

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-504314

(P2010-504314A)

(43) 公表日 平成22年2月12日(2010.2.12)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 498/18 (2006.01)</b>	C07D 498/18 301	4C072
<b>A61K 31/437 (2006.01)</b>	C07D 498/18 CSP	4C086
<b>A61P 31/04 (2006.01)</b>	A61K 31/437	
<b>A61P 1/12 (2006.01)</b>	A61P 31/04	
<b>A61P 1/00 (2006.01)</b>	A61P 1/12	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 18 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2009-528789 (P2009-528789)	(71) 出願人	501312451 シプラ・リミテッド
(86) (22) 出願日	平成19年9月24日 (2007.9.24)		インド国、400 008 ムンバイ、ムンバイ・セントラル、ベラシス・ロード 289
(85) 翻訳文提出日	平成21年5月25日 (2009.5.25)	(74) 代理人	100058479 弁理士 鈴江 武彦
(86) 国際出願番号	PCT/GB2007/003629	(74) 代理人	100108855 弁理士 蔵田 昌俊
(87) 国際公開番号	W02008/035109	(74) 代理人	100091351 弁理士 河野 哲
(87) 国際公開日	平成20年3月27日 (2008.3.27)	(74) 代理人	100088683 弁理士 中村 誠
(31) 優先権主張番号	1520/MUM/2006	(74) 代理人	100109830 弁理士 福原 淑弘
(32) 優先日	平成18年9月22日 (2006.9.22)		
(33) 優先権主張国	インド (IN)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 リファキシミン

(57) 【要約】

無定形リファキシミン、それを作製する方法及びそれを含む医薬組成物。また、無定形リファキシミンを結晶性リファキシミンに変換する方法及びその逆が記載されている。

- 【特許請求の範囲】
- 【請求項 1】  
無定形形態のリファキシミン。
- 【請求項 2】  
図 1 で示される X R P D パターンにより特徴付けられる無定形形態のリファキシミン。
- 【請求項 3】  
図 2 で示される F T - I R スペクトルにより特徴付けられる無定形形態のリファキシミン。
- 【請求項 4】  
少なくとも 99 重量%の純度レベルを有する、請求項 1 ~ 3 何れか 1 項記載のリファキシミン。 10
- 【請求項 5】  
結晶性リファキシミンを実質的に含まない、請求項 1 ~ 4 何れか 1 項記載のリファキシミン。
- 【請求項 6】  
0.3 ~ 0.4 g/ml より大きい範囲のかさ密度を有する、請求項 1 ~ 5 何れか 1 項記載のリファキシミン。
- 【請求項 7】  
少なくとも 99 重量%の請求項 1 ~ 6 何れか 1 項記載の無定形リファキシミンを含む、組成物。 20
- 【請求項 8】  
薬学的に受容可能な担体と組み合わせた請求項 1 ~ 7 何れか 1 項記載のリファキシミンを含む医薬組成物。
- 【請求項 9】  
医薬としての使用のための請求項 1 ~ 5 何れか 1 項記載のリファキシミン。
- 【請求項 10】  
過敏性腸症候群、下痢、旅行者下痢、微生物関連下痢、クローン病、慢性膵炎、膵不全及び/又は大腸炎のような腸関連疾患を処置するための医薬製造での使用のための請求項 1 ~ 5 何れか 1 項記載のリファキシミンの使用。
- 【請求項 11】 30  
必要とする患者に、治療に有効な量の請求項 1 ~ 10 何れか 1 項記載のリファキシミンを投与することを含む、下痢の処置方法。
- 【請求項 12】  
a) リファマイシン S を、適切な溶媒の存在下、2-アミノ-4-ピコリンと反応させること、  
b) 上記反応塊に、適切な溶媒中に溶解されたヨウ素と、引き続き、還元剤を添加すること、  
c) 攪拌下、反応塊の pH を、1.5 ~ 2.5 の間に調整すること、  
d) 水不混和性有機溶媒で抽出し、有機層を濃縮し、残留物を生成すること、  
e) 工程 d) で得られた残留物を、水不混和性溶媒若しくは水不混和性溶媒の混合物でストリッピングし残留物を得ること、 40  
f) 工程 e) で得られた残留物を、水不混和性溶媒若しくはその混合物とともに攪拌し、固形物を得ること、  
g) 固形物をろ過し、同じ一或いは複数の溶媒で洗浄すること、及び  
h) 固形物を 40 未満の温度で乾燥すること  
を含む請求項 1 ~ 5 何れか 1 項記載で定義されるとおりの無定形リファキシミンの製造方法。
- 【請求項 13】  
工程 e) で使用される一或いは複数の溶媒が、n-ヘプタン、n-ヘキサン、ジ-イソプロピルエーテル、ジクロロメタン、ジクロロエチレン、クロロホルム及び酢酸エチルのうち 50

