或与图 21 和 / 或图 44 基本上类似的红外光谱;或与图 22、图 46 基本上类似的拉曼光谱和 / 或图 47 的一个或多个峰,或与图 42 基本上类似的 DSC 和 TGA 曲线,或与图 43 基本上类似的 NMR 谱。

15. 根据权利要求 13 所述的化合物,其中所述利福昔明:哌嗪共晶 2 表现出在图 45 中所示的红外光谱峰。

16. 根据权利要求 13 所述的化合物,其中所述利福昔明:哌嗪共晶 2 表现出的 X-射线粉末衍射图样具有这样的以 2θ 度数 ($\pm 0.10^\circ$) 表示的特征峰,所述特征峰包括在图 40 或图 41 中列出的一个或多个峰。

17. 根据权利要求 13 所述的化合物,其中所述利福昔明:哌嗪共晶 2 表现出的 X-射线粉末衍射图样具有在下述位置处以 2θ 度数 ($\pm 0.10^\circ$) 表示的特征峰: 3.64 ± 0.10 ; 5.58 ± 0.10 ; 6.45 ± 0.10 ; 7.29 ± 0.10 ; 7.60 ± 0.10 ; 8.27 ± 0.10 ; 和 9.01 ± 0.10 ; 或 5.58 ± 0.10 ; 6.45 ± 0.10 ; 7.29 ± 0.10 ; 7.60 ± 0.10 ; 8.27 ± 0.10 ; 和 9.01 ± 0.10 ; 或 3.64 ± 0.10 ; 6.45 ± 0.10 ; 7.29 ± 0.10 ; 7.60 ± 0.10 ; 8.27 ± 0.10 ; 和 9.01 ± 0.10 ; 或 3.64 ± 0.10 ; 5.58 ± 0.10 ; 7.29 ± 0.10 ; 7.60 ± 0.10 ; 8.27 ± 0.10 ; 和 9.01 ± 0.10 ; 或 3.64 ± 0.10 ; 5.58 ± 0.10 ; 6.45 ± 0.10 ; 7.60 ± 0.10 ; 8.27 ± 0.10 ; 和 9.01 ± 0.10 ; 或 3.64 ± 0.10 ; 5.58 ± 0.10 ; 6.45 ± 0.10 ; 7.29 ± 0.10 ; 7.60 ± 0.10 ; 和 8.27 ± 0.10 ; 或 3.64 ± 0.10 ; 5.58 ± 0.10 ; 6.45 ± 0.10 ; 7.29 ± 0.10 ; 7.60 ± 0.10 ; 和 7.60 ± 0.10 。

18. 根据权利要求 1 所述的化合物,其中利福昔明的 κ 型、 θ 型和 / 或利福昔明:哌嗪共晶含有小于 5 重量 % 的总杂质。

19. 根据权利要求 1 所述的化合物,其中利福昔明的 κ 型、 θ 型和 / 或利福昔明:哌嗪共晶具有至少 50% 纯度、或至少 75% 纯度、或至少 80% 纯度、或至少 90% 纯度、或至少 95% 纯度、或至少 98% 纯度。

20. 根据权利要求 1 所述的化合物,其中利福昔明的 κ 型、 θ 型和 / 或利福昔明:哌嗪共晶另外包含药学上可接受的载体。

21. 根据权利要求 1 所述的化合物,其中利福昔明的 κ 型、 θ 型和 / 或利福昔明:哌嗪共晶中的一种或多种被配制为包衣的或未包衣的片剂、硬或软明胶胶囊剂、糖包衣的丸剂、锭剂、糯米纸、弹丸剂或在密封包中的散剂。

22. 一种用于生产利福昔明的 κ 型的方法,所述方法包括:一种或多种在表 1 和 2 中列出的方法。

23. 一种用于生产利福昔明:哌嗪共晶的方法,所述方法包括:一种或多种在表 10 中列出的方法。

24. 权利要求 1 所述的 θ 型,其中所述 θ 的特征在于与图 60 或 68 基本上类似的 XRPD。

25. 权利要求 1 所述的 θ 型,其中所述利福昔明的 θ 型表现出的 X-射线粉末衍射图样具有一个或多个在下述位置处以 2θ 度数 ($\pm 0.10^\circ$) 表示的下述的特征峰: 5.48

± 0.10 、 7.00 ± 0.10 、 7.75 ± 0.10 、 8.72 ± 0.10 、 9.09 ± 0.10 或 10.96 ± 0.10 或 5.48 ± 0.10 、 7.00 ± 0.10 、 7.75 ± 0.10 、 8.72 ± 0.10 、 9.09 ± 0.10 和 10.96 ± 0.10 ;或 5.48 ± 0.10 、 7.00 ± 0.10 、 7.75 ± 0.10 或 5.48 ± 0.10 、 7.75 ± 0.10 和 8.72 ± 0.10 ;或 5.48 ± 0.10 、 7.00 ± 0.10 和 8.72 ± 0.10 ;或 5.48 ± 0.10 、 8.72 ± 0.10 和 9.09 ± 0.10 ;或 5.48 ± 0.10 、 9.09 ± 0.10 和 10.96 ± 0.10 ;或 7.75 ± 0.10 、 8.72 ± 0.10 和 9.09 ± 0.10 ;或 7.00 ± 0.10 、 7.75 ± 0.10 、 8.72 ± 0.10 和 10.96 ± 0.10 ;或 8.72 ± 0.10 、 9.09 ± 0.10 和 10.96 ± 0.10 ;或 7.00 ± 0.10 、 7.75 ± 0.10 、 8.72 ± 0.10 和 10.96 ± 0.10 ;或 7.00 ± 0.10 、 8.72 ± 0.10 和 10.96 ± 0.10 。

26. 权利要求 1 所述的 θ 型,其中所述 θ 型的特征在于与图 70 基本上类似的 DSC,和 / 或与图 70 基本上类似的 TGA,和 / 或与图 71 基本上类似的吸湿 XRPD,和 / 或与图 72 基本上类似的吸湿后 XRPD。

27. 权利要求 1 所述的 θ 型,其包含在表 24 或 25 中鉴别出的一个或多个峰。

利福昔明的新形式及其用途

[0001] 相关申请

本申请要求 2010 年 11 月 23 日提交的 USSN 61/416,593、2010 年 6 月 3 日提交的 USSN 61/351,281、2010 年 6 月 22 日提交的 USSN 61/357,505、2010 年 7 月 10 日提交的 USSN 61/363,241、2010 年 7 月 12 日提交的 USSN 61/363,511 和 2010 年 7 月 23 日提交的 USSN 61/367,185 的权益,它们各自的完整内容由此整体并入作为参考。

背景技术

[0002] 利福昔明 (INN; 参见 The Merck Index, 第 XIII 版, 8304) 是一种属于利福霉素类抗生素, 例如, 吡啶并 - 咪唑并利福霉素的抗生素。利福昔明发挥它的广谱抗菌活性, 例如, 在胃肠道中, 对抗造成感染性腹泻、肠易激综合征、小肠细菌生长过度、克罗恩氏病和 / 或胰腺功能不全的局部于胃肠的细菌。已经报道, 利福昔明的特征在于可忽略的全身吸收, 这是由于它的化学和物理特征 (Descombe J. J. 等人 *Pharmacokinetic study of rifaximin after oral administration in healthy volunteers. Int J Clin Pharmacol Res*, 14 (2), 51-56, (1994))。

[0003] 在意大利专利 IT 1154655 和 EP 0161534 (它们二者整体并入本文作为参考以用于所有目的) 中描述了利福昔明。EP 0161534 公开了一种使用利福霉素 O 作为原料来生产利福昔明的方法 (The Merck Index, 第 XIII 版, 8301)。美国专利号 7,045,620 B1 和 PCT 公开 W0 2006/094662 A1 公开了利福昔明的多晶型形式。

发明内容

[0004] 本文描述了以前从未描述的利福昔明的多晶型形式 kappa (κ)、theta (θ) 和利福昔明: 哌嗪共晶 (共晶 1 和共晶 2)。

[0005] 根据一个方面, 本文所述的多晶型物和共晶表现出的 X- 射线粉末衍射图样具有在本文所述的图和表处以 2θ 度数 ($\pm 0.20^\circ$ 度或 $\pm 0.1^\circ$ 度, 如果如此描述的话) 表示的特征峰。这些多晶型物和共晶还可以通过本文所述的晶胞体积来表征。通过使用本文阐述的信息以及峰列表和 XPRD 图样和数据, 本领域技术人员将能够确定主峰和唯一地鉴别利福昔明: 哌嗪共晶和利福昔明的多晶型物的峰。

[0006] 在一个方面, 本文提供了利福昔明 κ 型、利福昔明 θ 型、利福昔明: 哌嗪共晶 1 或利福昔明: 哌嗪共晶 2。

[0007] 在一个实施方案中, κ 的特征在于与图 1、2、3、10 和 16 基本上类似的 XRPD。

[0008] 在一个实施方案中, 利福昔明的 κ 型的特征在于与图 6、7、11、12 和 13 基本上类似的 DSC 或 TGA 热分析图。

[0009] 在一个实施方案中, 利福昔明的 κ 型的特征在于在表 3 中列出的峰。

[0010] 在一个实施方案中, 利福昔明的 κ 型的特征在于在表 4 中列出的峰。

[0011] 在一个实施方案中, 利福昔明的 κ 型表现出的 X- 射线粉末衍射图样具有在下述位置处以 2θ 度数 ($\pm 0.10^\circ$ 度) 表示的特征峰: $(6.45 - 6.67) \pm 0.20$ 、 $(6.83 -$

6.94) ± 0.20 和 (7.68 - 7.78) ± 0.20 ; (6.45 - 6.67) ± 0.20 、(6.83 - 6.94) ± 0.20 和 (18.46 - 18.61) ± 0.20 ; (6.45 - 6.67) ± 0.20 、(6.83 - 6.94) ± 0.20 和 (7.52 - 7.56) ± 0.20 ; (6.83 - 6.94) ± 0.20 、(7.68 - 7.78) ± 0.20 和 (18.46 - 18.61) ± 0.20 ; (6.45 - 6.67) ± 0.20 、(6.83 - 6.94) ± 0.20 、(7.68 - 7.78) ± 0.20 和 (18.46 - 18.61) ± 0.20 ; (6.83 - 6.94) ± 0.20 、(7.52 - 7.56) ± 0.20 、(7.68 - 7.78) ± 0.20 和 (18.46 - 18.61) ± 0.20 ; (6.45 - 6.67) ± 0.20 、(6.83 - 6.94) ± 0.20 、(7.52 - 7.56) ± 0.20 、(7.68 - 7.78) ± 0.20 、(8.30 - 8.34) ± 0.20 和 (18.46 - 18.61) ± 0.20 ; 或 (5.41 - 5.65) ± 0.20 、(6.45 - 6.67) ± 0.20 、(6.83 - 6.94) ± 0.20 、(7.52 - 7.56) ± 0.20 、(7.68 - 7.78) ± 0.20 、(8.30 - 8.34) ± 0.20 和 (18.46 - 18.61) ± 0.20 。

[0012] 在一个实施方案中,利福昔明: 哌嗪共晶 1 的特征在于与图 17、18、19、20、23、30 和 / 或 48 中的一个或多个基本上类似的 XRPD。

[0013] 在一个实施方案中,利福昔明: 哌嗪共晶 1 的特征在于与图 21 和 / 或图 33 基本上类似的红外光谱。

[0014] 在一个实施方案中,利福昔明: 哌嗪共晶 1 的特征在于与图 22、图 35 基本上类似的拉曼光谱和 / 或图 36 的一个或多个峰。

[0015] 在一个实施方案中,所述利福昔明: 哌嗪共晶 1 表现出的 X- 射线粉末衍射图样具有这样的以 2θ 度数 ($\pm 0.10^\circ$) 表示的特征峰,所述特征峰包括在图 26 中列出的一个或多个峰。

[0016] 在一个实施方案中,所述利福昔明: 哌嗪共晶 1 表现出的 X- 射线粉末衍射图样具有这样的以 2θ 度数 ($\pm 0.10^\circ$) 表示的特征峰,所述特征峰包括在图 27 中列出的一个或多个峰。

[0017] 在一个实施方案中,所述利福昔明: 哌嗪共晶 1 表现出的 X- 射线粉末衍射图样具有在下述位置处以 2θ 度数 ($\pm 0.10^\circ$) 表示的特征峰: 5.74 ± 0.10 ; 6.58 ± 0.10 ; 7.49 ± 0.10 ; 8.21 ± 0.10 ; 和 9.83 ± 0.10 。

[0018] 在一个实施方案中,所述利福昔明: 哌嗪共晶 1 表现出的 X- 射线粉末衍射图样具有在下述位置处以 2θ 度数 ($\pm 0.10^\circ$) 表示的特征峰: 5.74 ± 0.10 ; 7.49 ± 0.10 ; 8.21 ± 0.10 ; 和 9.83 ± 0.10 。

[0019] 在一个实施方案中,所述利福昔明: 哌嗪共晶 1 表现出的 X- 射线粉末衍射图样具有在下述位置处以 2θ 度数 ($\pm 0.10^\circ$) 表示的特征峰: 5.74 ± 0.10 ; 6.58 ± 0.10 ; 8.21 ± 0.10 ; 和 9.83 ± 0.10 。

[0020] 在一个实施方案中,所述利福昔明: 哌嗪共晶 1 表现出的 X- 射线粉末衍射图样具有在下述位置处以 2θ 度数 ($\pm 0.10^\circ$) 表示的特征峰: 5.74 ± 0.10 ; 6.58 ± 0.10 ; 7.49 ± 0.10 ; 和 9.83 ± 0.10 。

[0021] 在一个实施方案中,所述利福昔明: 哌嗪共晶 1 表现出的 X- 射线粉末衍射图样具有在下述位置处以 2θ 度数 ($\pm 0.10^\circ$) 表示的特征峰: 5.74 ± 0.10 ; 6.58 ± 0.10 ; 7.49 ± 0.10 ; 和 8.21 ± 0.10 。

[0022] 在一个实施方案中,利福昔明: 哌嗪共晶 1 的特征在于与图 28 基本上类似的 DSC

和 TGA 曲线。

[0023] 在一个实施方案中,利福昔明:哌嗪共晶 1 的特征在于与图 29 基本上类似的 DVS 曲线。

[0024] 在一个实施方案中,利福昔明:哌嗪共晶 1 的特征在于与图 31 基本上类似的 NMR 谱。

[0025] 在一个实施方案中,利福昔明:哌嗪共晶 1 的特征在于与图 32 基本上类似的 SSNMR。

[0026] 在一个实施方案中,所述利福昔明:哌嗪共晶 1 表现出在图 34 中所示的红外光谱峰。

[0027] 在一个实施方案中,所述利福昔明:哌嗪共晶包含共晶 2。

[0028] 在一个实施方案中,利福昔明:哌嗪共晶 2 的特征在于与图 19、20、37 和 / 或 39 中的一个或多个基本上类似的 XRPD。

[0029] 在一个实施方案中,利福昔明:哌嗪共晶 2 的特征在于与图 21 和 / 或图 44 基本上类似的红外光谱。

[0030] 在一个实施方案中,所述利福昔明:哌嗪共晶 2 表现出在图 45 中所示的红外光谱峰。

[0031] 在一个实施方案中,利福昔明:哌嗪共晶 2 的特征在于与图 22、图 46 基本上类似的拉曼光谱和 / 或图 47 的一个或多个峰。

[0032] 在一个实施方案中,所述利福昔明:哌嗪共晶 2 表现出的 X- 射线粉末衍射图样具有这样的以 2θ 度数 ($\pm 0.10^\circ$) 表示的特征峰,所述特征峰包括在图 40 中列出的一个或多个峰。

[0033] 在一个实施方案中,所述利福昔明:哌嗪共晶 2 表现出的 X- 射线粉末衍射图样具有这样的以 2θ 度数 ($\pm 0.10^\circ$) 表示的特征峰,所述特征峰包括在图 41 中列出的一个或多个峰。

[0034] 在一个实施方案中,所述利福昔明:哌嗪共晶 2 表现出的 X- 射线粉末衍射图样具有在下述位置处以 2θ 度数 ($\pm 0.10^\circ$) 表示的特征峰: 3.64 ± 0.10 ; 5.58 ± 0.10 ; 6.45 ± 0.10 ; 7.29 ± 0.10 ; 7.60 ± 0.10 ; 8.27 ± 0.10 ; 和 9.01 ± 0.10 。

[0035] 在一个实施方案中,所述利福昔明:哌嗪共晶 2 表现出的 X- 射线粉末衍射图样具有在下述位置处以 2θ 度数 ($\pm 0.10^\circ$) 表示的特征峰: 5.58 ± 0.10 ; 6.45 ± 0.10 ; 7.29 ± 0.10 ; 7.60 ± 0.10 ; 8.27 ± 0.10 ; 和 9.01 ± 0.10 。

[0036] 在一个实施方案中,所述利福昔明:哌嗪共晶 2 表现出的 X- 射线粉末衍射图样具有在下述位置处以 2θ 度数 ($\pm 0.10^\circ$) 表示的特征峰: 3.64 ± 0.10 ; 6.45 ± 0.10 ; 7.29 ± 0.10 ; 7.60 ± 0.10 ; 8.27 ± 0.10 ; 和 9.01 ± 0.10 。

[0037] 在一个实施方案中,所述利福昔明:哌嗪共晶 2 表现出的 X- 射线粉末衍射图样具有在下述位置处以 2θ 度数 ($\pm 0.10^\circ$) 表示的特征峰: 3.64 ± 0.10 ; 5.58 ± 0.10 ; 7.29 ± 0.10 ; 7.60 ± 0.10 ; 8.27 ± 0.10 ; 和 9.01 ± 0.10 。

[0038] 在一个实施方案中,所述利福昔明:哌嗪共晶 2 表现出的 X- 射线粉末衍射图样具有在下述位置处以 2θ 度数 ($\pm 0.10^\circ$) 表示的特征峰: 3.64 ± 0.10 ; 5.58 ± 0.10 ; 6.45 ± 0.10 ; 7.60 ± 0.10 ; 8.27 ± 0.10 ; 和 9.01 ± 0.10 。

[0039] 在一个实施方案中,所述利福昔明:哌嗪共晶 2 表现出的 X-射线粉末衍射图样具有在下述位置处以 2θ 度数 ($\pm 0.10^\circ$) 表示的特征峰: 3.64 ± 0.10 ; 5.58 ± 0.10 ; 6.45 ± 0.10 ; 7.29 ± 0.10 ; 7.60 ± 0.10 ; 和 9.01 ± 0.10 。

[0040] 在一个实施方案中,所述利福昔明:哌嗪共晶 2 表现出的 X-射线粉末衍射图样具有在下述位置处以 2θ 度数 ($\pm 0.10^\circ$) 表示的特征峰: 3.64 ± 0.10 ; 5.58 ± 0.10 ; 6.45 ± 0.10 ; 7.29 ± 0.10 ; 7.60 ± 0.10 ; 和 8.27 ± 0.10 。

[0041] 在一个实施方案中,所述利福昔明:哌嗪共晶 2 表现出的 X-射线粉末衍射图样具有在下述位置处以 2θ 度数 ($\pm 0.10^\circ$) 表示的特征峰: 3.64 ± 0.10 ; 5.58 ± 0.10 ; 6.45 ± 0.10 ; 7.29 ± 0.10 ; 和 7.60 ± 0.10 。

[0042] 在一个实施方案中,利福昔明:哌嗪共晶 2 的特征在于与图 42 基本上类似的 DSC 和 TGA 曲线。

[0043] 在一个实施方案中,利福昔明:哌嗪共晶 2 的特征在于与图 43 基本上类似的 NMR 谱。

[0044] 在一个实施方案中,所述利福昔明 κ 型、 θ 型、利福昔明:哌嗪共晶 1 和 / 或利福昔明:哌嗪共晶 2 含有小于 5 重量% 的总杂质。

[0045] 在一个实施方案中,所述利福昔明 κ 型、利福昔明 θ 型、利福昔明:哌嗪共晶 1 和 / 或利福昔明:哌嗪共晶 2 具有至少 50% 纯度、或至少 75% 纯度、或至少 80% 纯度、或至少 90% 纯度、或至少 95% 纯度、或至少 98% 纯度。

[0046] 在一个实施方案中,所述利福昔明 κ 型、利福昔明 θ 型、利福昔明:哌嗪共晶 1 和 / 或利福昔明:哌嗪共晶 2 另外包含药学上可接受的载体。

[0047] 在一个实施方案中,所述利福昔明 κ 型、利福昔明 θ 型、利福昔明:哌嗪共晶 1 和 / 或利福昔明:哌嗪共晶 2 配制为包衣的或未包衣的片剂、硬或软明胶胶囊剂、糖包衣的丸剂、锭剂、糯米纸 (wafer sheets)、弹丸剂或在密封包中的散剂。

[0048] 本文提供了用于生产利福昔明 κ 型的方法,所述方法包括一个或多个在表 1 或表 2 中列出的方法。

[0049] 在一个实施方案中,提供了一种用于生产利福昔明 κ 型的方法,所述方法包括下述步骤:在 60°C 以下搅动利福昔明的 α 型,直到形成沉淀物,并过滤所述沉淀物。在一个实施方案中,所述搅动是搅拌。在一个实施方案中,所述搅动是声处理。在一个实施方案中,所述温度是室温。在一个实施方案中,所述搅动是搅拌,且所述温度是在室温以上但在 60°C 以下。在一个实施方案中,所述搅动是声处理,且所述温度是室温。在一个实施方案中,进一步干燥过滤出的沉淀物 (例如,经 P_2O_5)。

[0050] 本文提供了用于生产利福昔明:哌嗪共晶的方法,所述方法包括一个或多个在表 10 中列出的方法。

[0051] 在一个实施方案中,所述组合物另外包含一种或多种药学上可接受的赋形剂。所述赋形剂可以是下述的一种或多种:稀释剂、粘合剂、润滑剂、崩解剂、着色剂、矫味剂或甜味剂。

[0052] 根据一个实施方案,所述药物组合物可以配制为包衣的或未包衣的片剂、硬或软明胶胶囊剂、糖包衣的丸剂、锭剂、糯米纸、弹丸剂或在密封包中的散剂。在一个有关的实施方案中,所述药物组合物还可以配制用于局部使用。

[0053] 根据另一个方面,本文提供了治疗、预防或减轻肠相关病症的方法,所述方法包括:给有此需要的受试者施用有效量的一种或多种利福昔明 κ 型、利福昔明:哌嗪共晶 1 和 / 或利福昔明:哌嗪共晶 2。

[0054] 根据另一个方面,本文提供了治疗、预防或减轻肠相关病症的方法,所述方法包括:给有此需要的受试者施用有效量的一种或多种利福昔明 κ 型、利福昔明:哌嗪共晶 1 和 / 或利福昔明:哌嗪共晶 2。

[0055] 在一个实施方案中,所述受试者正在遭受至少一种选自下述的肠相关病症:肠易激综合征、旅行性腹泻、小肠细菌生长过度、克罗恩氏病、慢性胰腺炎、胰腺功能不全、肝性脑病、轻微型肝性脑病、憩室炎、肠炎和结肠炎。

[0056] 根据一个方面,本文提供了用于生产利福昔明 κ 型、利福昔明 θ 型或利福昔明:哌嗪共晶 1 和 / 或 2 的方法。所述方法概述在实施例中和在下文的表中。

[0057] 根据一个方面,本文提供了用于治疗受试者的肠病症的试剂盒,所述试剂盒包括利福昔明 κ 型、利福昔明 θ 型、利福昔明:哌嗪共晶 1 和 / 或利福昔明:哌嗪共晶 2 中的一种或多种和使用说明书。

[0058] 根据一个方面,本文提供了包装的组合物,其包含治疗有效量的一种或多种利福昔明的利福昔明 κ 型、利福昔明 θ 型、利福昔明:哌嗪共晶 1 和 / 或利福昔明:哌嗪共晶 2 和药学上可接受的载体或稀释剂,其中所述组合物配制成用于治疗遭受或易患肠病症的受试者,并与治疗遭受或易患肠病症的受试者的说明书一起包装。

[0059] 在一个方面,提供了一种药物组合物,其包含利福昔明 κ 型、利福昔明 θ 型、利福昔明:哌嗪共晶 1 和 / 或利福昔明:哌嗪共晶 2 中的利福昔明的一种或多种形式和药学上可接受的载体。

[0060] 在一个实施方案中,所述药物组合物另外包含赋形剂。

[0061] 根据另一个实施方案,所述赋形剂是稀释剂、粘合剂、润滑剂、崩解剂、着色剂、矫味剂或甜味剂中的一种或多种。

[0062] 在另一个实施方案中,所述组合物配制成用于选择的包衣的和未包衣的片剂、硬和软明胶胶囊剂、糖包衣的丸剂、锭剂、糯米纸、弹丸剂和在密封包中的散剂。

[0063] 在一个实施方案中,所述组合物配制成用于局部使用。

[0064] 根据一个方面,本文提供了治疗、预防或减轻肠相关病症的方法,所述方法包括:给有此需要的受试者施用被病毒感染的细胞,所述病毒含有有效量的一种或多种利福昔明形式。

[0065] 根据另一个实施方案,其中所述肠相关病症是下述的一种或多种:肠易激综合征、旅行性腹泻、小肠细菌生长过度、克罗恩氏病、慢性胰腺炎、胰腺功能不全、肝性脑病、轻微型肝性脑病、憩室炎、肠炎和结肠炎。

[0066] 根据一个方面,本文也提供了包装的组合物,其包含治疗有效量的一种或多种利福昔明 κ 型、利福昔明 θ 型、利福昔明:哌嗪共晶 1 和 / 或利福昔明:哌嗪共晶 2 和药学上可接受的载体或稀释剂,其中所述组合物配制成用于治疗遭受或易患肠病症的受试者,并与治疗遭受或易患肠病症的受试者的说明书一起包装。

[0067] 本文也提供了利福昔明的利福昔明 κ 型、利福昔明 θ 型、利福昔明:哌嗪共晶 1 和 / 或利福昔明:哌嗪共晶 2 中的一种或多种作为药物的用途。

[0068] 根据另一个方面,本文提供了一种用于生产利福昔明:哌嗪共晶 1 的方法,所述方法包括:在声处理下,将利福昔明溶解在乙腈中;在搅拌下,将得到的溶液加入哌嗪中。

[0069] 在一个实施方案中,所述方法可以另外包括:将额外的乙腈加入所述哌嗪溶液中。

[0070] 在一个实施方案中,所述方法可以另外包括:继续搅拌所述哌嗪溶液 1 小时至 3 天。

[0071] 在一个实施方案中,所述搅拌是在环境温度。

[0072] 在一个实施方案中,所述方法可以另外包括:通过过滤收集固体。

[0073] 在一个实施方案中,所述方法可以另外包括:干燥收集的固体。

[0074] 根据另一个方面,本文提供了一种用于生产利福昔明:哌嗪共晶 2 的方法,所述方法包括:将利福昔明:哌嗪共晶 1 暴露于乙腈蒸汽。

[0075] 在一个方面,本文提供了利福昔明 θ 型。在一个实施方案中,所述 θ 的特征在于与图 60、67 或 72 基本上类似的 XRPD。在一个实施方案中,利福昔明 θ 型包含在图 68 中鉴别出的一个或多个峰。在一个实施方案中,利福昔明 θ 型包含与图 70 基本上类似的 DSC。在一个实施方案中,利福昔明 θ 型包含与图 70 基本上类似的 TGA。在一个实施方案中,利福昔明 θ 型包含与图 71 基本上类似的吸湿 XRPD。在一个实施方案中,利福昔明 θ 型包含与图 72 基本上类似的吸湿后 XRPD。

[0076] 在一个实施方案中,利福昔明 θ 型包含在表 24 中鉴别出的一个或多个峰。在一个实施方案中,利福昔明 θ 型包含在表 25 中鉴别出的一个或多个峰。

[0077] 在一个实施方案中,所述利福昔明 θ 型表现出的 X-射线粉末衍射图样具有一个或多个下述的在下述位置处以 2θ 度数 ($\pm 0.10^\circ$) 表示的特征峰: 5.48 ± 0.10 、 7.00 ± 0.10 、 7.75 ± 0.10 、 8.72 ± 0.10 、 9.09 ± 0.10 或 10.96 ± 0.10 。在一个实施方案中,所述利福昔明 θ 型表现出的 X-射线粉末衍射图样具有在下述位置处以 2θ 度数 ($\pm 0.10^\circ$) 表示的特征峰: 5.48 ± 0.10 、 7.00 ± 0.10 、 7.75 ± 0.10 、 8.72 ± 0.10 、 9.09 ± 0.10 和 10.96 ± 0.10 ; 或 5.48 ± 0.10 、 7.00 ± 0.10 、 7.75 ± 0.10 或 5.48 ± 0.10 、 7.75 ± 0.10 和 8.72 ± 0.10 ; 或 5.48 ± 0.10 、 7.00 ± 0.10 和 8.72 ± 0.10 ; 或 5.48 ± 0.10 、 8.72 ± 0.10 和 9.09 ± 0.10 ; 或 5.48 ± 0.10 、 9.09 ± 0.10 和 10.96 ± 0.10 ; 或 7.75 ± 0.10 、 8.72 ± 0.10 和 9.09 ± 0.10 ; 或 7.00 ± 0.10 、 7.75 ± 0.10 、 8.72 ± 0.10 和 10.96 ± 0.10 ; 或 8.72 ± 0.10 、 9.09 ± 0.10 和 10.96 ± 0.10 ; 或 7.00 ± 0.10 、 7.75 ± 0.10 、 8.72 ± 0.10 和 10.96 ± 0.10 ; 或 7.00 ± 0.10 、 8.72 ± 0.10 和 10.96 ± 0.10 。

[0078] 在一个方面,本文提供了制备利福昔明 η (eta) 型的方法。

[0079] 在一个方面,本文提供了制备利福昔明 ι (iota) 型的方法。

[0080] 在一个方面,本文提供了制备利福昔明 η 型的方法,所述方法包括:从乙醇中沉淀利福昔明;在氮气下干燥沉淀的利福昔明;和在高温保持沉淀的利福昔明 30 分钟或更久。

[0081] 在一个实施方案中,沉淀的形式包括 ζ (zeta) 型。

[0082] 在一个实施方案中,所述保持是在约 40°C 保持约 2 小时或更久。

[0083] 在一个实施方案中,所述保持是在真空下在约 60°C 保持 2 小时或更久。

[0084] 在一个实施方案中,所述干燥进行约 10 分钟或更短。

[0085] 在一个方面,本文提供了制备利福昔明 ι 型的方法,所述方法包括:从乙醇中沉淀利福昔明;在氮气下干燥沉淀的利福昔明;和将所述利福昔明保持在环境温度。

[0086] 在一个实施方案中,沉淀的形式包括 ζ 型。

[0087] 在一个实施方案中,所述保持另外包括:将利福昔明在真空下保持 6 或更多小时。

[0088] 在一个实施方案中,所述保持另外包括:将利福昔明保持在约 22% 至 50% 湿度。

[0089] 在一个实施方案中,所述干燥进行约 10 分钟或更短。

[0090] 在一个方面,本文提供了制备 ι 型和 θ 型混合物的方法,所述方法包括:从乙醇中沉淀利福昔明;在氮气下干燥沉淀的利福昔明;和在约 10% RH 至约 46% 相对湿度 (RH) 在环境温度保持利福昔明至少 1 小时至约 6 小时或更久。在其它实施方案中,所述干燥进行约 10 分钟或更短。

[0091] 本文也提供了制备利福昔明 θ 型的方法,所述方法包括:从乙醇中沉淀出利福昔明 ζ 型,并在氮气下干燥 10 秒至 10 分钟。

[0092] 在下文中公开了其它实施方案和方面。

附图说明

[0093] 图 1 显示了利福昔明 κ 型的 XRPD 图样。顶部的 XRPD 图样是制备原样。底部的 XRPD 图样是在室温经 P_2O_5 干燥以后。

[0094] 图 2 是利福昔明 κ 型的观察到的峰的列表,其对应着制备原样的 XRPD 图样。应当指出,在该图像中的峰标记意图用作视觉辅助。关于准确的 2θ 位置,查阅表 3 和 4。

[0095] 图 3 是利福昔明 κ 型的观察到的峰的列表,其对应着干燥以后的 XRPD 图样。应当指出,在该图像中的峰标记意图用作视觉辅助。关于准确的 2θ 位置,查阅表 3 和 4。

[0096] 图 4 显示了制备原样的利福昔明 κ 型的假定的标引方案(tentative indexing solution)。条指示以晶胞尺寸和指定的空间群 ($P2_1$, #4) 为基础的允许的反射。

[0097] 图 5 显示了干燥以后的利福昔明 κ 型的假定的标引方案。条指示以晶胞尺寸和指定的空间群 ($P2_1$, #4) 为基础的允许的反射。

[0098] 图 6 是制备原样的利福昔明 κ 型的 DSC 热分析图。

[0099] 图 7 是制备原样的利福昔明 κ 型的 TGA 热分析图。

[0100] 图 8 是利福昔明 κ 型的热台(hot-stage)显微照片。图 8a 拍摄于 23.3°C ,图 8b 拍摄于 80.1°C ,图 8c 拍摄于 101.9°C ,图 8d 拍摄于 109.2°C ,图 8e 拍摄于 123.2°C ,图 8f 拍摄于 150.1°C ,图 8g 拍摄于 203.1°C ,且图 8h 拍摄于 213.1°C 。

[0101] 图 9 显示了利福昔明 κ 型的吸湿。

[0102] 图 10 显示了利福昔明 κ 型的吸湿后 XRPD。顶部的 XRPD 图样是在吸湿以后。底部的 XRPD 是在吸湿以前。

[0103] 图 11 是干燥以后的利福昔明 κ 型的 DSC 热分析图。

[0104] 图 12 是干燥以后的利福昔明 κ 型的 TGA 热分析图。

[0105] 图 13 是 P_2O_5 贮存干燥以后的利福昔明 κ 型的 TGA 热分析图。

[0106] 图 14 是在 84% RH 应力以后,干燥以后的 κ 型的 XRPD 图样。顶部的 XRPD 图样是在应力以后。底部的 XRPD 图样是原料。

[0107] 图 15 显示了干燥以后的利福昔明 κ 型的吸湿。

[0108] 图 16 显示了干燥以后的利福昔明 κ 型的吸湿后 XRPD。顶部的 XRPD 图样是在吸湿以后。底部的 XRPD 图样是在吸湿以前。

[0109] 图 17 显示了 DVS 以后的利福昔明：哌嗪共晶的示例性 XRPD 叠加。顶部的 XRPD 图样是 DVS 以前的共晶 1。底部的 XRPD 图样是在 DVS 以后，宽峰，类似于共晶 1 + 在约 5 和 17° 2θ 处的峰。

[0110] 图 18 是 RH 应力以后的利福昔明：哌嗪共晶的 XRPD 叠加。从顶至底：共晶 1，没有应力；宽峰，类似于共晶 1 + 在约 5° 2θ 的峰，在约 75% RH 保持 3 天；宽峰，类似于共晶 1 + 在约 5° 2θ 的峰，在约 75% RH 保持 1 周；宽峰，类似于共晶 1 + 在约 5° 2θ 的峰，在约 75% RH 保持 2 周。

[0111] 图 19 显示了利福昔明：哌嗪共晶的 XRPD 叠加。从顶至底：共晶 1，共晶 2，利福昔明， α 型 - 干燥的，哌嗪。

[0112] 图 20 显示了在真空干燥以前和以后的利福昔明：哌嗪共晶 2 的 XRPD 叠加。从顶至底：共晶 2，在真空干燥以前；类似于共晶 1 + 在约 17° 2θ 的峰，在真空干燥以后，共晶 1（用于对比的 Inel 图样）。

[0113] 图 21 显示了利福昔明、哌嗪和共晶的红外光谱叠加。从顶至底：接收原样的利福昔明，接收原样的哌嗪，利福昔明：哌嗪共晶 1，利福昔明：哌嗪可能的共晶 2。

[0114] 图 22 描绘了利福昔明、哌嗪和共晶的拉曼光谱的叠加。从顶至底：接收原样的利福昔明，从 Sigma-Aldrich 接收原样的哌嗪，利福昔明：哌嗪共晶 1，利福昔明：哌嗪可能的共晶 2。

[0115] 图 23 显示了利福昔明：哌嗪共晶 1 的示例性 XRPD。

[0116] 图 24 是利福昔明：哌嗪共晶 1 的标引方案。条指示以晶胞尺寸和指定的空间群 ($P2_12_11$, #19) 为基础的允许的反射。

[0117] 图 25 显示了利福昔明：哌嗪共晶 1 的 XRPD 峰的标记。应当指出，在该图像中的峰标记意图用作视觉辅助。关于准确的 2θ 位置，参见图 26。

[0118] 图 26 是利福昔明：哌嗪共晶 1 的观察到的 XRPD 峰的列表。

[0119] 图 27 是利福昔明：哌嗪共晶 1 的观察到的 XRPD 峰的代表性列表。

[0120] 图 28 显示了利福昔明：哌嗪共晶 1 的示例性的 DSC 和 TGA 叠加。

[0121] 图 29 显示了利福昔明：哌嗪共晶 1 的示例性的 DVS 曲线。

[0122] 图 30 显示了 DVS 以后的利福昔明：哌嗪共晶 1 的 XRPD 叠加。从顶至底：DVS 以前的共晶 1；DVS 以后的样品，宽峰，类似于共晶 1 + 在约 5 和 17° 2θ 的峰。

[0123] 图 31 是利福昔明：哌嗪共晶 1 的示例性的质子 NMR。

[0124] 图 32 是利福昔明：哌嗪共晶 1 的 SSNMR。

[0125] 图 33 显示了利福昔明：哌嗪共晶 1 的红外光谱。

[0126] 图 34 是利福昔明：哌嗪共晶 1 的观察到的红外峰的列表。

[0127] 图 35 是利福昔明：哌嗪共晶 1 的示例性的拉曼光谱。

[0128] 图 36 是利福昔明：哌嗪共晶 1 的观察到的拉曼峰的列表。

[0129] 图 37 是利福昔明：哌嗪共晶 2 的示例性 XRPD。

[0130] 图 38 是利福昔明：哌嗪共晶 2 的标引方案。条指示以晶胞尺寸和指定的空间群 ($P2_12_12_1$, #19) 为基础的允许的反射。

- [0131] 图 39 显示了利福昔明：哌嗪共晶 2 的、具有峰标记的 XRPD。
- [0132] 图 40 是利福昔明：哌嗪共晶 2 的观察到的 XRPD 峰的列表。
- [0133] 图 41 是利福昔明：哌嗪共晶 2 的观察到的 XRPD 峰的代表性列表。
- [0134] 图 42 是利福昔明：哌嗪共晶 2 的示例性的 DSC 和 TGA 叠加。
- [0135] 图 43 显示了利福昔明：哌嗪共晶 2 的质子 NMR。
- [0136] 图 44 是利福昔明：哌嗪共晶 2 的示例性的红外光谱。
- [0137] 图 45 是利福昔明：哌嗪共晶 2 的观察到的和特征性的红外峰。
- [0138] 图 46 是利福昔明：哌嗪共晶 2 的示例性的拉曼光谱。
- [0139] 图 47 是利福昔明：哌嗪共晶 2 的观察到的和特征性的拉曼峰的列表。
- [0140] 图 48 是 RH 应力以后的利福昔明：哌嗪共晶的示例性 XRPD 叠加。从顶至底：共晶 1，没有应力 (Panalytical XRPD)；共晶 1 (Inel XRPD)；宽峰，类似于共晶 1 + 在约 $5^{\circ} 2\theta$ 的峰，在约 75% RH 保持 3 天；宽峰，类似于共晶 1 + 在约 $5^{\circ} 2\theta$ 的峰，在约 75% RH 保持 1 周；宽峰，类似于共晶 1 + 在约 $5^{\circ} 2\theta$ 的峰，在约 75% RH 保持 2 周。
- [0141] 图 49 是显示了利福昔明：哌嗪共晶 1 和 2 的转变和互变方案的示意图。
- [0142] 图 50 显示了描绘乙醇化物 / 水合物系统和利福昔明 ξ 型向 η 型、 θ 和 ι 的转变的流程图。
- [0143] 图 51 显示了利福昔明 ζ 型向利福昔明 η 型的转变。
- [0144] 图 52 显示了利福昔明 η 型的制备。
- [0145] 图 53 显示了应力对利福昔明 η 型的影响。
- [0146] 图 54 是在湿度暴露以前、在湿度暴露以后和在干燥以后的利福昔明 η 型的示例性 XRPD 图样。
- [0147] 图 55 显示了由氢键产生的利福昔明二聚体。
- [0148] 图 56 显示了从 a 轴向下看的溶剂分子。
- [0149] 图 58 是在含有乙腈的醋酸钠缓冲介质中的利福昔明标准品的线性图。
- [0150] 图 59 是在含有乙腈、含有 0.45% 十二烷基硫酸钠介质的磷酸钠缓冲液中的利福昔明标准品的线性图。
- [0151] 图 60 是显示 θ 型的转变的示例性 XRPD 图样。从顶至底： θ 型， θ 型 + ι ， ι 型。
- [0152] 图 61 显示了利福昔明 θ 型的标引方案。条指示以晶胞尺寸和指定的空间群 ($P2_12_12_1$, #19) 为基础的允许的反射。
- [0153] 图 62 显示了 θ 、 η 和 ι 的过程流程图。
- [0154] 图 63 显示了 ι 晶胞分析和 ι 的 XRPD 图样。
- [0155] 图 64 显示了 ι 标引。
- [0156] 图 65 显示了 η 晶胞分析和 η 的 XRPD 图样。
- [0157] 图 66 显示了 η 标引。
- [0158] 图 67 显示了利福昔明 θ 型的 XRPD 图样。从顶至底：制备原样的 θ 型；环境贮存 8 天以后的 θ 型。
- [0159] 图 68 是利福昔明 θ 型的观察到的峰列表。应当指出，在该图像中的峰标记意图用作视觉辅助。关于准确的 2θ 位置，查阅表 24。
- [0160] 图 69 是利福昔明 θ 型的标引方案。条指示以晶胞尺寸和指定的空间群 ($P2_12_12_1$,

#19) 为基础的允许的反射。

[0161] 图 70 A 和 B 分别是利福昔明 θ 型的示例性的 DSC 和 TGA 热分析图。

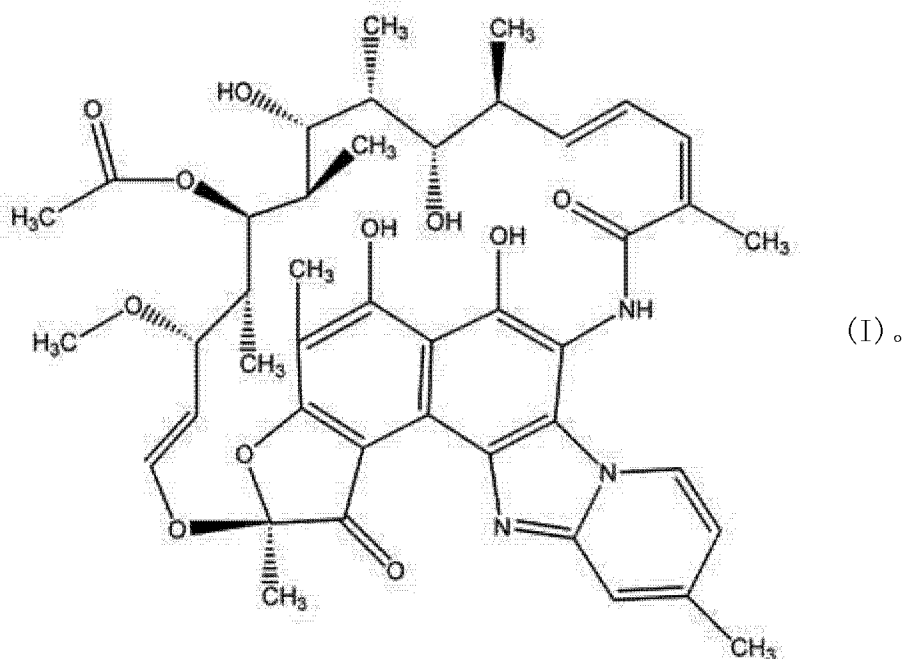
[0162] 图 71 是利福昔明 θ 型的示例性的吸湿。

[0163] 图 72 是利福昔明 θ 型的示例性的吸湿后 XRPD。从顶至底：吸湿以前 (θ 型)；吸湿以后 (ι 型)。

具体实施方式

[0164] 本文所述的实施方案涉及利福昔明的新多晶型形式和共晶形式的发现以及那些形式作为抗生素的用途。在一个实施方案中，构想了称作利福昔明 (INN) 的抗生素的利福昔明 κ 型、利福昔明 θ 型、利福昔明：哌嗪共晶 1 和 / 或利福昔明：哌嗪共晶 2 (图 1-72) 中的一种或多种在生产药物制剂中的用途，所述药物制剂用于口服或局部途径。本文所述的实施方案也涉及这样的药物制剂向需要抗生素治疗的受试者的给药。

[0165] 利福昔明是利福霉素类抗生素中的一种化合物。利福昔明是具有式 I 结构的化合物：



[0166] 本文使用的“利福昔明 κ 型”、“ κ 型”、“利福昔明的 κ 型”、“多晶型物 κ ”和“利福昔明 κ ”及其变体可互换地用于表示在本文中通过例如 x-射线衍射图的一个或多个峰、示差扫描量热法数据进一步描述的利福昔明的多晶型形式。 κ 型包含在下面表 2 和 3 中和在实施例和附图中列出的 x-射线粉末衍射图样峰位置。

[0167] 本文使用的“利福昔明 θ 型”、“ θ 型”、“利福昔明的 θ 型”、“多晶型物 θ ”和“利福昔明 θ ”及其变体可互换地用于表示在本文中通过例如 x-射线衍射图的一个或多个峰、示差扫描量热法数据(在下面在表、实施例和附图中示出)进一步描述的利福昔明的多晶型形式。

[0168] 本文使用的“利福昔明：哌嗪共晶 1”和“利福昔明：哌嗪共晶 2”及其变体用于表示在本文中通过例如 x-射线衍射图的一个或多个峰、示差扫描量热法数据(在下面在表、

实施例和附图中示出)进一步描述的利福昔明的共晶形式。所述共晶一起在本文中可以称作利福昔明: 哌嗪共晶。

[0169] 本文使用的术语多晶型物有时用作表示利福昔明的形式的一般术语,且在上下文内包括利福昔明的盐、水合物、多晶型物共晶和无定形形式。该应用取决于上下文,且是本领域技术人员将会理解的。

[0170] 当用于表示 x-射线粉末衍射图样峰位置时,本文使用的术语“约”是指峰的固有变异性,其取决于:例如,使用的设备的校准、用于生产多晶型物的方法、结晶材料的老化等等,取决于使用的仪器操作。在该情况下,仪器的测量变异性是约 $\pm 0.2^\circ$ 。在本公开内容的启发下,本领域技术人员会理解“约”在该上下文下的使用。在提及其它定义的参数(例如,含水量、 $C_{\max}$ 、 $t_{\max}$ 、AUC、固有溶出速率、温度和时间)时,术语“约”指示在例如测量参数或达到参数时的固有变异性。在本公开内容的启发下,本领域技术人员会理解词语约的使用所意味着的参数的变异性。

[0171] 在提及表现出与例如 XRPD、IR、拉曼光谱、DSC、TGA、NMR、SSNMR 等类似的特征的形式时,本文使用的“类似的”指示,通过该方法可鉴别多晶型物或共晶,且其范围包括从类似至基本上类似,只要根据实验变异(包括,例如,使用的仪器、天数、湿度、季节、压力、室温等),通过具有本领域技术人员预期的变异的方法会鉴别出所述物质即可。

[0172] 本文使用的“同质多晶现象”表示处于不同水合物状态(例如,一些化合物和配合物(complexes)的性质)的单一化合物的不同晶型的出现。因而,多晶型物是共有相同分子式的不同固体,每种多晶型物还可以具有不同的物理性质。因此,单一化合物可以产生多种多晶型形式,其中每种形式具有不同的且独特的物理性质,诸如溶解度特征、熔点温度、吸湿性、颗粒形状、密度、流动性、压制性和/或 x-射线衍射峰。每种多晶型物的溶解度可以不同,因而,鉴别出药物多晶型物的存在对于提供具有可预测的溶解度特征的药物而言是关键性的。研究药物的所有固态形式(包括所有多晶型形式),并确定每种多晶型形式的稳定性、溶出度和流动性质是合乎需要的。通过 X-射线衍射光谱法和通过其它方法(例如,红外光谱测定法),可以在实验室中区分化合物的多晶型形式。关于多晶型物的一般综述和多晶型物的医药用途,参见 G. M. Wall, Pharm Manuf. 3, 33 (1986); J. K. Haleblan 和 W. McCrone, J Pharm. Sci., 58, 911 (1969); 和 J. K. Haleblan, J. Pharm. Sci., 64, 1269 (1975), 它们都并入本文作为参考。

[0173] 本文使用的“受试者”包括这样的生物体:其能够遭受利福昔明可治疗的肠病症或其它病症,或其会以其它方式受益于如本文所述的利福昔明的给药,诸如人和非人动物。优选的人动物包括人受试者。本发明的术语“非人动物”包括所有脊椎动物,例如,哺乳动物,例如,啮齿类动物,例如,小鼠,和非哺乳动物,诸如非人灵长类动物,例如,绵羊、狗、牛、鸡、两栖动物、爬行动物等。“易患肠病症”意图包括处于发展肠病症感染风险中的受试者,例如,遭受一种或多种免疫抑制的受试者,已经暴露于具有细菌感染的其它受试者的受试者,医师,护士,旅行至已知具有造成旅行性腹泻的细菌的遥远区域的受试者,饮用会损伤肝脏的量的酒精的受试者,具有肝功能障碍史的受试者,等。

[0174] 措辞化合物的“预防有效量”表示式(I)或在本文中以其它方式描述的本发明化合物的量,其在单或多剂量施用给受试者以后,可有效地预防或治疗细菌感染。

[0175] 措辞本发明化合物的“治疗有效量”表示这样的药剂的量:其在单或多剂量施用给

受试者以后,可有效地给所述受试者提供治疗益处。在一个实施方案中,所述治疗益处是抑制病毒,或延长具有这样的病毒感染的受试者的存活期。在另一个实施方案中,所述治疗益处是抑制细菌感染,或延长具有这样的细菌感染的受试者的存活期(超过在没有这种治疗存在下预期的存活期)。

[0176] 利福昔明在胃肠道中发挥其广谱抗菌活性,对抗包括厌氧菌菌株在内的引起感染性腹泻的局部于胃肠的细菌。已经报道,利福昔明的特征在于可忽略的全身吸收,这是由于它的化学和物理特征 (*Descombe J. J. 等人 Pharmacokinetic study of rifaximin after oral administration in healthy volunteers. Int J Clin Pharmacol Res, 14 (2), 51-56, (1994)*)。

[0177] 关于与利福昔明的治疗应用相关的可能不良事件,特别相关是,诱导细菌对抗生素的抗药性。

[0178] 从该观点来看,所发现的本文公开的利福昔明的形式在全身吸收方面的任何差异可能是有重要意义的,因为在利福昔明的亚抑制浓度,诸如在 $0.1-1 \mu\text{g/ml}$ 的范围内,已经证实耐药性突变体的选择是可能的 (*Marchese A. 等人 In vitro activity of rifaximin, metronidazole and vancomycin against clostridium difficile and the rate of selection of spontaneously resistant mutants against representative anaerobic and aerobic bacteria, including ammonia-producing species. Chemotherapy, 46(4), 253-266, (2000)*)。

[0179] 已经发现,利福昔明的多晶型物具有不同的体内生物利用度性质。因而,本文公开的多晶型物将可以用于制备具有不同特征的药物,所述药物用于治疗感染。这将允许制备这样的利福昔明制剂:其具有明显不同的吸收水平,具有约 0.0 ng/ml 至 $5.0 \mu\text{g/ml}$ 的 C_{max} 值。这会产生这样的利福昔明组合物的制剂:其被接受治疗的受试者可忽略地至显著地吸收。本发明的一个实施方案是,通过为患者的治疗选择适当的多晶型形式或多种形式的混合物调节利福昔明的治疗作用。例如,在侵袭性细菌的情况下,最高生物可用性的多晶型形式可以选自本文公开的那些,而在非侵袭性病原体的情况下,可以选择利福昔明的吸收性更差的形式,因为它们对于接受治疗的受试者而言可能更安全。利福昔明的形式可以决定溶解度,其也可以决定生物利用度。

[0180] 本文公开的上述形式可以作为纯的和均质的产品有利地用于生产含有利福昔明的药物制剂。

[0181] 就 XRPD 分析而言,与在不同仪器上对独立地制备的样品的第三方测量有关的准确度和精密度可能导致大于 $\pm 0.1^\circ 2\theta$ 的变异性。就 d-间距列表而言,用于计算 d-间距的波长是 $1.541874\text{\AA}$,即 $\text{Cu-K}\alpha 1$ 和 $\text{Cu-K}\alpha 2$ 波长的加权平均值。从美国药典推荐,在每个 d-间距,计算与 d-间距估测有关的变异性,并提供在各个数据表和峰列表中。

[0182] 治疗方法

本文提供了治疗、预防或减轻肠相关病症的方法,所述方法包括:给有此需要的受试者施用有效量的一种或多种利福昔明 κ 型、利福昔明:哌嗪共晶 1 和 / 或利福昔明:哌嗪共晶 2。肠相关病症包括下述的一种或多种:肠易激综合征、腹泻、微生物有关的腹泻、难辨梭菌有关的腹泻、旅行性腹泻、小肠细菌生长过度、克罗恩氏病、憩室病、慢性胰腺炎、胰腺功能不全、肠炎、结肠炎、肝性脑病、轻微型肝性脑病或隐窝炎。本文所述的利福昔明形式也可

以治疗局部皮肤感染和阴道感染。

[0183] 特定肠病症的治疗持续时间将部分地取决于所述病症。例如,旅行性腹泻可以仅需要 12 至约 72 小时的治疗持续时间,而克罗恩氏病可以需要约 2 天至 3 个月的治疗持续时间。利福昔明的剂量也将会随疾病状态而变化。在下文中提供了适当的剂量范围。本文所述的多晶型物和共晶还可以用于治疗或预防疑似暴露于生物战剂的受试者的病状。

[0184] 需要对肠病症的预防性处理的那些受试者的鉴别完全是在本领域技术人员的能力和知识范围内。用于鉴别处于发展肠病症(其可以通过主题方法进行治疗)的风险中的受试者的某些方法是医学领域已知的,诸如家族史、旅行史和预期的旅行计划、与发展该疾病状态有关的危险因素在受试者中的存在。通过使用例如临床试验、体格检查和医疗史/家族史/旅行史,本领域的熟练临床医师可以容易地鉴别这样的候选受试者。

[0185] 在另一个方面,治疗遭受或易患肠病症的受试者的方法包括:给有此需要的受试者施用治疗有效量的一种或多种本文所述的利福昔明多晶型物和共晶,从而治疗所述受试者。在鉴别遭受或易患肠病症(例如,IBS)的受试者以后,施用一种或多种利福昔明多晶型物和/或共晶。

[0186] 药物制剂

实施方案也提供了药物组合物,其包含有效量的一种或多种本文所述的(例如,本文所述的)利福昔明多晶型物和共晶和药学上可接受的载体。在另一个实施方案中,所述有效量有效地治疗细菌感染,例如,小肠细菌生长过度、克罗恩氏病、肝性脑病、抗生素相关的结肠炎和/或憩室病。实施方案也提供了药物组合物,其包含有效量的与一种或多种以前已知的利福昔明多晶型物(例如, α 、 β 、 γ 、 δ 、 ϵ 、 ι 、 ζ 、 η 和无定形物)相组合的一种或多种本文所述的利福昔明多晶型物。

[0187] 关于利福昔明用于治疗旅行性腹泻的用途的实例,参见 Infante RM, Ericsson CD, Zhi-Dong J, Ke S, Steffen R, Riopel L, Sack DA, DuPont, HL. Enteroaggregative Escherichia coli Diarrhea in Travelers: Response to Rifaximin Therapy. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2004;2:135-138;和 Steffen R, M.D., Sack DA, M.D., Riopel L, Ph.D., Zhi-Dong J, Ph.D., Sturchler M, M.D., Ericsson CD, M.D., Lowe B, M.Phil., Waiyaki P, Ph.D., White M, Ph.D., DuPont HL, M.D. Therapy of Travelers' Diarrhea With Rifaximin on Various Continents. The American Journal of Gastroenterology. 2003 年 5 月, 第 98 卷, 第 5 号,它们都整体并入本文中作为参考。使用利福昔明治疗肝性脑病的实例,参见,例如,N. Engl J Med. 2010 362 1071-1081。

[0188] 实施方案也提供了药物组合物,其包含利福昔明 κ 型、利福昔明:哌嗪共晶 1 和/或利福昔明:哌嗪共晶 2 中的一种或多种和药学上可接受的载体。也就是说,制剂可以仅含有一种多晶型物或共晶,或可以含有超过一种多晶型物或共晶的混合物。可以选择混合物,例如基于希望的全身吸收量、溶出度特性、在要治疗的消化道中的目标位置等等。所述药物组合物的实施方案另外包含赋形剂,例如,稀释剂、粘合剂、润滑剂、崩解剂、着色剂、矫味剂或甜味剂中的一种或多种。一种组合物可以配制为选择的包衣的和未包衣的片剂、硬和软明胶胶囊剂、糖包衣的丸剂、锭剂、糯米纸、弹丸剂和密封包中的散剂。例如,组合物可以配制成用于局部使用,例如,软膏剂、润发油、乳膏剂、凝胶和洗剂。

[0189] 在一个实施方案中,使用药学上可接受的制剂,例如,在将药学上可接受的制剂施用给受试者以后向受试者提供利福昔明多晶型物的持续递送至少 12 小时、24 小时、36 小时、48 小时、1 周、2 周、3 周或 4 周的药学上可接受的制剂,将利福昔明多晶型物施用给受试者。

[0190] 在某些实施方案中,这些药物组合物适合局部或口服施用给受试者。在其它实施方案中,如下面详细地描述的,可以将本发明的药物组合物专门配制成以固体或液体形式给药,包括适合如下给药的那些:(1) 口服给药,例如,兽用顿服药(水性的或非水性的溶液或混悬液)、片剂、大丸剂、散剂、颗粒、糊剂;(2) 肠胃外给药,例如,通过皮下、肌肉或静脉内注射,例如,作为无菌溶液或混悬液;(3) 局部施用,例如,作为施用于皮肤的乳膏剂、软膏剂或喷雾剂;(4) 阴道内或直肠内,例如,作为子宫托、乳膏剂或泡沫;或(5) 气雾剂,例如,作为含有所述化合物的水性气雾剂、脂质体制剂或固体颗粒。

[0191] 短语“药学上可接受的”表示这样的本发明的利福昔明多晶型物和共晶、含有这些化合物的组合物和/或剂型:在合理的医疗判断范围内,其适合用于与人类和动物组织接触,没有过度的毒性、刺激、变应性反应或其它问题或并发症,并与合理利益/风险比相称。

[0192] 短语“药学上可接受的载体”包括药学上可接受的材料、组合物或媒介物,例如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或包囊材料,它们参与将主题化学试剂从机体的一个器官或部分运送或转运到机体的另一个器官或部分。每种载体优选地是“可接受的”,其含义是,与制剂的其它组分相容,并且对受试者无害。可用作药学上可接受的载体的材料的某些实例包括:(1) 糖类,例如乳糖、葡萄糖和蔗糖;(2) 淀粉,例如玉米淀粉和马铃薯淀粉;(3) 纤维素及其衍生物,例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和醋酸纤维素;(4) 粉状西黄蓍胶;(5) 麦芽;(6) 明胶;(7) 滑石;(8) 赋形剂,例如可可豆脂和栓剂蜡类;(9) 油类,例如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;(10) 二醇类,例如丙二醇;(11) 多元醇类,例如甘油、山梨醇、甘露醇和聚乙二醇;(12) 酯类,例如油酸乙酯和月桂酸乙酯;(13) 琼脂;(14) 缓冲剂,例如氢氧化镁和氢氧化铝;(15) 海藻酸;(16) 无热原水;(17) 等张盐水;(18) 林格氏溶液;(19) 乙醇;(20) 磷酸盐缓冲溶液;和(21) 药物制剂中所用的其它无毒的相容物质。

[0193] 在所述组合物中也可以存在润湿剂、乳化剂和润滑剂(例如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁)以及着色剂、释放剂、包衣剂、甜味剂、矫味剂和香味剂、防腐剂和抗氧化剂。

[0194] 药学上可接受的抗氧化剂的实例包括:(1) 水溶性的抗氧化剂,例如抗坏血酸、盐酸半胱氨酸、硫酸氢钠、偏亚硫酸氢钠、亚硫酸钠等;(2) 油溶性的抗氧化剂,例如维生素 C 棕榈酸酯、丁羟茴醚(BHA)、丁羟甲苯(BHT)、卵磷脂、没食子酸丙酯、 α -生育酚等;和(3) 金属螯合剂,例如柠檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨糖醇、酒石酸、磷酸等。

[0195] 含有本文公开的利福昔明形式的组合物包括适合经口、鼻、局部(包括口腔和舌下)、直肠、阴道、气雾剂和/或胃肠外给药的那些。所述组合物可以方便地以单位剂型呈现,并且可以通过药学领域熟知的任何方法来制备。可以与载体材料混合以生产单一剂型的活性成分的量将会根据待治疗的宿主、特定的给药模式而变化。可以与载体材料混合以生产单一剂型的活性成分的量将通常是产生疗效的化合物的量。一般而言,在 100% 中,该量的范围将为约 1% 至约 99%、优选约 5% 至约 80%、或约 10% 至约 60% 的活性成分。

[0196] 这些组合物的制备方法包括下述步骤:使利福昔明多晶型物(诸多晶型物)和共晶

与所述载体和任选的一种或多种助剂混合。一般而言,如下制备所述制剂:使利福昔明多晶型物与液体载体或精细粉碎的固体载体或两者均匀地且紧密地混合,然后,如果必要的话,使所述产物成形。

[0197] 适合口服给药的组合物可以为以下形式:胶囊剂、扁囊剂、丸剂、片剂、锭剂(使用矫味基质,通常为蔗糖和阿拉伯胶或西黄蓍胶)、散剂、颗粒剂,或者作为在水性或非水性液体中的溶液剂或混悬剂,或者作为水包油液体乳剂或油包水液体乳剂,或者作为酏剂或糖浆剂,或者作为软锭剂(使用惰性基质,例如明胶和甘油,或者蔗糖和阿拉伯胶),和/或作为漱口剂等,每种形式含有作为活性成分的预定量的利福昔明多晶型物(诸多晶型物)和共晶。化合物也可以作为大丸剂、药糖剂或糊剂来施用。

[0198] 本文公开的利福昔明形式可以有利地用于制备口服和局部使用的包含利福昔明的具有抗生素活性的药物制剂。用于口服使用的药物制剂将含有一种或多种利福昔明形式以及常规赋形剂,例如稀释剂诸如甘露醇、乳糖和山梨醇;粘合剂诸如淀粉、明胶、糖、纤维素衍生物、天然树胶和聚乙烯吡咯烷酮;润滑剂诸如滑石、硬脂酸盐、氢化植物油、聚乙二醇和胶体二氧化硅;崩解剂诸如淀粉、纤维素、海藻酸盐、树胶和网状聚合物;着色剂、矫味剂和甜味剂。

[0199] 本发明的实施方案包括可通过口服途径施用的固体制剂,例如包衣的和未包衣的片剂、软和硬明胶胶囊剂、糖包衣的丸剂、锭剂、糯米纸、弹丸剂和在密封包或其它容器中的散剂。

[0200] 用于局部使用的药物制剂可以含有一种或多种利福昔明的形式以及常规赋形剂,例如白矿脂、白蜡、羊毛脂及其衍生物、硬脂醇、丙二醇、月桂基硫酸钠、脂肪族聚氧乙烯醇的醚、脂肪族聚氧乙烯酸的酯、脱水山梨醇单硬脂酸酯、单硬脂酸甘油酯、单硬脂酸丙二醇酯、聚乙二醇类、甲基纤维素、羟甲基丙基纤维素、羧甲基纤维素钠、胶态硅酸铝和硅酸镁、海藻酸钠。

[0201] 本发明的实施方案涉及所有局部制剂,例如软膏剂、润发油、乳膏剂、凝胶和洗剂。

[0202] 在用于口服给药的利福昔明固体剂型(胶囊剂、片剂、丸剂、糖锭剂、散剂、颗粒剂等)中,通常将活性成分与一种或多种药学上可接受的载体(例如柠檬酸钠或磷酸二钙)和/或任意下述物质混合:(1)填充剂或增充剂,例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和/或硅酸;(2)粘合剂,例如羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和/或阿拉伯胶;(3)湿润剂,例如甘油;(4)崩解剂,例如琼脂、碳酸钙、马铃薯淀粉或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠;(5)溶解阻滞剂(solution retarding agents),例如石蜡;(6)吸收加速剂,例如季铵化合物;(7)润湿剂,例如乙酰醇(acetyl alcohol)和单硬脂酸甘油酯等;(8)吸收剂,例如高岭土和膨润土;(9)润滑剂,例如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固态聚乙二醇类、月桂基硫酸钠和它们的混合物;和(10)着色剂。在胶囊剂、片剂和丸剂的情况下,所述药物组合物也可以包含缓冲剂。相似类型的固体组合物也可以用作软明胶和填充硬明胶的胶囊剂中的填充剂(用诸如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇类等赋形剂)。

[0203] 通过压制或模制,任选地与一种或多种助剂一起压制或模制,可以制备片剂。可以使用以下物质来制备压制片剂:粘合剂(例如明胶或羟丙基甲基纤维素)、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、崩解剂(例如淀粉羟乙酸钠或交联羧甲基纤维素钠)、表面活性剂或分散剂。通过在合适的机器中使以惰性液态稀释剂湿润的粉状活性成分的混合物塑型,可以制备模

制片剂。

[0204] 本文所述的药物组合物的片剂和其它固体剂型(例如糖锭剂、胶囊剂、丸剂和颗粒剂)可以任选地具有刻痕或用包衣剂和壳体(例如肠溶包衣或制药领域熟知的其它包衣剂)制备。也可以例如使用不同比例的羟丙基甲基纤维素(以提供希望的释放特性)、其它聚合物基质、脂质体和/或微球配制它们,从而提供其中的活性成分的缓慢释放或控制释放。可以将它们灭菌,例如通过细菌截留过滤器来过滤,或者通过掺入无菌固体组合物形式的灭菌剂,临用前将其溶解于无菌水或某些其它无菌注射用介质中。这些组合物也可以任选地含有遮光剂,并且可以是这样的组合物:它们仅释放活性成分(诸活性成分),或者优先在胃肠道的某一部位中任选地以延迟的方式释放活性成分。可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物和蜡。所述活性成分也可以为微囊化形式,适当时含有一种或多种上述赋形剂。

[0205] 用于利福昔明多晶型物(诸多晶型物)和共晶的口服给药的液体剂型包括:药学上可接受的乳剂、微乳、溶液剂、混悬剂、糖浆剂和酏剂。除了含有活性成分以外,所述液体剂型还可以含有本领域中常用的惰性稀释剂,例如:水或其它溶剂、增溶剂和乳化剂,例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苄醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油类(特别是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇类和脱水山梨糖醇的脂肪酸酯以及它们的混合物。

[0206] 除惰性稀释剂外,所述口服组合物还可以包括佐剂,例如润湿剂、乳化剂和助悬剂、甜味剂、矫味剂、着色剂、芳香剂和防腐剂。

[0207] 除含有活性利福昔明多晶型物(诸多晶型物)和共晶外,混悬剂还可以含有助悬剂,例如乙氧基化的异硬脂醇、聚氧乙烯山梨糖醇和脱水山梨糖醇酯、微晶纤维素、氢氧化铝氧化物、膨润土、琼脂和西黄蓍胶以及它们的混合物。

[0208] 用于直肠或阴道给药的药物组合物可以呈现为栓剂,所述栓剂可以如下制备:将一种或多种利福昔明多晶型物(诸多晶型物)和共晶与一种或多种合适的非刺激性的赋形剂或载体(所述赋形剂或载体包括例如可可豆脂、聚乙二醇、栓剂蜡或水杨酸酯)混合,并且所述栓剂在室温为固体,但在体温为液体,因此,在直肠或阴道腔内会熔化并释放活性剂。

[0209] 适合阴道给药的组合物也包括子宫托、卫生栓、乳膏剂、凝胶、糊剂、泡沫或喷雾剂,它们含有本领域已知是适当的载体。

[0210] 用于利福昔明多晶型物(诸多晶型物)和共晶的局部或透皮给药的剂型包括:散剂、喷雾剂、软膏剂、糊剂、乳膏剂、洗剂、凝胶剂、溶液剂、贴剂和吸入剂。可以在无菌条件下将活性利福昔明多晶型物(诸多晶型物)和共晶与药学上可接受的载体以及可能需要的任何防腐剂、缓冲剂或推进剂混合。

[0211] 所述软膏剂、糊剂、乳膏剂和凝胶剂除含有利福昔明多晶型物(诸多晶型物)和共晶以外,还可以含有赋形剂,例如动物和植物脂肪、油、蜡、石蜡、淀粉、西黄蓍胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅酮、膨润土、硅酸、滑石和氧化锌或它们的混合物。

[0212] 散剂和喷雾剂除含有利福昔明多晶型物(诸多晶型物)和共晶以外,还可以含有赋形剂,例如乳糖、滑石、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙和聚酰胺粉末或这些物质的混合物。喷雾剂可另外含有常规推进剂(例如氯氟烃)和挥发性的未被取代的烃(例如丁烷和丙烷)。

[0213] 利福昔明多晶型物(诸多晶型物)和共晶可以可替换地通过气雾剂来施用。这通过如下实现:制备含有所述化合物的水性气雾剂、脂质体制剂或固体颗粒。可以使用非水性的

(例如,碳氟化合物推进剂)混悬液。声波喷雾器是优选的,因为它们会使药剂向剪切力的暴露最小化,所述剪切力可以导致化合物的降解。

[0214] 如下制备水性气雾剂:例如,通过用常规的药学上可接受的载体和稳定剂配制药剂的水溶液或混悬液。所述载体和稳定剂可以随特定化合物的需要而变化,但是通常包括非离子表面活性剂(吐温、普郎尼克类或聚乙二醇)、无毒蛋白如血清白蛋白、脱水山梨糖醇酯、油酸、卵磷脂、氨基酸诸如甘氨酸、缓冲剂、盐、糖或糖醇。通常从等张溶液制备气雾剂。

[0215] 透皮贴剂具有给机体提供利福昔明多晶型物(诸多晶型物)和共晶的受控递送的额外优点。这样的剂型可以如下制备:将所述药剂溶解或分散在合适的介质中。也可以用吸收增强剂来增加活性成分穿过皮肤的通量。通过提供速率控制膜或将活性成分分散在聚合物基质或凝胶中,可以控制这样的流动速率。

[0216] 在本发明范围内也构想到眼用制剂、眼膏剂、散剂、溶液剂等。

[0217] 适用于胃肠外给药的药物组合物可以包含一种或多种利福昔明多晶型物(诸多晶型物)和共晶以及一种或多种药学上可接受的无菌等张水性或非水性溶液、分散体、混悬剂或乳剂,或者在临用前可以在无菌注射溶液或分散体中重构的无菌粉末,所述药物组合物可以含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂、使所述制剂与目标受体的血液等张的溶质或者助悬剂或增稠剂。

[0218] 可用于所述药物组合物中的合适水性和非水性载体的实例包括:水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇、聚乙二醇等)和它们的合适的混合物、植物油(例如橄榄油)和注射用有机酯(例如油酸乙酯)。可以保持适当的流动性,例如通过使用包衣材料例如卵磷脂,通过保持所需粒径(在分散体的情况下),和通过使用表面活性剂。

[0219] 这些组合物也可以含有佐剂,例如防腐剂、润湿剂、乳化剂和分散剂。通过包括各种抗菌剂和抗真菌剂,例如对羟基苯甲酸酯、三氯叔丁醇、苯酚、山梨酸等,可以确保对微生物的作用的防止。还可能希望在所述组合物中包括等张剂,例如糖、氯化钠等。另外,通过包括延迟吸收的试剂例如单硬脂酸铝和明胶,可以延长可注射药物形式的吸收。

[0220] 在某些情况下,为了延长药物的作用,希望改变药物的吸收。这可以如下实现:通过使用水溶性差的结晶、盐或无定形物的液体混悬液。药物的吸收速率则可以取决于其溶出速率,后者又可以取决于晶体粒度和晶型。可替换地,通过将药物溶解或悬浮在油媒介物中实现了药物形式的延迟吸收。

[0221] 如下制备可注射的贮库形式:使利福昔明多晶型物(诸多晶形物)和共晶在可生物降解的聚合物(诸如聚丙交酯-聚乙醇酸交酯)中形成微囊基质。根据药物与聚合物之比以及所用特定聚合物的性质,可以控制药物释放速率。其它可生物降解的聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。贮库注射制剂也可如下制备:将药物封装在与机体组织相容的脂质体或微乳中。

[0222] 当利福昔明多晶型物(诸多晶形物)和共晶作为药物施用给人类和动物时,它们可以照原样施用,或者作为药物组合物施用,所述药物组合物含有例如0.1-99.5%(更优选0.5-90%)的活性成分以及药学上可接受的载体。

[0223] 不论选择的给药途径如何,通过本领域技术人员已知的方法,将利福昔明多晶型物(诸多晶形物)和共晶(它们可以以合适的水合形式使用)和/或本发明的药物组合物配

制成药学上可接受的剂型。

[0224] 可以改变药物组合物中的活性成分的实际剂量水平和给药时程,从而得到这样的活性成分量:其可有效地实现特定受试者、组合物和给药模式所希望的治疗应答,并且对受试者无毒。示例性的剂量范围是 25-3000 mg/天。其它剂量包括,例如,600mg/天、1100mg/天和 1650mg/天。其它示例性的剂量包括,例如,1000mg/天、1500mg/天、500mg 至约 1800mg/天或之间的任意值。

[0225] 本文公开的利福昔明多晶型物或共晶的优选剂量是,在不产生严重副作用的情况下受试者可以耐受的最大值。优选地,以约 1 mg 至约 200 mg/千克体重、约 10 至约 100 mg/kg 或约 40 mg 至约 80 mg/kg 体重的浓度,施用本发明的利福昔明多晶型物。在上面列举的值中间的范围也意图成为一部分。例如,剂量范围可以是 50mg 至约 2000mg/天。

[0226] 在联合疗法治疗中,通过常规方法,将本发明的化合物和其它药剂(诸药剂)施用给哺乳动物(例如,男人或女人)。所述药剂可以在单一剂型中或在分开的剂型中施用。其它治疗剂的有效量是本领域技术人员众所周知的。但是,确定其它治疗剂的最佳有效量范围完全是在技术人员的能力范围内。在将另一种治疗剂施用给动物的一个实施方案中,本发明的化合物的有效量小于它在不施用其它治疗剂情况下的有效量。在另一个实施方案中,常规药剂的有效量小于它在不施用本发明化合物的情况下的有效量。以此方式,可以使与任一种药剂的高剂量有关的不希望的副作用最小化。其它潜在优点(包括但不限于改进的剂量方案和/或降低的药物成本)是本领域技术人员显而易见的。

[0227] 在不同的实施方案中,如下施用所述治疗(例如,预防剂或治疗剂):相隔小于 5 分钟、相隔小于 30 分钟、相隔 1 小时、相隔约 1 小时、相隔约 1 至约 2 小时、相隔约 2 小时至约 3 小时、相隔约 3 小时至约 4 小时、相隔约 4 小时至约 5 小时、相隔约 5 小时至约 6 小时、相隔约 6 小时至约 7 小时、相隔约 7 小时至约 8 小时、相隔约 8 小时至约 9 小时、相隔约 9 小时至约 10 小时、相隔约 10 小时至约 11 小时、相隔约 11 小时至约 12 小时、相隔约 12 小时至 18 小时、相隔 18 小时至 24 小时、相隔 24 小时至 36 小时、相隔 36 小时至 48 小时、相隔 48 小时至 52 小时、相隔 52 小时至 60 小时、相隔 60 小时至 72 小时、相隔 72 小时至 84 小时、相隔 84 小时至 96 小时、或相隔 96 小时至 120 小时。在优选的实施方案中,可以在同一次受试者就诊内,施用 2 种或更多种治疗。

[0228] 在某些实施方案中,循环地施用一种或多种化合物和一种或多种其它治疗(例如,预防剂或治疗剂)。循环治疗包括:施用第一种治疗(例如,第一种预防剂或治疗剂)一段时间,然后施用第二种治疗(例如,第二种预防剂或治疗剂)一段时间,任选地,随后施用第三种治疗(例如,预防剂或治疗剂)一段时间,诸如此类,并重复该相继施用,即循环,以便减少对治疗之一的耐药性的形成,避免或减少治疗之一的副作用,和/或提高治疗的效力。

[0229] 在某些实施方案中,可以重复同一化合物的施用,且所述施用可以间隔至少 1 天、2 天、3 天、5 天、10 天、15 天、30 天、45 天、2 个月、75 天、3 个月或至少 6 个月。在其它实施方案中,可以重复除了利福昔明多晶型物以外的同一治疗(例如,预防剂或治疗剂)的施用,且所述施用可以间隔至少 1 天、2 天、3 天、5 天、10 天、15 天、30 天、45 天、2 个月、75 天、3 个月或至少 6 个月。

[0230] 某些适应症可能需要更长的治疗时间。例如,旅行性腹泻治疗可以仅持续约 12 小

时至约 72 小时,而克罗恩氏病治疗可以是约 1 天至约 3 个月。肝性脑病的治疗可以是,例如,受试者生存期的剩余部分。IBS 的治疗可以每次持续数周或数月,或持续受试者的余生。

[0231] 制品

另一个实施方案包括制品,所述制品包含,例如,容纳适合利福昔明的口服或局部给药的药物组合物的容器,以及印刷标签说明书,所述说明书提供了下述讨论:当应当与食物一起施用特定剂型时以及当应当空腹服用时。下文描述了示例性的剂型和给药方案。所述组合物将可以包含在任意合适的容器中,所述容器能够容纳和分配所述剂型,且不会与所述组合物发生显著地相互作用,且将进一步与适当的标签发生物理联系。所述标签说明书将会与前文所述的治疗方法相一致。所述标签可以通过保持它与容器的物理接近的任意方式而与容器相联系,作为非限制性实例,它们二者可以包含在包装材料(诸如盒子或塑料收缩包装)中,或可以与粘在容器上的说明书相联系(诸如使用不会使标签说明书模糊的胶水或其它粘结或保持手段)。

[0232] 另一个方面是这样的制品,其包含容器,所述容器含有包含利福昔明的药物组合物,其中所述容器优选地容纳处于单位剂型中的利福昔明组合物,且与印刷标签说明书相联系,所述印刷标签说明书建议当与食物一起和在一起服用药物组合物时的不同吸收。

[0233] 还提供了包装的组合物,并且其可以包含治疗有效量的利福昔明。利福昔明和药学上可接受的载体或稀释剂,其中所述组合物配制成药用于治疗遭受或易患肠病症的受试者,并与治疗遭受或易患肠病症的受试者的说明书一起包装。

[0234] 本文还提供了试剂盒,例如,用于治疗受试者的肠病症的试剂盒。所述试剂盒可以含有,例如,利福昔明 κ 型、利福昔明:哌嗪共晶 1 和 / 或利福昔明:哌嗪共晶 2 中的一种或多种和使用说明书。所述使用说明书可以含有药方信息(proscribing information)、剂量信息、贮存信息等等。

[0235] 还提供了包装的组合物,并且其可以包含治疗有效量的一种或多种利福昔明多晶型物和药学上可接受的载体或稀释剂,其中所述组合物配制成药用于治疗遭受或易患肠病症的受试者,并与治疗遭受或易患肠病症的受试者的说明书一起包装。

实施例

[0236] 实施例 1: κ 型

κ 型是一种可变的溶剂化物,其具有能够扩展和 / 或收缩以接纳不同量的 IPA 的晶胞结构。如下得到 Kappa (κ) 型:在 57-197 mg/mL 范围内的负荷,将 Alpha (α) 型溶解在异丙醇中,随后机械搅动。

[0237] κ 型被鉴别为一种可变的系统,其晶胞参数可以通过扩展或收缩而变化,以接纳溶剂。XRPD 峰位置是晶胞参数的直接结果,因此一个单独的 XRPD 图样可能不会代表晶体形式。在不同样品上得到的多个 XRPD 图样提示,在 κ 型中观察到的反射峰存在一定范围。在 κ 型的 2 个代表性的 XRPD 图样上得到了标引方案,但是不一定指示该范围的上限和下限。相反,它们应当视作 κ 型系列的 2 个个别的实例。得自标引方案的理论计算指示, κ 型可能能够接纳最多 4 摩尔 IPA/ 摩尔利福昔明,这基于在晶胞内的空隙空间。通过 $^1\text{H-NMR}$ 和 Karl-Fischer 滴定,一个样品含有 2 摩尔 IPA/ 摩尔利福昔明和可忽略量的水。另一个样品(其晶胞体积减小了约 $75\text{\AA}^3$) 含有 0.4 摩尔 IPA/ 摩尔利福昔明和 0.76 重量 % 的水。

[0238] 制备和干燥研究

制备

可以从异丙醇 (IPA, 参见表 1) 制备 κ 型。

[0239] 表 1. 利福昔明 κ 型的制备

利福昔明 (mg)	IPA (mL)	条件	观察	XRPD 结果
108.5	0.55	声处理 /RT	橙色固体, B/E	κ
88	0.5	声处理 /RT	橙色板 (plates), B/E	κ
93.6	0.5	搅拌 / 加热	橙色和红色固体的混合物, B/E	κ
56.5	1	搅拌 / 加热	橙色固体, B/E	κ
57.7	1	搅拌 / 加热	橙色固体, B/E	κ
24237.9	130	搅拌	黄色固体	κ

^a RT = 室温 ; 加热 = 设定热板为 60°C, 而样品的实际温度可能更低 ; ^b B = 双折射的 ; E = 消光 (extinction)。

[0240] 在 57-197 mg/mL 的负荷, 将 IPA 加入利福昔明 α 型。为了促进固体的溶出, 通过在室温声处理, 或通过轻度高温 (例如, 在 60°C 以下) 磁力搅拌, 施加机械搅动。在两种条件下, κ 型从异丙醇溶液中沉淀出来, 随后通过真空过滤进行分离。将所述物质保存在出现双折射并在偏振光显微镜下消光的环境。

[0241] 每个实验的细节显示在表 1 中。例如, 通过将 0.55 mL IPA 加入含有 108.5 mg α 型的 2-打兰瓶中, 制备 1 个样品。观察到红色溶液以及一些未溶解的固体。然后在声处理浴中在室温对该瓶进行声处理。在声处理以后, 更多的固体沉淀出来, 通过真空过滤进行分离。

[0242] 通过储存在密闭的容器中, 经 P_2O_5 , 在环境温度, 或在真空下在环境温度或高温, 可以干燥 κ 型。干燥以前和以后的 κ 型样品的代表性 XRPD 图样显示在图 1 中。用于干燥 κ 型的实验条件包括在表 2 中。

[0243] 表 2. 利福昔明 κ 型的干燥实验

原料	样品大小	条件 ^a	观察 ^b	XRPD 结果 ^c
κ	- ^d	86°C/真空, 2 h	红色固体, B/E	无序的 κ
	340.3 mg	真空/室温, ~8 h	红色固体, 部分地 B/E	κ
	314.2 mg	真空/室温, 4 h	红色固体, B/E	κ
	<314.2 mg	真空/室温, 4 h + P_2O_5 贮存	-	κ + 无定形
	610.5 mg	真空/40°C, ~36 h	红色固体, B/E	κ + 无定形
	454.7 mg	P_2O_5 /室温, 6 天	红色固体, B/E	κ
	- ^d	P_2O_5 /室温, 31 天+ 真空/室温, 4 天	-	κ
	- ^d	在 IPA 溶液中未溶解的固体	红色凝胶, 和 B/E 颗粒	κ

^ad = 天, h = 小时, RT = 室温 ; ^b B = 双折射的 ; E = 消光 ; ^c 无定形 = x-射线无定形 ; ^d 没有得到精确的样品重量。

[0244] 表征

通过 x-射线粉末衍射法 (XRPD) 分析所述物质, 并标引图样。另外, 通过示差扫描量

热法 (DSC)、热重量分析法 (TGA)、动态蒸汽吸附 (DVS)、Karl-Fischer 滴定 (KF)、溶液质子 (^1H -) 和固态 (SS-) 核磁共振 (NMR) 和衰减全反射红外 (ATR-IR) 和拉曼光谱法表征所述物质。

[0245] XRPD 标引 (非 -GMP)

2 个 κ 型样品的 XRPD 图样显示在图 1 中。由于 κ 型是一种具有柔性晶胞结构的可变系统,所述晶胞结构可以容易地扩展或收缩以接纳不同量的溶剂,所以应当指出,示例的图样仅仅是 κ 型可以表现出的一系列峰范围的 2 个个别的实例的代表。

[0246] 在图 1 中对比的利福昔明 κ 型的每个 XRPD 图样的峰位置列表,分别显示在图 2 和图 3 中。观察到的和突出的峰列表包括在表 3 和表 4 中。

[0247] 表 3. 利福昔明 κ 型 (XRPD 文件图 2 和图 3) 的观察到的峰

2 θ	d 间距 (Å)	强度 (%)
(5.41-5.65) ± 0.20	16.337 ± 0.627 -15.631 ± 0.573	24-26
(6.45-6.67) ± 0.20	13.713 ± 0.439 -13.245 ± 0.409	100
(6.83-6.94) ± 0.20	12.942 ± 0.390 -12.736 ± 0.377	65-46
(7.03-7.06) ± 0.20	12.574 ± 0.368 -12.525 ± 0.365	23-12
(7.52-7.56) ± 0.20	11.764 ± 0.321 -11.695 ± 0.317	36-31
(7.68-7.78) ± 0.20	11.508 ± 0.307 -11.369 ± 0.300	50-58
(8.30-8.34) ± 0.20	10.652 ± 0.263 -10.596 ± 0.260	25-11
(8.87-9.06) ± 0.20	9.971 ± 0.230 -9.758 ± 0.220	14-15
(9.80-9.90) ± 0.20	9.021 ± 0.187 -8.936 ± 0.184	8-4
(10.31-10.35) ± 0.20	8.584 ± 0.169 -8.547 ± 0.168	8-7
(10.39-10.78) ± 0.20	8.515 ± 0.167 -8.204 ± 0.155	3-3
(11.39-11.85) ± 0.20	7.768 ± 0.138 -7.466 ± 0.128	4-6
(11.74-11.95) ± 0.20	7.536 ± 0.130 -7.404 ± 0.126	10-10
(11.86-12.02) ± 0.20	7.462 ± 0.128 -7.362 ± 0.124	7-12
(12.06-12.41) ± 0.20	7.339 ± 0.123 -7.135 ± 0.116	4-2
(12.60-12.69) ± 0.20	7.028 ± 0.113 -6.976 ± 0.111	7-6
(12.96-13.04) ± 0.20	6.830 ± 0.107 -6.789 ± 0.105	5-10
(13.23-13.42) ± 0.20	6.692 ± 0.102 -6.596 ± 0.099	5-14
(13.35-13.34) ± 0.20	6.634 ± 0.100 -6.637 ± 0.101	6-9
(13.70-13.91) ± 0.20	6.465 ± 0.095 -6.367 ± 0.092	6-4
(13.80-13.86) ± 0.20	6.418 ± 0.094 -6.390 ± 0.093	4-4
(14.10-14.16) ± 0.20	6.282 ± 0.090 -6.255 ± 0.089	10-6
(14.13-14.34) ± 0.20	6.267 ± 0.090 -6.175 ± 0.087	10-4
(14.42-14.73) ± 0.20	6.144 ± 0.086 -6.015 ± 0.082	13
(14.70-15.38) ± 0.20	6.026 ± 0.083 -5.761 ± 0.075	3-7
(15.14-15.55) ± 0.20	5.854 ± 0.078 -5.700 ± 0.074	21-24
(15.42-15.58) ± 0.20	5.747 ± 0.075 -5.688 ± 0.074	22-28
(15.69-15.80) ± 0.20	5.649 ± 0.073 -5.610 ± 0.071	8-5
(15.94-16.57) ± 0.20	5.561 ± 0.070 -5.351 ± 0.065	5-7
(16.31-16.75) ± 0.20	5.436 ± 0.067 -5.293 ± 0.064	9-11
(16.66-16.75) ± 0.20	5.323 ± 0.064 -5.293 ± 0.064	9-11
(17.04-17.08) ± 0.20	5.203 ± 0.061 -5.190 ± 0.061	9-4
(17.34-17.50) ± 0.20	5.114 ± 0.059 -5.067 ± 0.058	7-6
(17.53-17.95) ± 0.20	5.061 ± 0.058 -4.941 ± 0.055	7-5
(17.76-18.39) ± 0.20	4.994 ± 0.056 -4.825 ± 0.053	4-5
(18.03-18.19) ± 0.20	4.921 ± 0.055 -4.878 ± 0.054	4-4
(18.46-18.61) ± 0.20	4.806 ± 0.052 -4.769 ± 0.051	46-14
(18.68-18.91) ± 0.20	4.751 ± 0.051 -4.694 ± 0.050	5-4

(18.95-19.06) ± 0.20	4.684 ± 0.050 -4.657 ± 0.049	6-5
(19.20-19.31) ± 0.20	4.624 ± 0.048 -4.597 ± 0.048	11-7
(19.45-19.54) ± 0.20	4.565 ± 0.047 -4.543 ± 0.047	10-3
(19.68-19.93) ± 0.20	4.511 ± 0.046 -4.456 ± 0.045	18-9
(19.91-20.66) ± 0.20	4.458 ± 0.045 -4.299 ± 0.042	9-9

[0248] 表 4. 利福昔明 κ 型 (XRPD 文件图 2 和图 3) 的观察到的峰

2 θ	d 间距 (Å)	强度 (%)
(5.41-5.65) ± 0.20	16.337 ± 0.627 -15.631 ± 0.573	24-26
(6.45-6.67) ± 0.20	13.713 ± 0.439 -13.245 ± 0.409	100
(6.83-6.94) ± 0.20	12.942 ± 0.390 -12.736 ± 0.377	65-46
(7.52-7.56) ± 0.20	11.764 ± 0.321 -11.695 ± 0.317	36-31
(7.68-7.78) ± 0.20	11.508 ± 0.307 -11.369 ± 0.300	50-58
(8.30-8.34) ± 0.20	10.652 ± 0.263 -10.596 ± 0.260	25-11
(18.46-18.61) ± 0.20	4.806 ± 0.052 -4.769 ± 0.051	46-14

[0249] 使用专有的 SSCI 软件, 标引利福昔明 κ 型的 XRPD 图样, 并显示在图 4 和图 5 中。标引是确定在衍射图样中给出峰位置的晶胞的大小和形状的过程。该术语因为 Miller 标引标记向各个峰的指定而得名。就大多数应用而言, 标引标记的重要性不如提供晶胞性质和衍射图样之间的联系的晶胞长度和角参数。使用 CheckCell 11/01/04 版, 验证和说明标引方案。

[0250] 允许的峰位置(在图 4 和图 5 中用条标记)和观察到的峰之间的一致指示一致的晶胞确定。图样的成功标引指示每个样品主要由单一结晶相(crystalline phase)组成。与指定的消光符号、晶胞参数和导出量一致的空间群列在表 5 中。为了证实标引方案, 必须确定在结晶晶胞内的分子堆砌基序(molecular packing motifs)。没有进行对分子堆砌的尝试。

[0251] 表 5. 利福昔明 κ 型的假定的标引方案和导出量

形式/图样	κ 型	κ 型(干燥后)
家族和空间群	单斜晶 P2 ₁ (#4)	单斜晶 P2 ₁ (#4)
Z'/Z	2/4	2/4
a (Å)	13.390	13.324
b (Å)	25.140	24.978
c (Å)	16.918	16.331
α (度)	90	90
β (度)	105.19	107.15
γ (度)	90	90
体积(Å ³ /晶胞)	5496.0	5193.4
V/Z (Å ³ /化学式单位)	1374.0	1298.4
假定的组成 ^a	C ₄₃ H ₅₁ N ₂ O ₁₁ ·xC ₃ H ₈ O 0 ≤ x ≤ 4	C ₄₃ H ₅₁ N ₂ O ₁₁ ·xC ₃ H ₈ O 0 ≤ x ≤ 3
密度(g/cm ³) ^a	0.95 ≤ y ≤ 1.24	1.01 ≤ y ≤ 1.24
重量分数溶剂(%) ^a	0 ≤ z ≤ 23.4	0 ≤ z ≤ 18.6

^a 密度和重量分数溶剂是基于假定的组成。

[0252] 从以前的利福昔明水合物结构导出利福昔明的体积 ($1027\text{\AA}^3$ /分子)。假定在不对称单位中存在 2 个独立的利福昔明分子, 从标引方案可知, 剩下足够最多 4 个 IPA 分子/利福昔明分子的体积。计算的密度和溶剂值如表 5 所示。表 5 列出了 0-4 个 IPA 分子/利福昔明分子的范围。还用每个化学式单位 $1295\text{\AA}^3$ 的体积, 标引了 κ 型的第二 XRPD 图样, 并且在可利用的体积中, 最多 3 摩尔 IPA/利福昔明是可能的。通过 KF 和 ^1H -NMR 分析 κ 型样品表明, 具有类似 XRPD 图样的样品含有可忽略量的水和大约 2 摩尔 IPA/摩尔利福昔明, 而与其类似的干燥以后的样品分别含有大约 0.4 摩尔 IPA/摩尔利福昔明和 0.75 重量 % 的水 (表 6 和表 7)。

[0253] 表 6. 制备原样的利福昔明 κ 型的表征

分析技术	结果 ^a
DSC	宽 endo: $< 100^\circ\text{C}$ endo: 124°C (最大) Endo 或基线迁移: 203°C
TGA	重量减轻: 0.6% (一直到 60°C), 10.4% (从 60 至 200°C)
Karl-Fischer	不可检测的水量
热台显微镜	23.3°C : 结晶, 加热 $5^\circ\text{C}/\text{min}$ 80.1°C : 没有明显变化 101.9°C : 在许多颗粒中丧失双折射, 可能是晶体的瓦解(未熔化) 109.2°C : 与在 101.9°C 相同 123.2°C : 几乎所有双折射丧失, 未熔化 150.1°C : 微量双折射, 变化至 $10^\circ\text{C}/\text{min}$ 203.1°C : 各向同性, 但是保留原始形状 213.1°C : 观察到流动, 开始冷却 --: 冷却至各向同性的玻璃
ATR-IR	获取光谱
^1H -NMR	完整的化学结构 每摩尔利福昔明存在约 2 摩尔 IPA
固态 ^{13}C NMR	获取光谱
水分平衡	在 5% RH 平衡后, 7.5% 重量减轻 从 5% 至 95% RH, 4.6% 重量增加 从 95 至 5% RH, 12% 重量减轻。 总重量减轻 = 14.9% (等同于约 2 摩尔 IPA)
MB XRPD 以后	无序的

^a Endo = 吸热(endotherm)。

[0254] 表 7. 干燥以后的利福昔明 κ 型的表征

分析技术	结果 ^a
DSC	endo: -23, 76, 137, 204
TGA	1.4%重量减轻 (一直到 60), 9.7%重量减轻 (从 60 至 200)
	1.1%重量减轻 (一直到 60), 5.2%重量减轻 (从 60 至 200)
Karl-Fischer	0.76 重量%的水
ATR-IR	获取光谱
¹ H-NMR	完整结构, 0.4 摩尔 IPA/摩尔 API
	完整结构, 0.57 摩尔 IPA/摩尔 API
固态 ¹³ C NMR	获取光谱
水分平衡	在 5% RH 平衡以后, 0.1%重量减轻 从 5%至 95% RH, 7.7%重量增加 从 95%至 5% RH, 11.0%重量减轻
MB XRPD 以后	无序的 κ

[0255] 上面讨论的两种 XRPD 图样都代表利福昔明的单相, 命名为 κ 型。因为 κ 型是一种可变的溶剂化物, 晶胞参数可以通过扩展或收缩而变化, 以接纳溶剂。XRPD 峰位置是晶胞参数的直接结果, 因此一个单独的 XRPD 图样将不会代表晶体晶型, 而仅仅是处于一种位置的形式快照, 且仍然可以用于鉴别该形式。因而, 如果发现某种物质具有相同的 XRPD 图样, 它可鉴别为 κ 型。同样地, 落入 κ 型的标引内的物质也可鉴别为 κ 型。呈现了上面 2 个图样的峰列表, 且组合在表 3 和表 4 中, 以提供峰位置范围。请注意, 这些范围仅仅解释 κ 型的观察到的典型峰位置, 且不一定确立 κ 型峰位置的上限和下限。

[0256] 其它表征

制备原样的利福昔明 κ 型的其它表征数据显示在图 6 至图 9 中, 并总结在表 6 中。

[0257] κ 型的 DSC 和 TG 热分析图分别显示在图 6 和 7 中。尖锐的熔化吸热在 DSC 热分析图中的缺失进一步提示, κ 型可能是非化学计量的溶剂化物。在热台显微镜中从大约 102°C 开始观察到双折射的丧失, 并在大约 213°C 以上观察到流动 (图 8、表 6)。

[0258] 利福昔明 κ 型的吸湿数据显示在图 9 中。在 5% RH 平衡以后, 观察到 7.5% 的初始重量减轻。从 5% 至 95% RH, 所述物质表现出 4.6% 重量增加, 且从 95% 至 5% RH, 表现出 12% 重量减轻。总重量减轻是大约 14.9%, 这与大约 2 摩尔 IPA 的损失相一致。吸湿后样本的 XRPD 图样 (图 10) 指示, 所述物质是无序的, 正如通过变宽的反射峰和增加的基线的存在视觉地判断出的那样。

[0259] 干燥以后的 κ 型

干燥以后的利福昔明 κ 型样品的其它表征数据显示在图 11 至图 14 中, 并总结在表 7 和表 8 中。

[0260] 表 8. 干燥以后的利福昔明 κ 型的应力研究

条件	观察	XRPD 结果
84%RH, RT, 19 天	红色固体	无序的 κ

[0261] 干燥以后的 κ 型的 DSC 和 TG 热分析图显示在图 11 和图 12 中。尖锐的熔化吸热在 DSC 热分析图中的缺失进一步提示, κ 型可能是非化学计量的溶剂化物。

[0262] 干燥以后的利福昔明 κ 型的吸湿数据显示在图 15 中, 并总结在表 7 中。在 5% RH

平衡以后,观察到 0.1% 的初始重量减轻。从 5% 至 95% RH,所述物质表现出 7.7% 重量增加,且从 95% 至 5% RH,所述物质表现出 11% 重量减轻。总重量减轻是大约 3.3%。吸湿后的样本的 XRPD 图样(图 16)指示,所述物质是无序的,正如通过变宽的反射峰和增加的基线的存在视觉地判断出的那样。

[0263] 如下得到 Kappa (κ) 型:在 57-197 mg/mL 范围内的负荷,将 Alpha (α) 型溶解在异丙醇中,随后机械搅动。

[0264] κ 型被鉴别为一种可变的系统,其晶胞参数可以通过扩展或收缩而变化,以接纳溶剂。在不同样品上得到的多个 XRPD 图样提示,在 κ 型中观察到的反射峰存在一定范围。在 κ 型的 2 个代表性的 XRPD 图样上得到了标引方案,但是不一定指示该范围的上限和下限。相反,它们应当视作 κ 型系列的 2 个个别的实例。得自标引方案的理论计算指示, κ 型可能能够接纳最多 4 摩尔 IPA/ 摩尔利福昔明,这基于在晶胞内的空隙空间。通过 $^1\text{H-NMR}$ 和 Karl-Fischer 滴定,一个样品含有 2 摩尔 IPA/ 摩尔利福昔明和可忽略量的水。另一个样品(其晶胞体积减小了约 $75\text{\AA}^3$) 含有 0.4 摩尔 IPA/ 摩尔利福昔明和 0.76 重量 % 的水。

[0265] 标引方案揭示, κ 型的确是一种可变的溶剂化物,其晶胞结构能够扩展和 / 或收缩以接纳不同量的 IPA。尖锐的熔化吸热在 DSC 中的缺失进一步支持了 κ 型的非化学计量性质。

[0266] B. 计算方法

1. X- 射线粉末衍射峰鉴别

在该报告中呈现的数据含有:具有标记的峰的 x- 射线衍射图样,和具有峰列表的表格。收集的数据范围通常提供在科学报告中,其中初步报告了数据,且所述数据是仪器依赖性的。在大多数情况下,选择在最高约 $30^\circ 2\theta$ 范围内的峰。尽管在衍射图样上标记了峰并在表格中列出了峰,由于技术原因,使用不同的舍入算法来将每个峰舍入至最近的 0.1° 或 $0.01^\circ 2\theta$,这取决于用于收集数据的仪器和 / 或固有峰分辨率。在所述表格中鉴别的峰应当用于报告目的。使用专有的软件 (PatternMatch™ 3.0.4),自动地确定在附图和表格中沿着 x- 轴的峰的位置 ($^\circ 2\theta$),并基于上述标准,舍入至小数点后 1 或 2 位有效数字。基于在美国药典关于 x- 射线粉末衍射的变异性讨论中描绘的推荐(美国药典, USP 32, NF 27, 第 1 卷, 第 392 页, 2009),在 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ 内给出峰位置变异性。尚未确定与本文报告的任何具体测量有关的准确度和精密度。此外,在不同仪器上对独立地制备的样品的第三方测量可能导致大于 $\pm 0.1^\circ 2\theta$ 的变异性。就 d- 间距列表而言,用于计算 d- 间距的波长是 $1.541874\text{\AA}$,即 $\text{Cu-K}_{\alpha 1}$ 和 $\text{Cu-K}_{\alpha 2}$ 波长的加权平均值。从美国药典推荐,在每个 d- 间距,计算与 d- 间距估测有关的变异性,并提供在各个数据表中。

[0267] 就仅具有一个 XRPD 图样且没有用其它方式评价所述样品是否提供了粉末平均值的良好近似值的样品而言,峰表格含有仅鉴别为“主峰”的数据。这些峰是整个观察到的峰列表的子集。通过优选地鉴别不重叠的具有高强度的低角峰,从观察到的峰中选择主峰。

[0268] 如果可得到多个衍射图样,那么颗粒统计学 (PS) 和 / 或择优取向 (PO) 的评估是可能的。在单个衍射仪上分析的得自多个样品的 XRPD 图样之间的再现性指示,所述颗粒统计学是足够的。得自多个衍射仪的 XRPD 图样之间的相对强度的一致性,指示良好的取向统计学。可替换地,可以将观察到的 XRPD 图样与基于单晶结构计算出的 XRPD 图样进行对比,如果后者可得到的话。使用平面检测器的二维散射图样也可以用于评价 PS/PO。如果确定

PS 和 PO 二者的效应是可忽略的,那么 XRPD 图样代表了样品的粉末平均强度,且可以将主峰鉴别为“代表峰”。一般而言,收集更多的数据来确定代表峰,更确信的一个可以为那些峰的分类。

[0269] 在它们存在的范围内,“特征峰”是代表峰的子集,并被用于将一种结晶性的多晶型物与另一种结晶性的多晶型物(多晶型物是具有相同化学组成的晶型)区分开。通过评价哪些代表峰(如果有的话)存在于化合物的一种结晶性的多晶型物中,而不存在于该化合物的所有其它已知的结晶性的多晶型物中,确定特征峰(在 $\pm 0.2 2\theta$ 内)。并非化合物的所有结晶性的多晶型物必然地具有至少一个特征峰。

[0270] C. 仪器技术

尚未验证下述方法与 21 CFR211.165(e) 的符合。

[0271] 1. 示差扫描量热法(DSC)

使用 TA Instruments Q2000 示差扫描量热仪进行 DSC。使用 NIST 可追踪的钢金属进行温度校准。将样品放入铝 DSC 盘中,盖好盖子,并准确地记录重量。将构造为样品盘的称重铝盘放在格子(cell)的参照侧。每个热分析图的数据获取参数和盘结构显示在该报告的数据部分的图像中。热分析图上的方法代码是开始和结束温度以及加热速率的缩写;例如,25-250-10 是指“在 10°C /min,从 25°C 至 250°C”。下表总结了在盘结构的每个图像中使用的缩写:

缩写(在注解中)	含义
LP	用激光针孔穿孔的盖子
HS	气密密封的盖子
HSLP	气密密封的并用激光针孔穿孔的盖子
C	有波纹的盖子
NC	没有波纹的盖子。

[0272] 2. 动态蒸汽吸附(DVS)

在 VTI SGA-100 蒸汽吸附分析仪上,收集自动化的蒸汽吸附(VS)数据。使用 NaCl 和 PVP 作为校准标准品。在分析之前,没有干燥样品。在氮气净化下,以 10% RH 增量,在从 5% 至 95% RH 的范围内,收集吸附和解吸数据。用于该分析的平衡标准是在 5 分钟内的重量变化小于 0.0100%,且最大平衡时间为 3 小时。没有对数据进行关于样品的初始含水量的校正。

[0273] 3. 热台显微术

使用带有 TMS93 控制器的 Linkam 热台(FTIR 600)进行热台显微术,所述 TMS93 控制器安装在 Leica DM LP 显微镜上,所述显微镜配有 SPOT Insight™彩色数字照相机。使用美国药典熔点标准品进行温度校准。将样品放置在盖玻片上,并将第二个盖玻片放在样品的上面。随着该台子被加热,使用 20×0.4 N.A. 长工作距离物镜(其具有正交偏振镜和一阶红色补偿器),视觉地观察每个样品。使用 SPOT 软件(v. 4.5.9)捕获图像。

[0274] 4. 红外光谱法(IR)

在 Magna-IR 860® 傅里叶变换红外(FT-IR)分光光度计(Thermo Nicolet)上获取红外光谱,所述分光光度计配有 Ever-Glo 中/远红外源、宽范围溴化钾(KBr)分光器和氘化的硫酸三甘氨酸(DTGS)检测器。使用 NIST SRM 1921b(聚苯乙烯)进行波长验证。使用

具有锗 (Ge) 晶体的衰减全反射 (ATR) 配件 (Thunderdome™, Thermo Spectra-Tech) 来进行数据获取。每个光谱代表在 4 cm^{-1} 的光谱分辨率收集的 256 次共添加的扫描 (co-added scans)。用干净的 Ge 晶体获取背景数据集。通过计算这 2 个数据集相对于彼此的比例, 得到 $\log 1/R$ (R = 反射率) 光谱。

[0275] 5. Karl-Fischer 滴定 (KF)

使用 Mettler Toledo DL39 KF 滴定计, 进行用于水测定的电量分析的 Karl Fischer (KF) 分析。在分析之前, 进行空白滴定。在干燥的氮气气氛下制备样品, 其中将大约 1 克样品溶解于在预干燥的小瓶内的大约 1 mL 干燥的 Hydranal - Coulomat AD 中。将整个溶液加入 KF 电量计 (穿过隔膜), 并混合 10 秒。然后借助于发生器电极 (generator electrode), 滴定样品, 所述发生器电极通过下述电化学氧化产生碘: $2\text{I}^- \rightarrow \text{I}_2 + 2\text{e}^-$ 。得到 2 次重复实验的结果, 以确保再现性。

[0276] 6. 质子 NMR 光谱法

a. 溶液 1D ^1H NMR 光谱法 (SSCI)

用 Varian ^{UNITY} INOVA-400 光谱仪, 获取溶液 NMR 谱。通过将大约 5-10 mg 样品溶解在含有 TMS 的 CDCl_3 中, 制备样品。数据获取参数显示在该报告的数据部分中的光谱的第一个图像中。

[0277] b. 溶液 1D ^1H NMR 光谱法 (SDS, Inc.)

通过 IL, Champaign 的 Spectral Data Services, 在 25°C , 使用 Varian ^{UNITY} INOVA-400 光谱仪, 在 399.796 MHz 的 ^1H 拉莫尔频率, 获取 1 份溶液的 ^1H NMR 谱 (LIMS 228228, 文件名 389420)。将样品溶解于 CDCl_3 中。如下获得光谱: 用 6.0 μs 的 ^1H 脉冲宽度, 在扫描之间延迟 5 秒, 具有 35K 数据点的 10 KHz 谱宽, 和 40 次共添加的扫描。用 64K 点和 0.2 Hz 的指数线扩张因子, 处理自由感应衰减 (FID), 以提高信噪比。

[0278] 7. 固态 NMR 光谱法 (SSNMR)

在环境温度, 在 Varian ^{UNITY} INOVA-400 光谱仪 (拉莫尔频率: ^{13}C = 100.542 MHz, ^1H = 399.787 MHz) 上, 获取固态 ^{13}C 交叉极化魔角旋转 (CP/MAS) NMR 谱。将样品包装至 4 mm PENCIL 型氧化锆转子中, 并在魔角处以 12 kHz 旋转。数据获取参数显示在该报告的数据部分中的光谱的第一个图像中。使用 VNMR 线性预测算法, 向后预测 (back predicted) FID 的前 3 个数据点, 以产生平坦基线。将光谱峰的化学位移向外参照在 176.5 ppm 处的甘氨酸的羰基碳共振。

[0279] 8. 热重法 (TGA)

使用 TA Instruments 2950 或 Q5000 IR 热重量分析仪, 进行 TGA 分析。使用镍和 Alumel™, 进行温度校准。将每个样品放入铝盘中。将样品气密密封, 并刺穿盖子 (仅就 Q5000 而言), 然后插入 TG 炉子中。在氮气下加热该炉子。将每个图样的数据获取参数显示在该报告的数据部分中的图像中。热分析图上的方法代码是开始和结束温度以及加热速率的缩写; 例如, 25-250-10 是指 “在 $10^\circ\text{C}/\text{min}$, 从 25°C 至 250°C ”。

[0280] 9. X-射线粉末衍射 (XRPD)

a. Bruker D-8 Discover 衍射仪

使用 Bruker D8 DISCOVER 衍射仪和 Bruker's General Area-Detector Diffraction System (GADDS, v. 4.1.20), 收集 XRPD 图样。使用长的细焦点管 (40 kV, 40 mA)、抛物面

等级的多层镜和 0.5 mm 双针孔准直管,产生 Cu K α 辐射的入射微束。在分析之前,分析硅标准品 (NIST SRM 640c),以验证 Si 111 峰位置。在 3 κ m 厚膜之间包装样品的样本,以形成可携带的盘形样本。将制备的样本加载在固定在平移台上的托架中。使用视频照相机和激光来定位目标区域,以横断透射几何学中的入射束。扫描入射束,并进行光栅扫描 (rastered),以优化采样和取向统计学。使用束阑 (beam-stop),使来自空气的背景最小化。使用距离样品 15 cm 的 HISTAR[™]平面检测器收集衍射图样,并使用 GADDS 进行处理。对衍射图样的 GADDS 图像中的强度进行积分,并显示为 2θ 的函数。

[0281] b. Inel XRG-3000 衍射仪

用 Inel XRG-3000 衍射仪收集 XRPD 图样。使用细焦点管和抛物面等级的多层镜,生成 Cu K α 辐射的入射束。在分析之前,分析硅标准品 (NIST SRM 640c),以验证 Si 111 峰位置。将样品的样本包装进薄壁玻璃毛细管中,并使用束阑来使来自空气的背景最小化。使用 Windif v. 6.6 软件和弯曲的位置敏感的 Equinox 检测器 (具有 120° 的 2θ 范围),在透射几何学中收集衍射图样。

[0282] c. PANalytical X'Pert PRO MPD 衍射仪

使用由 Optix 长细焦点源生成的 Cu 辐射的入射束,用 PANalytical X'Pert PRO MPD 衍射仪收集 XRPD 图样。使用椭圆形地分级的多层镜来聚焦穿过样本,并投射在检测器上的 Cu K α X-射线。在分析之前,分析硅样本 (NIST SRM 640c) 以验证 Si 111 峰位置。将样品的样本夹心在 3 κ m-厚膜之间,并在透射几何学中分析。使用束阑来使空气产生的背景最小化。使用入射束和衍射束的 Soller 狭缝,使轴向发散导致的增宽最小化。使用距离样本 240 mm 的扫描位置敏感的检测器 (X' Celerator) 和 Data Collector 软件 v. 2.2b,收集衍射图样。

[0283] 实施例 2: 利福昔明: 哌嗪共晶

仅从含有乙腈的溶剂系统中分离出两种利福昔明: 哌嗪共晶,并通过质子 NMR 证实以 2:1 的利福昔明: 哌嗪化学计量比存在 (表 9 和表 10)。

[0284] 表 9: 使用哌嗪的共晶筛选

共结晶剂 (Coformer)	摩尔 比	溶剂 系统	条件	习性/描述	XRPD 结果
哌嗪	约 6:1	ACN	加入 1 mL ACN	橙色固体	共晶 2
	-	-	真 空 干 燥 的 3838-21-02, RT, 1 天	橙色固体	类似于共晶 1 +在约 17°2θ 的峰
	1:1	ACN	在 30 Hz 研磨, 共 10 min	橙色固体	低结晶性的 β
	1:1	ACN	SE	橙色固体, 双折射的	共晶 1 + 共晶 2
	1:1	丙酮	冰箱 1 天	深红色溶液, 固体覆盖 底部; 深橙色, 聚集物 和微小颗粒, 部分地双 折射的	无序的; 3 个 相对强烈的 低角峰
哌嗪	1:1	ACN	在减压下干燥约 7 min.	干燥的固体; 亮橙色, 聚集物和微小颗粒, 非 双折射的	共晶 1
哌嗪	2:1	丙酮	VD w/ ACN, 1 天	固体存在; 深橙色, 形 态学未知和少量的小 板, 双折射的; 聚集物, 非双折射的	共晶 1
	2:1	DCM	VD w/ ACN, 4 天	干燥的固体; 淡红色- 褐色, 不规则的颗粒和 聚集物, 双折射的(可能 单晶)	共晶 2
	2:1	DCM	VD w/ ACN, 3 天	褐色, 细针和不规则板 的球晶, 聚集物, 双折 射的; (可能单晶)	共晶 1+ 共晶 2
	2:1	DCM	接种的 w/利福昔 明, VD w/ ACN, 3 天	褐色, 聚集物, 在边缘 处双折射的 (没有单晶)	共晶 2
	5:1	ACN, 放大	在减压下干燥约 6 min.	橙色, 聚集物和微小颗 粒, 部分地双折射的	共晶 1 (Panalytical)
	5:1	ACN, 放大	在减压下干燥约 8 min.	橙色, 微小颗粒和聚集 物, 部分地双折射的	共晶 1 (Panalytical)

[0285] 表 10 :利福昔明 : 哌嗪共晶的表征

样品源	技术	分析/结果
样品 1,	XRPD	共晶 2
	DSC^a	宽 endo 116, 可能的小 exo 159 或小 endo 170
	TGA^b	8.35% 重量减轻 (从 25 至 190℃)
	¹H NMR	2:1 利福昔明: 哌嗪比, 可能存在乙腈
样品 2,	XRPD	共晶 2
	SCXRD (初评)	中等可能性晶体: 晶体粒度限制
样品 3,	SCXRD	没有收集数据, 晶体粒度太小
	XRPD	共晶 1 + 共晶 2
样品 4,	SCXRD (初评)	低可能性晶体
	XRPD (Panalytical)	共晶 1
样品 4,	¹H NMR	2:1 利福昔明: 哌嗪共晶, 不存在溶剂, 存在少量杂质
	DSC^a	宽 endo 108, 小宽 endo 173
	TGA^b	7.12% 重量减轻 (从 25 至 195℃)
	DVS	3.54% 重量减轻 (在 5% RH) 10.78% 重量增加 (从 5% 至 95% RH) 11.47% 重量减轻 (从 95% 至 5% RH)
样品 5, DVS 以后	XRPD	宽峰, 类似于共晶 1 + 在约 5 和 17°2θ 的峰
样品 6,	XRPD	共晶 2
	¹H NMR	2:1 利福昔明: 哌嗪共晶, 不存在溶剂, 存在少量杂质

a. Endo = 吸热, exo = 放热。报告的温度 (°C) 是转变最大值。将温度舍入至最接近的度数;

b. 在特定温度的重量减轻 (%); 将重量变化 (%) 舍入至 2 个小数位; 将温度舍入至最接近的度数。

[0286] 共晶 1 主要源自其中将固体彻底干燥的实验 (通常在减压下在真空过滤过程中), 而共晶 2 常见于没有彻底干燥物质时。另外, 共晶 1 在乙腈中的蒸汽应力造成转变为共晶 2, 且通过 XRPD 证实, 共晶 2 的真空干燥产生类似于共晶 1 的物质 (具有一个额外峰) (表 11)。因而, 怀疑共晶 1 是非溶剂化的 (unsolvated), 而共晶 2 可能含有乙腈。然后在 CDCl₃ 中获取每种共晶的质子 NMR 数据, 且两个光谱都表明没有溶剂存在, 尽管 XRPD 和 NMR 分析之间的时间流逝可能允许共晶 2 的去溶剂化。

[0287] 表 11: 利福昔明: 哌嗪共晶 1 的应力

条件	时间	习性/描述	XRPD 结果
VS w/ ACN	7 天	橙色, 稍微潮湿的固体	共晶 2
VS w/ ACN			
约 75% RH	3 天	干燥的橙色固体	宽峰, 类似于共晶 1 + 在约 5°2θ 的峰
	1 周	干燥的橙色固体	宽峰, 类似于共晶 1 + 在约 5°2θ 的峰
	2 周	干燥的橙色固体	宽峰, 类似于共晶 1 + 在约 5°2θ 的峰
约 97% RH	3 天	干燥的橙色固体	API, β-1 型
	1 周	干燥的橙色固体	API, β-1 型
	2 周	干燥的橙色固体	-

[0288] 共晶 1 的 DVS 指示, 所述物质是非常吸湿的。DVS 以后的物质的 XRPD 显示出具有宽峰的图样, 类似于具有在大约 5 和 17° 2θ 的额外峰的共晶 1 (表 10, 图 17)。

[0289] 共晶 1 在大约 75% RH 的相对湿度应力实验也产生了表现出具有宽峰的 XRPD 图样的物质, 类似于具有在大约 5° 2θ 的额外峰的共晶 1 (表 11, 图 18)。从在大约 97% RH 的所有拉伸(pulls), 观察到向利福昔明水合形式的转变。

[0290] 发现 2:1 的利福昔明: 哌嗪共晶的 2 种形式: 非溶剂化的 / 非水合的形式, 共晶 1, 和乙腈溶剂化物, 共晶 2。关于 2 种共晶的制备和表征的信息, 总结在下面的表 12 中。下面的方案解释了所述共晶之间的关联。

[0291] 表 12: 利福昔明共晶的制备

利福昔明: 哌嗪共晶	制备	性质	进行的表征
共晶 1	从 ACN 沉淀	非溶剂化的/非水合的	XRPD、DSC、TGA、 DVS、质子 NMR、固态 NMR 和 IR 和拉曼光谱 法(进行峰挑取) XRPD 成功地标引(进行 峰挑取)
	丙酮, 采用 ACN 的 VD 采用 ACN 的 RC, 在减压 下干燥 在环境条件下, 共晶 2 的可 能的去溶剂化	吸湿的 单一结晶相 在暴露于水、高 RH 和压制以 后不稳定 加热后可能分解 (falls apart)	
共晶 2	采用 ACN 的 RC DCM, 采用 ACN 的 VD 共晶 1 与 ACN 的 VS	ACN 溶剂化物(1 摩尔) 单一结晶相 在暴露于环境条件以后不稳定 加热后可能分解	XRPD、DSC、TGA、质 子 NMR 和 IR 和拉曼光 谱法(进行峰挑取) XRPD 成功地标引(进行 峰挑取)

[0292] 表 13: 缩写

类型	缩写/首字母简略词	全名/描述
溶剂	ACN	乙腈
	DCM	二氯甲烷
	EtOH	乙醇
	EtOAc	乙酸乙酯
	IPA	异丙醇
	IPE	异丙醚
	MeOH	甲醇
	MEK	甲基乙基酮
	MTBE	叔丁基甲基醚
	THF	四氢呋喃
	TFE	2,2,2-三氟乙醇
方法	CP	碰撞沉淀
	RC	反应结晶
	SC	缓慢冷却
	SE	缓慢蒸发
	VD	蒸汽扩散
	VS	蒸汽应力
	VSE	非常慢的蒸发
技术	DSC	示差扫描量热法
	¹ H NMR	质子核磁共振光谱法
	IR	红外光谱法
	DVS	动态蒸汽吸附
	TG 或 TGA	热重量分析法
	SSNMR	固态核磁共振光谱法
	XRPD	x-射线粉末衍射
其它	API	活性药物成分
	deg	度
	endo	吸热
	eval.	评价
	exo	放热
	IS	不足的固体
	ppt.	沉淀(precipitate)或沉淀(precipitation)
	RH	相对湿度
	RT	室(环境)温度

[0293] 原料的表征

接收利福昔明,并进行表征。所述物质是结晶性的,通过 XRPD 表现出以前已知的 α -干燥形式。所述物质的质子 NMR 谱与结构一致。还收集了固态 NMR、IR 和拉曼光谱,用于对比目的。

[0294] 还收集哌嗪的固态 NMR、IR 和拉曼光谱,用于与得自在筛选过程中制备的利福昔明和哌嗪的共晶的对应数据进行对比。

[0295] 使用哌嗪,用利福昔明建立手工共晶筛选实验(表 14)。

[0296] 表 14 :扩展的利福昔明共晶筛选

共结晶剂	摩尔比 ^a	溶剂系统	条件	习性/描述	XRPD 结果
哌嗪			加入 1 mL ACN	橙色固体	共晶 2
	1:1	ACN	SE	橙色固体, 双折射的	共晶 1+ 共晶 2
共结晶剂	摩尔比	溶剂系统	条件	习性/描述	XRPD 结果
哌嗪			在减压下干燥约 7 min.	干燥的固体; 亮橙色, 聚集物和微小颗粒, 非双折射的	共晶 1
哌嗪 (continued)	2:1	丙酮	VD w/ ACN, 1 天	固体存在; 深橙色, 形态学未知和少量的小板, 双折射的; 聚集物, 非双折射的	共晶 1
	2:1	DCM	VD w/ ACN, 4 天	干燥的固体; 淡红色-褐色, 不规则的颗粒和聚集物, 双折射的(可能单晶)	共晶 2
	2:1	DCM	VD w/ ACN, 3 天	褐色, 细针和不规则的板的球晶, 聚集物, 双折射的; (可能单晶)	共晶 1+ 共晶 2
	2:1	DCM	接种 w/ 利福昔明, VD w/ ACN, 3 天	褐色, 聚集物, 在边缘处双折射的 (没有单晶)	共晶 2
哌嗪 (continued)	5:1	ACN, 放大	在减压下干燥约 6 min.	橙色, 聚集物和微小颗粒, 部分地双折射的	共晶 1 (Panalytical)
	5:1	ACN, 放大	在减压下干燥约 8 min.	橙色, 微小颗粒和聚集物, 部分地双折射的	共晶 1 (Panalytical)

a. 给出的比例是 API: 共结晶剂。

[0297] 用哌嗪制备共晶。在筛选中, 发现了该共晶的 2 种形式(通过 XRPD 测得), 并命名为共晶 1 和共晶 2 (图 19)。

[0298] 表 15 :利福昔明: 哌嗪共晶的表征

共晶 ^a	技术	分析/结果
共晶 2	XRPD	共晶 2
可能的共晶 2	DSC ^b	宽 endo 116, 可能的小 exo 159 或小 endo 170
可能的共晶 2	TGA ^c	8.35% 重量减轻 (从 25 至 190℃)
共晶 2	¹ H NMR ^d	2:1 利福昔明: 哌嗪比, 可能存在乙腈
可能的共晶 2	XRPD	共晶 2
可能的共晶 2	SCXRD (初评)	中等可能性晶体; 晶体粒度限制
共晶 1+2	SCXRD	没有收集数据, 晶体粒度太小
可能的共晶 1+2	XRPD	共晶 1+共晶 2
可能的共晶 1+2	SCXRD (初评)	低可能性晶体
共晶 1	XRPD (Panalytical)	共晶 1
共晶 1	¹ H NMR ^e	2:1 利福昔明: 哌嗪共晶, 不存在溶剂, 存在少量杂质
共晶 1	DSC ^b	宽 endo 108, 小宽 endo 173
共晶 1	TGA ^c	7.12% 重量减轻 (从 25 至 195℃)
共晶 1	DVS	3.54% 重量减轻 (在 5% RH)
共晶 1	DVS	10.78% 重量增加 (从 5%至 95% RH)
共晶 1	DVS	11.47% 重量减轻 (从 95%至 5% RH)
共晶 1	SSNMR	获取光谱
共晶 1	IR	获取光谱
共晶 1	拉曼	获取光谱
共晶 1	XRPD	宽峰, 类似于共晶 1 +在约 5 和 17°2θ 的峰
共晶 2	XRPD	共晶 2
可能的共晶 1	¹ H NMR ^b	2:1 利福昔明: 哌嗪共晶, 不存在溶剂, 存在少量杂质
共晶 2	XRPD ^j (Panalytical)	共晶 2
共晶 2	¹ H NMR ^{ij}	2:1 利福昔明: 哌嗪共晶, 存在 1 摩尔 ACN, 存在少量杂质
可能的共晶 2	IR ^j	获取光谱
可能的共晶 2	拉曼 ^j	获取光谱
共晶 2	XRPD	宽峰, 类似于共晶 1 +在约 5 和 17°2θ 的峰

a. 由于共晶 2 的性质是在暴露于环境条件以后快速地去溶剂化和经历形式转变, 在 XRPD 和其它表征技术之间的任何延迟会增加实际试验的形式的不确定性;

b. 报告的温度 (°C) 是转变最大值。将温度舍入至最接近的度数;

c. 在特定温度的重量减轻 (%); 将重量变化 (%) 舍入至 2 个小数位; 将温度舍入至最接近的度数;

d. 溶剂: 氘化的 DMSO;

e. 在初始单晶评价以后, 去掉样品的盖子, 并放入己烷的小瓶内 2 天, 以用于在解除来自瓶侧的潜在单晶的尝试中的蒸汽应力; 但是, 在应力以后没有观察到合适的单晶;

- f. 溶剂：氘化的氯仿；
- h. 溶剂：氘化的氯仿。在 XRPD 和质子 NMR 分析之间间隔 6 天；
- i. 溶剂：氘化的氯仿；
- j. 分离以后立即分析样品。

[0299] 利福昔明：哌嗪共晶

共晶的制备和关联

仅从含有乙腈的溶剂系统中分离出两种利福昔明：哌嗪共晶，并通过质子 NMR 证实以 2:1 的利福昔明：哌嗪化学计量比存在（表 14、表 15、图 31 和图 43）。两种共晶的 XRPD 重叠显示在图 19 中。在下文中提供了每种共晶的详细制备方法。

[0300] 尽管在使用乙腈的反应结晶和蒸汽扩散实验中看到两种共晶，通过在乙腈中的自发沉淀也产生共晶 1，而在乙腈中的缓慢蒸发实验以及使用乙腈作为反溶剂在二氯甲烷中的蒸汽扩散都生成了共晶 1 和共晶 2 的混合物。在乙腈中的反应结晶实验的放大都得到共晶 1。然后注意到，当彻底干燥固体时（通常在减压下在真空过滤过程中），主要得到共晶 1，而共晶 2 常见于没有彻底干燥物质时，这表明共晶 2 可能是乙腈溶剂化物。

[0301] 在氘化的 DMSO 中收集的可能的共晶 2（形式是不确定的，因为共晶 2 在暴露于环境条件以后具有发生形式转变的趋势，这在下面讨论）的初始质子 NMR 谱在测定乙腈含量方面是不确定的，因为在目标区域中的显著峰重叠，约 2.07 ppm（表 15）。

[0302] 在其中将共晶 2 在环境温度真空干燥 1 天的实验产生类似于共晶 1 的物质，通过 XRPD 确定其具有在大约 $17^{\circ} 2\theta$ 的额外峰（表 16、图 20）。

[0303] 表 16：利福昔明：哌嗪共晶 2 的真空干燥

条件	习性/描述	技术	结果
RT, 1 天	橙色固体	XRPD	类似于共晶 1 + 在约 $17^{\circ}2\theta$ 的峰
		$^1\text{H NMR}^a$	可能存在乙腈

a. 溶剂：氘化的 DMSO。

[0304] 也收集在氘化的 DMSO（在接收初始 NMR 谱的结果之前提交（submitted））中的该样品的质子 NMR，也表现出在将出现乙腈的区域中的峰重叠，从而证实了在测量溶剂含量中的不确定性。因而，在氘化的氯仿中收集随后的 NMR 谱，以允许峰分离，从而评估乙腈含量。

[0305] 收集在氘化的氯仿中的共晶 1 的质子 NMR 证实没有溶剂或水存在，这指示它是非溶剂化的 / 非水合的物质（图 31、表 15）。基于该结果和以前的观察，在乙腈中对共晶 1 施加蒸汽应力 7 天，从而导致向共晶 2 的转化（表 17）。

[0306] 表 17：利福昔明：哌嗪共晶 1 的应力施加

条件	时间	习性/描述	XRPD 结果
VS w/ACN	7 天	橙色, 稍微潮湿的固体	共晶 2
VS w/ACN	24 天	深橙色, 稍微潮湿的固体	共晶 1 ^b (Panalytical)
VS w/ACN	7 天, 4025-41-01 的子样品	-	共晶 2 ^c (Panalytical)
约 75% RH	3 天	干燥的橙色固体	宽峰, 类似于共晶 1 +在约 5°2θ 的峰
	1 周	干燥的橙色固体	宽峰, 类似于共晶 1 +在约 5°2θ 的峰
	2 周	干燥的橙色固体	宽峰, 类似于共晶 1 +在约 5°2θ 的峰
约 97% RH	3 天	干燥的橙色固体	API, β-1 型
	1 周	干燥的橙色固体	API, β-1 型

- a. b. 在 XRPD 分析之前, 将样品 (加帽) 在环境条件放置大约 5 - 6 小时;
c. 在分离样品以后, 立即进行 XRPD 分析。

[0307] 通过质子 NMR 证实, 在该物质中不存在溶剂; 但是, XRPD 和 NMR 分析之间的时间流逝可能允许共晶 2 的去溶剂化。重复该蒸汽应力实验 (其中将共晶 1 施加应力 24 天), 得到共晶 1 (通过 XRPD), 也可能是由于固体分离和 XRPD 分析之间大约 5-6 小时的时间流逝。从这些实验得出结论, 共晶 2 在暴露于环境条件以后快速地去溶剂化。在去溶剂化以后, 共晶 2 似乎在相对较短的暴露时间 (例如 5 - 6 小时) 以后转化成共晶 1, 而更长的暴露时间 (例如 12 天) 会造成转变为类似于共晶 1 的物质, 但是表现出具有在大约 5 和 17° 2θ 的额外峰的宽峰 (通过 XRPD) (表 15)。

[0308] 再用乙腈蒸汽对共晶 1 施加应力 7 天, 并在分离固体以后非常迅速地 (约 1 小时) 进行 XRPD 和 NMR 分析。共晶 2 的 XRPD 结果和样品的质子 NMR (在氘化的氯仿中进行) 指示存在 1 摩尔的乙腈 (图 30)。在分离蒸汽应力处理过的样品以后, 迅速地进行共晶 2 的随后表征。

[0309] 共晶的表征

利福昔明: 哌嗪共晶的表征数据总结在表 16 中。如以前讨论的, 共晶 2 可能是乙腈溶剂化物, 并表现出在暴露于环境条件以后去溶剂化的趋势。请注意, 在表 15 的第一栏中, 命名为“可能的共晶 2”的共晶在 XRPD 和其它表征技术之间可能已经经历了形式转变。类似地, “可能的共晶 1”表示这样的样品: 其被认为在环境条件已经从共晶 2 转化成共晶 1。最后, “可能的共晶 2”的命名表示在分离以后迅速地进行分析的物质, 但是没有获得 XRPD 数据来证实该形式。

[0310] 共晶 1

共晶 1 的高分辨率 XRPD 图样显示在图 19 中。对该图样成功地标引, 从而指示它由纯的单一结晶相组成 (图 24)。进行了 XRPD 图样的峰挑选。分析了该物质的 1 个 Panalytical 图样和 1 个 Inel 图样, 且因此通过多个图样的对比可以评估择优取向和颗粒统计效应。观察到微小的择优取向效应, 尽管所述图样似乎具有相对良好的一致性。观察到的峰显示在图 25 和图 26 中, 且代表峰列出在图 27 中。

[0311] 与恒定重量减轻 (通过 TGA) 相组合的 DSC 热分析图中的宽吸热可能指示, 所述共

晶在加热以后分解（图 28）。

[0312] DVS 分析指示,所述物质是非常吸湿的（图 29）。在从 5% 至 95% RH 吸附以后,观察到大约 11% 重量增加,且所有这些重量在解吸后丧失。DVS 以后的物质的 XRPD 表现出宽峰,类似于共晶 1 + 在大约 5 和 17° 2 θ 处的峰（图 18）。

[0313] 共晶 1 的质子 NMR 谱显示在图 31 中。该谱指示 2:1 利福昔明:哌嗪化学计量学,没有溶剂存在。贯穿该谱的小峰的存在指示分子在该溶剂中的部分分解。

[0314] 通过与原料进行对比,表明该物质的固态 NMR 谱是该共晶独有的（图 32）。收集红外和拉曼光谱,并进行峰挑取（图 33 至图 36）。所述红外和拉曼光谱与原料和共晶 2 的相应谱的叠加显示在图 21 和图 22 中。

[0315] 共晶 2

共晶 2 的高分辨率 XRPD 图样显示在图 37 中。像共晶 1 的图样一样,该图样也被成功地标引,从而指示它由溶剂化物的纯的单一结晶相组成（图 38）。进行 XRPD 图样的峰挑取。分析了该物质的 1 个 Panalytical 图样和 1 个 Inel 图样,且因此通过多个图样的对比可以评估择优取向和颗粒统计效应。所述图样之间的良好一致性指示观察到的图样不具有取向和颗粒统计效应。观察到的峰显示在图 39 和图 40 中,且代表峰列出在图 41 中。

[0316] 对于可能是共晶 2 的物质而言,从大约 25 至 190°C,通过 TGA 观察到大约 8.35% 的恒定重量减轻,其与在 DSC 热分析图中在大约 116°C 处的非常宽的吸热相联系,这可能指示共晶的分解（图 42）。

[0317] 共晶 2 的质子 NMR 指示,该物质由 2:1 利福昔明:哌嗪共晶和大约 1 摩尔的乙腈组成（图 43）。类似于共晶 1 的谱,贯穿该谱的小峰的存在指示分子在该溶剂中的部分分解。

[0318] 共晶 2 的红外光谱(具有标记的峰)显示在图 44 中。观察到的峰和特征峰列出在图 45 中。尽管大部分红外峰类似于利福昔明的那些,观察到共晶 2 独有的 2 个特征峰。类似地,拉曼光谱(也具有标记的峰)给出在图 46 中,且观察到的和特征性的峰列表显示在图 47 中。在拉曼光谱中观察到共晶 2 独有的几个峰(例如,特征峰)。所述红外和拉曼光谱与原料和共晶 1 的相应谱的叠加显示在图 21 和图 22 中。

[0319] 利福昔明:哌嗪共晶 1 的标引

标引和结构精化是计算研究。利福昔明:哌嗪共晶 1 的标引的 XRPD 图样显示在图 24 中。允许的峰位置(在图 24 中用条标记)和观察到的峰之间的一致性,指示一致的晶胞确定。图样的成功标引指示所述样品主要由单一结晶相组成。与指定的消光符号、晶胞参数和导出量一致的空间群制成表 18。

[0320] 表 18:利福昔明:哌嗪共晶 1 的标引方案和导出量

形式/图样	利福昔明-哌嗪共晶
家族和空间群	正交晶 $P2_12_12_1$ (#19)
Z'/Z	1 / 4
a (Å)	14.116
b (Å)	16.477
c (Å)	42.795
α (度)	90
β (度)	90
γ (度)	90
体积(Å ³ /晶胞)	9953.7
V/Z (Å ³ /化学式单位)	2488.4
假定的组成 ^a	$2(C_{43}H_{51}N_3O_{11}) \cdot C_4H_{10}N_2$
密度(g/cm ³) ^a	1.11
重量分数溶剂(%) ^a	N/A

a. 密度和重量分数溶剂是基于假定的组成。

[0321] 利福昔明：哌嗪共晶 2 的标引

标引和结构精化是计算研究。利福昔明：哌嗪共晶 2 (ACN 溶剂化物) 的标引的 XRPD 图样显示在图 38 中。允许的峰位置(在图 38 中用条标记)和观察到的峰之间的一致性,指示一致的晶胞确定。图样的成功标引指示,所述样品主要由单一结晶相组成。与指定的消光符号、晶胞参数和导出量一致的空间群制成表 19。标引的晶胞体积允许最多 6 摩尔的 ACN / 化学式单位,这假定 2:1 利福昔明：哌嗪化学计量学。

[0322] 表 19 :利福昔明：哌嗪共晶 2 的标引方案和导出量

形式/图样	利福昔明-哌嗪 ACN 溶剂化物
家族和空间群	正交晶 $P2_12_12_1$ (#19)
Z'/Z	1/4
a (Å)	14.234
b (Å)	16.713
c (Å)	48.465
α (度)	90
β (度)	90
γ (度)	90
体积(Å ³ /晶胞)	11,529.5
V/Z (Å ³ /化学式单位)	2882.4
假定的组成 ^a	$2(C_{43}H_{51}N_3O_{11}) \cdot C_4H_{10}N_2 \cdot x(CH_3CN)$ $0 \leq x \leq 6$
密度(g/cm ³) ^a	$0.96 \leq \rho \leq 1.10$
重量分数溶剂(%) ^a	$0 \leq z \leq 12.9$

a. 密度和重量分数溶剂是基于假定的组成。

[0323] 共晶 1 的相对湿度应力

在大约 75% 和 97% 相对湿度 (RH) 在环境温度, 对共晶 1 施加应力, 并在 3 天、1 周和 2 周以后进行拉伸 (表 18)。在每种条件下, 观察到干燥的橙色固体。在 97% RH 3- 天和 1- 周拉伸, 通过 XRPD 观察到向利福昔明 β -1 型的转化; 没有分析在 2 周以后分离的固体, 并假定也已经转化。在 75% RH 的 3- 天、1- 周和 2- 周拉伸都表现出相同的 XRPD 图样: 宽峰, 类似于共晶 1, 具有在大约 5° 2θ 处的额外峰 (图 48)。这些实验证实, 该共晶在升高的 RH 条件下是不稳定的。

[0324] 确定共晶 1 用于溶解度研究的适合性

为了能够测量共晶的水溶解度 (平衡或动力学), 它在暴露于水性条件一段时间以后应当保持完整。如果它在接触水以后迅速地分解或改变形式, 可以引入固有溶出度作为溶解度的替代指标, 其中测量共晶丸粒的溶出度; 但是, 该共晶在压制以后必须不会改变形式。

[0325] 在利福昔明: 哌嗪共晶 1 的情况下, 在水中浆化 5 分钟 (以及 3 小时和 7 小时) 以后, 观察到向利福昔明 β -1 型的转化; 因而, 不能测量该共晶的水溶解度 (表 20)。

[0326] 表 20: 利福昔明: 哌嗪共晶 1 的水性浆

条件	习性 / 描述	XRPD 结果
回收滤液, 真空过滤 (尼龙滤器), 在减压下干燥约 5min.	收集少量固体; 亮橙色, 聚集物和非常细的颗粒, 非双折射的	API, β -1 型
真空过滤 (尼龙滤器), 在减压下干燥约 4min. (N ₂ 在过滤器上吹约 1min.)	亮橙色, 聚集物和微小颗粒, 非双折射的	API, β -1 型
真空过滤 (尼龙滤器), 在减压下干燥和 N ₂ 气约 3min.	亮橙色, 聚集物和微小颗粒, 非双折射的	API, β -1 型

[0327] 当将共晶 1 压成丸粒时, 通过 XRPD 观察到在大约 5 和 17° 2θ 的额外峰, 且该物质是低结晶性的 (表 21)。由于该共晶形式在压制以后变化, 也不能测量固有溶出速率。

[0328] 表 21: 利福昔明: 哌嗪共晶 1 的压制实验

条件	习性 / 描述	XRPD 结果
1000psi, 1min.	深橙色和褐色固体	共晶 1+ 在约 5 和 17° 2 θ 的峰, l. c.

[0329] 尝试的单晶生长

使用蒸汽扩散、声处理、溶剂 / 反溶剂、浆化和冷却技术进行了众多尝试, 以使利福昔明 : 哌嗪共晶的单晶生长, 但是所有实验都没有成功, 这是由于太小和 / 或破碎的晶体的形成 (表 14 和表 22)。

[0330] 表 22 : 利福昔明哌嗪共晶的单晶生长尝试

摩尔比 ^a	溶剂系统	条件	习性 / 描述 ^b	单晶
2:1	DCM	将溶液声处理, 加入 ACN, 冷冻	片 (blades), 板, 双折射的	是; 破碎的
2:1	DCM	将溶液声处理, 多瓶 VDw/ACN	片, 双折射的	是; 破碎的, 溶解的
2:1	DCM	将溶液声处理, VDw/ACN	片, 未知形态学, 双折射的	是; 破碎的
2:1	DCM	将溶液声处理, VDw/ACN	片, 板, 双折射的	是; 破碎的
2:1	DCM	将溶液声处理, 用矿物油包被瓶, VDw/ACN	片, 双折射的	是; 破碎的

a. 给出的比例是 API: 共结晶剂;

b. 在原位观察样品, 并用针将等分试样转移至载玻片, 挑取和吸量, 固定在 Paratone-N 和矿物油中。“非双折射的”的观察也指示没有观察到消光。

[0331] 仅从含有乙腈的溶剂系统得到利福昔明: 哌嗪共晶的两种形式, 并通过质子 NMR 测得二者以 2:1 的利福昔明: 哌嗪化学计量比存在。热数据指示, 两种共晶在加热后分解。

[0332] 共晶 1 是非溶剂化的 / 非水合的, 且是非常吸湿的 (通过 DVS)。DVS 以后的物质的 XRPD 表现出向类似于共晶 1+2 个额外峰的物质转变。在大约 97% RH 对共晶施加应力, 会诱导在 3 天后转化成利福昔明 β -1 型。在大约 75% RH 施加应力以后, 固体转化成与 DVS 以后的物质类似的物质, 但是仅具有 1 个额外峰 (通过 XRPD)。

[0333] 通过质子 NMR 测得, 共晶 2 含有大约 1 摩尔的乙腈。该物质在暴露于环境条件以后迅速地去溶剂化 (可能转化成共晶 1 或类似于共晶 1 的物质)。相反, 在乙腈中施加蒸汽应力以后, 共晶 1 转化成共晶 2。

[0334] 两种共晶的 XRPD 图样被成功地索引, 这指示, 每种主要由单一结晶相组成。

[0335] 收集了共晶和原料的红外和拉曼光谱以及共晶 1 和两种原料的固态 NMR 谱。对两种共晶的 XRPD 图样和红外和拉曼光谱进行峰挑取。

[0336] 方法

利福昔明: 哌嗪共晶 1

在声处理下, 将利福昔明 (2.0234 g) 溶解于乙腈 (8 mL) 中。然后在搅拌下, 将该溶液加入含有哌嗪 (0.0467 g) 的瓶中, 立即产生澄清的红色溶液 (5:1 摩尔比的利福昔明: 哌嗪)。在搅拌大约 1 分钟以后, 观察到大量沉淀物, 产生浓的不透明的溶液。加入额外的乙腈 (8 mL) 以便更容易搅拌, 并在环境条件将该混合物搅拌 3 天。通过真空过滤收集固体, 在减压下风干大约 8 分钟, 并分析。该方法也从更小规模的实验可再现地产生共晶 1。

[0337] 利福昔明: 哌嗪共晶 2

将利福昔明: 哌嗪共晶 1 的一部分转移至 1-打兰瓶, 该瓶不盖盖子, 并放入含有乙腈 (2 mL) 的 20-mL 瓶内。给 20-mL 瓶盖盖盖子, 并置于环境条件施加蒸汽应力。7 天后, 取出一部分固体, 并通过 XRPD 迅速地进行分析, 得到共晶 2。该方法也可再现地产生共晶 2, 推测也是在更长时间的施加应力以后。但是, 应当指出, 发现共晶 2 在暴露于环境条件以后迅速地转化成共晶 1 或类似于共晶 1 的物质。

[0338] 实施例 3: θ 型制备和表征

通过在氮气下干燥 ζ 型大约 10 分钟, 产生 θ 型, 表 23。氮气流速足以“翻滚”容器中的固体。XRPD 图样显示在图 67 中, 且具有足以被索引的质量, 参见表 23。

[0339] 表 23. 为干燥和稳定性评价选择的利福昔明形式的制备尝试

方法	观察	结果
从 MeOH 结晶	深红色, 片(针状), 双折射	$\theta + \zeta$, 无序的
在氮气下干燥的 3985-42-01 的子样品	橙色不透明的细微物, 没有双折射	$\zeta + \theta$
氮气干燥, 流速保持固体悬浮于瓶中	橙红色不透明的细微物, 没有双折射	θ $\theta + 1$

[0340] 在该方案中没有形式上地包括 θ 型干燥和物理稳定性评价。基于有限的分析, 观察到对稳定性的一些洞察。从 ζ 型的氮气干燥产生初始的样品。使用与其它数据获取不一致的参数, 获取初始 XRPD 图样。分析人员在数小时内重新分析了样品, 并观察到向 1 型的转化, 图 60。

[0341] 索引和结构精化是并非在 cGMP 指南下进行的计算研究。使用专有的 SSCI 软件,

标引利福昔明 θ 型的 XRPD 图样。使用 CheckCell 11/01/04 版,验证和说明了标引方案。

[0342] 利福昔明 θ 型的标引的 XRPD 图样显示在图 61 中。允许的峰位置(在图 61 中用条标记)和观察到的峰之间的一致指示一致的晶胞确定。图样的成功标引指示样品主要由单一结晶相组成。与指定的消光符号、晶胞参数和导出量一致的空间群制成图 61 中的列表。为了证实假定的标引方案,必须确定在结晶晶胞内的分子堆砌基序。没有进行分子堆砌的尝试。

[0343] 图 62 显示了用于生产 η 型和 ι 型以及其它形式与 η 和 ι 的混合物的过程流程图。在一个方面,用于制备利福昔明 η 型的方法包括:从乙醇中沉淀利福昔明;在氮气下干燥沉淀的利福昔明;在高温保持沉淀的利福昔明 30 分钟或更久。在某些实施方案中,所述保持是在约 40°C 保持约 2 小时或更久。在其它实施方案中,所述保持是在真空下在约 60°C 保持 2 小时或更久。在其它实施方案中,所述干燥进行约 10 分钟或更短。

[0344] 用于制备利福昔明 ι 型的方法包括:从乙醇中沉淀利福昔明;在氮气下干燥沉淀的利福昔明;和将所述利福昔明保持在环境温度。在某些实施方案中,所述保持另外包括:将利福昔明在真空下保持 6 或更多小时。在某些实施方案中,所述保持另外包括:使利福昔明保持在约 22% 至 50% 湿度。在其它实施方案中,所述干燥进行约 10 分钟或更短。

[0345] 用于制备利福昔明 ι 型和 θ 型混合物的方法包括:从乙醇中沉淀利福昔明;在氮气下干燥沉淀的利福昔明;和在约 10% RH 至约 46% 相对湿度(RH) 在环境温度将所述利福昔明保持至少 1 小时至约 6 小时或更久。在其它实施方案中,所述干燥进行约 10 分钟或更短。

[0346] 图 62 显示了 ι 型的示例性 XRPD 和 ι 型晶胞测量。在一个方面,本文提供了这样的利福昔明 ι 型:其具有与在图 62 中所示的 ι 型的那些基本上类似的测量结果。图 64 显示了图形形式的 ι 标引,其中相对于晶胞体积绘制峰位置。在下文中更详细地描述了标引。

[0347] 图 65 显示了 η 型的示例性 XRPD 和 η 型晶胞测量。在一个方面,本文提供了这样的利福昔明 η 型:其具有与在图 65 中所示的 ι 型的那些基本上类似的测量结果。图 66 显示了图形形式的 η 标引,其中相对于晶胞体积绘制峰位置。在下文中更详细地描述了标引。

[0348] 实施例 4: θ 型

制备

大规模实验

在一个实施例中,通过在真空下在环境温度干燥 ζ 型大约 6 小时,得到 θ 型。基于 $^1\text{H-NMR}$ 结果, θ 型可以是乙醇化物。通过 $^1\text{H-NMR}$ 测得,1 个样品含有 2 摩尔的乙醇 / 摩尔利福昔明,但是从假定的 XRPD 标引方案估测的体积指示,该晶胞能够接纳最多 4 摩尔的乙醇 / 摩尔利福昔明。成功地标引了 θ 型的 XRPD 图样。由该形式表现出的粉末衍射图样的成功标引支持 θ 型是单一结晶相。

[0349] 通过 ζ 型的真空干燥,大规模地得到了利福昔明 θ 型。在该实施例中,在搅拌下在环境条件,将 58.96 g 利福昔明加入 300 mL 乙醇中。所述利福昔明最初几乎完全溶解,并产生非常深红色的溶液。在继续搅拌下,该溶液的变得颜色更浅,且浊度增加,直到形成橙色 / 红色糊状物。在此时,加入另外 100 mL 乙醇。乙醇的总体积是 400 mL。然后在氮气

环境 (21% RH, 22°C) 下通过滤纸真空过滤料浆样品, 并得到红色 - 橙色糊状物。一旦滤液停止从漏斗末端滴落, 用药刀将滤纸上的滤饼弄散, 同时仍然保持真空和氮气。滤纸上的样品的总干燥时间是大约 30 分钟。

[0350] 通过 XRPD, 将得到的固体鉴别为 ζ 型。随后将该固体样品在环境温度在真空下干燥大约 6 小时。XRPD 以后的图样证实该固体在真空干燥以后转化成 θ 型。

[0351] 小规模实验

在该实施例中, 将 1 mL 乙醇加入 251.5 mg 利福昔明中。当声处理时, 利福昔明最初几乎全部溶解。但是在进一步声处理以后, 形成红色 / 橙色沉淀。加入另外 1 mL 乙醇 (总乙醇 = 2 mL), 并进行声处理。得到浓的糊状物。通过在滤纸上过滤, 分离固体, 并用 2 mL 乙醇冲洗。随后将该物质转移进用滤纸密封的 20 mL 瓶中, 并在高速氮气流下在瓶内翻滚大约 10 分钟。在显微镜下观察到自由流动的、橙色 / 红色不透明的细微物, 并通过 XRPD 分析鉴别为 θ 型。

[0352] 表征

得自大规模实验的 θ 型的 XRPD 图样显示在图 67 中。环境贮存 8 天以后, 通过 XRPD 重新分析样品, 仍然是 θ 型。

[0353] 利福昔明 θ 型 (从上述的小规模实验得到) 的一个 XRPD 图样的峰位置列表显示在图 68 中。观察到的峰和主峰列表包括在表 24 和表 25 中, 而未包括代表峰和特征峰列表。

[0354] 表 24. 利福昔明 θ 型的观察到的峰

2 θ	d 间距 (Å)	强度 (%)
5.14 $\pm$ 0.10	17.186 $\pm$ 0.341	20
5.48 $\pm$ 0.10	16.138 $\pm$ 0.300	89
6.40 $\pm$ 0.10	13.821 $\pm$ 0.219	9
7.00 $\pm$ 0.10	12.634 $\pm$ 0.183	20
7.75 $\pm$ 0.10	11.409 $\pm$ 0.149	100
7.97 $\pm$ 0.10	11.099 $\pm$ 0.141	18
8.72 $\pm$ 0.10	10.143 $\pm$ 0.117	62
9.09 $\pm$ 0.10	9.733 $\pm$ 0.108	25
10.06 $\pm$ 0.10	8.797 $\pm$ 0.088	5
10.32 $\pm$ 0.10	8.570 $\pm$ 0.084	6
10.46 $\pm$ 0.10	8.461 $\pm$ 0.081	6
10.96 $\pm$ 0.10	8.075 $\pm$ 0.074	19
11.83 $\pm$ 0.10	7.483 $\pm$ 0.064	21
11.99 $\pm$ 0.10	7.379 $\pm$ 0.062	30
12.41 $\pm$ 0.10	7.132 $\pm$ 0.058	10
12.68 $\pm$ 0.10	6.982 $\pm$ 0.055	21
12.81 $\pm$ 0.10	6.909 $\pm$ 0.054	11
13.16 $\pm$ 0.10	6.726 $\pm$ 0.051	22
13.33 $\pm$ 0.10	6.642 $\pm$ 0.050	10
13.55 $\pm$ 0.10	6.536 $\pm$ 0.048	19
14.33 $\pm$ 0.10	6.180 $\pm$ 0.043	10
14.58 $\pm$ 0.10	6.074 $\pm$ 0.042	9
14.78 $\pm$ 0.10	5.992 $\pm$ 0.041	20
15.35 $\pm$ 0.10	5.772 $\pm$ 0.038	12
15.52 $\pm$ 0.10	5.710 $\pm$ 0.037	18
16.56 $\pm$ 0.10	5.355 $\pm$ 0.032	12
16.69 $\pm$ 0.10	5.312 $\pm$ 0.032	7

17.07±0.10	5.193±0.030	6
17.31±0.10	5.124±0.030	6
17.51±0.10	5.065±0.029	12
17.73±0.10	5.004±0.028	11
18.01±0.10	4.926±0.027	9
18.19±0.10	4.876±0.027	12
18.44±0.10	4.810±0.026	12
18.80±0.10	4.721±0.025	8
19.26±0.10	4.608±0.024	17
19.36±0.10	4.584±0.024	13
19.76±0.10	4.492±0.023	14
20.18±0.10	4.400±0.022	17
20.68±0.10	4.294±0.021	15
21.18±0.10	4.194±0.020	11
21.99±0.10	4.043±0.018	21
22.57±0.10	3.939±0.017	15
22.96±0.10	3.874±0.017	13
23.31±0.10	3.817±0.016	8
24.11±0.10	3.691±0.015	16
24.89±0.10	3.577±0.014	7
25.36±0.10	3.512±0.014	7
25.50±0.10	3.494±0.014	7
25.93±0.10	3.436±0.013	5
26.18±0.10	3.404±0.013	8
26.42±0.10	3.374±0.013	10
26.80±0.10	3.327±0.012	5
27.20±0.10	3.278±0.012	5
27.55±0.10	3.238±0.012	7
27.87±0.10	3.201±0.011	5
28.30±0.10	3.153±0.011	6
28.89±0.10	3.091±0.011	8
29.29±0.10	3.049±0.010	7

[0355] 表 25. 利福昔明 θ 型的主峰

2θ	d 间距 (Å)	强度 (%)
5.48±0.10	16.138±0.300	89
7.00±0.10	12.634±0.183	20
7.75±0.10	11.409±0.149	100
8.72±0.10	10.143±0.117	62
9.09±0.10	9.733±0.108	25
10.96±0.10	8.075±0.074	19

[0356] 也得到了来自 XRPD 图样的标引方案。标引是确定在衍射图样中给出峰位置的晶胞的大小和形状的过程。该术语因为 Miller 标引标记向各个峰的指定而得名。

[0357] 使用专有的 SSCI 软件,标引了利福昔明 θ 型的 XRPD 图样,并解释在图 69 中。使用 CheckCell 11/01/04 版,验证和说明了标引的方案。允许的峰位置(在图 67 中用条标记)和观察到的峰之间的一致指示一致的晶胞确定。图样的成功标引指示样品主要由单一结晶相组成。与指定的消光符号、晶胞参数和导出量一致的空间群制成表 26 中的列表。

[0358] 表 26. 标引方案和导出量

形式/图样	利福昔明 θ 型
家族和空间群	正交晶 $P2_12_12_1$ (#19)
Z'/Z	2/8
a (Å)	15.274
b (Å)	20.277
c (Å)	32.231
α (度)	90
β (度)	90
γ (度)	90
体积(Å ³ /晶胞)	9982.3
V/Z (Å ³ /不对称单位)	1247.8
假定的组成 ^a	$C_{43}H_{51}N_3O_{11} \cdot xC_2H_6O$ $0 \leq x \leq 4$
密度(g/cm ³) ^a	$1.05 \leq \rho \leq 1.29$
重量分数溶剂(%) ^a	$0 \leq z \leq 19.0$

[0359] 假定在不对称单位中有 2 个独立的利福昔明分子, 仍然存在足够最多 4 个乙醇分子 / 利福昔明分子的体积。在表 26 中计算出的密度和溶剂值与 0-4 个乙醇分子 / 利福昔明分子的范围一起列出。1H-NMR 结果指示, 分析的 θ 型样品含有大约 2 摩尔的乙醇 / 摩尔利福昔明 (表 27)。

[0360] 表 27. 利福昔明 θ 型的表征

分析技术	结果
XRPD	θ θ (环境贮存 8 天以后)
DSC	Endo: 63、106 和 220 °C
TGA	10.9% 重量减轻 (一直到 120 °C)
Karl-Fischer	0.27 重量% 的水
¹H-NMR	完整的化学结构, 2 摩尔的乙醇/摩尔利福昔明
固态 ¹³C NMR	获取光谱
ATR-IR	获取光谱
拉曼	获取光谱
水分平衡	-7.314% 重量变化 (在 5% RH 平衡以后) 5.733% 重量增加 (从 5% 至 95% RH) 5.826% 重量减轻 (从 95% 至 5% RH)
MB XRPD 以后	θ

[0361] 利福昔明 θ 型的其它表征数据显示在图 70 至图 72 中, 并总结在表 27 中。

[0362] 利福昔明 θ 型的吸湿数据显示在图 71 中。在 5% RH 平衡以后, 观察到 7.3% 的初始重量减轻。该物质表现出从 5% 至 95% RH 的 5.7% 重量增加和从 95% 至 5% RH 的 5.8%

重量减轻。总重量减轻是大约 7.4%。吸湿后样本的 XRPD 图样（图 72）已经指定为 ι 型。

[0363] 实施例 5 : 粒度

利福昔明形式具有不同的粒度。下表列出了利福昔明的 κ 型和 η 型各自的粒度。

[0364] 表 28. 利福昔明形式的粒度分布

形式	d10 (μm) ^a	d50 (μm) ^b	d90 (μm) ^c
接收原样	0.399	8.629	33.891
κ	15.551	90.684	225.815
η	3.857	79.844	290.353

a. 10% 的颗粒总体积小于指定的粒度(按 μm 计算)；

b. 50% 的颗粒总体积小于指定的粒度(按 μm 计算)；

c. 90% 的颗粒总体积小于指定的粒度(按 μm 计算)。

[0365] 实施例 6 : 实验方法

压制

将称量量的给定的利福昔明：哌嗪共晶转移至 Wood 氏模具，并使用 Carver 压制机在给定的参数下压制。破碎得到的丸粒，并分析。

[0366] 计算方法

利福昔明：哌嗪共晶 1 的标引

使用 X'Pert High Score Plus (X'Pert High Score Plus 2.2a (2.2.1).) 标引利福昔明：哌嗪共晶 1 的 XRPD 图样。

[0367] 使用 CheckCell 11/01/04 版 (CheckCell11/01/04 ; 在环球网上在 www.ccp14.ac.uk/tutorial/lmgp 找到) 验证和说明了标引方案。

[0368] 利福昔明：哌嗪共晶 2 的标引

使用专有的 SSCI 软件标引利福昔明：哌嗪共晶 2 (ACN 溶剂化物) 的 XRPD 图样。

[0369] 使用 CheckCell 11/01/04 版验证和说明了标引方案。

[0370] 红外和拉曼光谱的峰挑取

使用 Omnic 7.2 版，进行峰挑取。呈现了每种原料和共晶的红外和拉曼光谱，并标记了所有观察到的峰。观察到的峰包括给定形式的所有红外和拉曼峰，不包括非常弱强度的峰和难以确定最高点的宽峰。

[0371] 特征峰是观察到的峰的子集，并用于将一种晶型与另一种晶型区分开。通过评价哪些观察到的峰(如果有的话)存在于化合物的一种晶型中，而不存在于该化合物的所有其它已知晶型中，确定特征峰(在 $\pm 4\text{ cm}^{-1}$ 内)。并非化合物的所有结晶性的多晶型物必然地具有至少一个特征峰。鉴别了利福昔明：哌嗪共晶 2 的特征峰。

[0372] 基于挑取的峰的观察到的锐度和使用 2 cm^{-1} 数据点间隔 (4 cm^{-1} 分辨率) 的数据获取，给出在 $\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 内的峰位置变异性。在不同仪器上对独立地制备的样品的第三方测量可以导致大于 $\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 的变异性。

[0373] X-射线粉末衍射峰鉴别方法

在该报告中呈现的峰挑取数据含有具有标记的峰和具有峰列表的 x-射线衍射图样。在大多数情况下，选择在最高约 $30^\circ 2\theta$ 范围内的峰。尽管在衍射图样上标记了并在表格中列出了峰，由于技术原因，使用不同的舍入算法来将每个峰舍入至最近的 0.1° 或 $0.01^\circ 2\theta$ ，这取决于用于收集数据的仪器和 / 或固有峰分辨率。使用专有的软件

(PatternMatch™ 3.0.1), 自动地确定在附图和列表中沿着 x - 轴的峰的位置 ($^{\circ}2\theta$), 并基于上述标准, 舍入至小数点后 1 或 2 位有效数字。基于在美国药典关于 x - 射线粉末衍射的变异性讨论中概述的推荐 (美国药典, USP 32, NF 27, 第 1 卷, 第 392 页, 2009), 在 $\pm 0.1^{\circ}2\theta$ 内给出峰位置变异性。在不同仪器上对独立地制备的样品的第三方测量可能导致大于 $\pm 0.1^{\circ}2\theta$ 的变异性。就 d - 间距列表而言, 用于计算 d - 间距的波长是 $1.541874\text{\AA}$, 即 $\text{Cu-K}\alpha 1$ 和 $\text{Cu-K}\alpha 2$ 波长的加权平均值 (Phys. Rev. A56(6) 4554-4568 (1997))。从美国药典推荐, 在每个 d - 间距, 计算与 d - 间距估测有关的变异性, 并提供在各个数据表中。

[0374] 如果可得到多个衍射图样, 那么颗粒统计学 (PS) 和 / 或择优取向 (PO) 的评估是可能的。在单个衍射仪上分析的得自多个样品的 XRPD 图样之间的再现性指示所述颗粒统计学是足够的。得自多个衍射仪的 XRPD 图样之间的相对强度的一致性指示良好的取向统计学。可替换地, 可以将观察到的 XRPD 图样与基于单晶结构计算出的 XRPD 图样进行对比, 如果后者可得的话。使用平面检测器的二维散射图样也可以用于评价 PS/PO。如果确定 PS 和 PO 的效应是可忽略的, 那么 XRPD 图样代表了样品的粉末平均强度, 且可以将主峰鉴别为“代表峰”。一般而言, 收集更多的数据来确定代表峰, 更确信的一个可以为那些峰的分类。

[0375] 在它们存在的范围内, “特征峰” 是代表峰的子集, 并被用于将一种结晶性的多晶型物与另一种结晶性的多晶型物 (多晶型物是具有相同化学组成的晶型) 区分开。通过评价哪些代表峰 (如果有的话) 存在于化合物的一种结晶性的多晶型物中, 而不存在于该化合物的所有其它已知的结晶性的多晶型物中, 确定特征峰 (在 $\pm 0.1^{\circ}2\theta$ 内)。并非化合物的所有结晶性的多晶型物必然地具有至少一个特征峰。

[0376] 仪器分析技术

示差扫描量热法 (DSC)

使用 TA Instruments 2920 或 Q2000 示差扫描量热仪进行 DSC。使用 NIST 可追踪的铟金属, 进行温度校准。将样品放入铝 DSC 盘中, 盖好盖子, 并准确地记录重量。将构造为样品盘的称重铝盘放在格子的参照侧。每个热分析图的数据获取参数和盘结构显示在该报告的数据部分的图像中。热分析图上的方法代码是开始和结束温度以及加热速率的缩写; 例如, 25-250-10 是指“在 $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$, 从 25°C 至 250°C ”。下表总结了在盘结构的每个图像中使用的缩写:

缩写 (在注解中)	含义
LP	用激光针孔穿孔的盖子
HS	气密密封的盖子
HSLP	气密密封的并用激光针孔穿孔的盖子
C	有波纹的盖子
NC	没有波纹的盖子。

[0377] 动态蒸汽吸附 (DVS)

在 VTI SGA-100 蒸汽吸附分析仪上, 收集自动化的动态蒸汽吸附 (DVS) 数据。使用 NaCl 和 PVP 作为校准标准品。在分析之前, 没有干燥样品。在氮气净化下, 以 10% RH 增量, 在从 5% 至 95% RH 的范围内, 收集吸附和解吸数据。用于该分析的平衡标准是在 5 分钟内的重量变化小于 0.0100%, 且最大平衡时间为 3 小时。

[0378] 红外光谱法 (IR)

在 Magna-IR 860® 傅里叶变换红外 (FT-IR) 分光光度计 (Thermo Nicolet) 上获取红外光谱,所述分光光度计配有 Ever-Glo 中 / 远红外源、宽范围溴化钾 (KBr) 分光器和氘化的硫酸三甘氨酸 (DTGS) 检测器。使用 NIST SRM 1921b (聚苯乙烯),进行波长验证。使用具有锗 (Ge) 晶体的衰减全反射 (ATR) 配件 (Thunderdome™, Thermo Spectra-Tech) 来进行数据获取。每个光谱代表在 4 cm^{-1} 的光谱分辨率收集的 256 次共添加的扫描。用干净的 Ge 晶体获取背景数据集。通过计算这 2 个数据集相对于彼此的比例,得到 $\log 1/R$ (R = 反射率) 光谱。

[0379] 光学显微术

在具有正交偏振镜 (2x 或 4x 物镜) 的 Wolfe 光学显微镜下,或在具有正交偏振镜 (0.8x 至 10x 物镜) 的一阶红色补偿器的立体显微镜下观察样品。

[0380] 质子 NMR 光谱法 / 溶液 1D ^1H NMR 光谱法

用 Varian UNITY INOVA-400 光谱仪,获取溶液 NMR 谱。通过将大约 5-10 mg 样品溶解在含有 TMS 的 $\text{DMSO}-d_6$ 或 CDCl_3 中制备样品。数据获取参数显示在该报告的数据部分中的光谱的第一个图像中。

[0381] 溶液 1D ^1H NMR 光谱法 (SDS, Inc.)

通过 IL, Champaign 的 Spectral Data Services, 在 $25\text{ }^\circ\text{C}$, 使用 Varian UNITY INOVA-400 光谱仪,在 399.798 MHz 的 ^1H 拉莫尔频率,获取 2 份溶液的 ^1H NMR 谱。将样品分别溶解于 $\text{DMSO}-d_6$ 或 CDCl_3 中。如下获得光谱:用 6.0 μs 的 ^1H 脉冲宽度,在扫描之间延迟 5 秒,具有 35K 数据点的 7000 Hz 谱宽,和 40 次共添加的扫描。用 64K 点和 0.2 Hz 的指数线扩张因子,处理自由感应衰减 (FID),以提高信噪比。得自不完全地氘化的 DMSO 的残余峰是在大约 2.50 ppm 处;不完全地氘化的氯仿作为在 7.26 ppm 处的单峰出现。在大约 3.3 ppm 处的相对宽峰是由于水 (仅在 DMSO 中收集的光谱中) 引起的。

[0382] 拉曼光谱法

在 FT-Raman 模块上获取拉曼光谱,所述 FT-Raman 模块与 Magna-IR 860® 傅里叶变换红外 (FT-IR) 分光光度计 (Thermo Nicolet) 接口,后者配有砷化镓 (InGaAs) 检测器。使用硫和环己烷进行波长验证。如下制备用于分析的每个样品:将样品放入玻璃管中,并将所述管定位在金包被的管托架中。使用大约 0.300 W 的 Nd:YVO4 激光功率 (1064 nm 激发波长) 来辐照样品。每个光谱代表在 4 cm^{-1} 的光谱分辨率收集的 256 次共添加的扫描。

[0383] 固态 NMR 光谱法 (SSNMR)

在环境温度,在 Varian UNITY INOVA-400 光谱仪 (拉莫尔频率: ^{13}C = 100.542 MHz, ^1H = 399.789 MHz) 上,获取固态 ^{13}C 交叉极化魔角旋转 (CP/MAS) NMR 谱。将样品包装至 4 mm PENCIL 型氧化锆转子中,并在魔角处以 12 kHz 旋转。

[0384] 使用 VNMR 线性预测算法,向后预测 FID 的前 3 个数据点,以产生平坦基线。将光谱峰的化学位移向外参照在 176.5 ppm 处的甘氨酸的羰基碳共振。

[0385] 热重法 (TGA)

使用 TA Instruments 2950 或 Q5000 IR 热重量分析仪,进行 TGA 分析。使用镍和 Alumel,进行温度校准。将每个样品放入铝盘中。将样品气密密封,并刺穿盖子 (仅就 Q5000 而言),然后插入 TG 炉子中。在氮气下加热该炉子。将每个图样的数据获取参数显示在该

报告的数据部分中的图像中。热分析图上的方法代码是开始和结束温度以及加热速率的缩写；例如，25-250-10 是指“在 10°C /min，从 25°C 至 250°C”。

[0386] X-射线粉末衍射 (XRPD)

Inel XRG-3000 衍射仪

用 Inel XRG-3000 衍射仪，收集 XRPD 图样。使用细焦点管和抛物面等级的多层镜，生成 Cu K α 辐射的入射束。在分析之前，分析硅标准品 (NIST SRM 640c)，以验证 Si 111 峰位置。将样品的样本包装进薄壁玻璃毛细管中，并使用束阑来使来自空气的背景最小化。使用 Windif v. 6.6 软件和弯曲的位置敏感的 Equinox 检测器 (具有 120° 的 2 θ 范围)，在透射几何学中收集衍射图样。每个图样的数据 - 获取参数显示在该报告的数据部分中的图像上面。

[0387] PANalytical EXPERT Pro MPD 衍射仪

使用由 Optix 长细焦点源生成的 Cu 辐射的入射束，用 PANalytical X'Pert PRO MPD 衍射仪收集 XRPD 图样。使用椭圆形地分级的多层镜来聚焦穿过样本，并投射在检测器上的 Cu K α X-射线。在分析之前，分析硅样本 (NIST SRM 640c) 以验证 Si 111 峰位置。将样品的样本夹心在 3 μ m-厚膜之间，并在透射几何学中分析。使用束阑来使空气产生的背景最小化。使用入射束和衍射束的 Soller 狭缝，使轴向发散导致的增宽最小化。使用距离样本 240 mm 的扫描位置敏感的检测器 (X'Celerator) 和 Data Collector 软件 v. 2.2b，收集衍射图样。每个图样的数据 - 获取参数显示在该报告的数据部分中的图像上面，包括在镜前的发散狭缝 (DS) 和入射束防散射狭缝 (SS)。

[0388] 热台显微术

使用带有 TMS93 控制器的 Linkam 热台 (FTIR 600) 进行热台显微术，所述 TMS93 控制器安装在 Leica DM LP 显微镜上，所述显微镜配有 SPOT Insight™ 彩色数字照相机。使用美国药典熔点标准品进行温度校准。将样品放置在盖玻片上，并将第二个盖玻片放在样品的上面。随着该台子被加热，使用 20 $\times$ 0.4 N.A. 长工作距离物镜 (其具有正交偏振镜和一阶红色补偿器)，视觉地观察每个样品。使用 SPOT 软件 (v. 4.5.9) 捕获图像。

[0389] Karl-Fischer 滴定

使用 Mettler Toledo DL39 KF 滴定计，进行用于水测定的电量分析的 Karl Fischer (KF) 分析。在分析之前，进行空白滴定。在干燥的氮气气氛下制备样品，其中将大约 1 克样品溶解于在预干燥的瓶内的大约 1 mL 干燥的 Hydranal - Coulomat AD 中。将整个溶液加入 KF 电量计 (穿过隔膜)，并混合 10 秒。然后借助于发生器电极，滴定样品，所述发生器电极通过下述电化学氧化产生碘： $2 I^- \rightarrow I_2 + 2e^-$ 。得到 2 次重复实验的结果，以确保再现性。

[0390] 等效方案

本领域技术人员只使用例行实验就将认识到或者能够确定本文描述的本发明的具体实施方案的许多等效方案。这样的等效方案意图包括在下述权利要求的范围内。

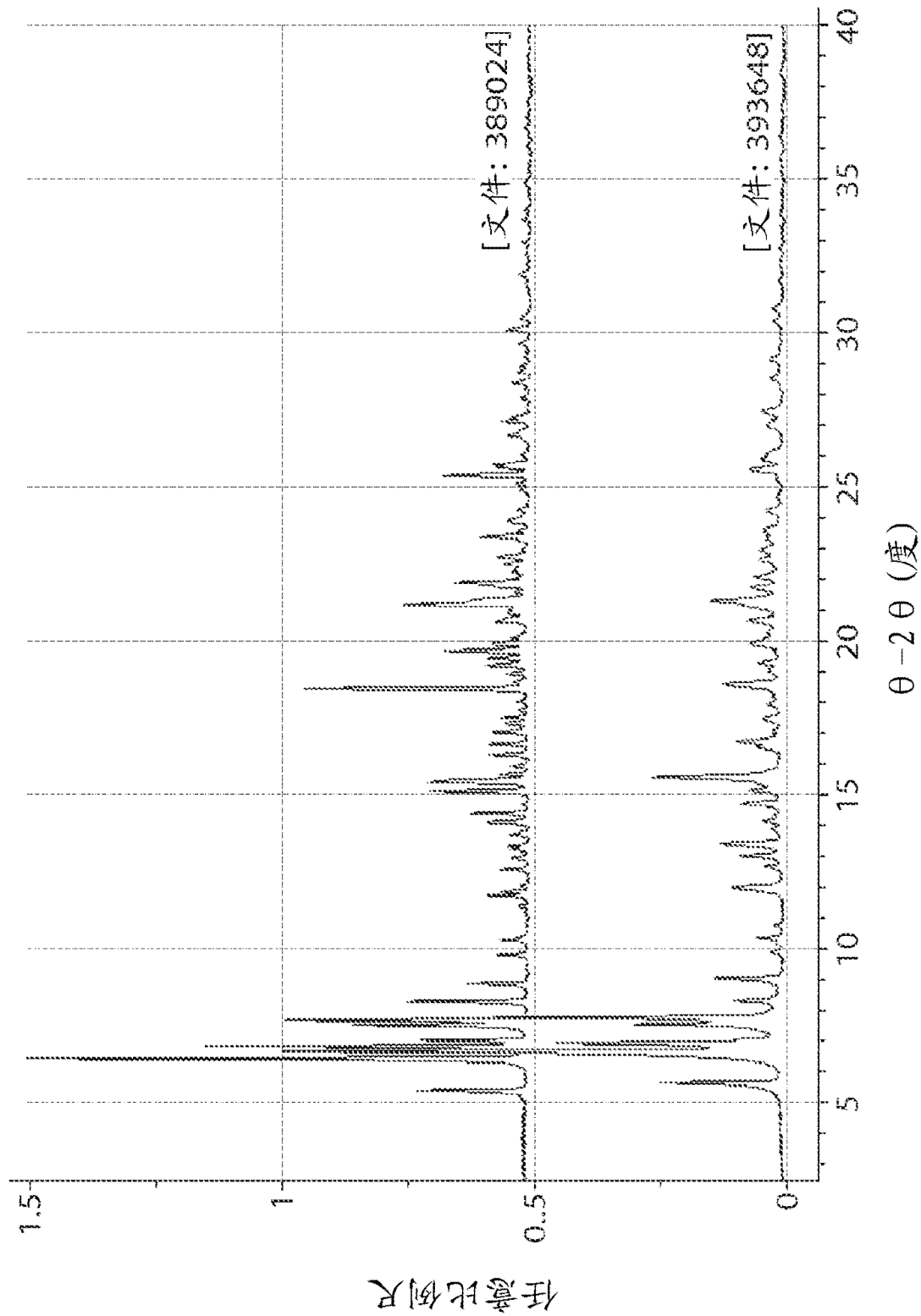


图 1

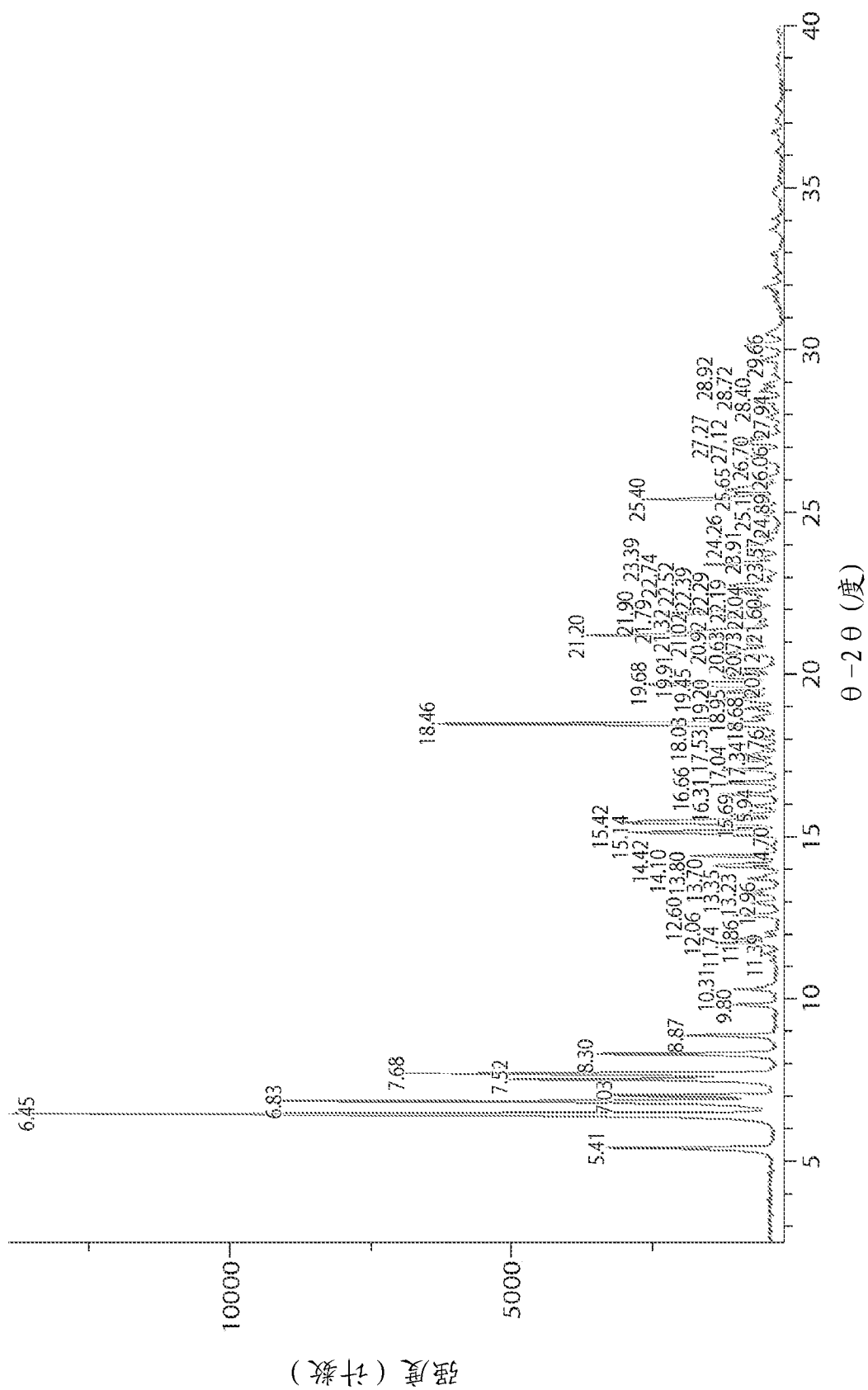


图 2

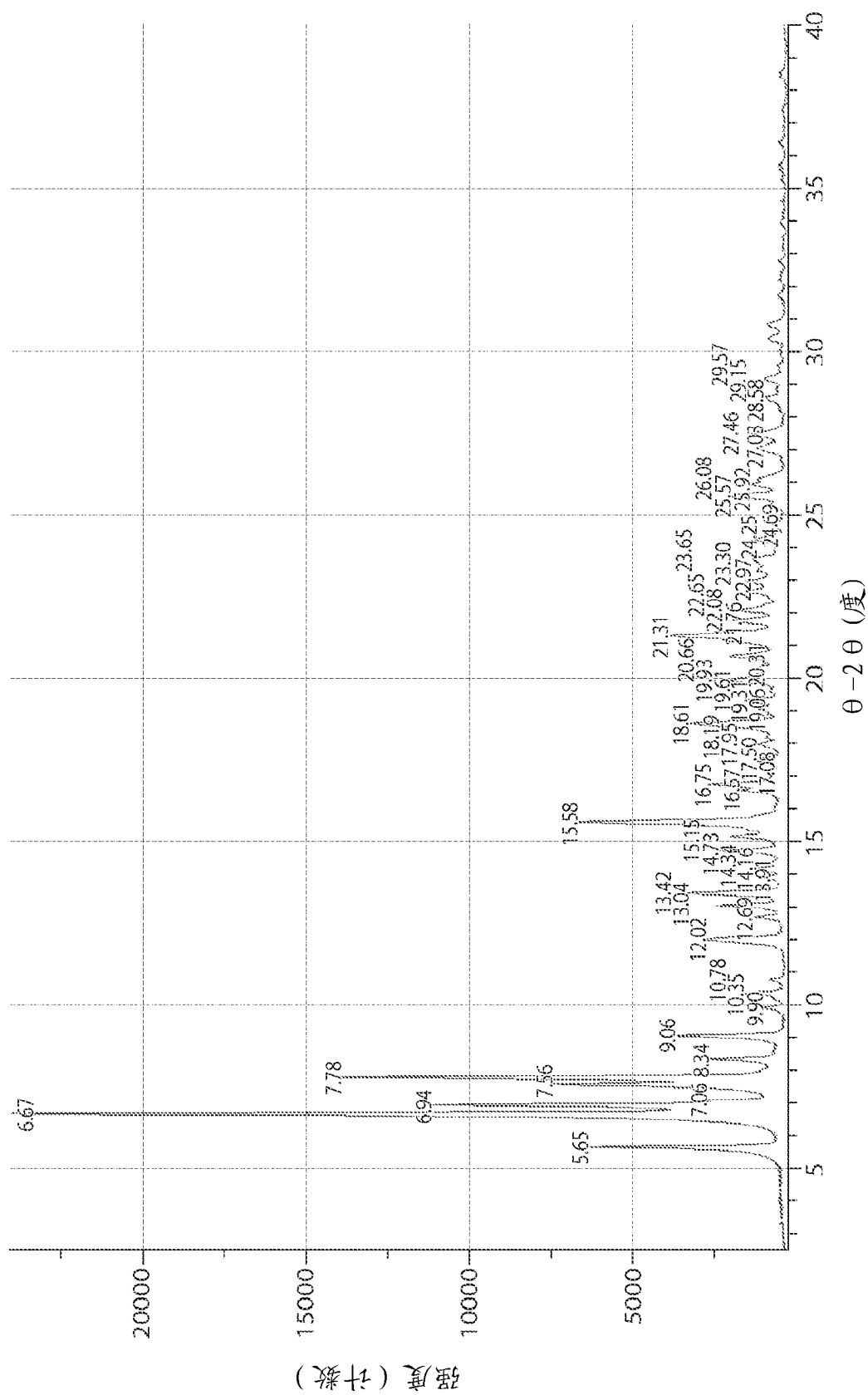


图 3

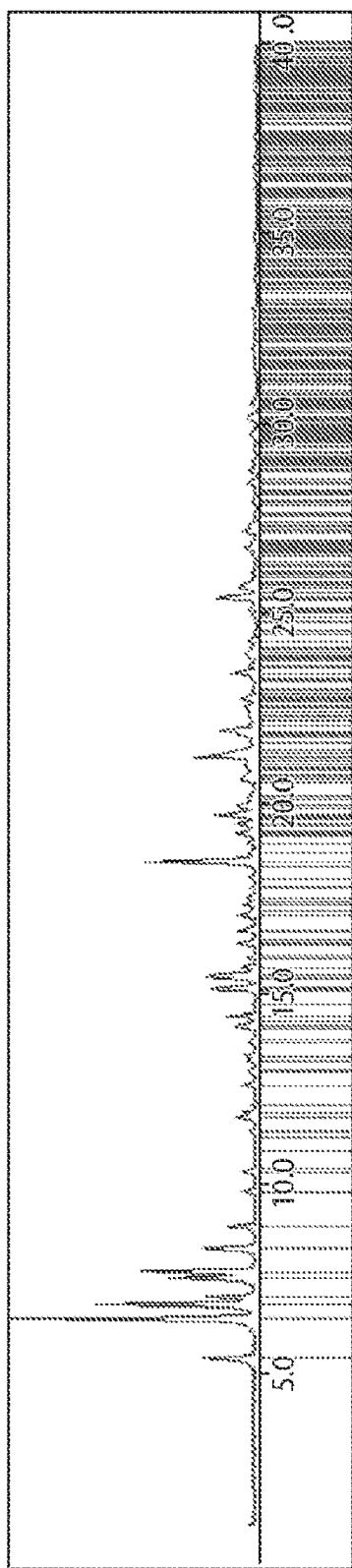


图 4

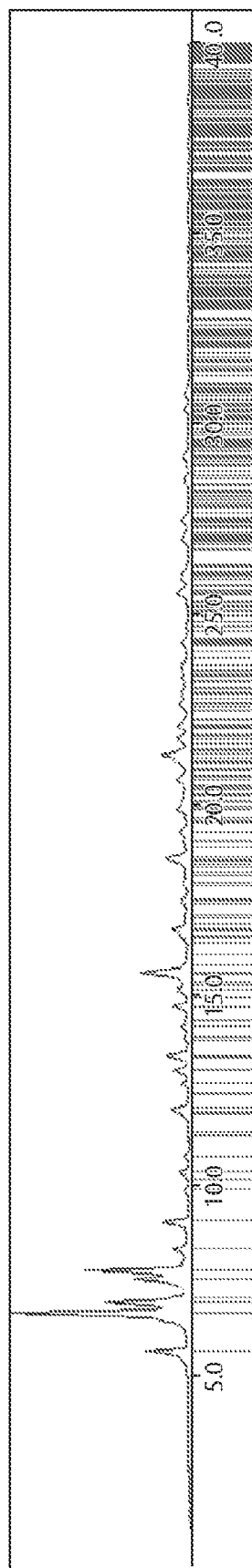


图 5

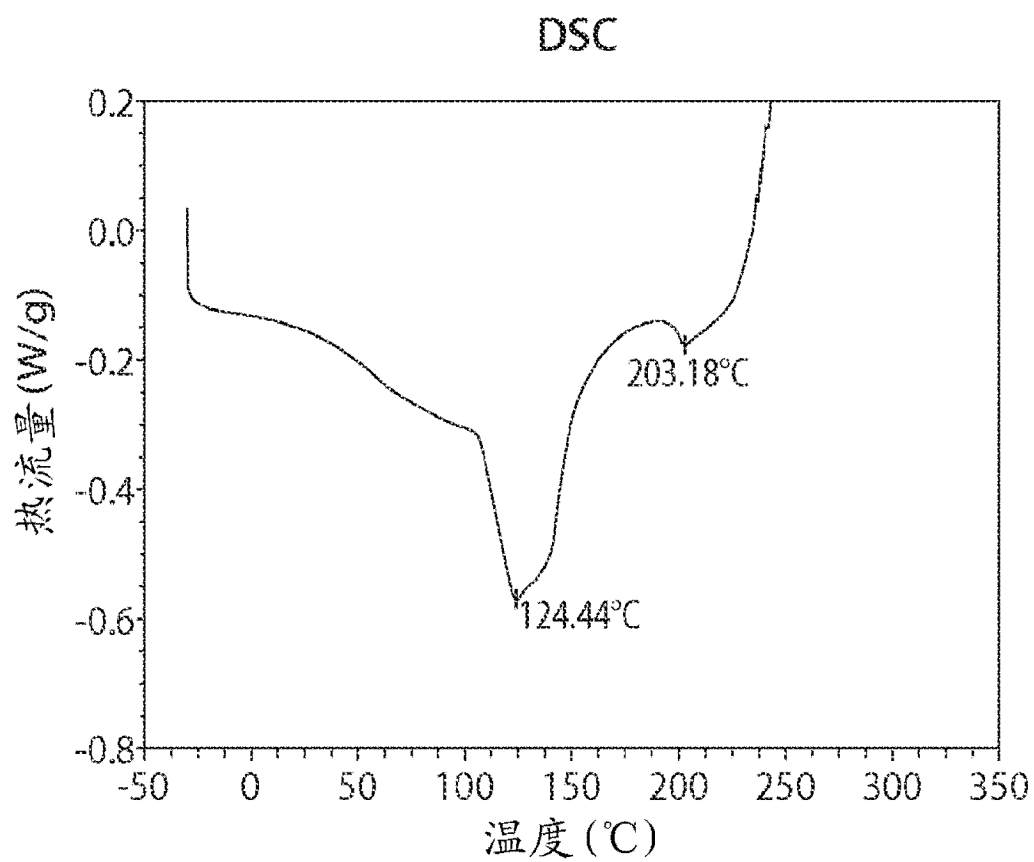


图 6

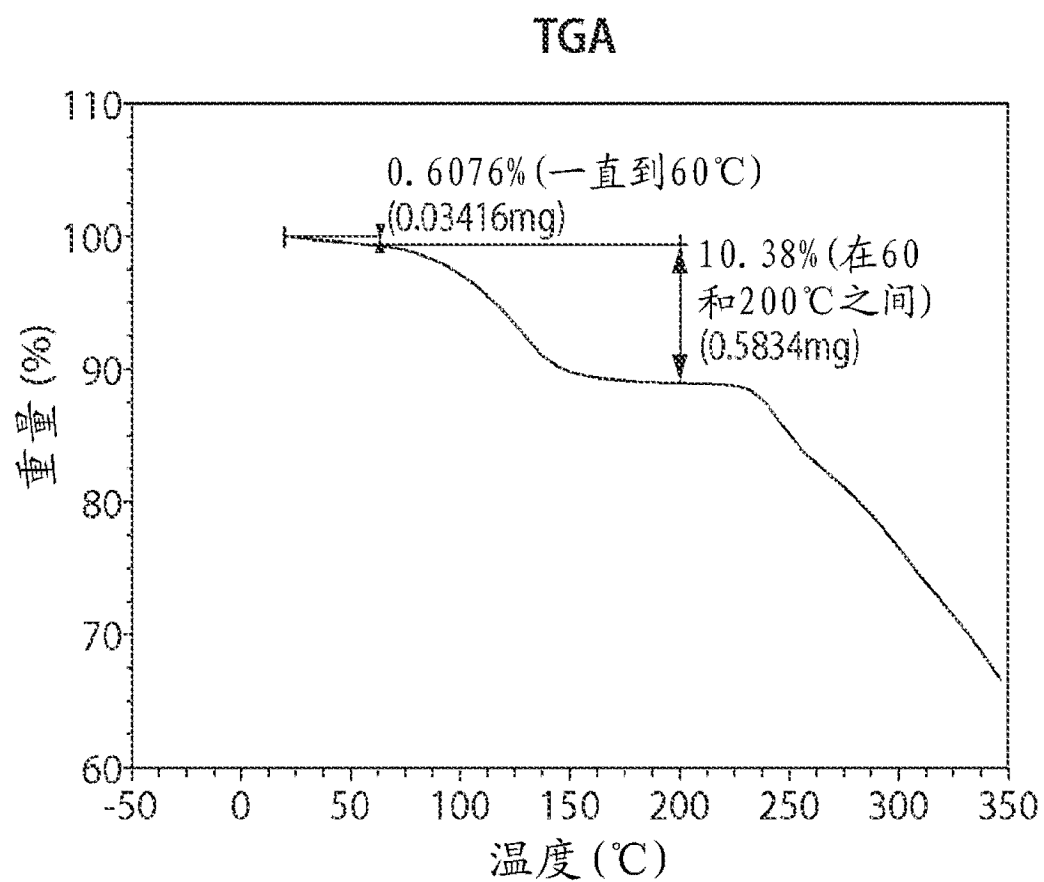


图 7

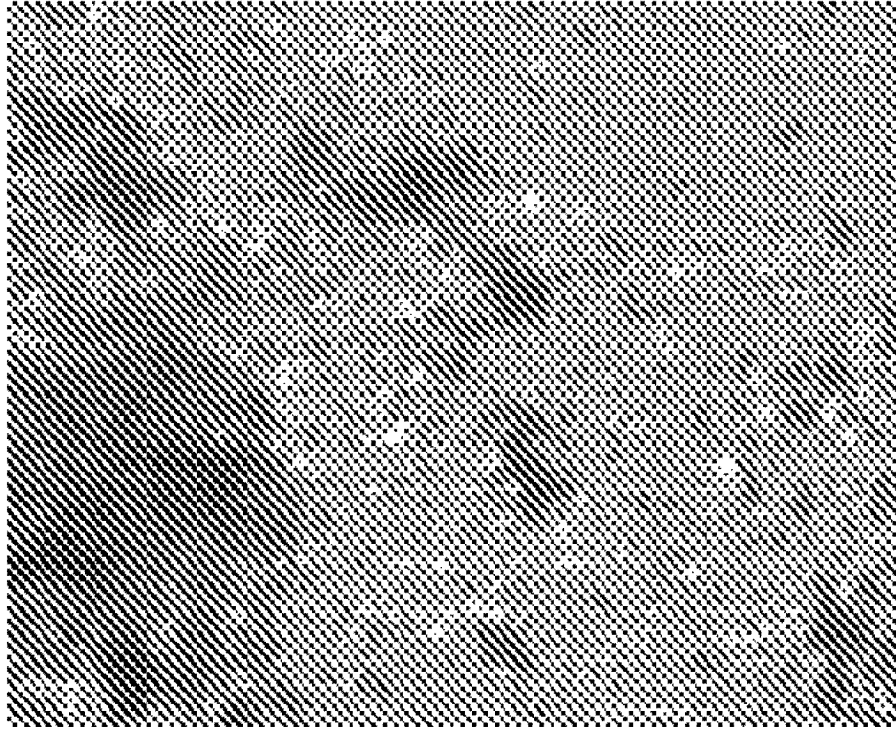


图 8A

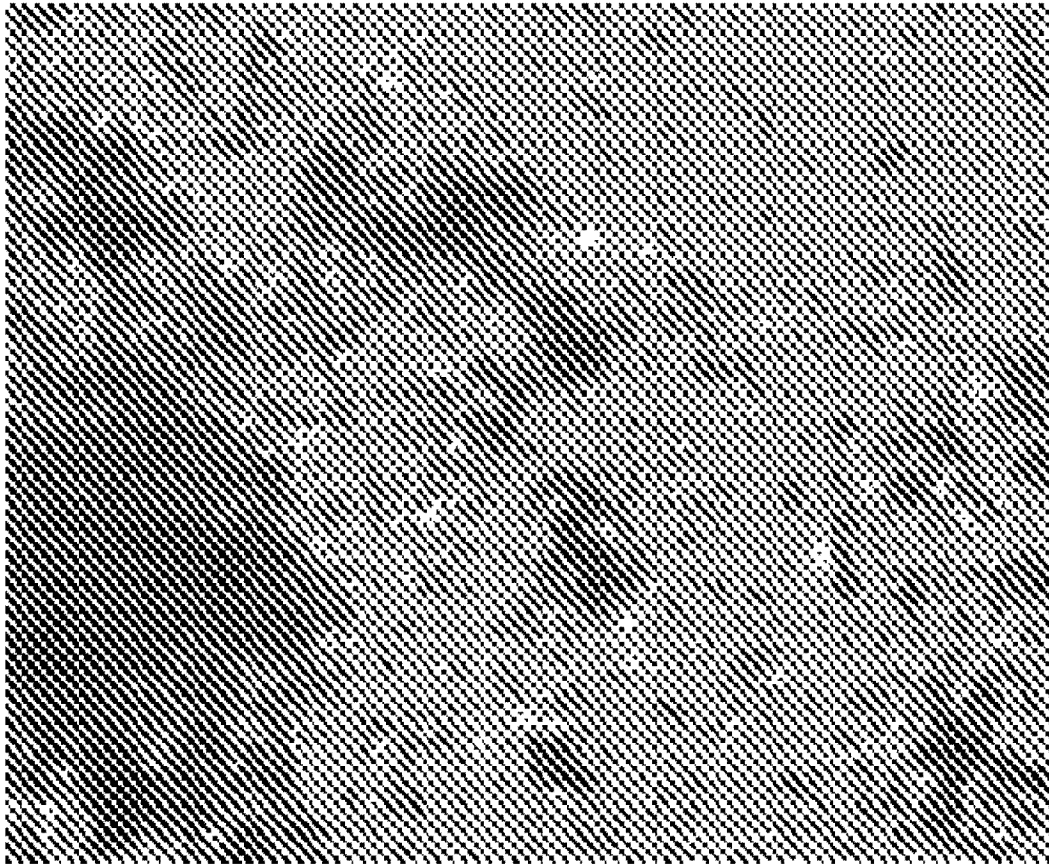


图 8B

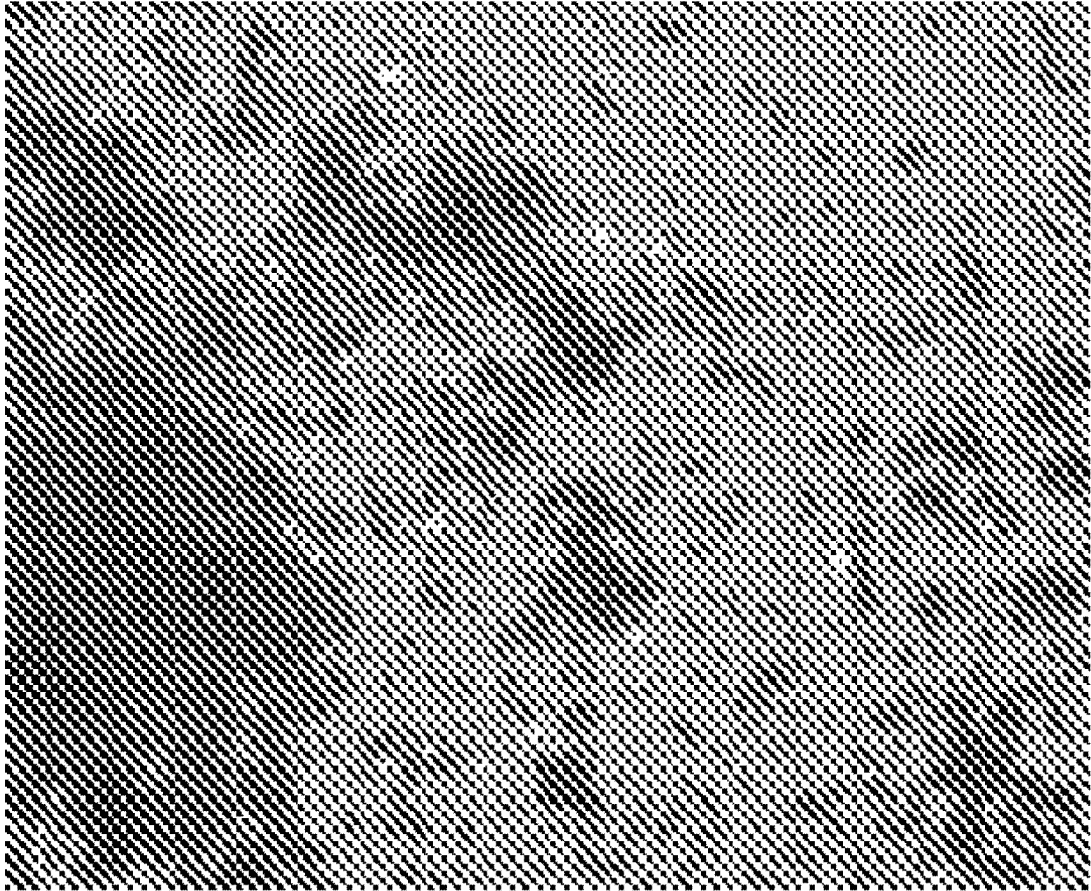


图 8C

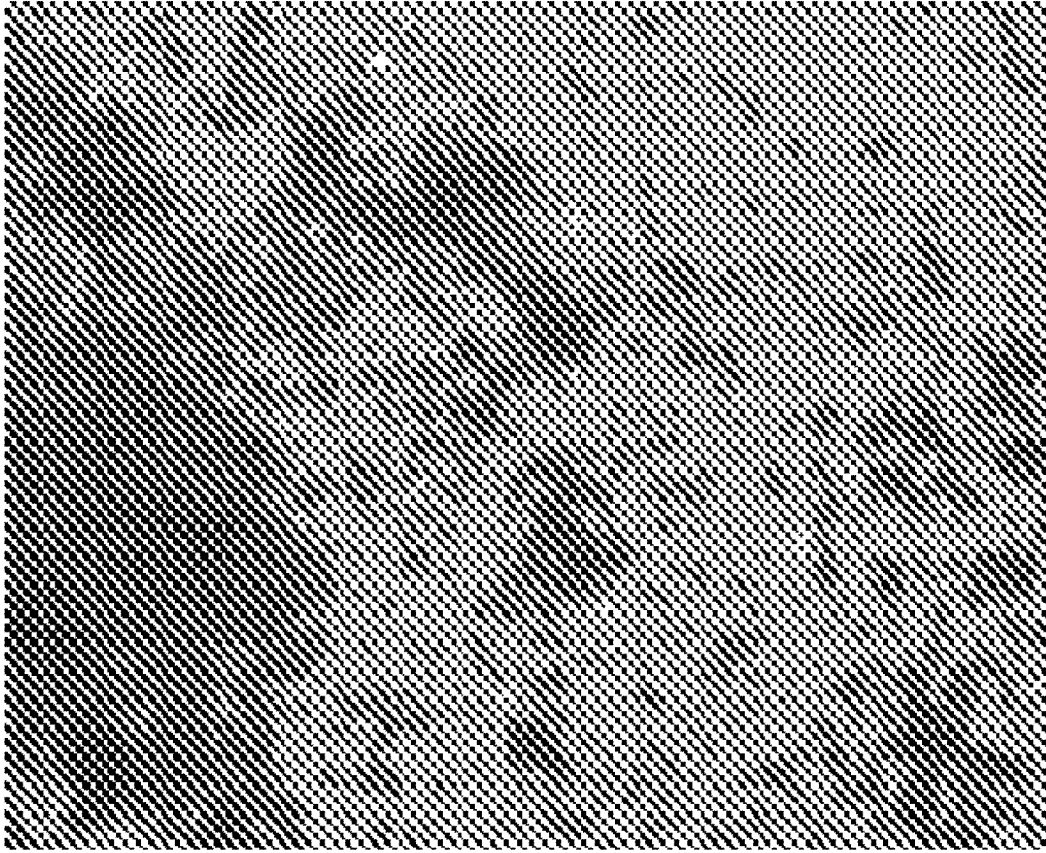


图 8D

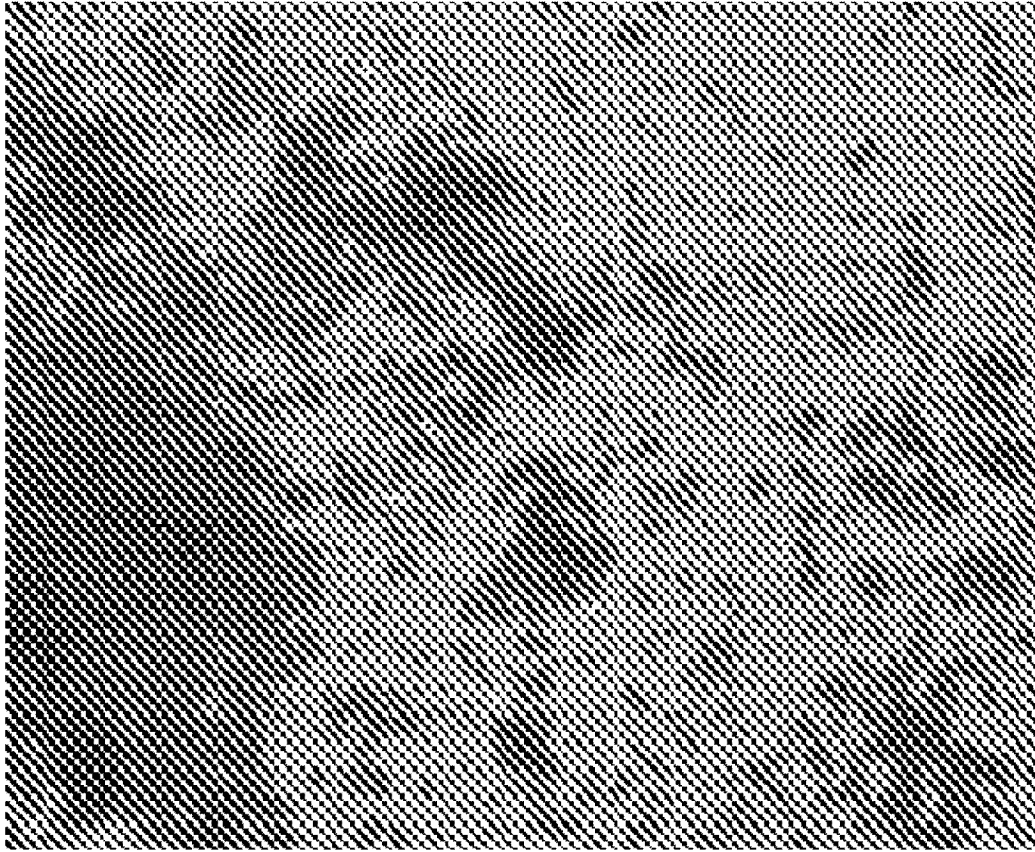


图 8E

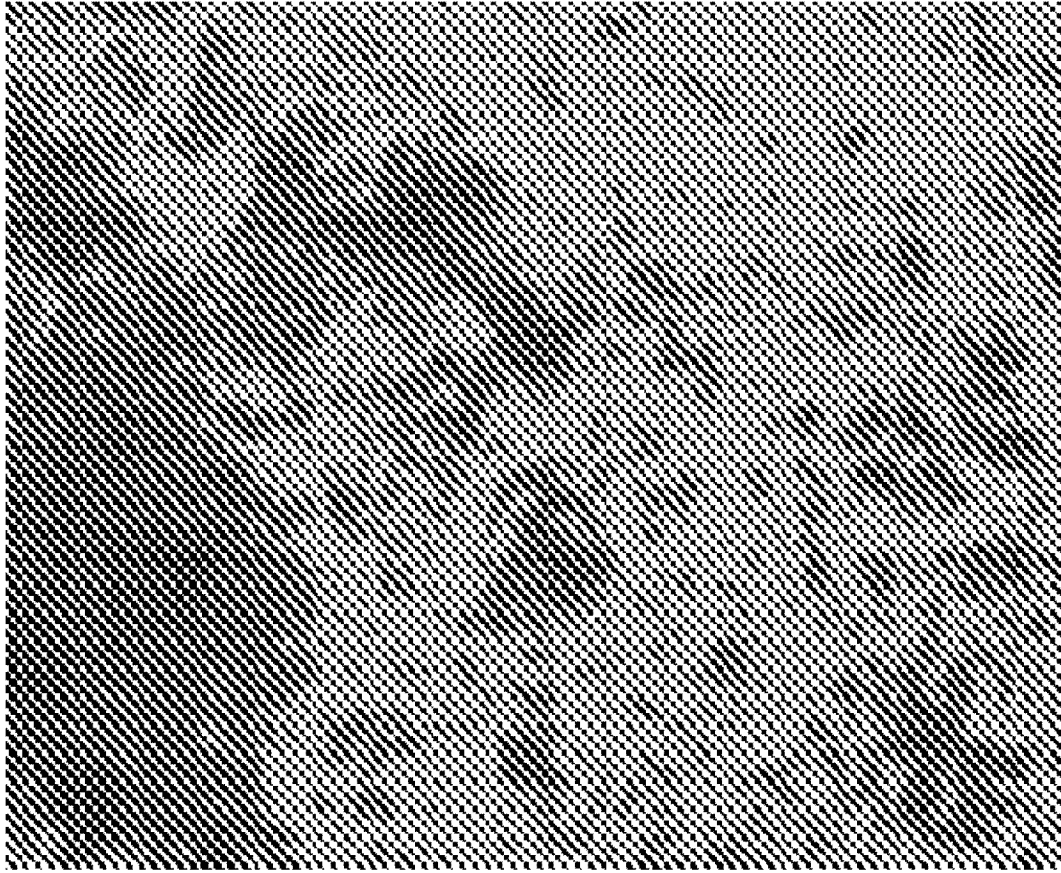


图 8F

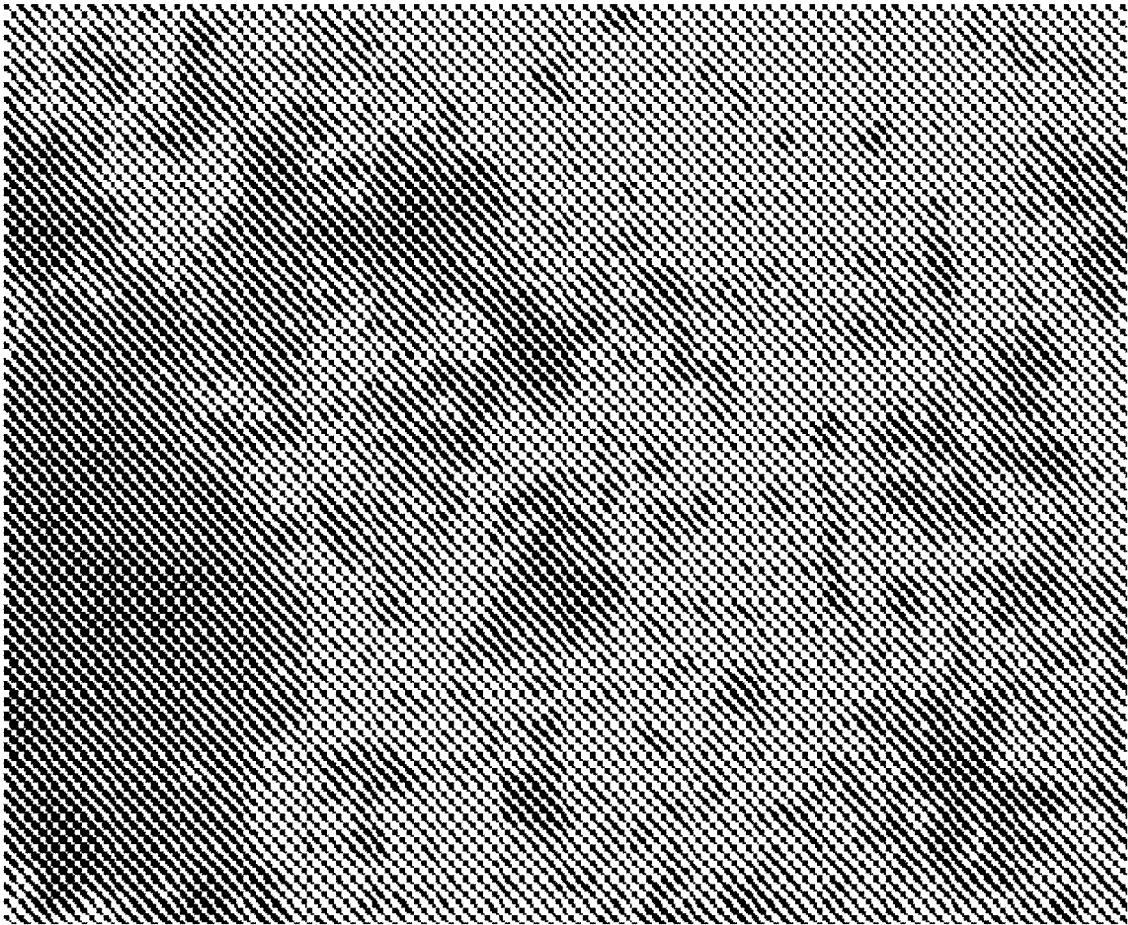


图 8G



图 8H

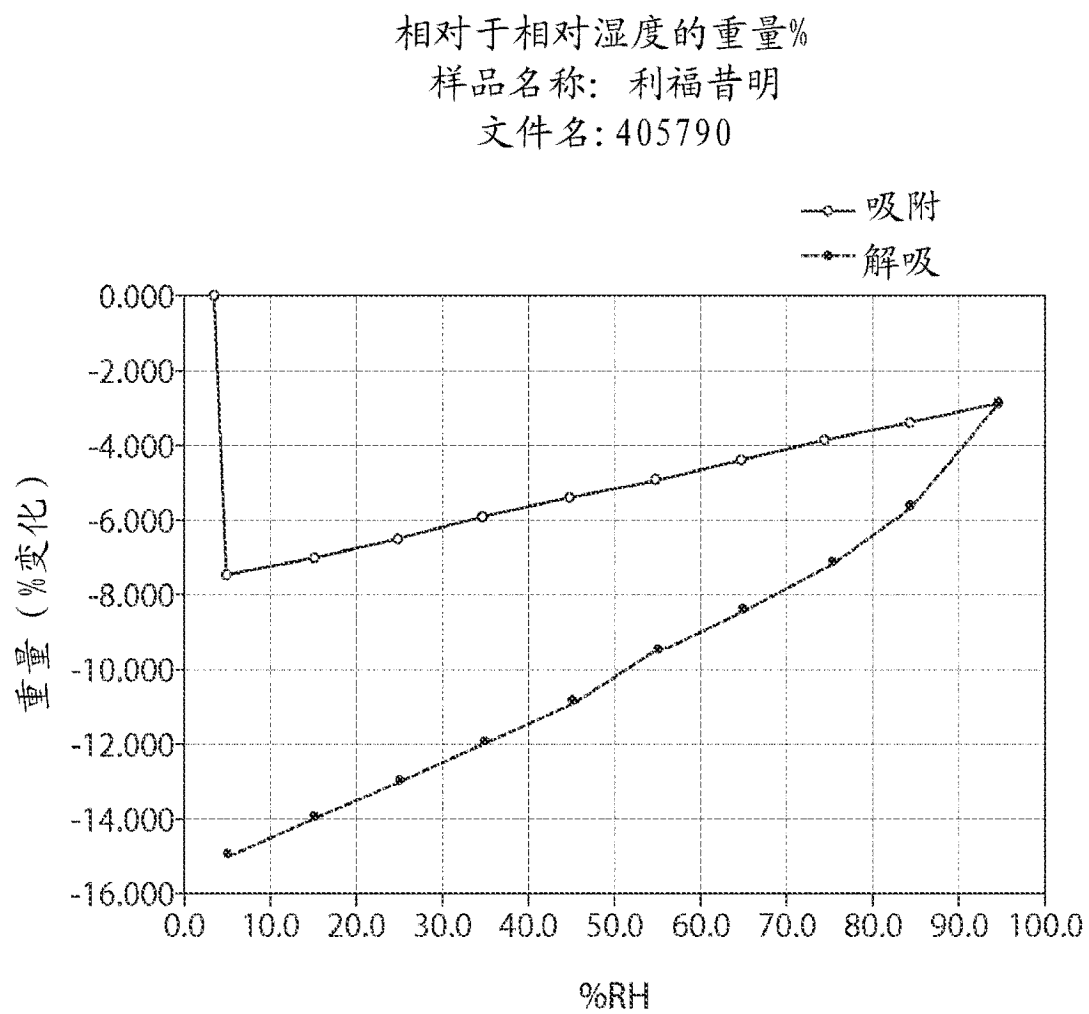


图 9

文件名	405790.Fsh
实验	Temp-RH
操作员	DSO
实验ID	405790
样品名称	利福昔明
样品批号	3973-44-03, LIMS #229836
注解	5%至95%范围
	25℃, 在 10 %增量
干燥	关闭
最大平衡时间	180 min
平衡标准	在5.00min中0.0100重量%
T-RH步骤	25, 5; 25, 15; 25, 25; 25, 35; 25, 45; 25, 55; 25, 65; 25, 75; 25, 85; 25, 95; 25, 85; 25, 75; 25, 65; 25, 55; 25, 45; 25, 35; 25, 25; 25, 15; 25, 5
数据记录间隔	2.00 min或0.0100 重量%
实验开始	2010年6月26日
运行开始	6:21:03

步骤时间 min	逝去时间 min	重量 mg	重量 %变化	样品温度 ℃	样品RH %
n/a	0.1	10.063	0.000	24.82	3.40
175.8	175.9	9.311	-7.479	24.85	4.83
15.6	191.4	9.357	-7.017	24.85	15.11
16.7	208.1	9.410	-6.492	24.85	24.91
15.6	223.7	9.465	-5.947	24.84	34.86
16.1	239.8	9.518	-5.420	24.85	44.84
14.3	254.1	9.568	-4.919	24.85	54.94
14.8	268.9	9.620	-4.407	24.85	64.82
14.5	283.4	9.670	-3.905	24.86	74.51
14.6	298.0	9.720	-3.409	24.85	84.49
15.1	313.0	9.771	-2.903	24.85	94.81
183.7	496.8	9.498	-5.620	24.84	84.60
183.5	680.3	9.346	-7.134	24.85	75.45
149.9	830.1	9.218	-8.402	24.86	65.05
81.0	911.1	9.109	-9.486	24.86	55.15
121.4	1032.5	8.972	-10.848	24.86	45.15
75.7	1108.2	8.862	-11.939	24.86	35.04
68.4	1176.6	8.757	-12.987	24.86	25.02
52.7	1229.2	8.661	-13.932	24.85	15.12
46.8	1276.1	8.561	-14.934	24.85	5.05

图 9 续

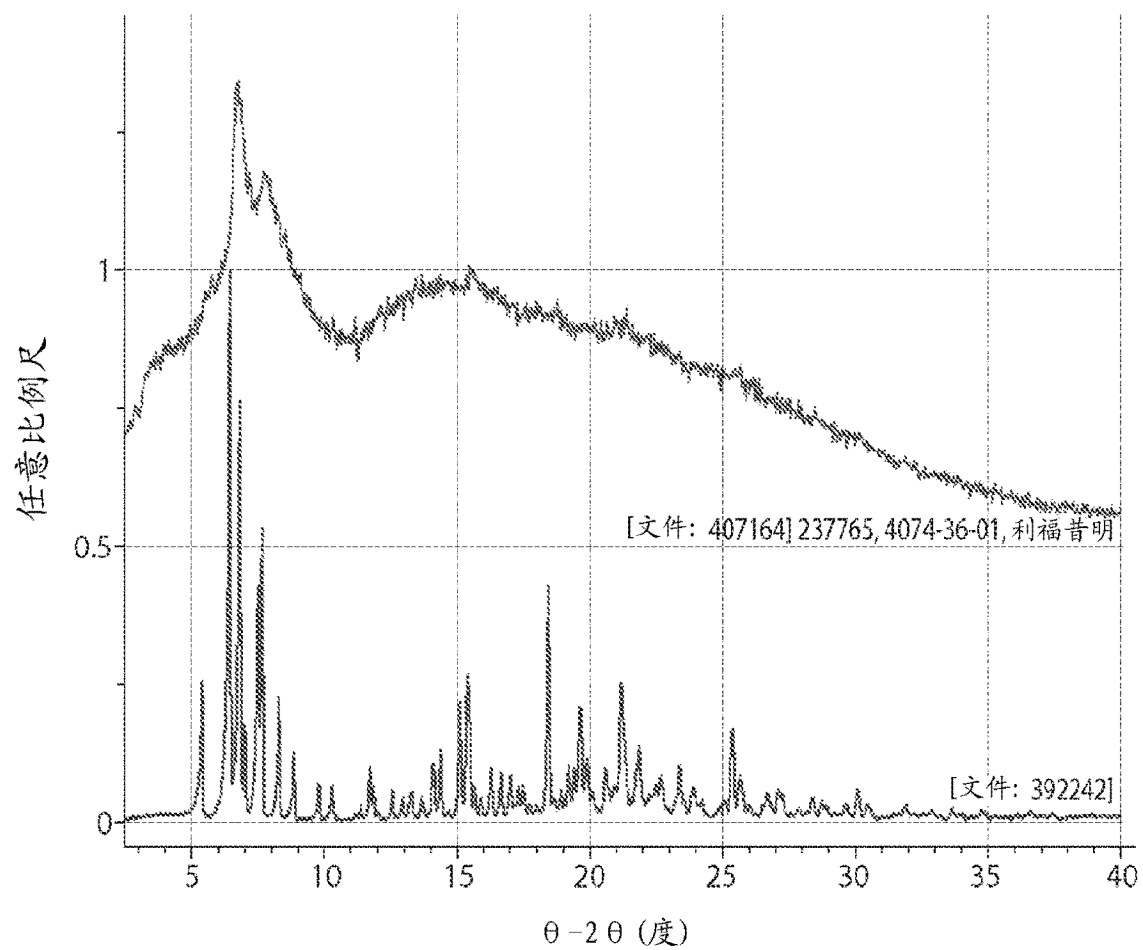


图 10

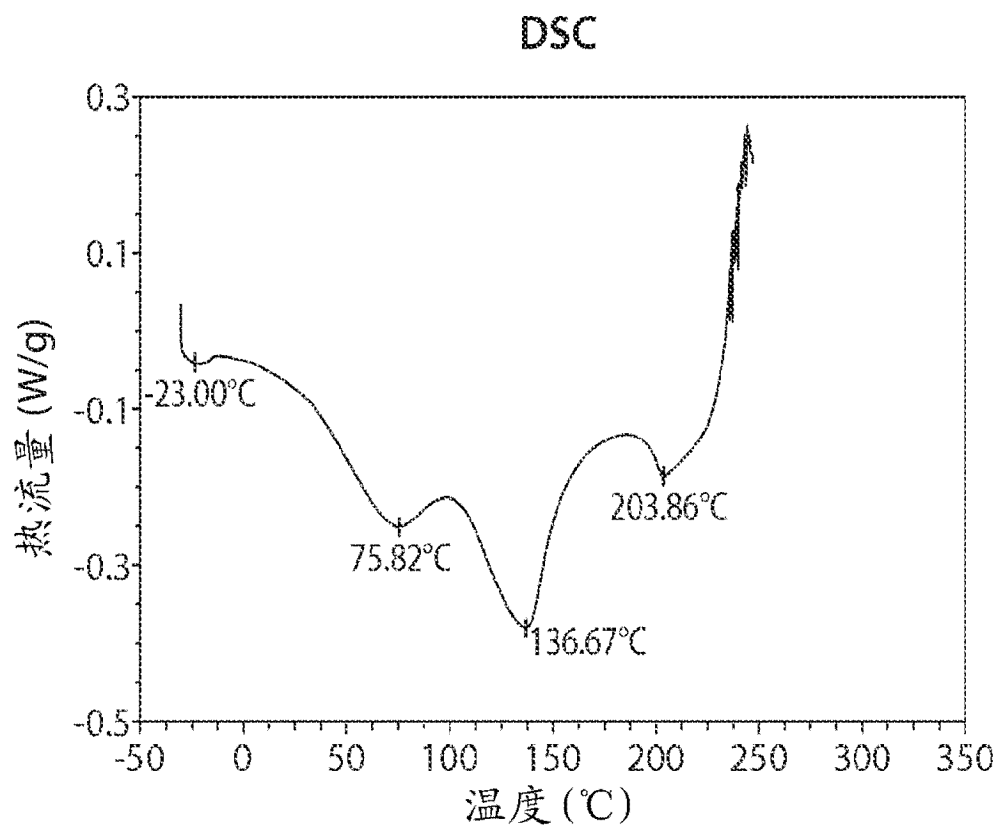


图 11

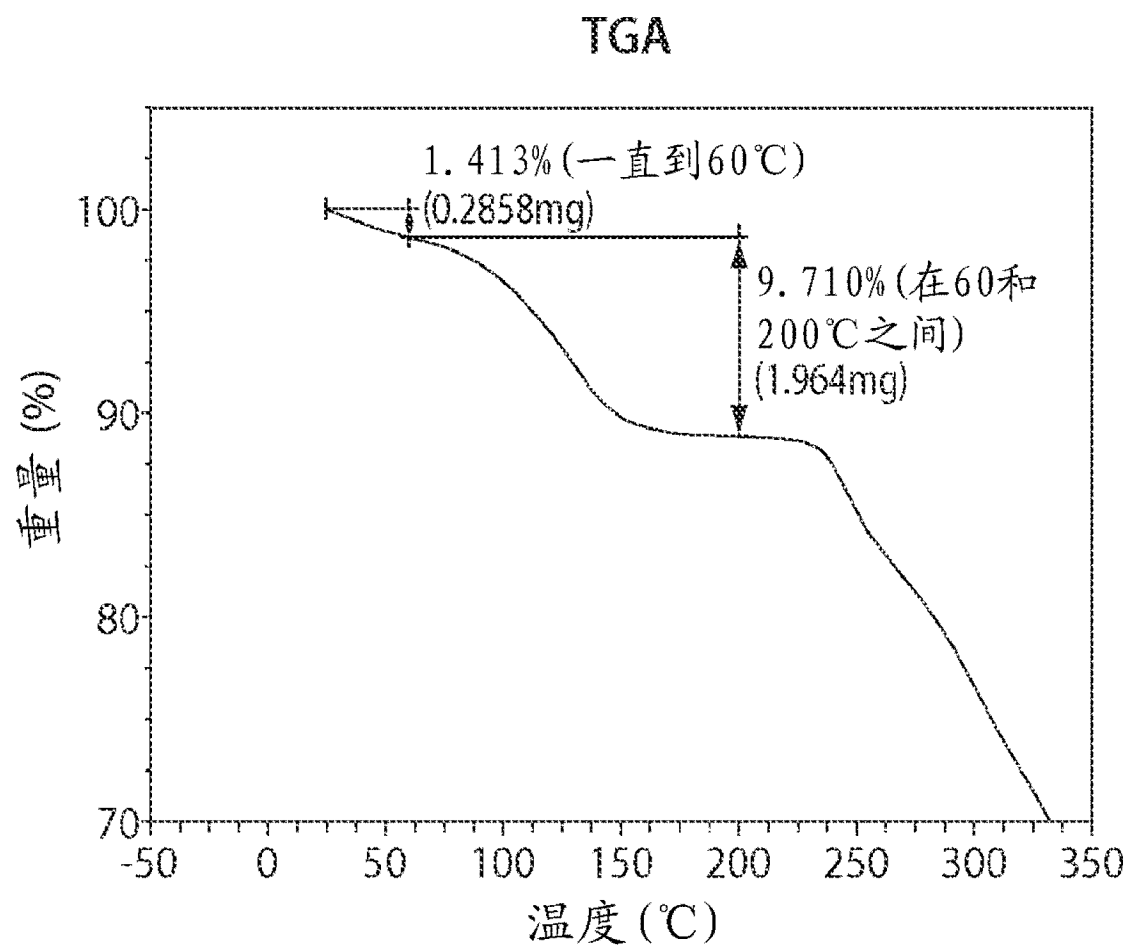


图 12

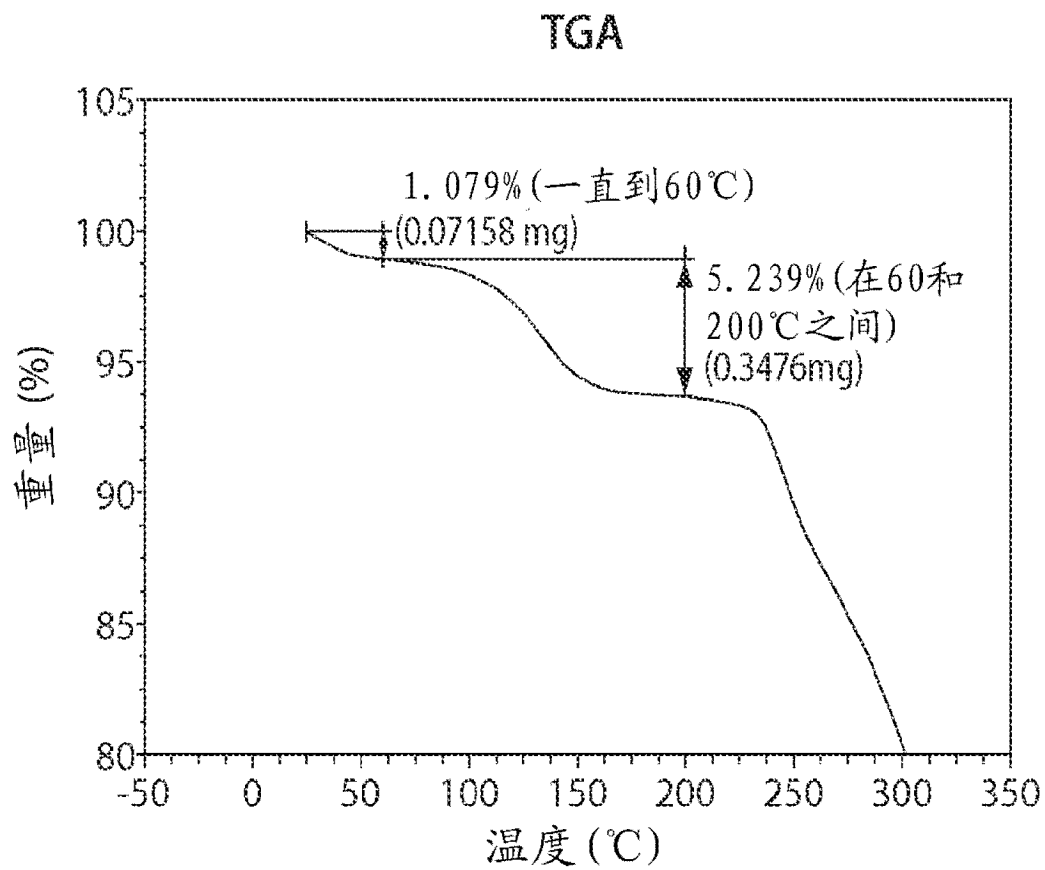


图 13

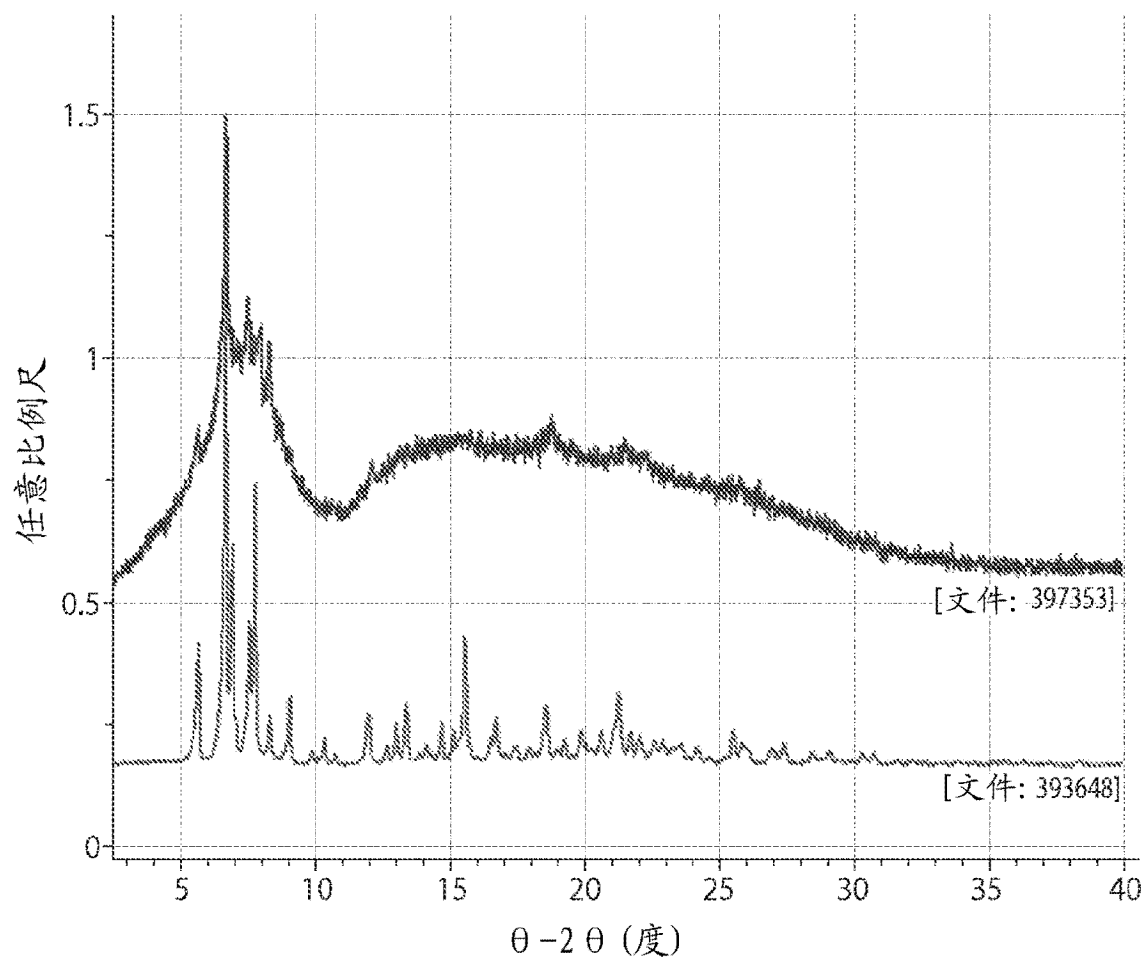


图 14

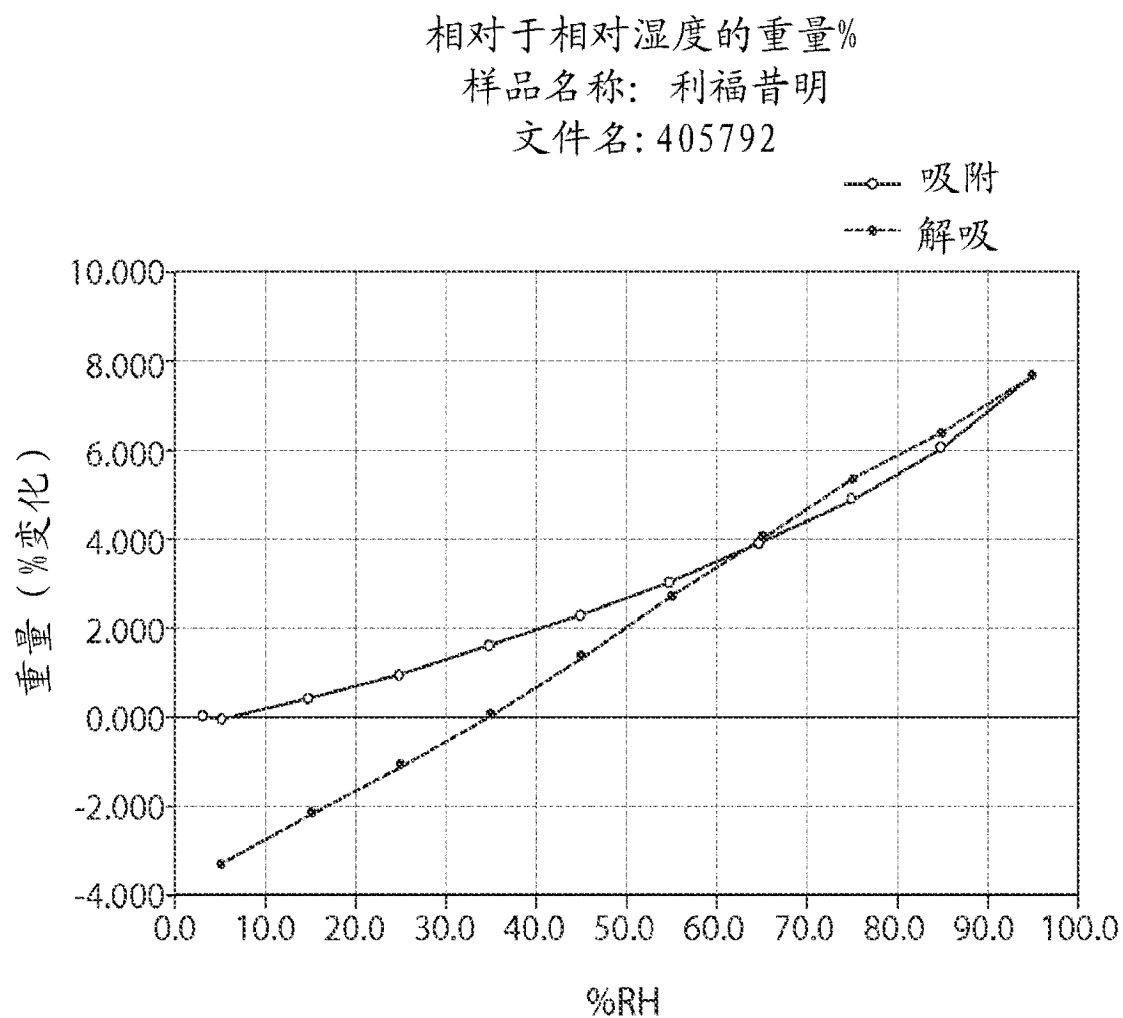


图 15

文件名 405792.Fsh
 实验 Temp-RH
 操作员 DSO
 实验ID 405792
 样品名称 利福昔明
 样品批号 3973-62-01, LIMS #231571
 注解 5%至95%范围
 25℃, 在 10 %增量
 干燥 关闭

 最大平衡时间 180 min
 平衡标准 在5.00min中0.0100重量%
 T-RH步骤 25, 5; 25, 15; 25, 25; 25, 35; 25, 45; 25, 55; 25, 65; 25, 75;
 25, 85; 25, 95; 25, 85; 25, 75; 25, 65; 25, 55; 25, 45; 25, 35;
 25, 25; 25, 15; 25, 5
 数据记录间隔 2.00 min或0.0100 重量%
 实验开始 2010年6月27日
 运行开始 8:28:38

步骤时间 min	逝去时间 min	重量 mg	重量 %变化	样品温度 ℃	样品RH %
n/a	0.1	11.041	0.000	24.86	3.08
15.2	15.3	11.033	-0.073	24.87	5.25
20.0	35.2	11.084	0.391	24.87	14.83
22.1	57.3	11.146	0.951	24.86	24.86
30.1	87.3	11.215	1.575	24.84	34.84
39.3	126.6	11.292	2.276	24.84	44.82
39.3	165.9	11.374	3.015	24.85	54.82
48.8	214.6	11.469	3.875	24.85	64.84
63.2	277.8	11.578	4.864	24.86	74.91
74.1	351.8	11.704	6.006	24.85	84.77
107.8	459.6	11.886	7.656	24.86	94.96
157.6	617.2	11.745	6.379	24.86	85.01
92.7	709.9	11.630	5.334	24.85	75.17
117.9	827.8	11.486	4.035	24.86	65.05
113.1	940.9	11.338	2.693	24.86	55.08
103.8	1044.7	11.189	1.342	24.85	45.00
97.5	1142.2	11.046	0.045	24.85	34.97
70.3	1212.4	10.922	-1.078	24.86	25.05
51.6	1264.1	10.801	-2.174	24.86	15.17
45.6	1309.6	10.675	-3.318	24.86	5.13

图 15 续

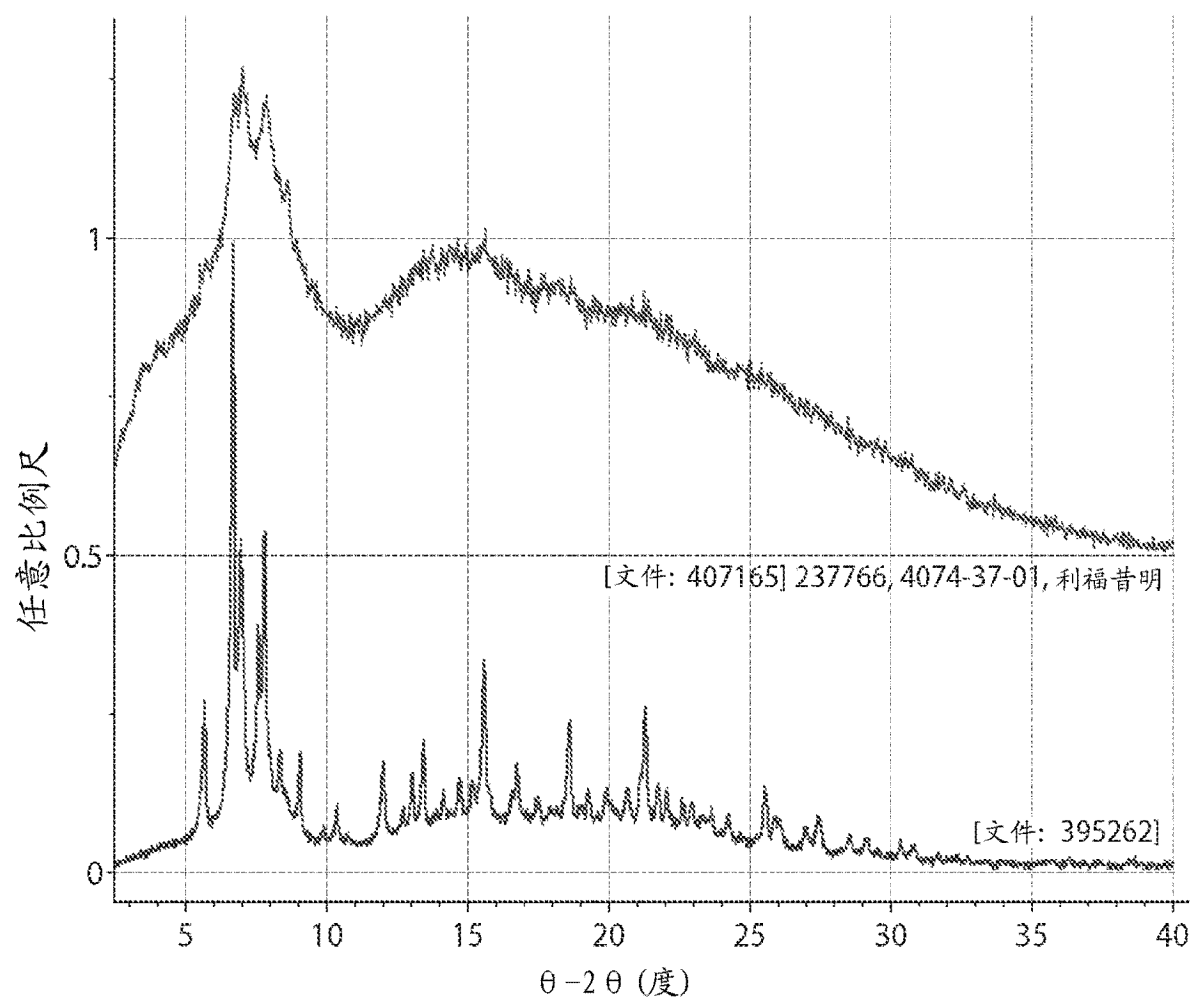


图 16

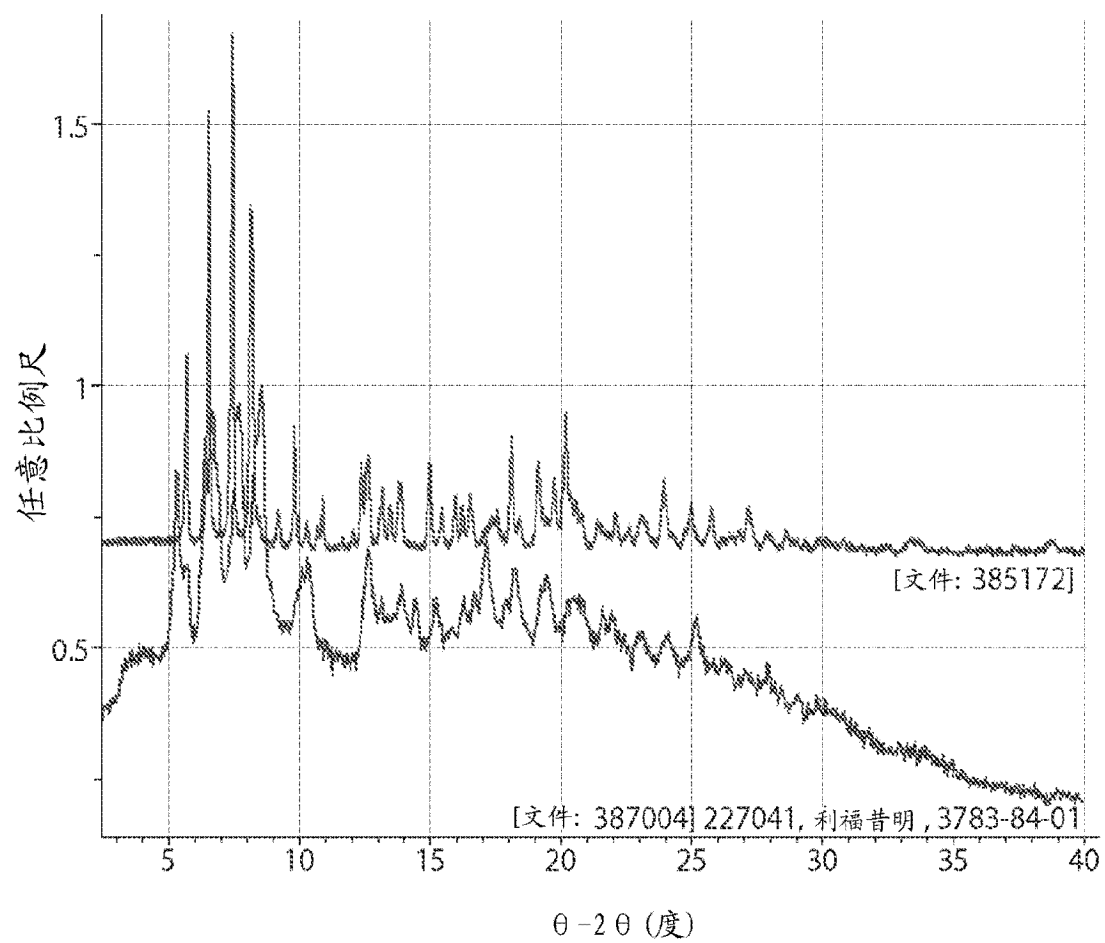


图 17

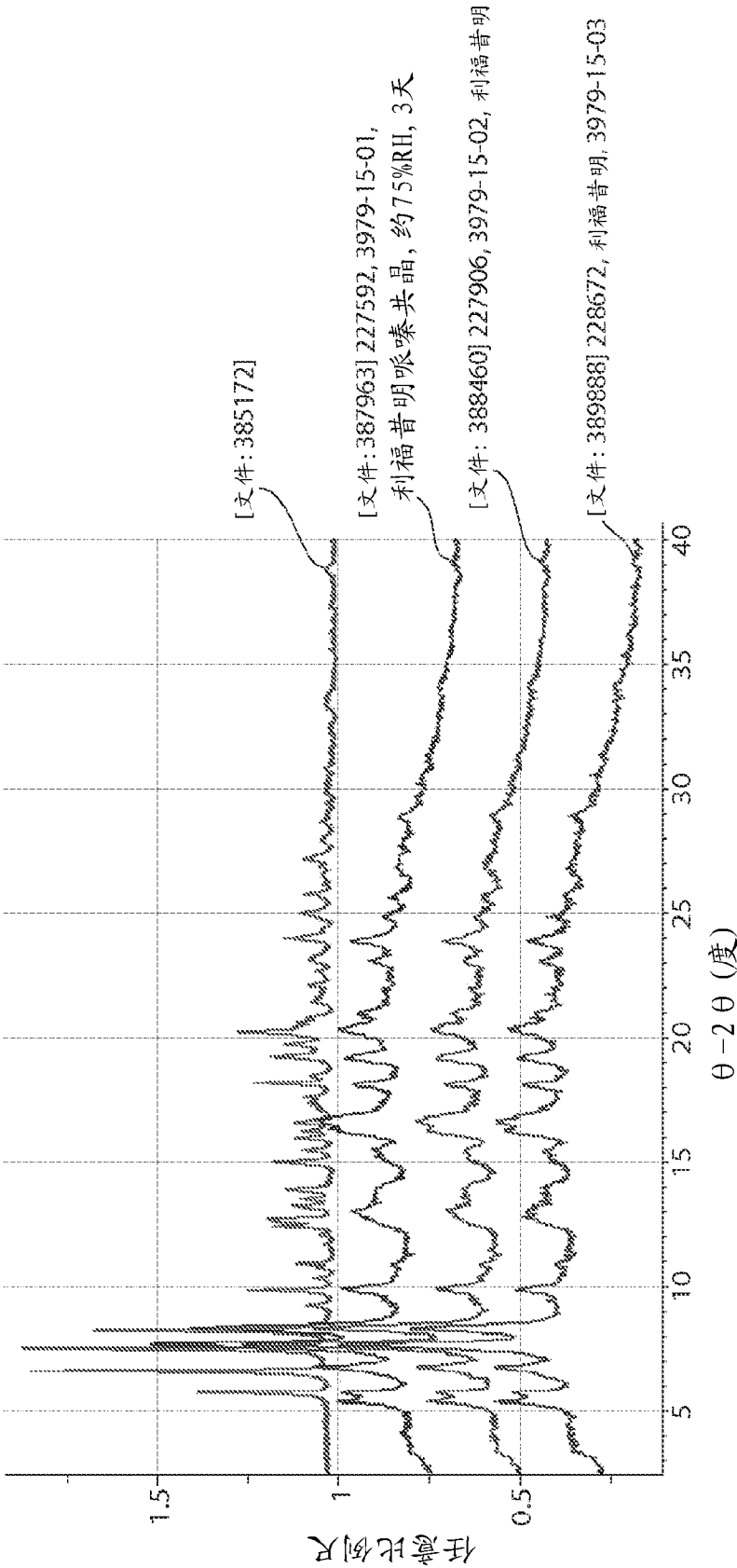


图 18

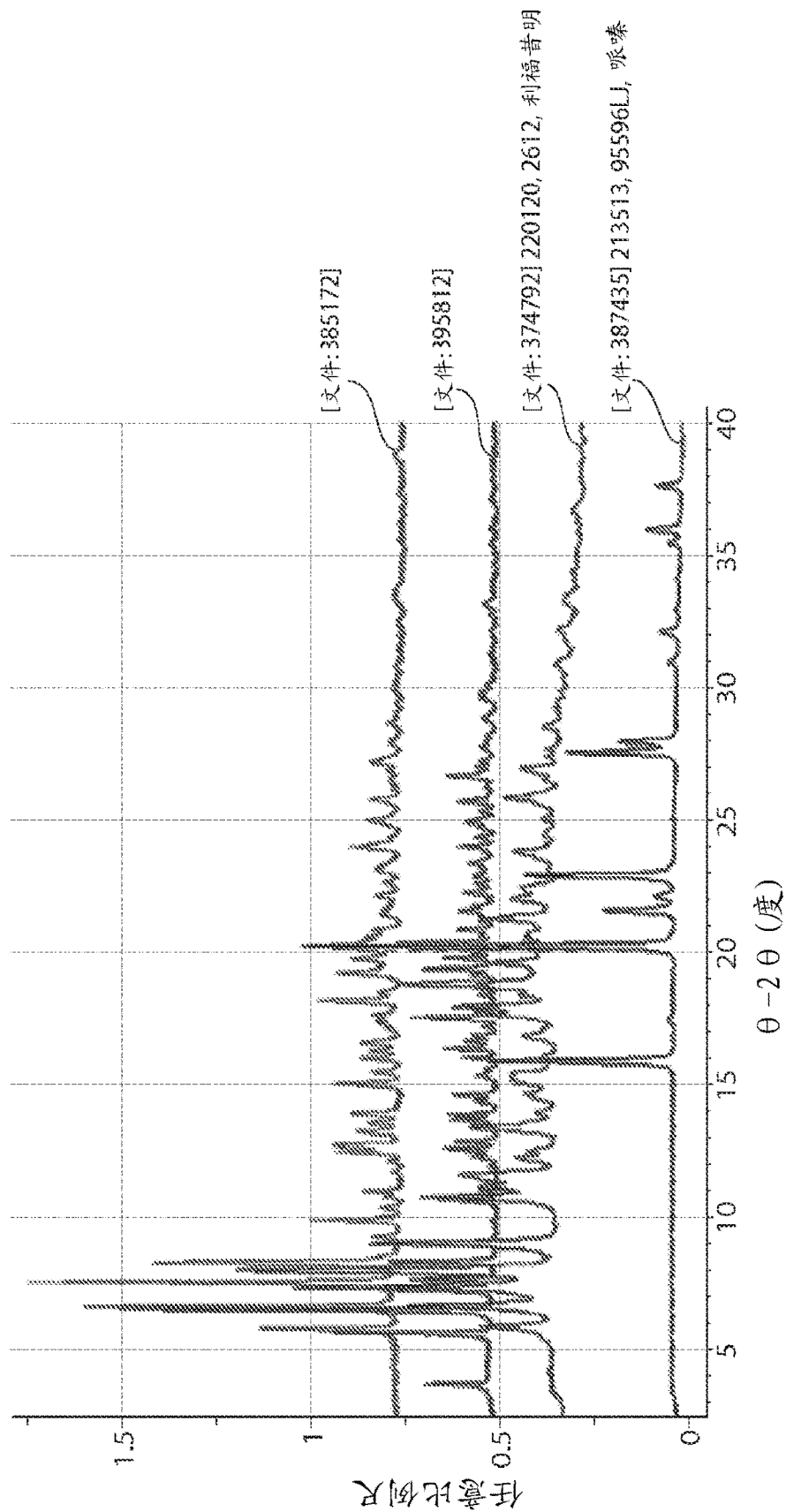


图 19

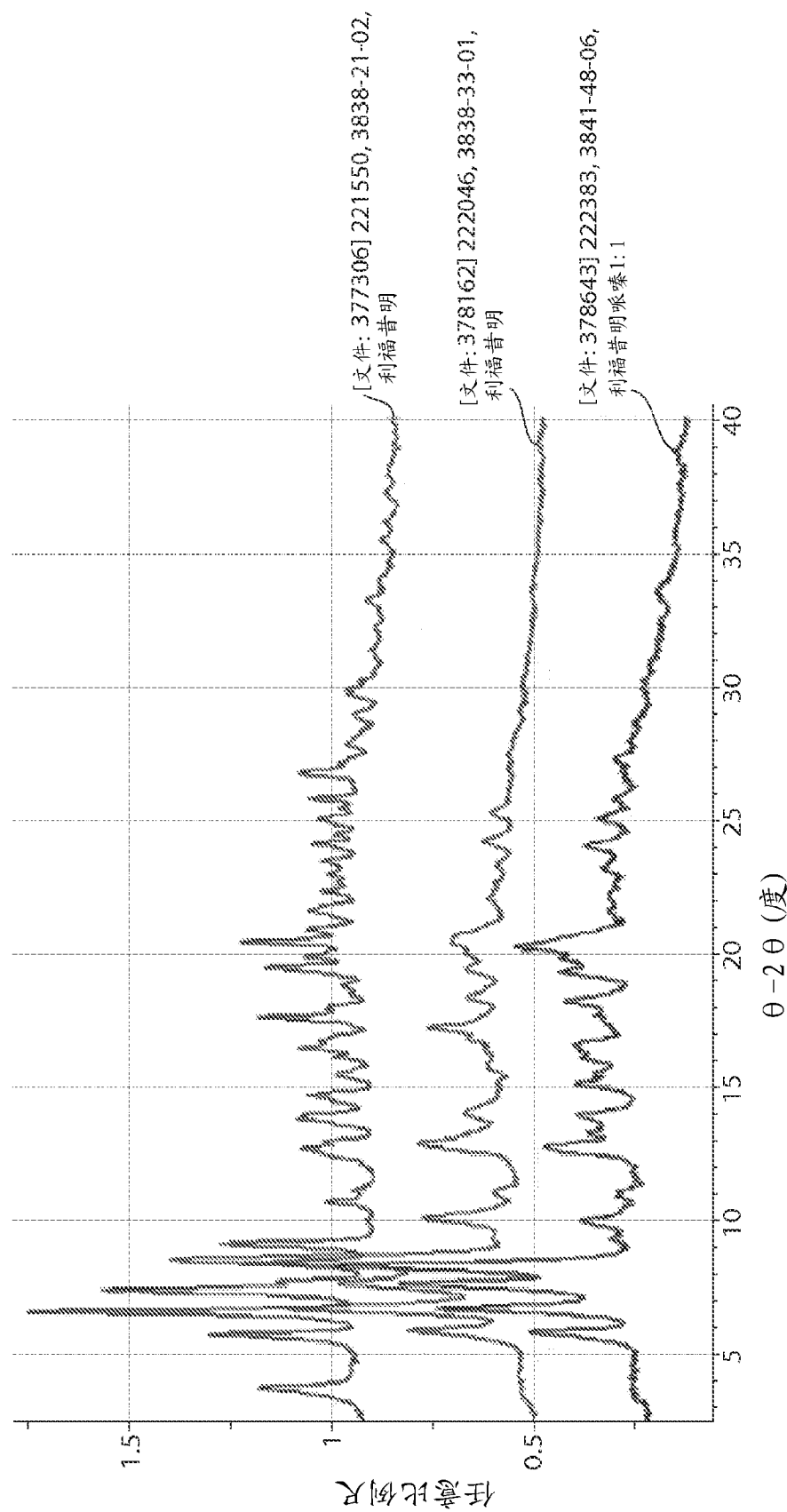


图 20

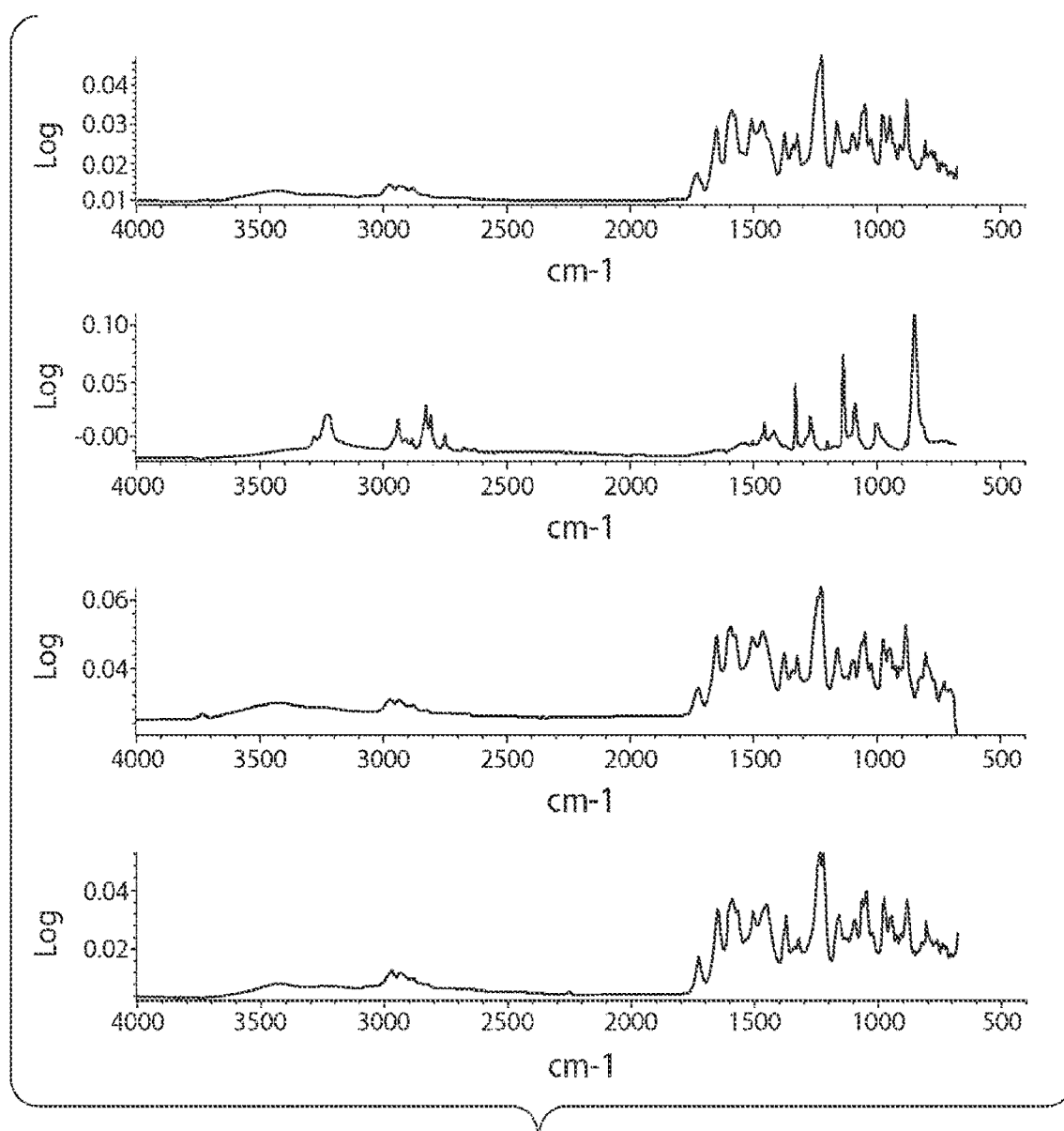


图 21

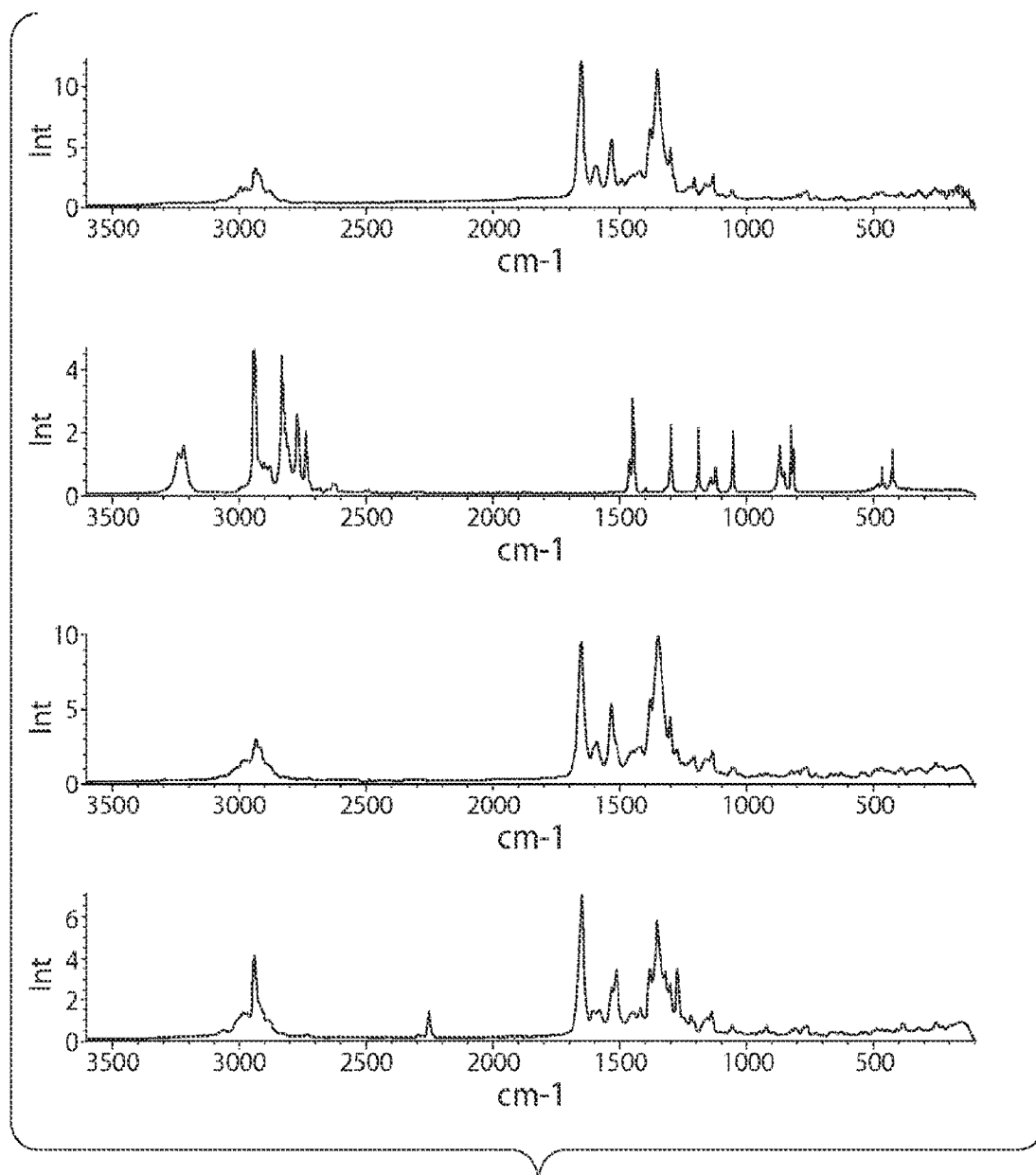


图 22

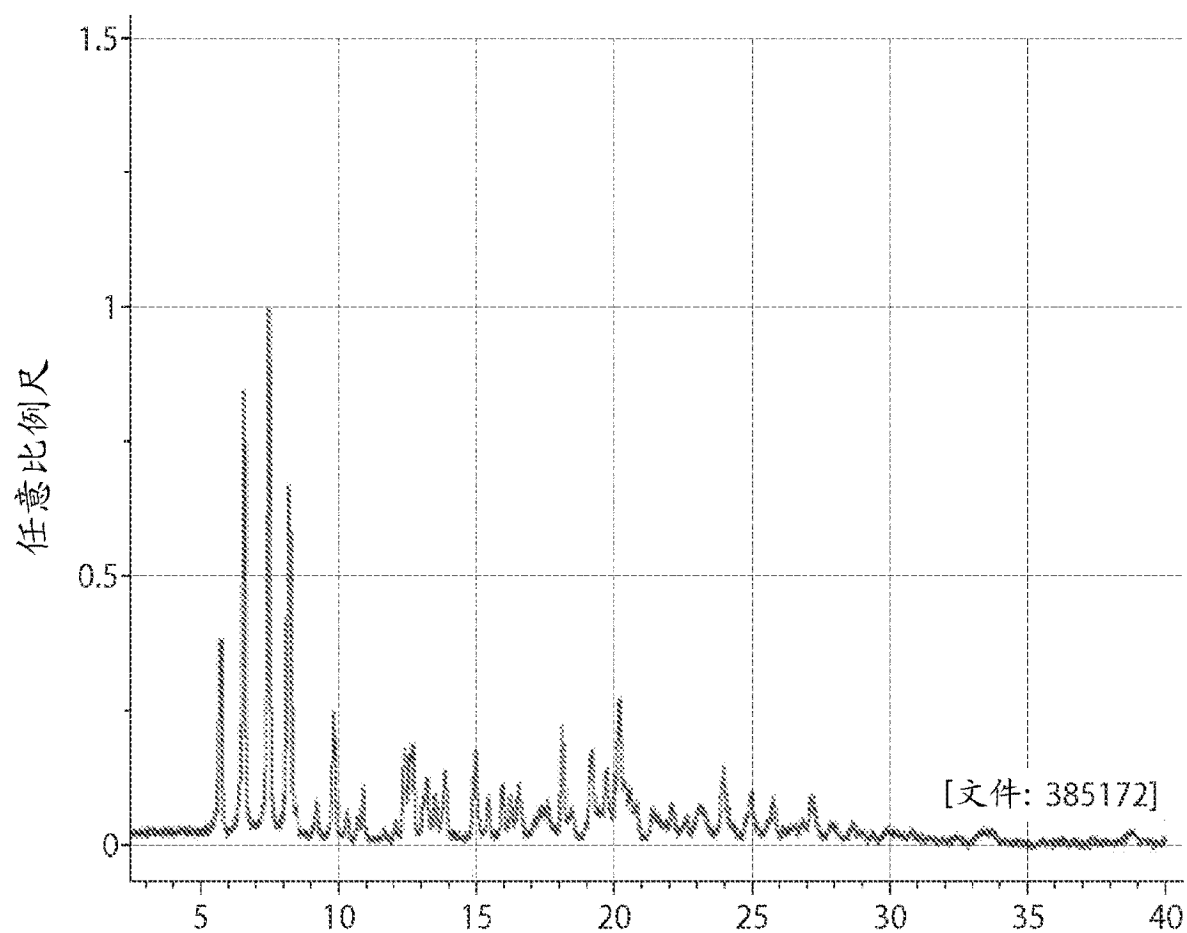


图 23

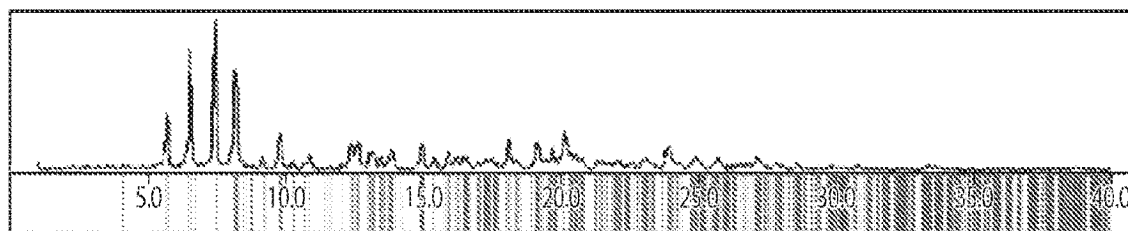


图 24

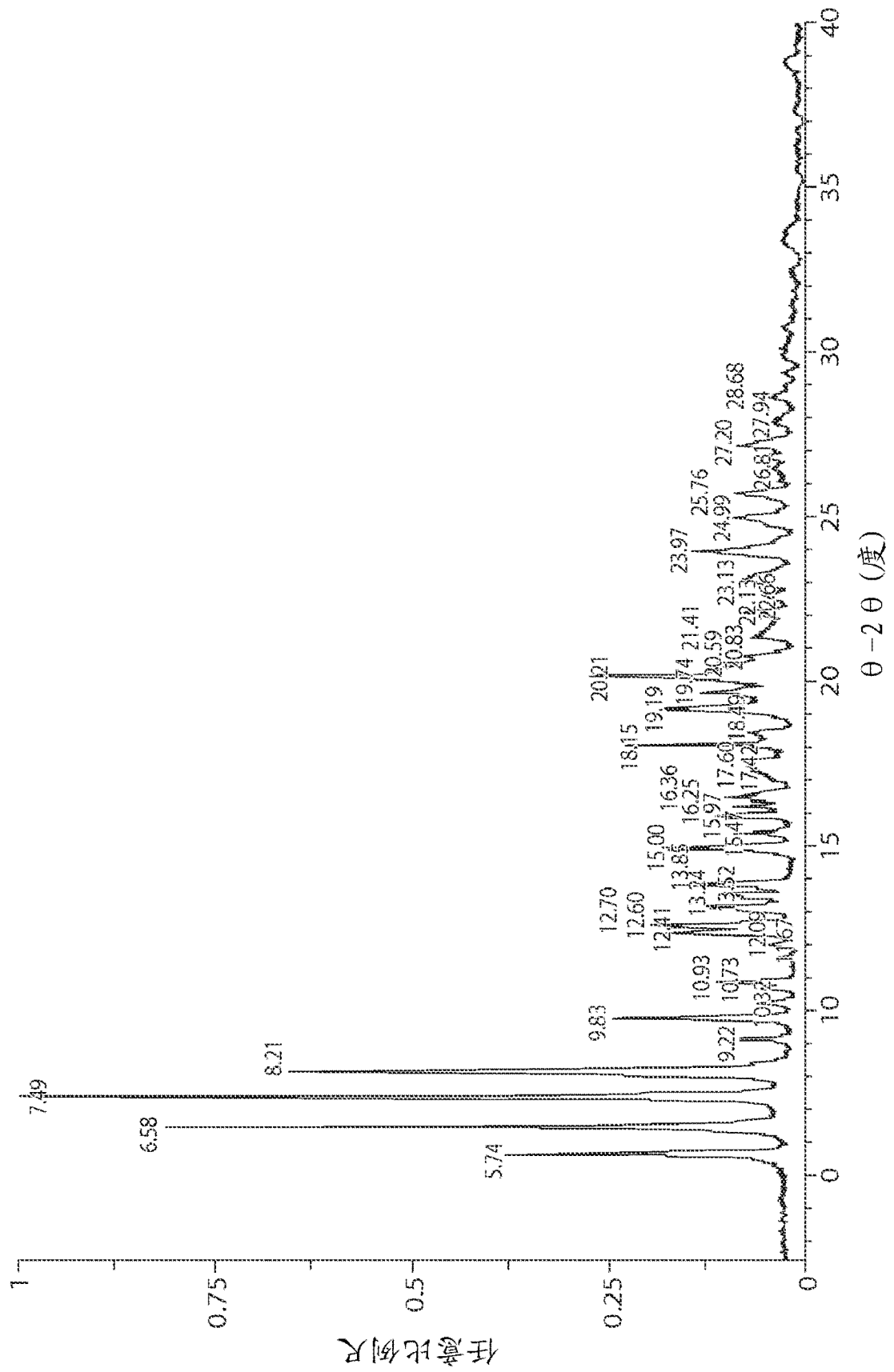


图 25

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

图 26

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

图 27

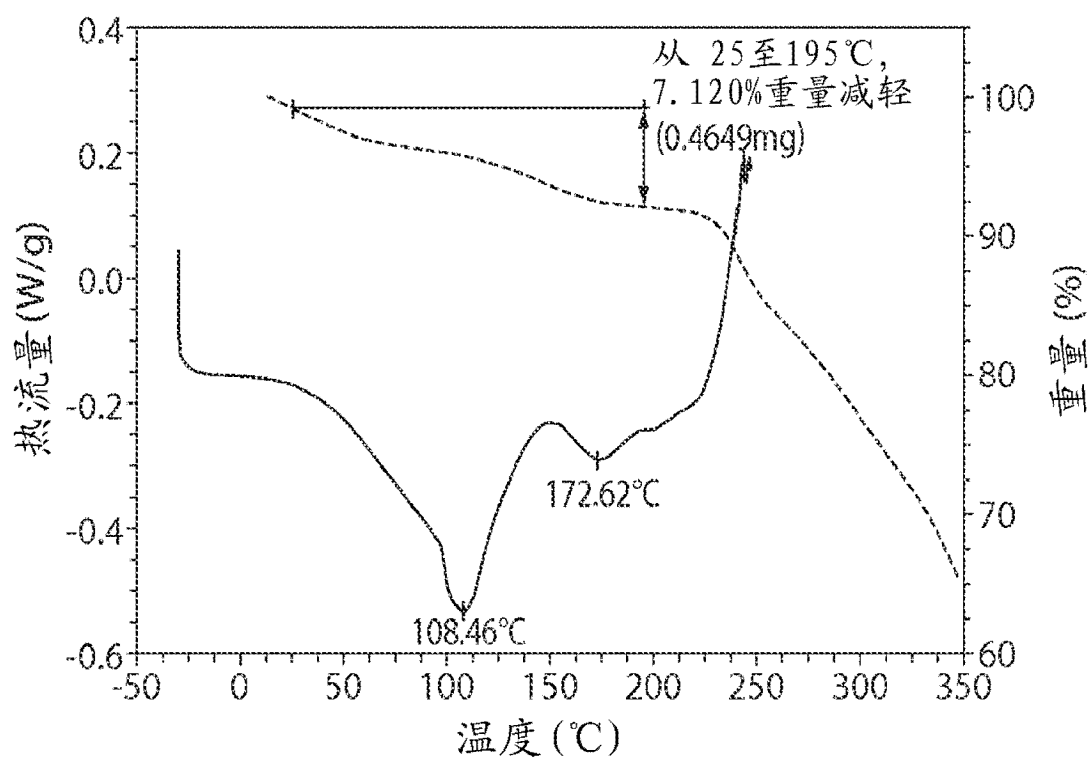


图 28

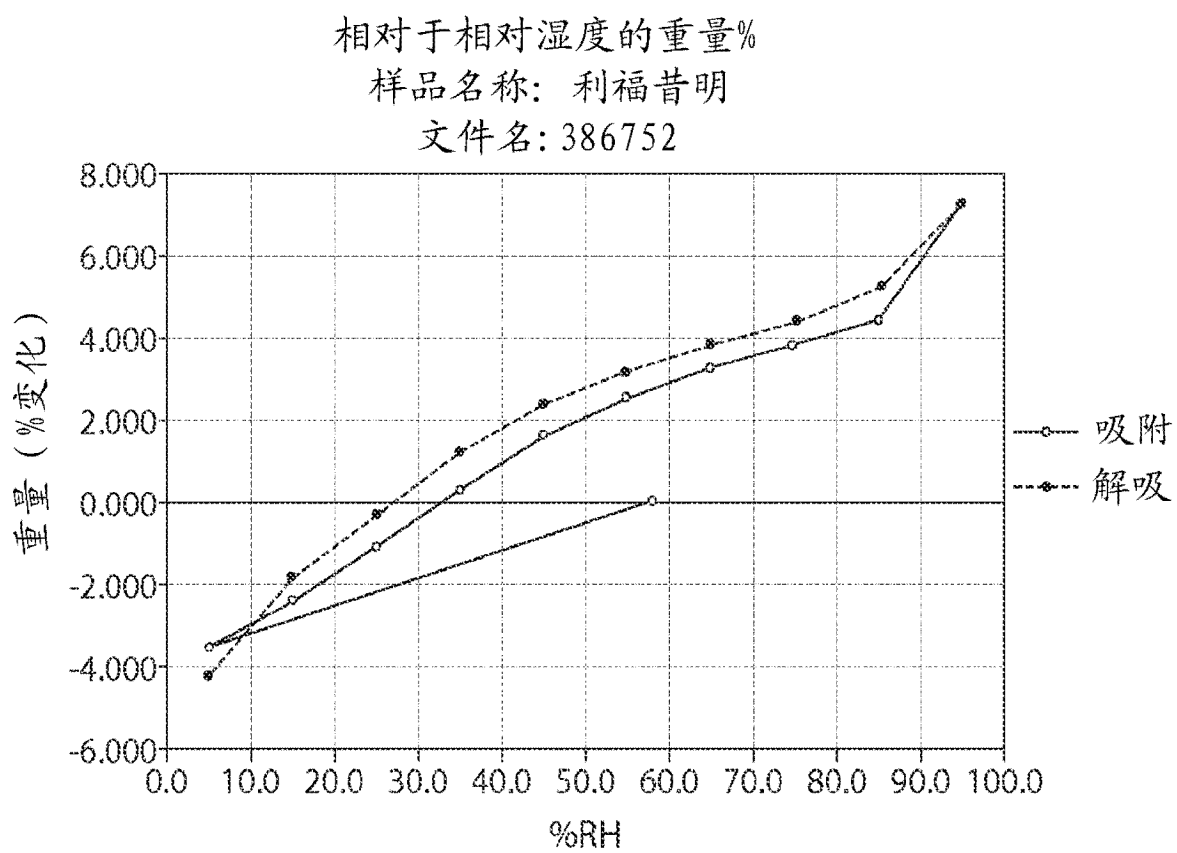


图 29

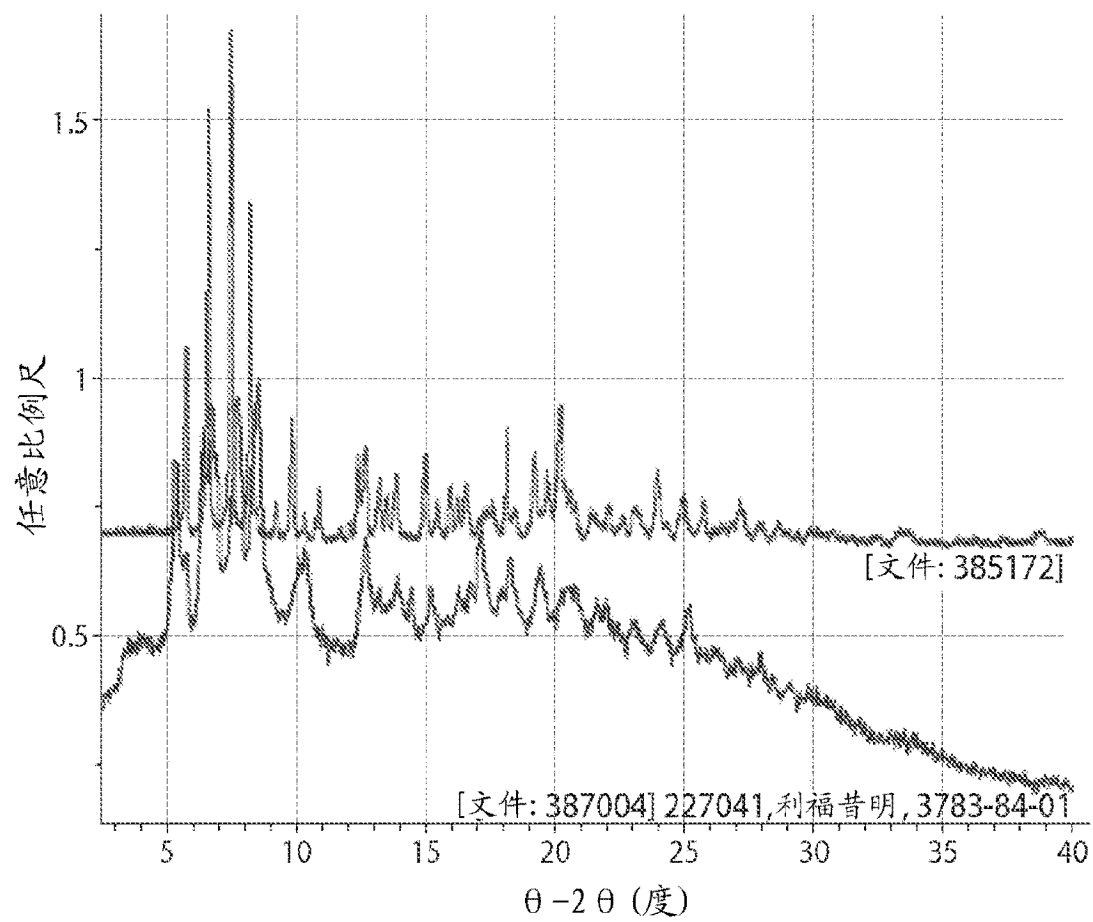


图 30

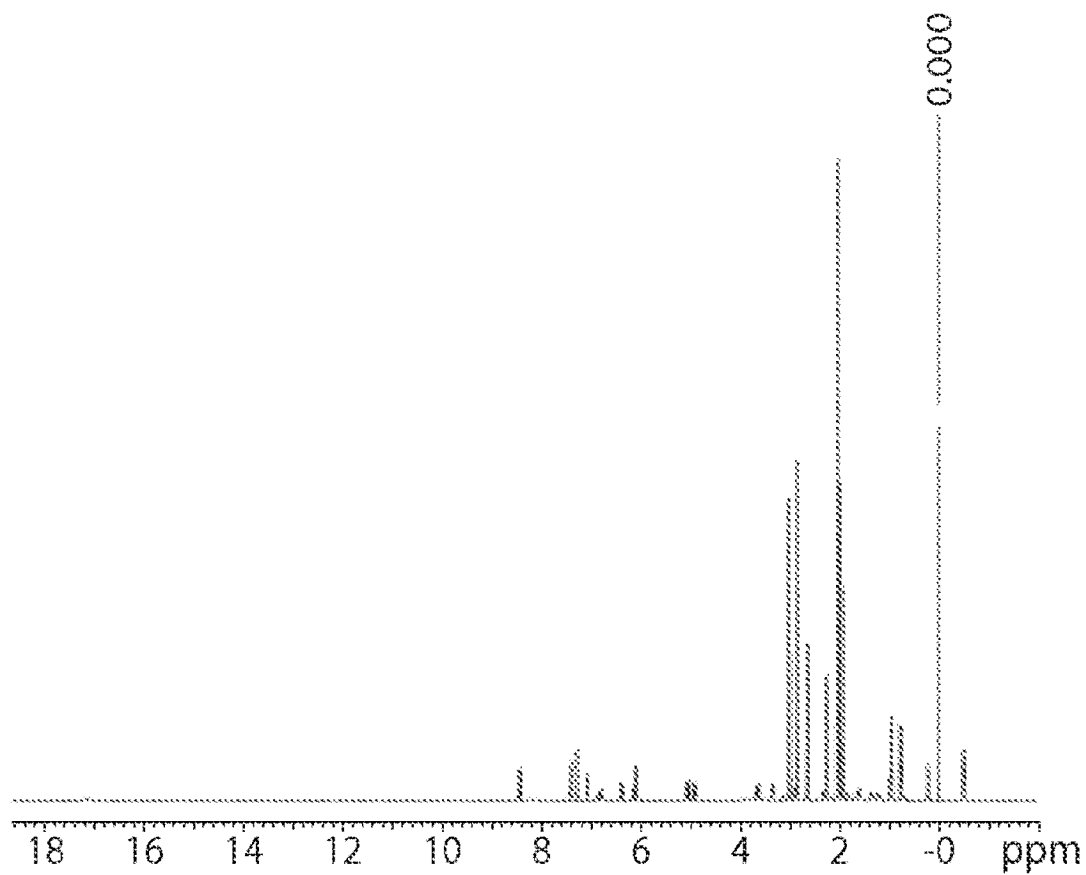


图 31

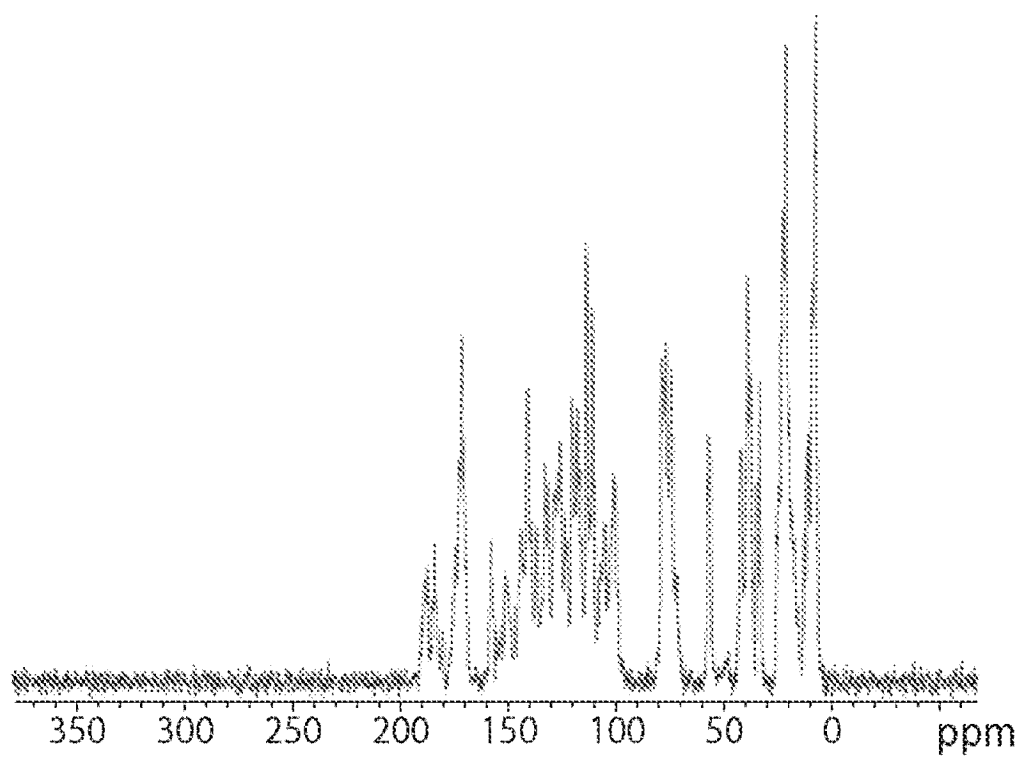


图 32

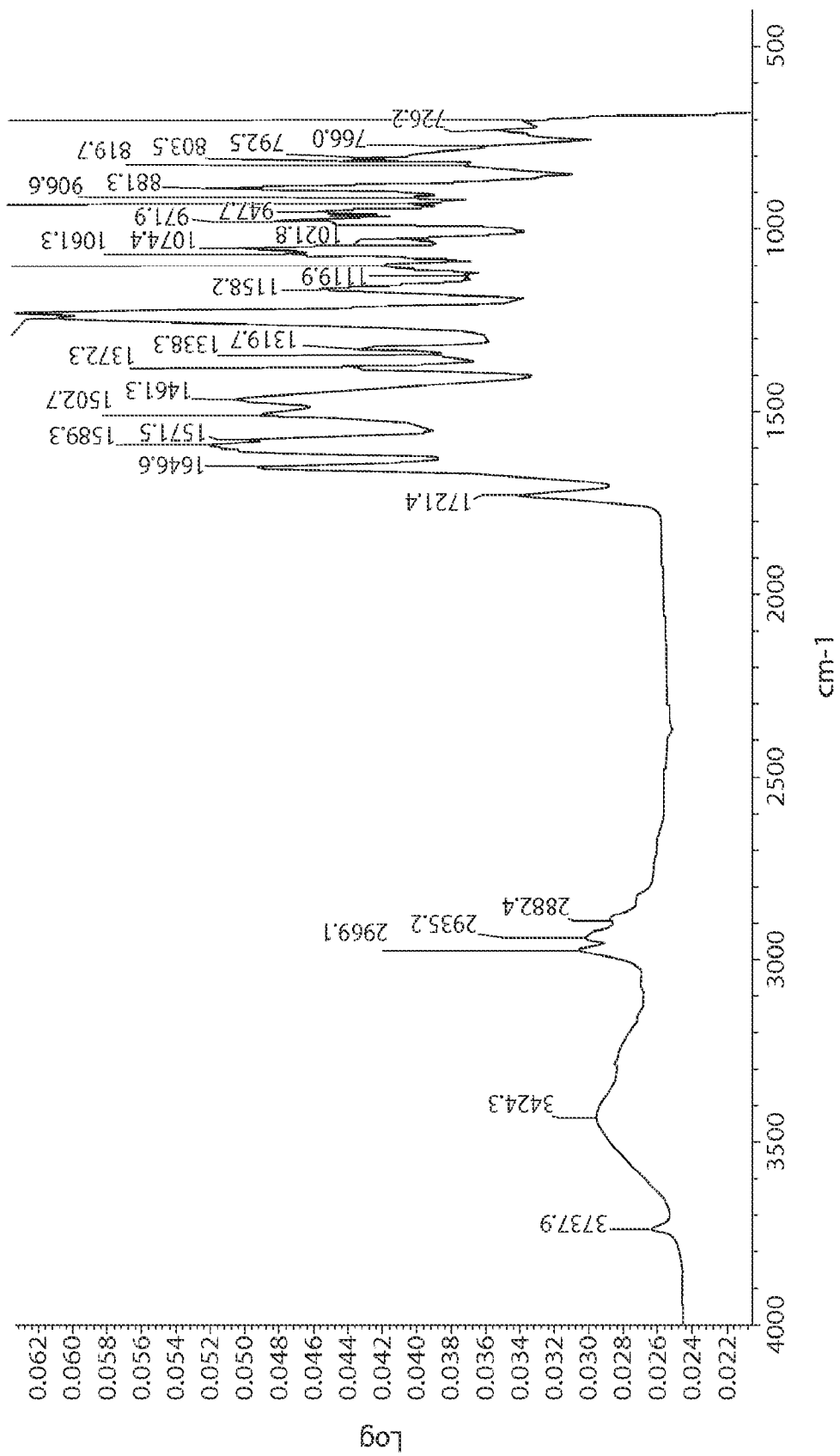


图 33

利福昔明: 哌嗪共晶1的观察到的红外峰

区域: 4000.0 400.0

绝对阈: 0.0251

灵敏度: 90

观察到的峰列表 ($\pm 2 \text{ cm}^{-1}$):

701.5
726.2
766.0
792.5
803.5
819.7
881.3
906.6
925.2
947.7
971.9
1021.8
1047.4
1061.3
1094.2
1119.9
1158.2
1223.2
1237.3
1319.7
1338.3
1372.3
1461.3
1502.7
1571.5
1589.3
1646.6
1721.4
2882.4
2935.2
2969.1
3424.3
3737.9

图 34

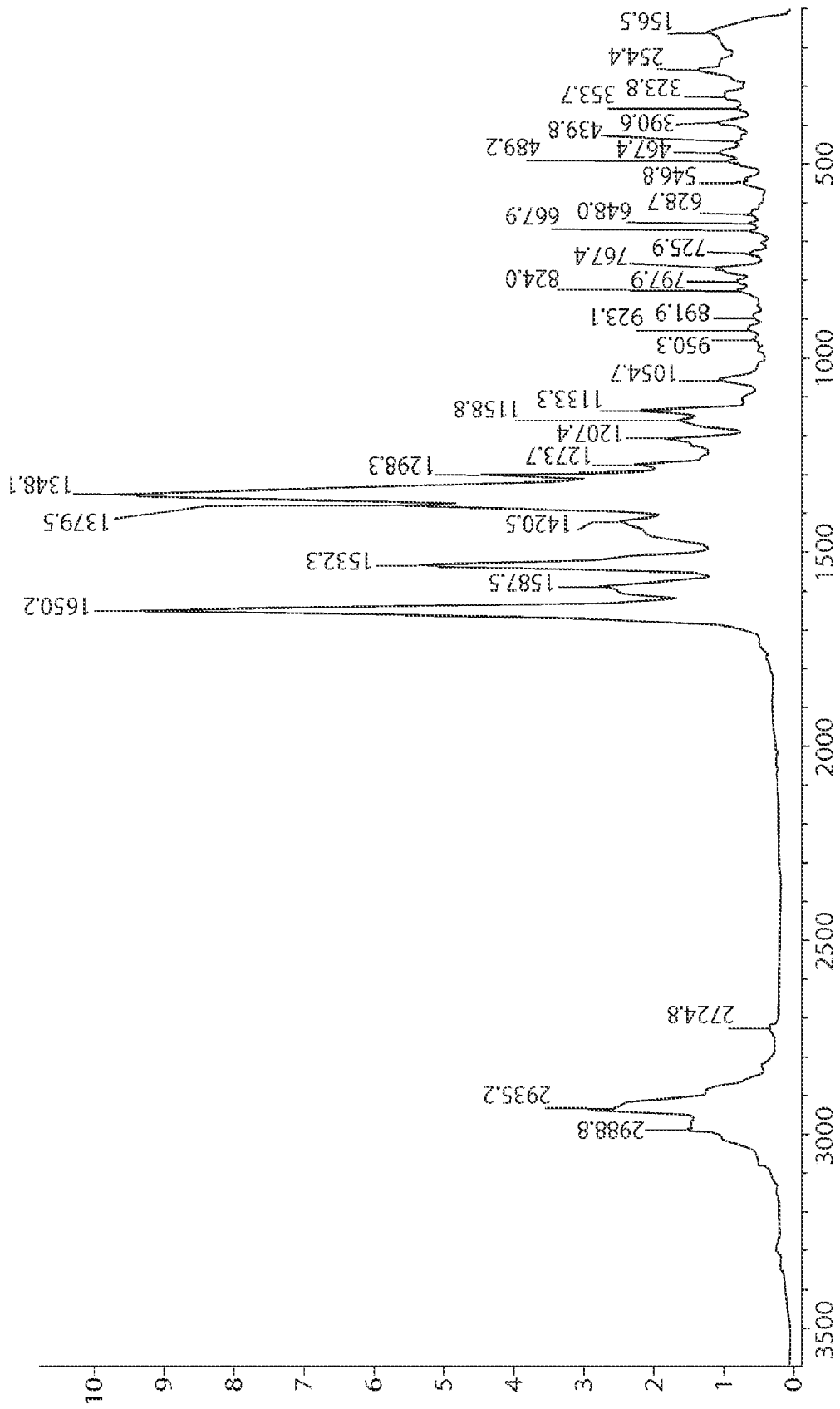


图 35

利福昔明: 哌嗪共晶1的观察到的拉曼峰

光谱: 利福昔明

区域: 3600.4 98.3

绝对阈: 0.165

灵敏度: 80

峰列表 ($\pm 2 \text{ cm}^{-1}$):

156.5
254.4
323.8
353.7
390.6
439.8
467.4
489.2
546.8
628.7
648.0
667.9
725.9
767.4
797.9
824.0
891.9
923.1
950.3
1054.7
1133.3
1158.8
1207.4
1273.7
1298.3
1348.6
1379.5
1420.5
1532.3
1587.5
1650.2
2724.8
2935.2
2988.8

图 36

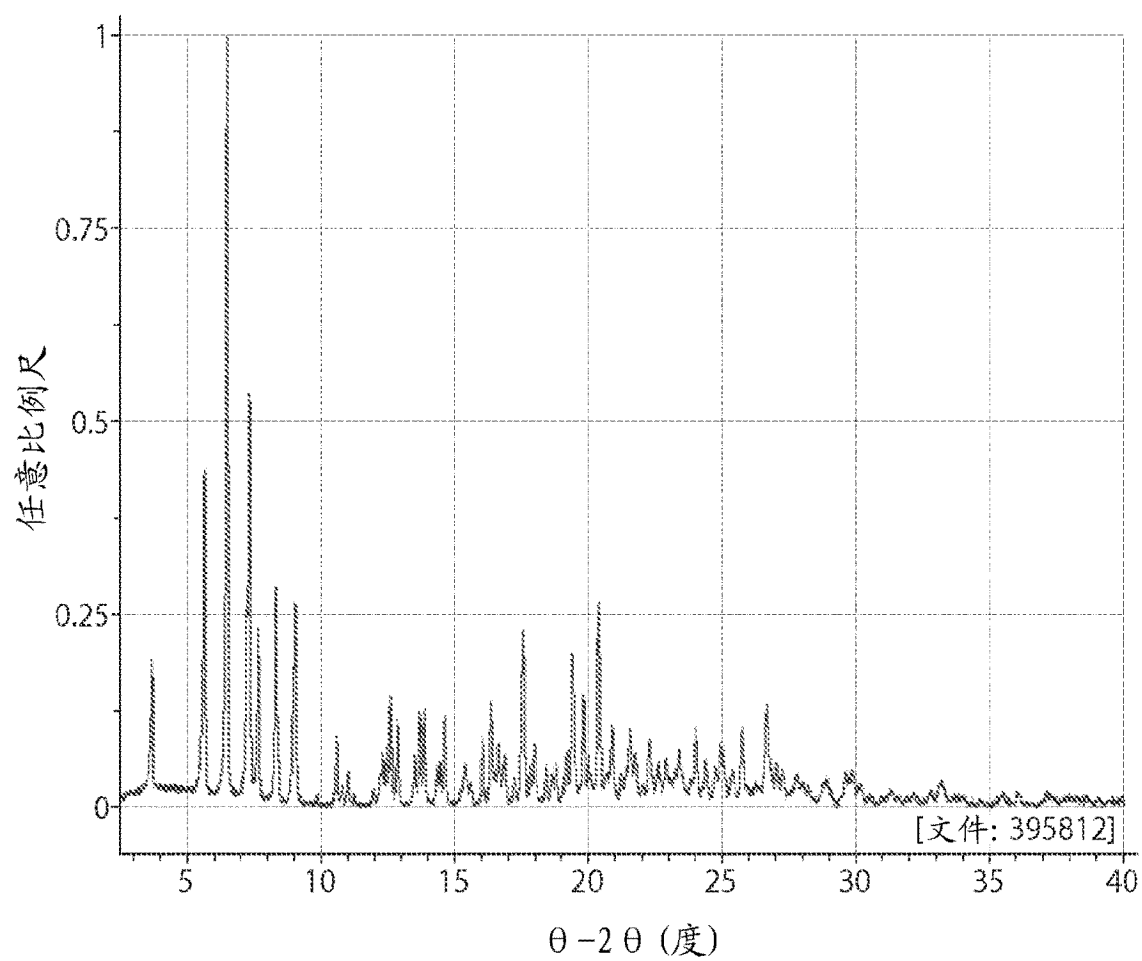
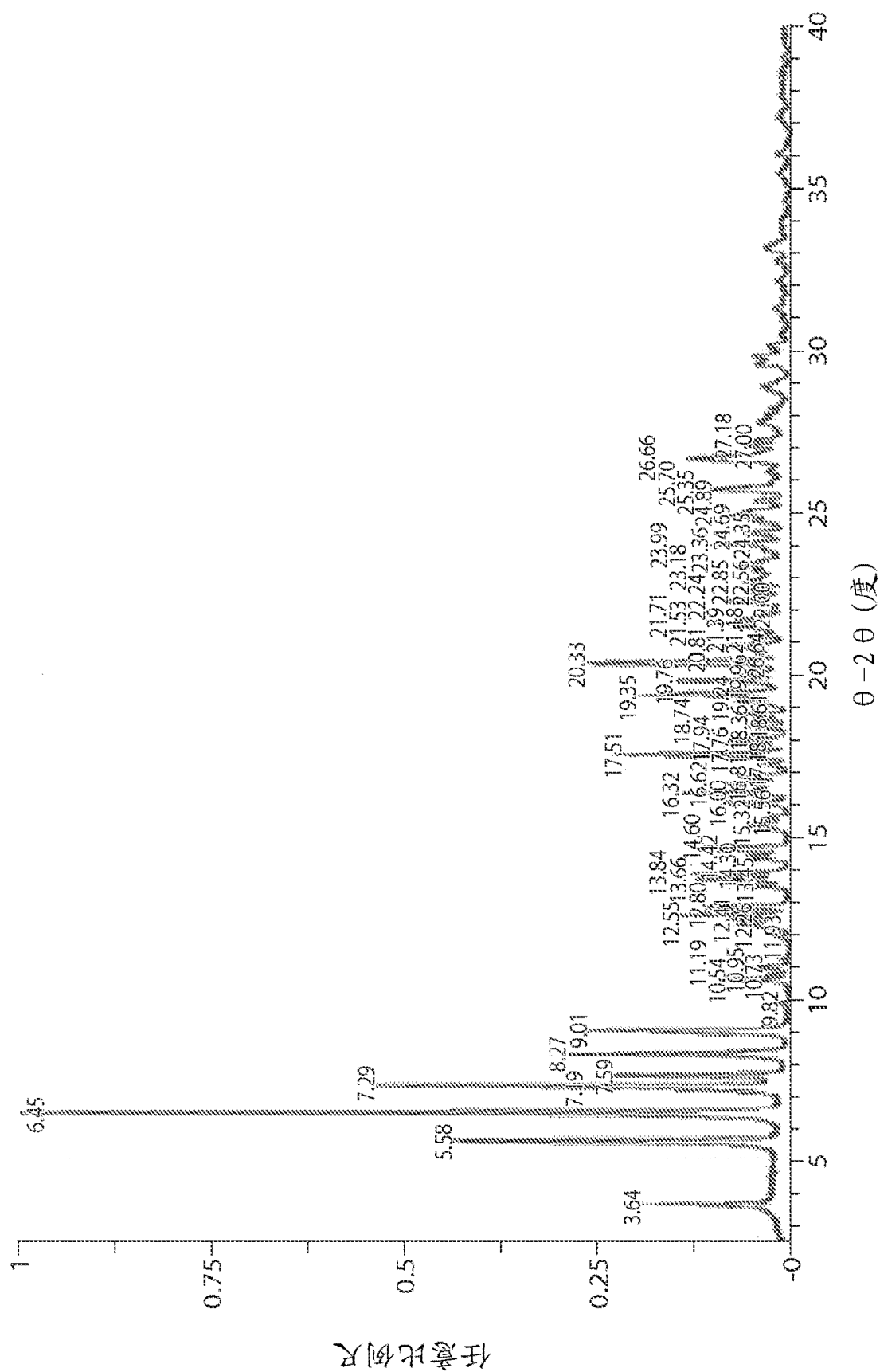


图 37



图 38



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

图 40

$^{\circ}2\theta$	d间距 ($\text{\AA}$)	强度 (%)
3.64 ± 0.10	24.288 ± 0.686	19
5.58 ± 0.10	15.825 ± 0.288	44
6.45 ± 0.10	13.696 ± 0.215	100
7.29 ± 0.10	12.128 ± 0.168	54
7.60 ± 0.10	11.635 ± 0.155	23
8.27 ± 0.10	10.696 ± 0.131	29
9.01 ± 0.10	9.815 ± 0.110	26

图 41

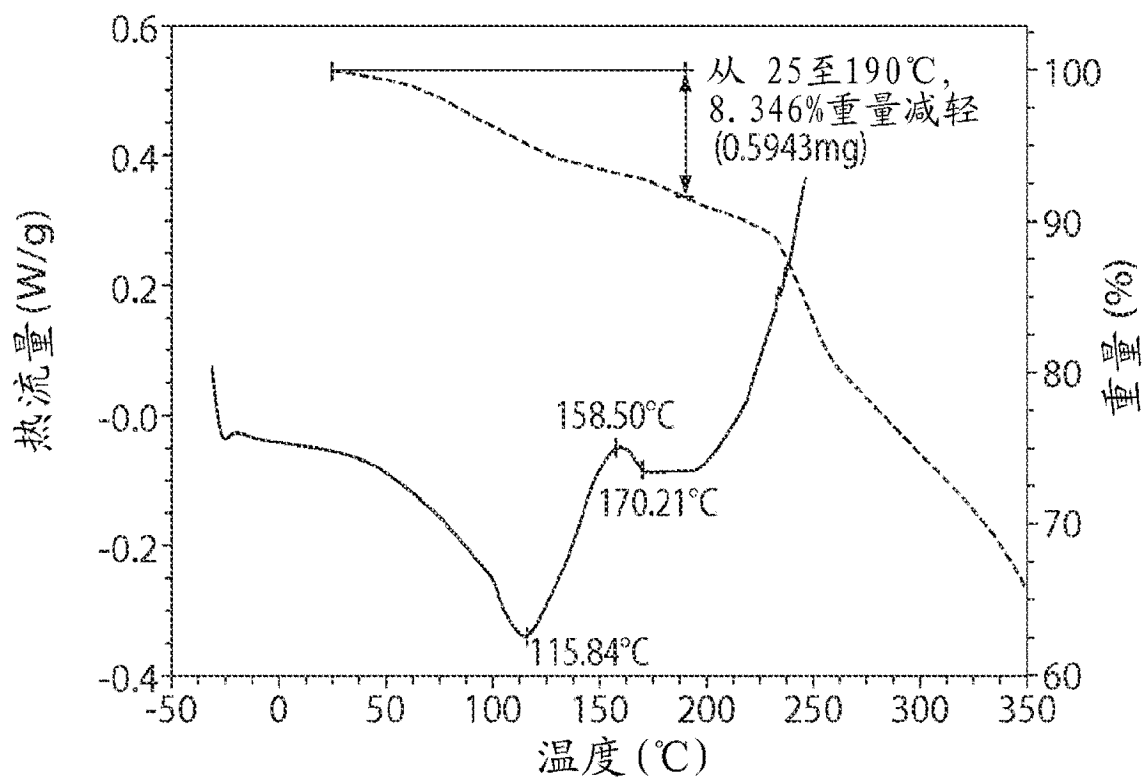


图 42

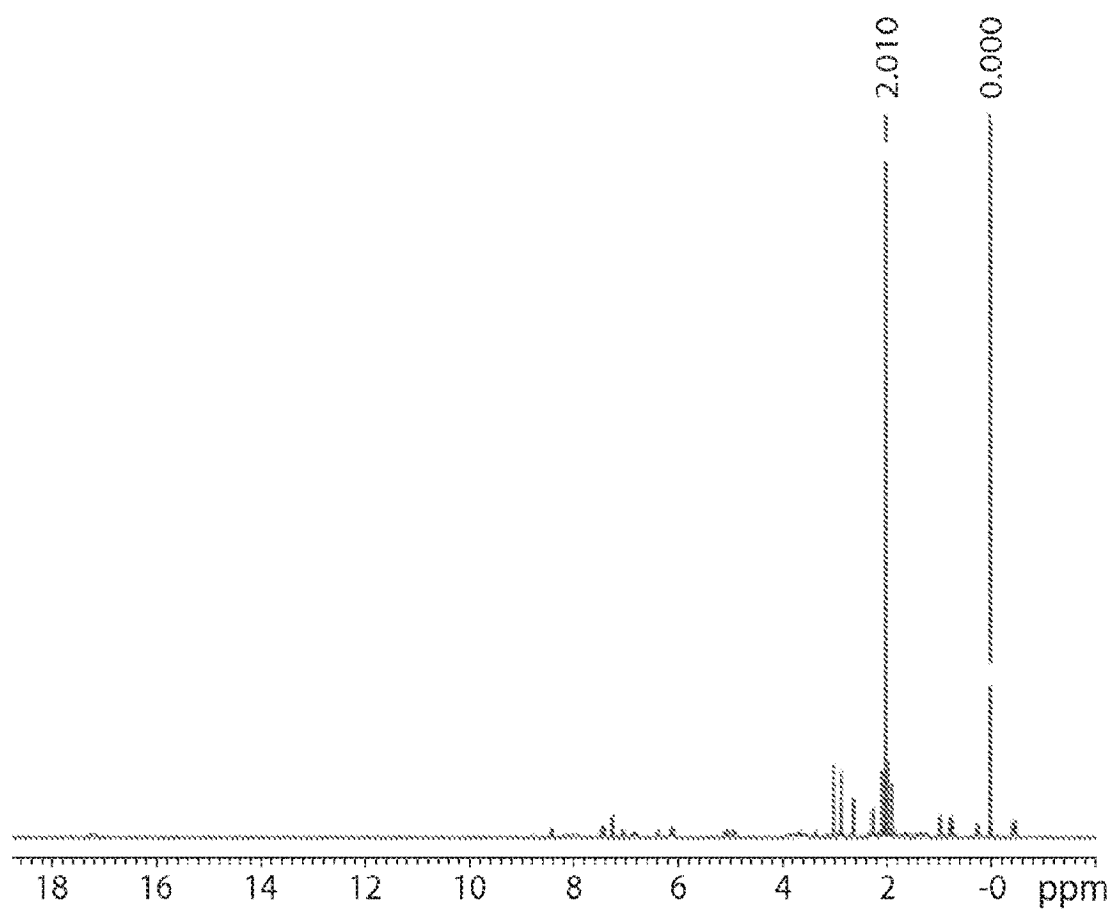


图 43

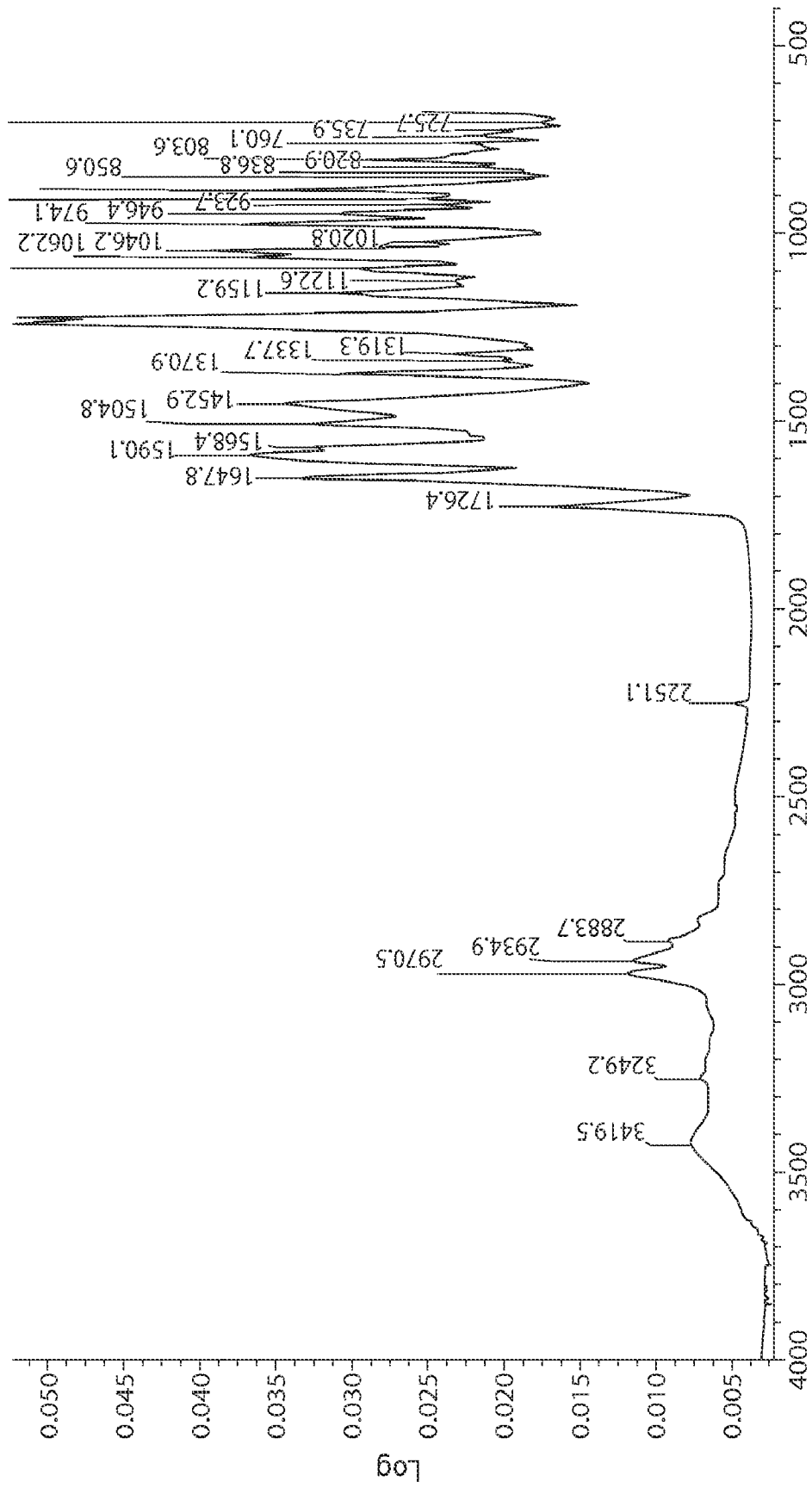


图 44

利福昔明: 哌嗪共晶2的观察到的和特征性的红外峰

光谱: 利福昔明

区域: 4000.0 400.0

绝对阈: 0.0040

灵敏度: 90

观察到的峰列表 ($\pm 2 \text{ cm}^{-1}$): 特征峰 ($\pm 2 \text{ cm}^{-1}$):

704.0 1452.9

725.7 2251.1

735.9

760.1

803.6

820.9

836.8

850.6

880.6

906.5

923.7

946.4

974.1

1020.8

1046.2

1062.2

1091.7

1122.6

1159.2

1221.4

1237.3

1319.3

1337.7

1370.9

1452.9

1504.8

1568.4

1590.1

1647.8

1726.4

2251.1

2883.7

2934.9

2970.5

3249.2

3419.5

图 45

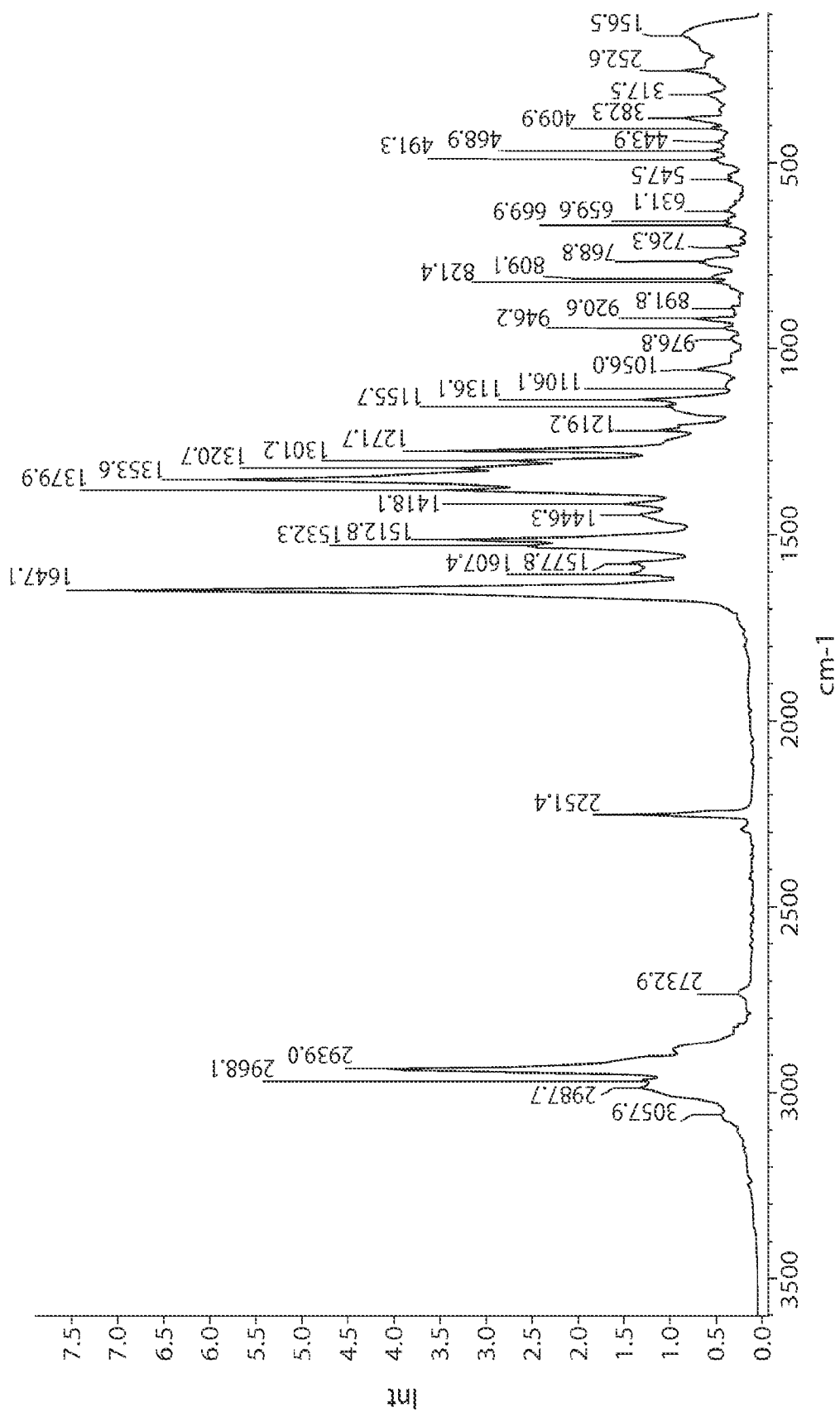


图 46

利福昔明: 哌嗪共晶2的观察到的和特征性的拉曼峰

光谱: 利福昔明

区域: 3600.4 98.3

绝对阈: 0.209

灵敏度: 80

峰列表 ($\pm 2 \text{ cm}^{-1}$):

观察到的峰:

特征峰:

156.5	920.6
252.6	1219.2
317.5	1320.7
382.3	1577.8
409.9	1607.4
443.9	2251.4
468.9	
491.3	
547.5	
631.1	
659.6	
669.9	
726.3	
768.8	
809.1	
821.4	
891.8	
920.6	
946.2	
976.8	
1056.0	
1106.1	
1136.1	
1155.7	
1219.2	
1271.7	
1301.2	
1320.7	
1353.6	
1379.9	
1418.1	
1446.3	
1512.8	
1532.3	
1577.8	
1607.4	
1647.7	
2251.4	
2732.9	
2939.0	
2968.1	
2987.7	
3057.9	

图 47

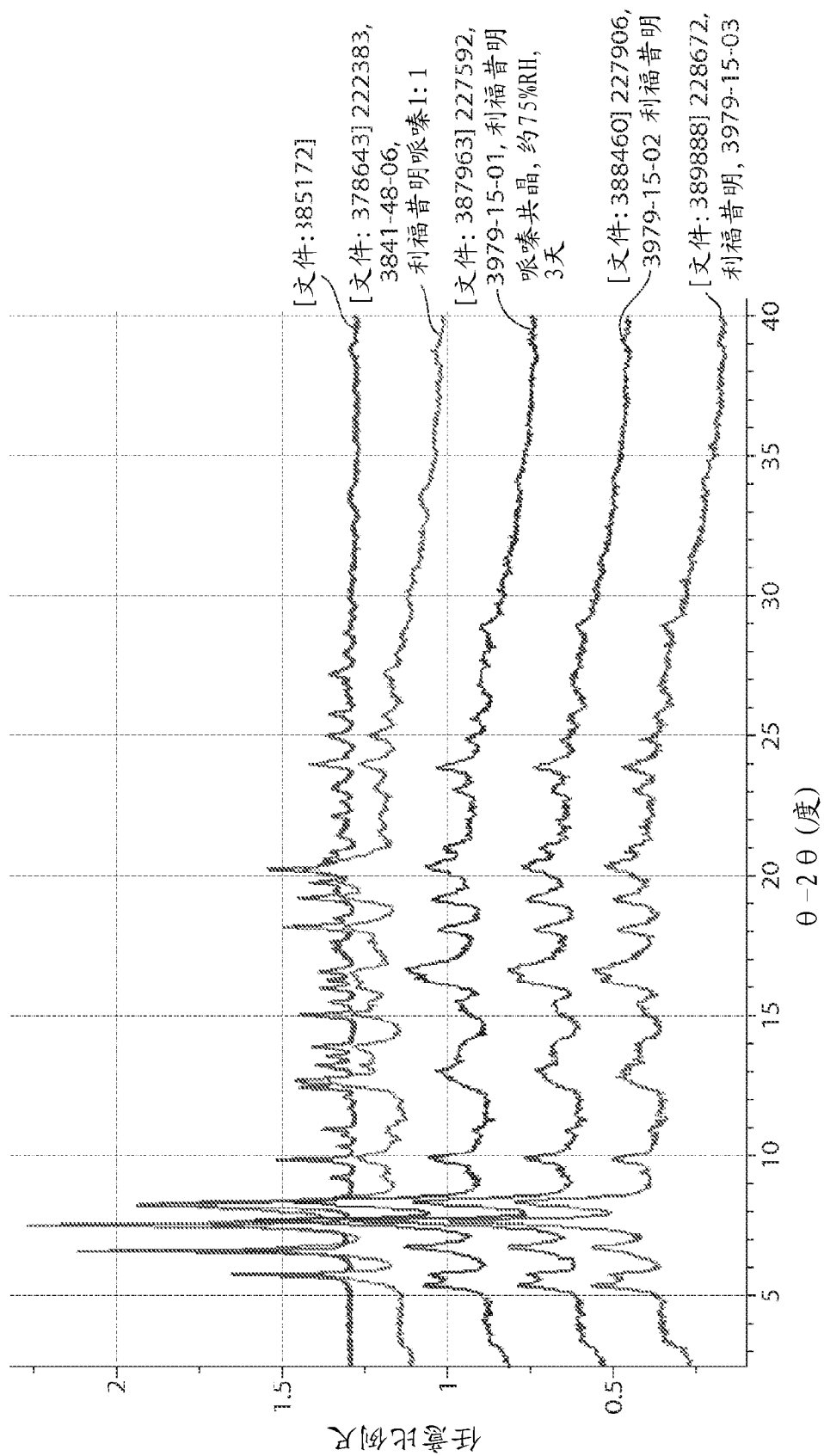


图 48

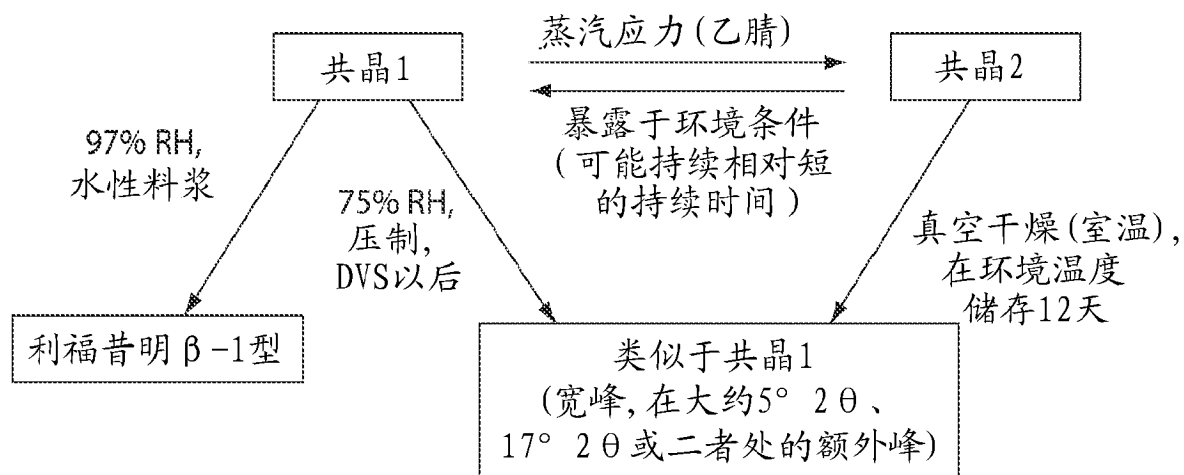


图 49

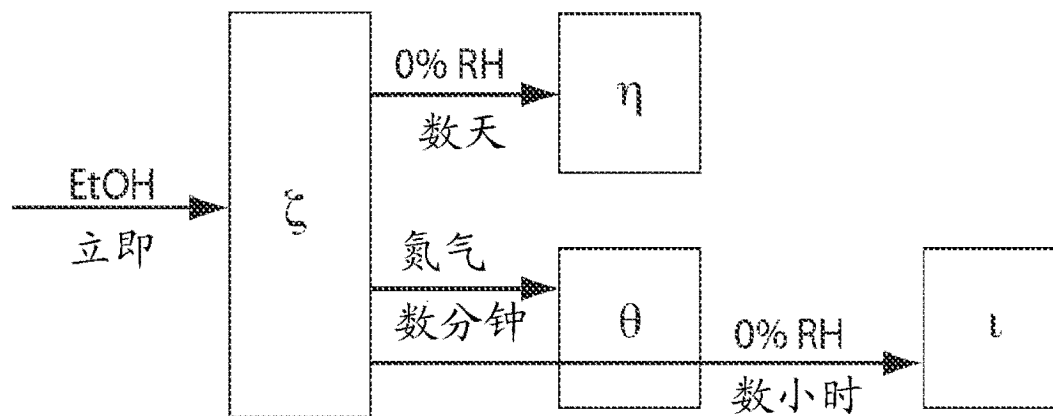


图 50

ξ			η	
1.94% 水	约12摩尔的 EtOH		1% 水	0.3 摩尔的 EtOH
0.54% 水	约6摩尔的 EtOH		2% 水	0.3 摩尔的 EtOH
11.25% 水	约1摩尔的 EtOH		3% 水	0.6 摩尔的 EtOH

图 51

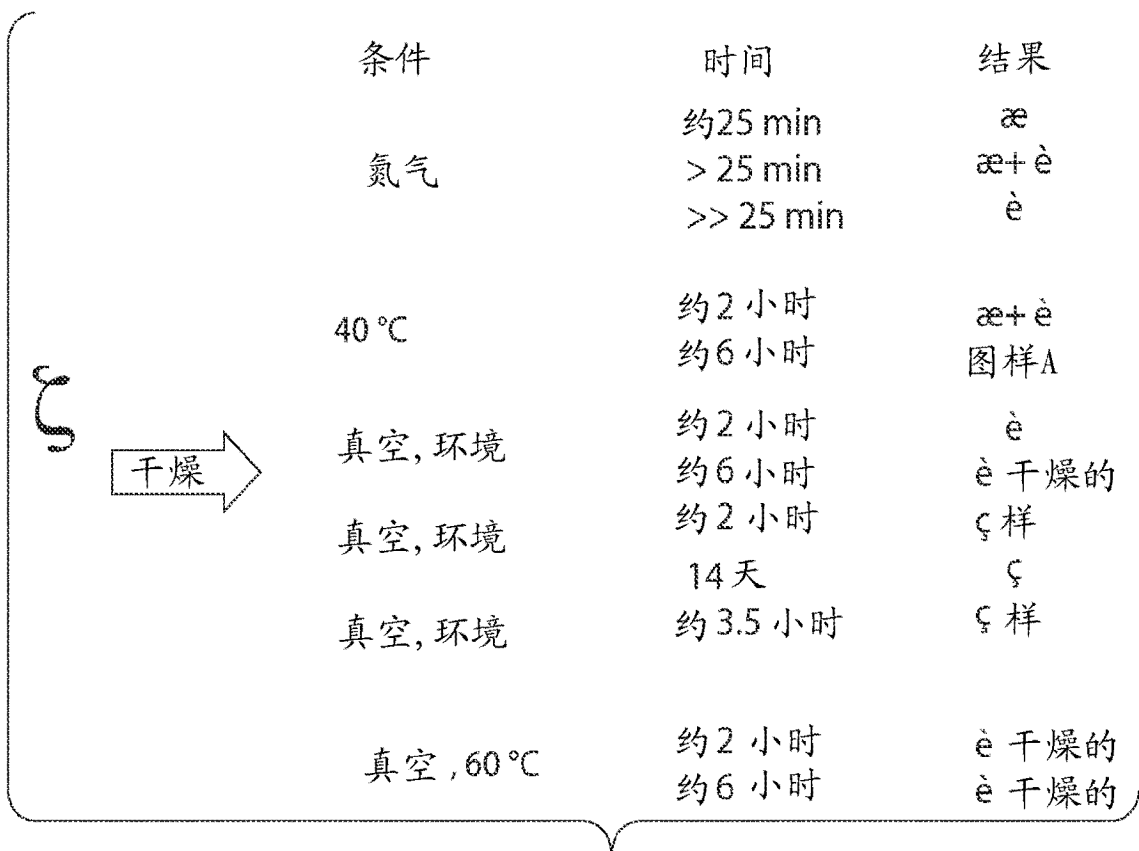
	条件	时间	结果
			æ
	氮气	约25 min	æ+è
		> 25 min	è
		>> 25 min	
	40 °C	约2 小时	æ+è
		约6 小时	图样A
	真空, 环境	约2 小时	è
		约6 小时	è 干燥的
	真空, 环境	约2 小时	ç 样
		14 天	ç
	真空, 环境	约3.5 小时	ç 样
	真空, 60 °C	约2 小时	è 干燥的
		约6 小时	è 干燥的

图 52

条件	时间	结果	重量变化
22% RH, 环境	约2小时	ζ 迁移的	1%
	约6小时	ζ 迁移的	2%
75% RH, 环境	约2小时	ζ 迁移的	4%
	约6小时	ζ 迁移的	7%
40 °C	约2小时	ζ	1%
	约6小时	ζ	1%
75% RH, 40 °C	约2小时	ζ 迁移的	7%
	约6小时	ζ 迁移的	7%
真空, 环境	约2小时	ζ	-1%
	约6小时	ζ	-1%
	1周	ζ	
真空, 60 °C	约2小时	ζ	0%
	约6小时	ζ	-1%
	2天	ζ	-3%
研磨压制	约24小时		

2% 水含量
 0.3 摩尔的 EtOH

1% 水含量
 0.3 摩尔的 EtOH

图 53

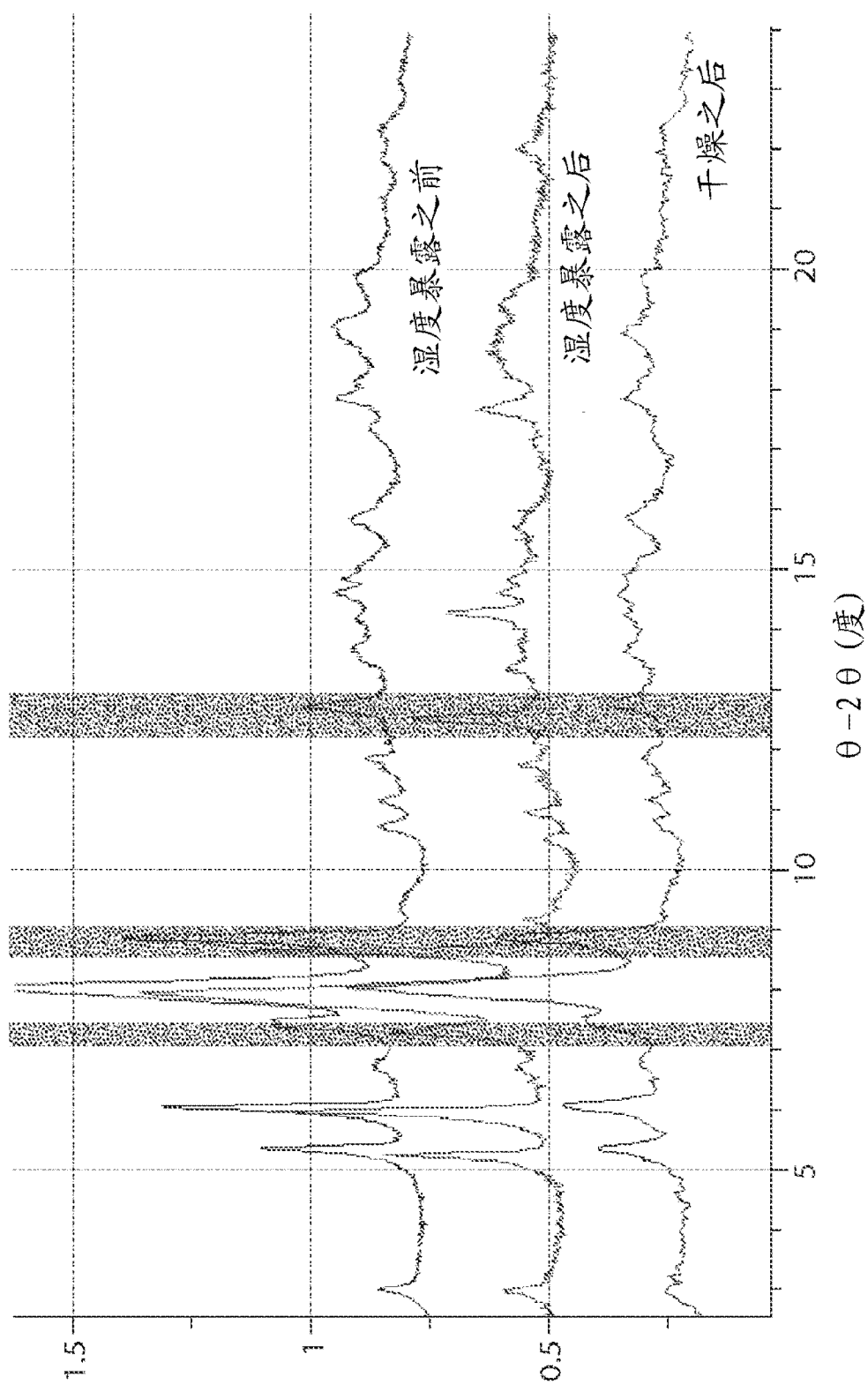


图 54

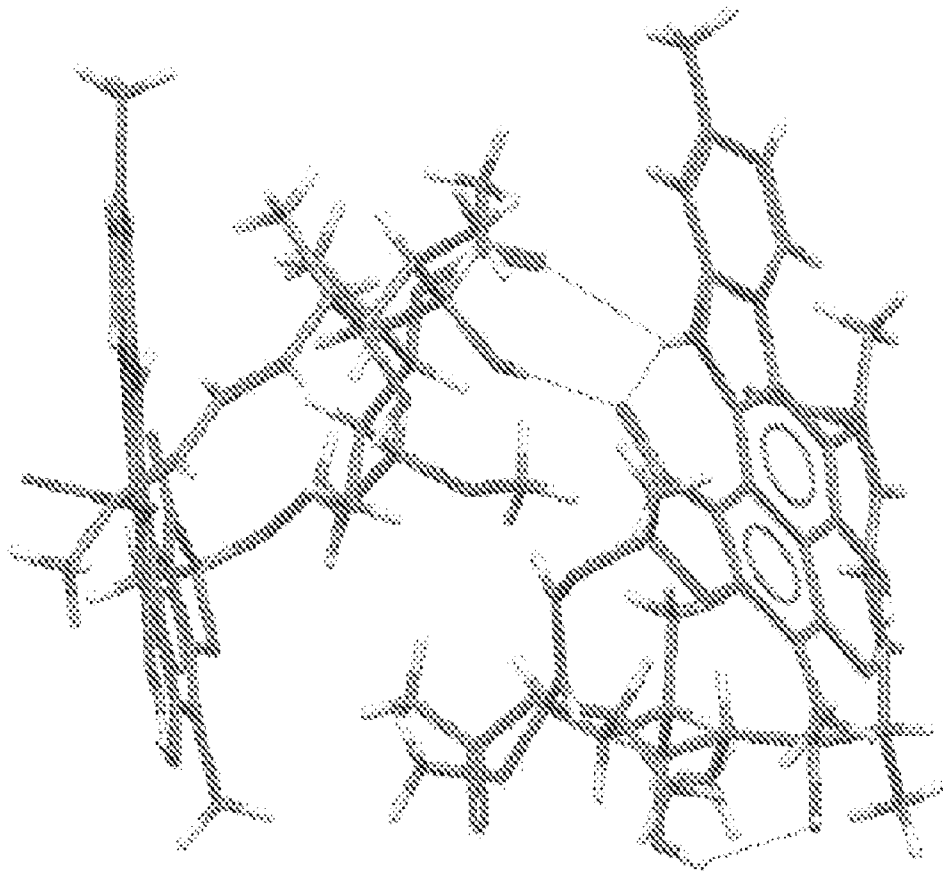


图 55

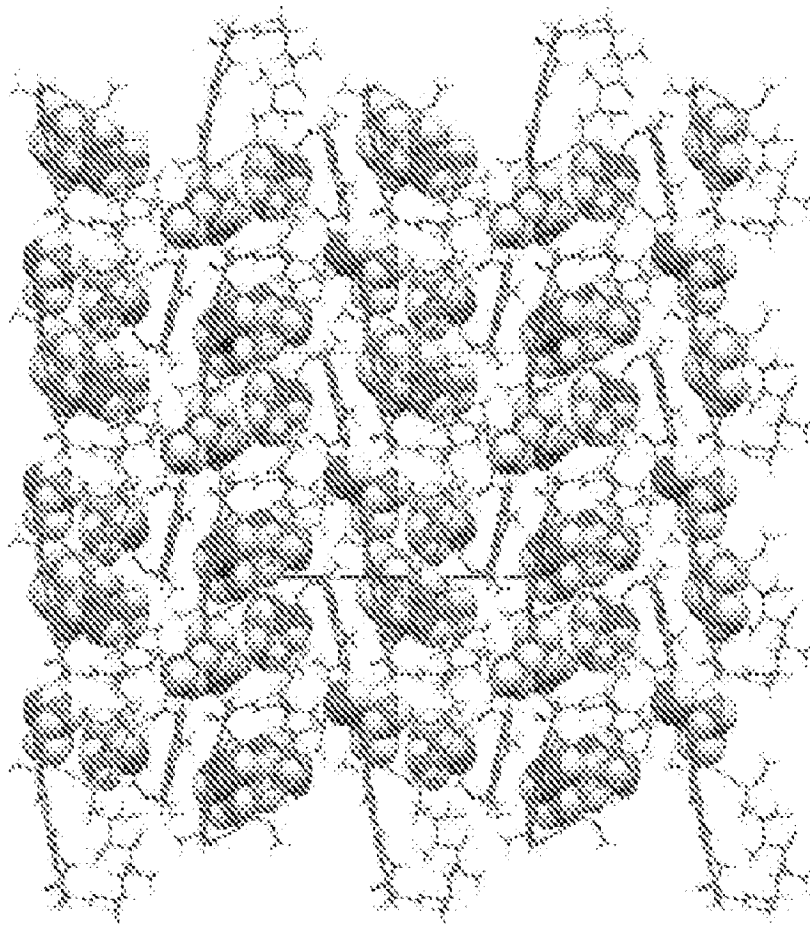


图 56

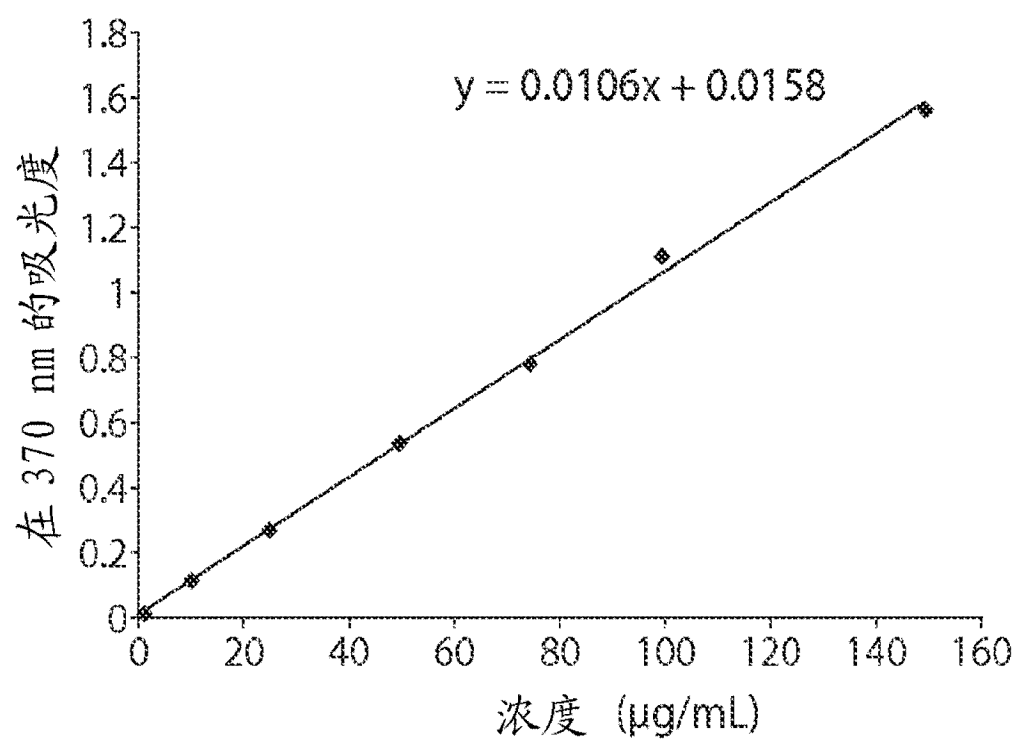


图 57

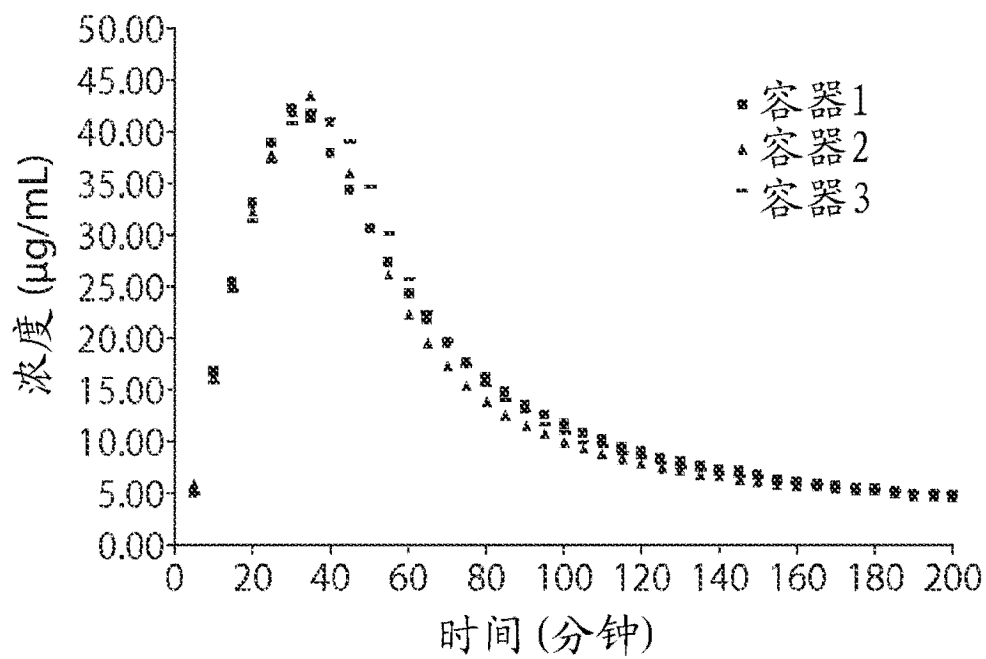


图 58

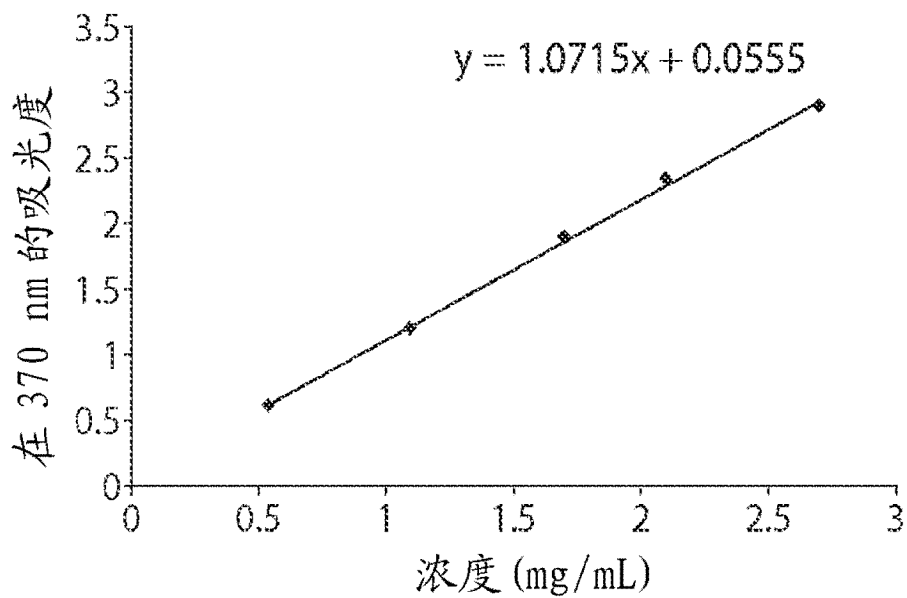


图 59

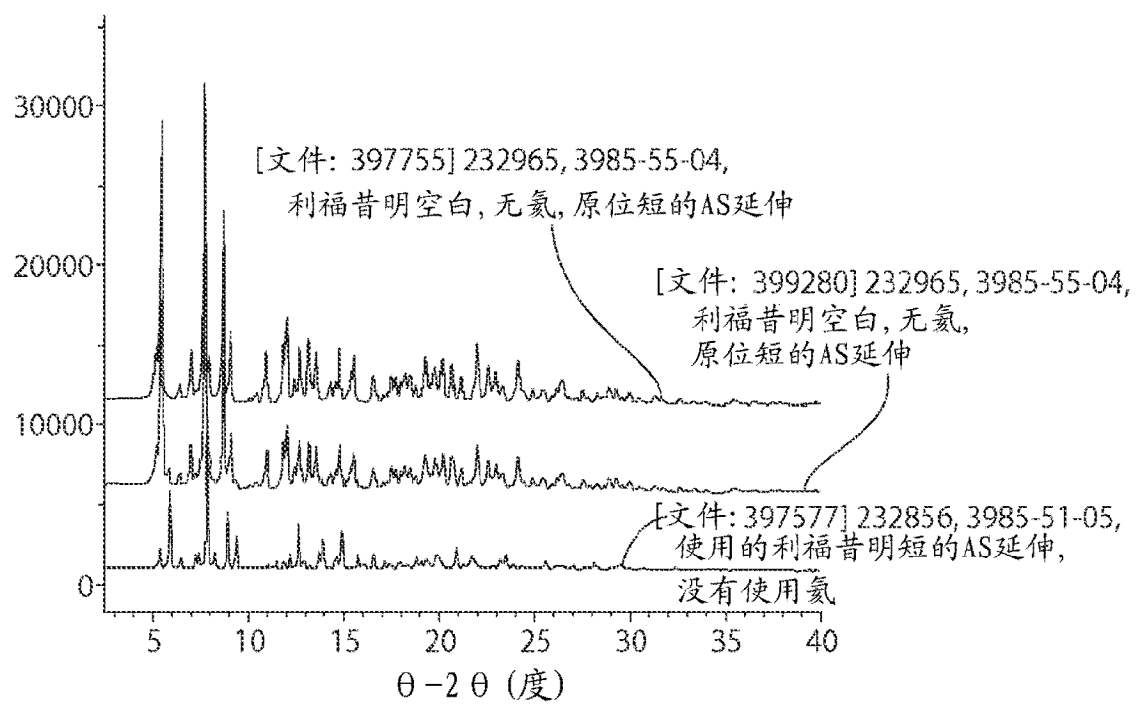
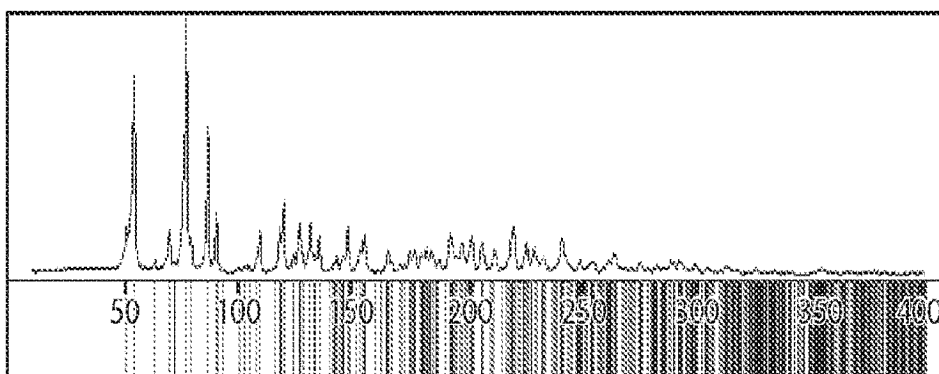


图 60



标引方案和导出量

形式/图样	利福昔明 θ 型
家族和空间群	正交晶 P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (#19)
Z'/Z	2/8
a (Å)	15.274
b (Å)	20.277
c (Å)	32.231
α (度)	90
β (度)	90
γ (度)	90
体积 (Å ³ /晶胞)	9982.3
V/Z (Å ³ /不对称单位)	1247.8
假定的组成 ^a	C ₄₃ H ₅₁ N ₃ O ₁₁ , xC ₂ H ₆ O 0 ≤ x ≤ 4
密度 (g/cm ³) ^a	1.05 ≤ y ≤ 1.29
重量分数溶剂 (%) ^a	0 ≤ z ≤ 19.0

^a密度和重量分数溶剂是
基于假定的组成

图 61

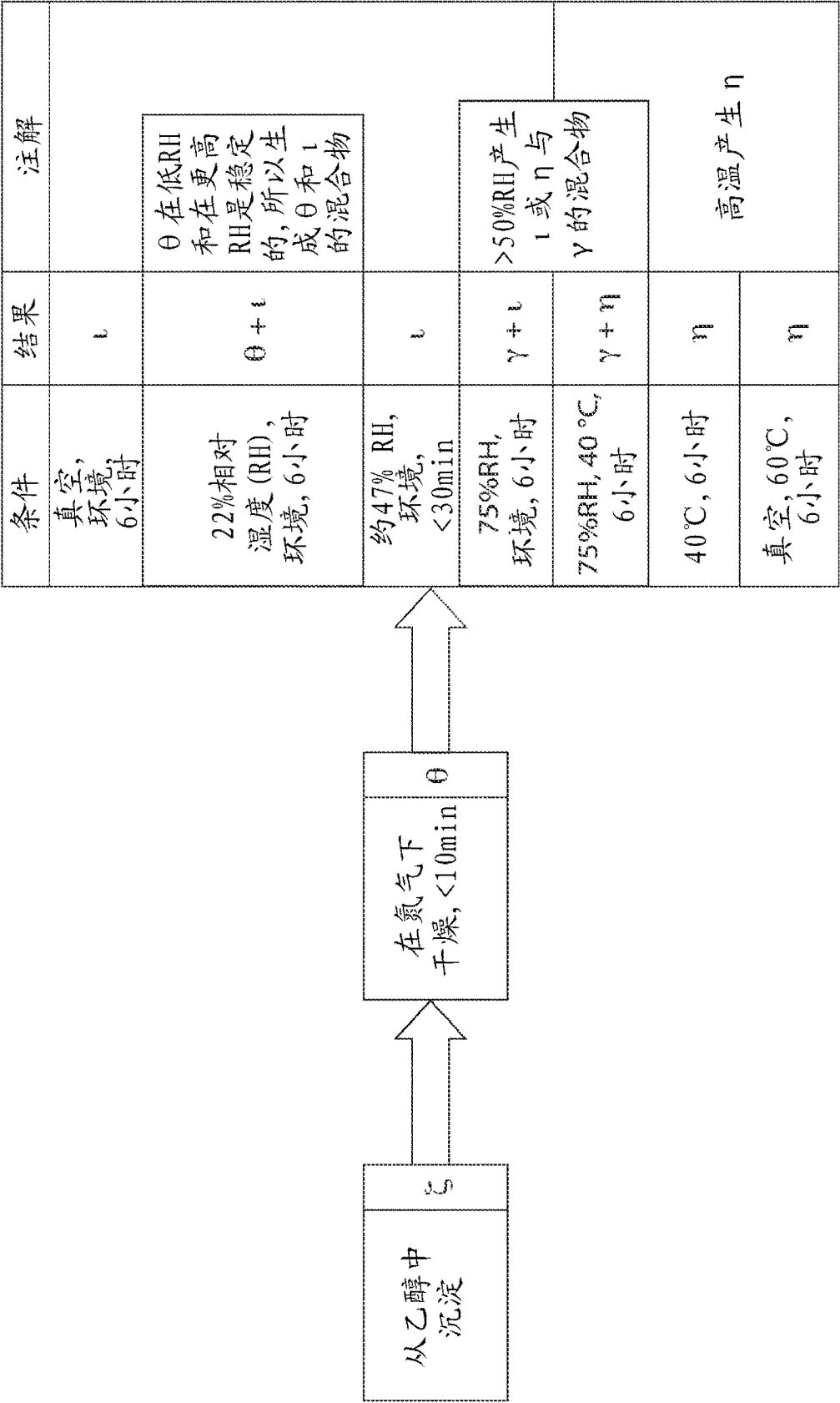


图 62

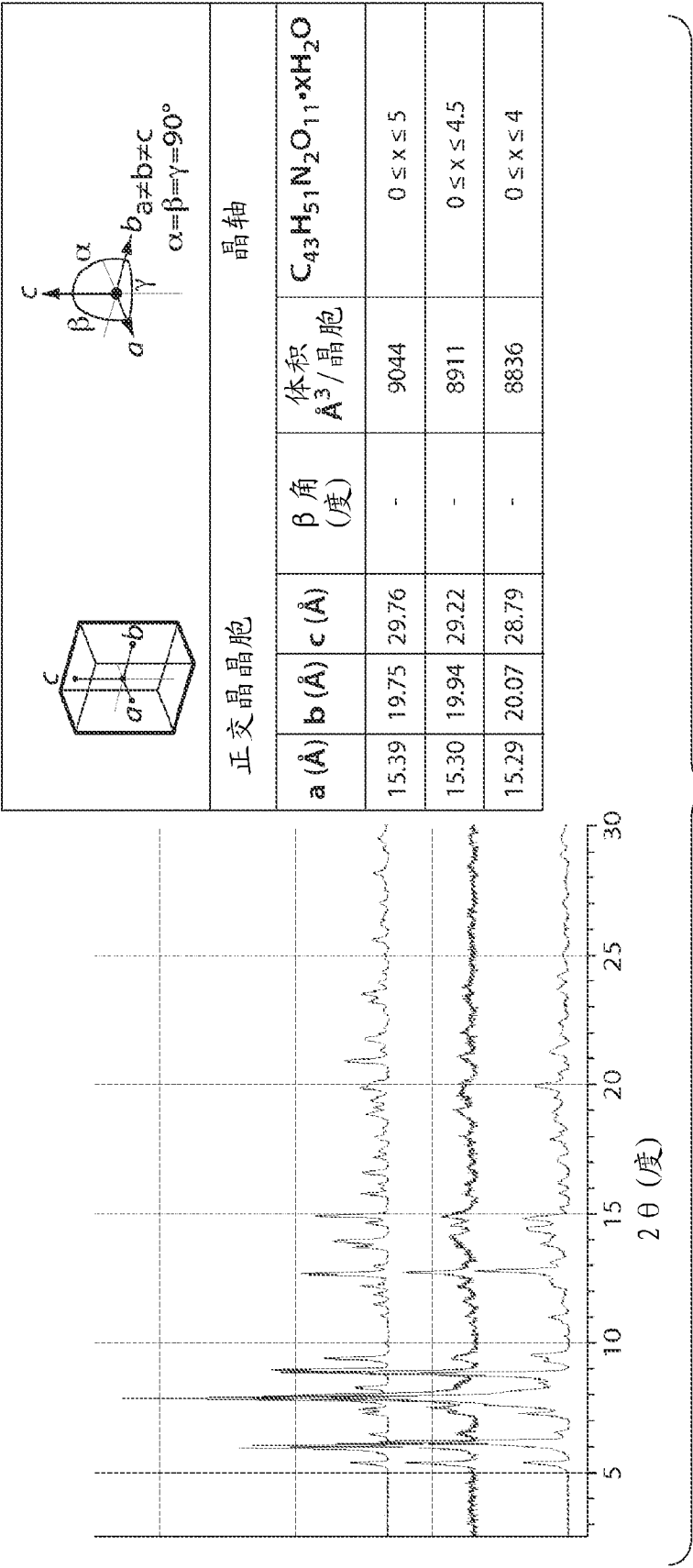


图 63

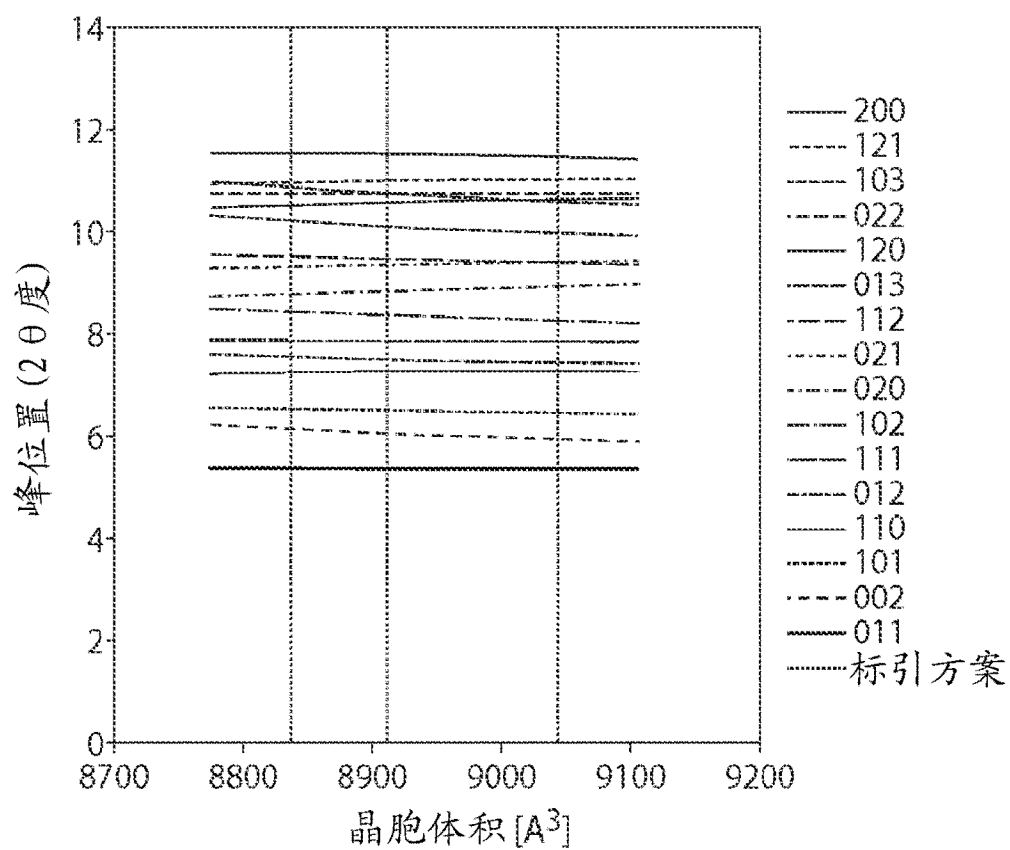


图 64

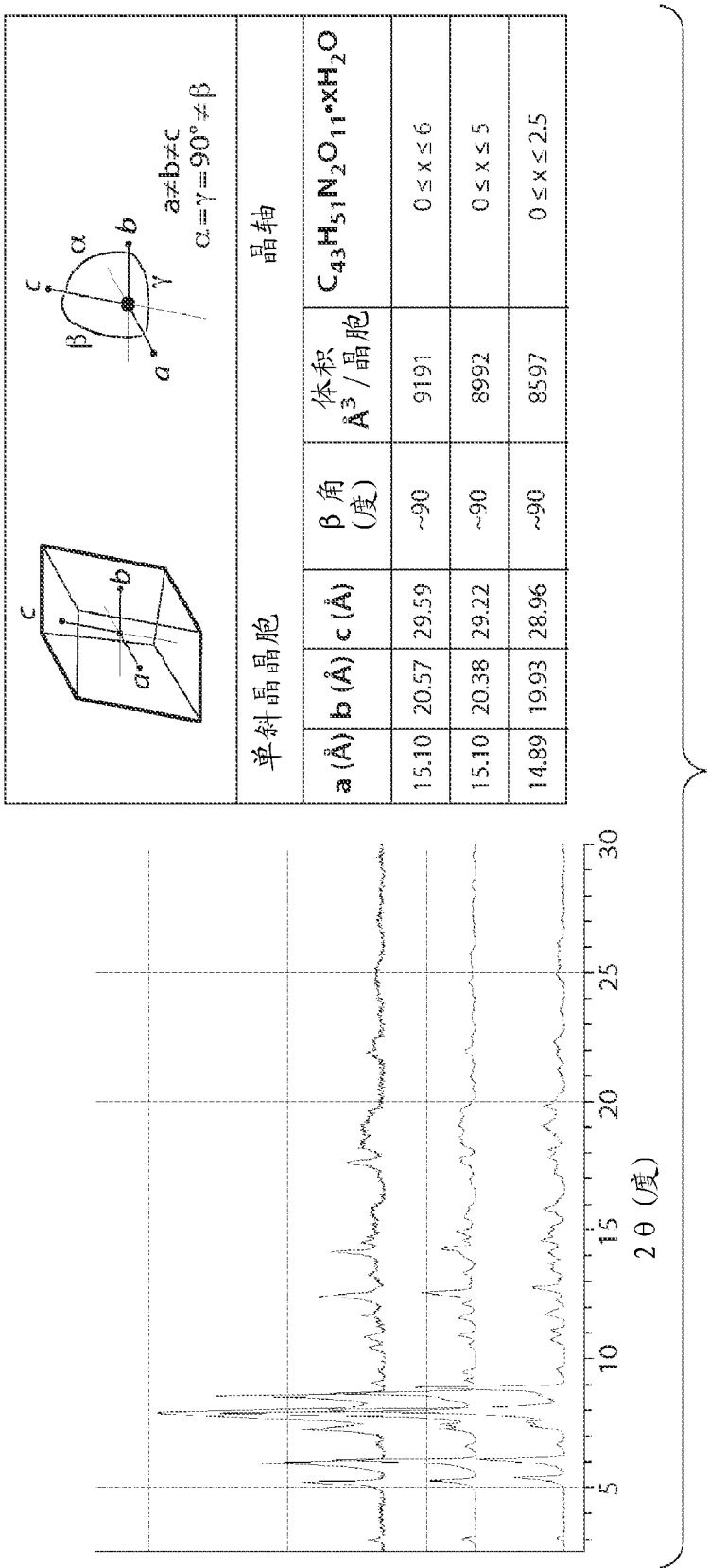


图 65

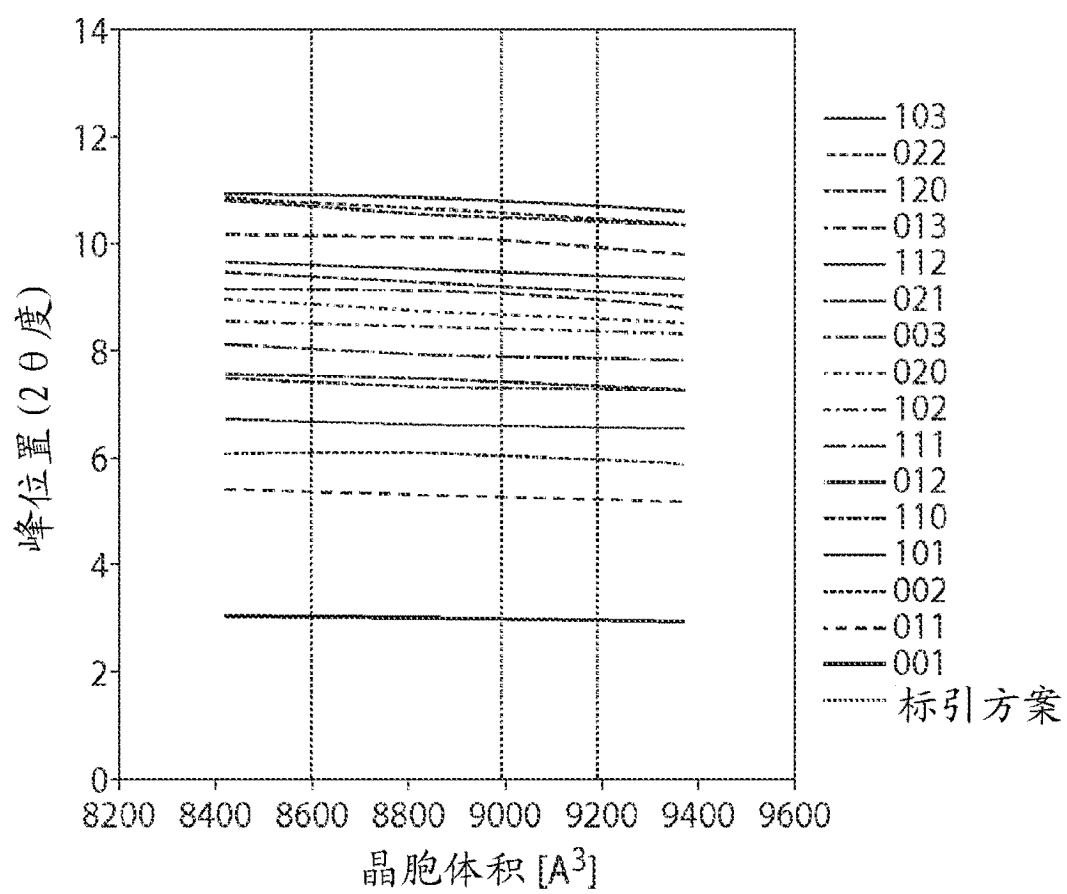


图 66

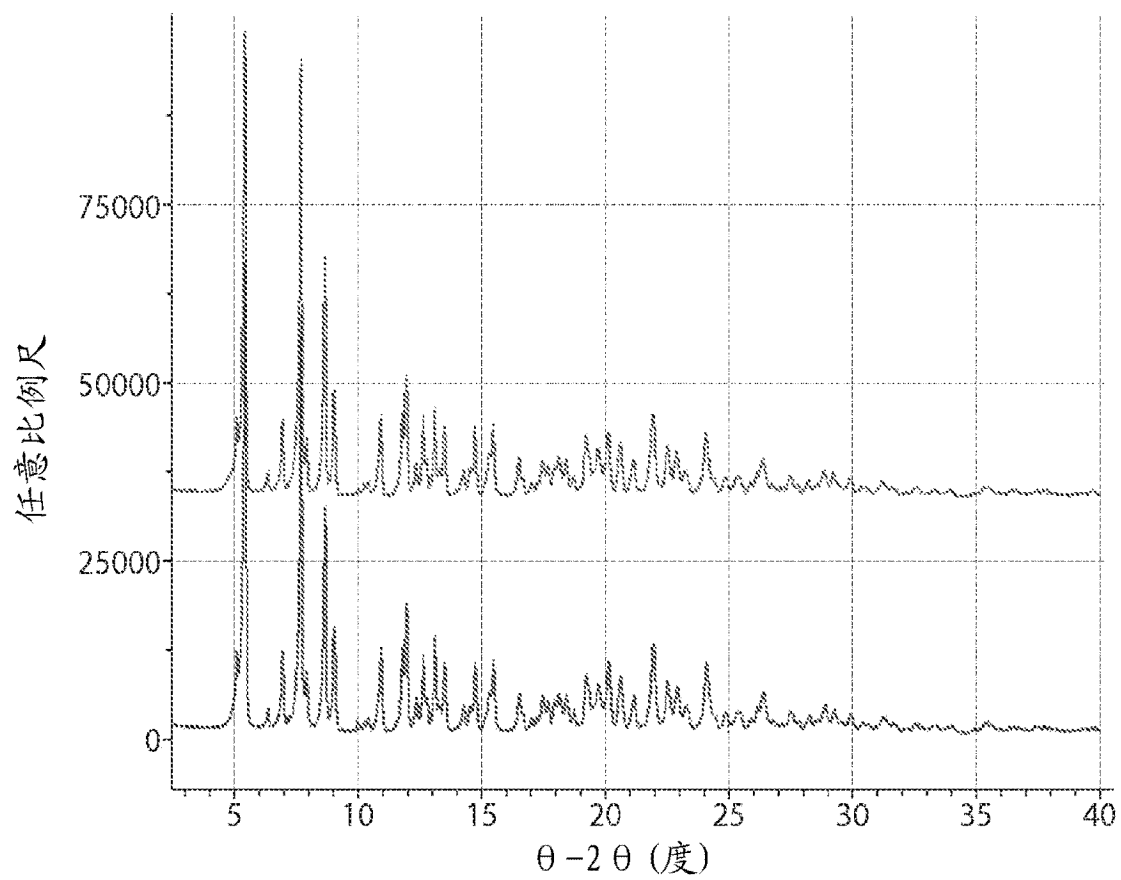


图 67

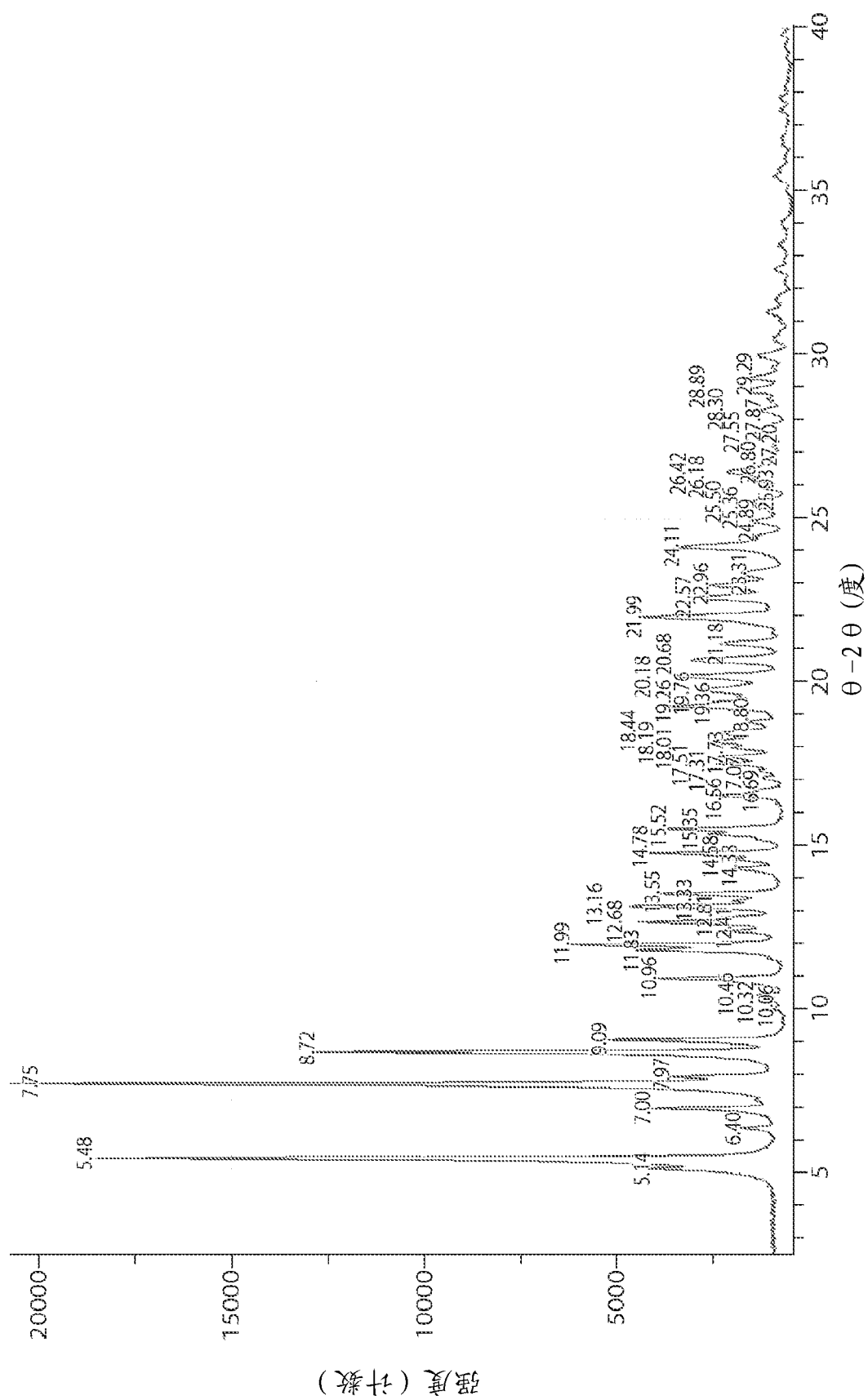


图 68

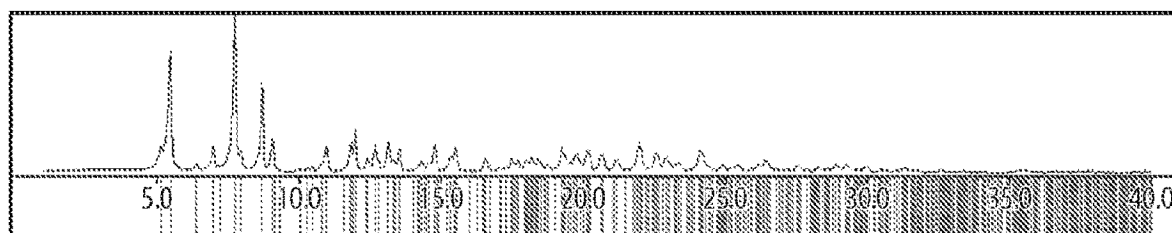


图 69

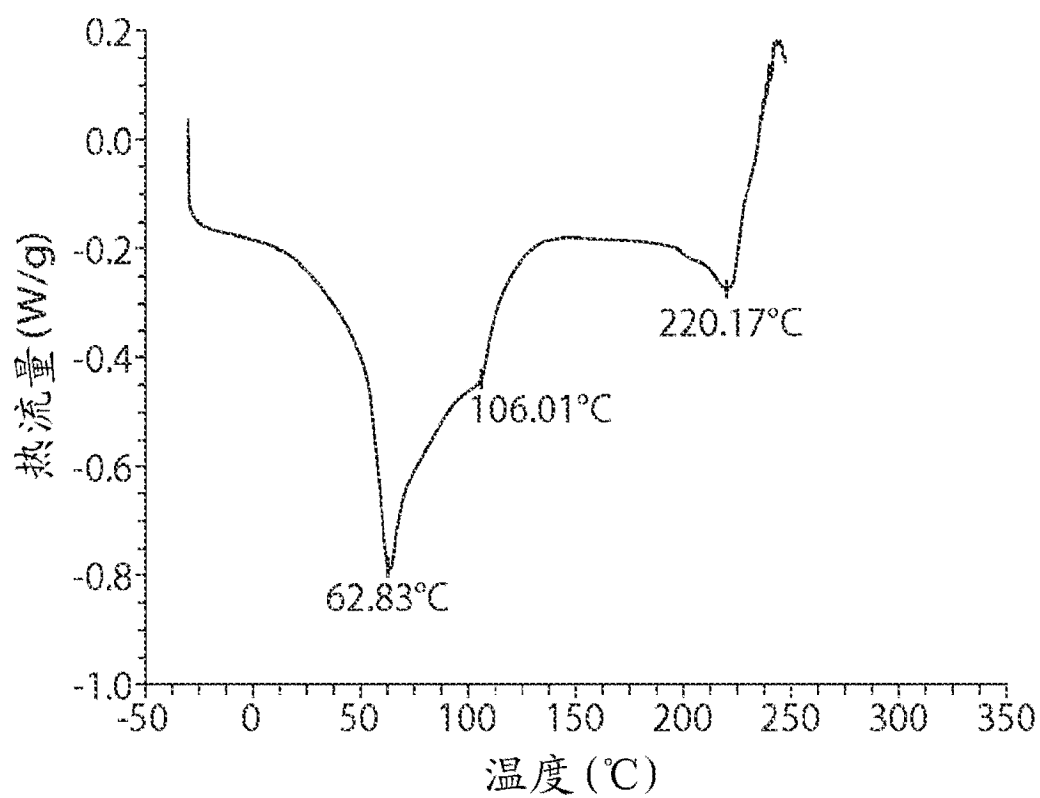


图 70A

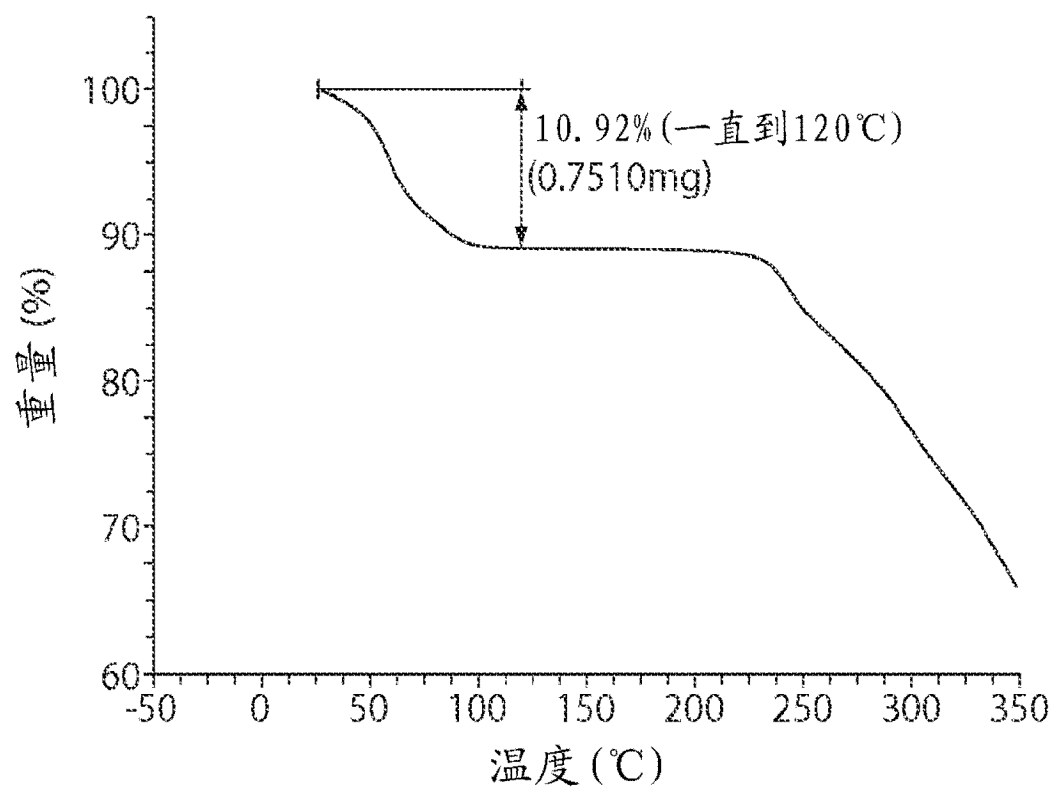


图 70B

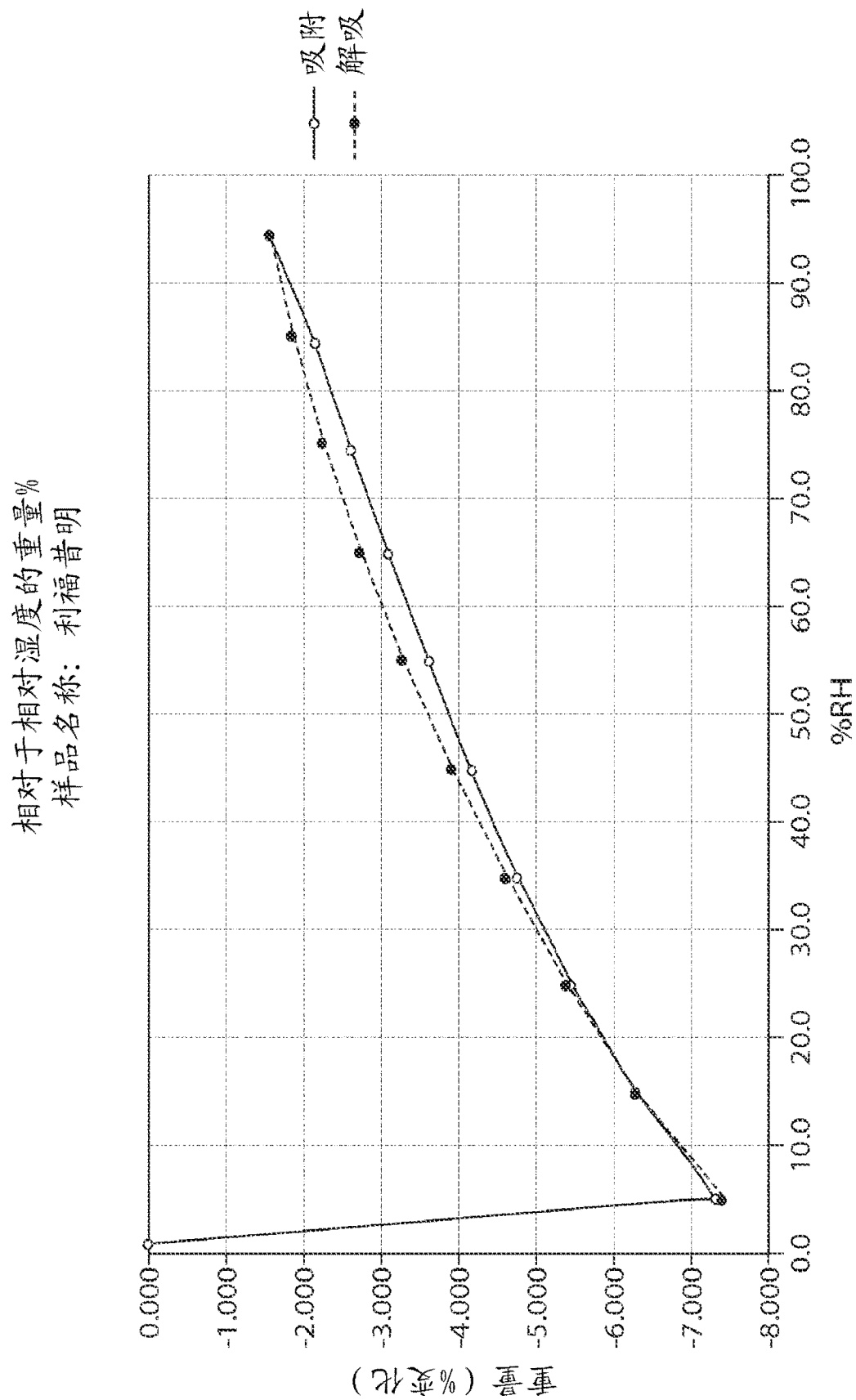


图 71

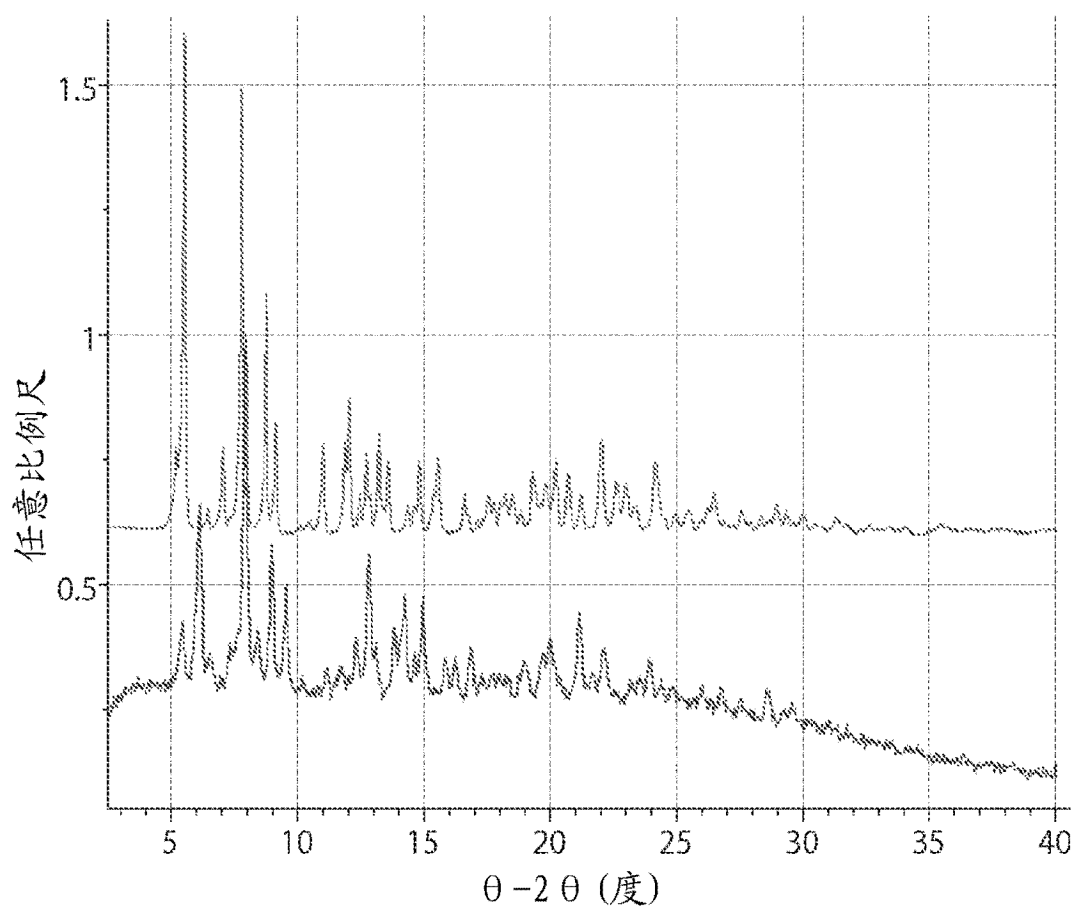


图 72