の 1 以上から選択される、請求項 1 2 記載の方法。

【請求項 1 4】

工程 f) での溶媒が、n-ヘプタン、n-ヘキサン、ジ-イソプロピルエーテル、ジクロロメタン、ジクロロエチレン、クロロホルム及び酢酸エチルのうちの少なくとも二つから選択される、請求項 1 2 または 1 3 記載の方法。

【請求項 1 5】

無定形リファキシミンを、有機酸と水との混合物と組み合わせ、次いで 100 ~ 110 の温度でリファキシミン混合物を乾燥し、型リファキシミンを生じることを含む、請求項 1 ~ 5 何れか 1 項記載で定義されるとおりの、無定形リファキシミンの型結晶リファキシミンへの変換方法。

10

【請求項 1 6】

有機酸が、酢酸若しくは蟻酸である、請求項 1 5 記載の方法。

【請求項 1 7】

無定形リファキシミンを、有機酸/水の混合物と組み合わせる前に、リファキシミンが、40 ~ 60 で有機溶媒中に溶解され、水と組み合わせられ、冷却され、ろ過され、有機酸と水の混合物と組み合わせられたリファキシミン残留物を生成する、請求項 1 5 または 1 6 記載の方法。

【請求項 1 8】

無定形リファキシミンを、水混和性有機溶媒と水との混合物と組み合わせ、次いで 80 ~ 110 の温度でリファキシミン混合物を乾燥し、型リファキシミンを生じることを含む、請求項 1 ~ 5 何れか 1 項記載で定義されるとおりの無定形リファキシミンの型結晶リファキシミンへの変換方法。

20

【請求項 1 9】

水混和性溶媒がアセトン、アセトニトリル及び 1 以上の C<sub>1</sub> ~ 4 アルコールのうちの少なくとも一つである、請求項 1 5 記載の方法。

【請求項 2 0】

無定形リファキシミンを有機溶媒と水との混合物と組み合わせる前に、無定形リファキシミンが、40 ~ 60 で有機溶媒中に溶解され、水と組み合わせられ、冷却されおかれ、ろ過され、水混和性溶媒と水の混合物と組み合わせられたリファキシミン残留物を生成する、請求項 1 8 または 1 9 記載の方法。

30

【請求項 2 1】

結晶性リファキシミンを適切な溶媒中に溶解し、溶液をろ過し、適切な溶媒でろ液を洗浄し、40 ~ 60 で残留物を濃縮し、引き続き、

(a) 水不混和性溶媒若しくは水不混和性溶媒混合物で、リファキシミン残留物をストリッピングすること、

(b) 工程 (a) で得られた残留物を、水不混和性溶媒若しくはその混合物でストリッピングし、固形物を得ること、

(c) 固形物をろ過し、同じ 1 或いは 1 以上の溶媒で洗浄すること、及び

(d) 固形物を 40 未満の温度で乾燥すること

の工程によって、リファキシミン残留物を生成することを含む、請求項 1 ~ 7 何れか 1 項記載で定義されるとおりの、結晶型のリファキシミンを無定形リファキシミンへ変換する方法。

40

【請求項 2 2】

工程 (b) で使用される溶媒が、n-ヘプタン、n-ヘキサン、ジ-イソプロピルエーテル、ジクロロメタン、ジクロロエチレン、クロロホルム及び酢酸エチルのうちの 1 以上から選択される、請求項 2 1 記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、無定形リファキシミン、それを含む医薬組成物、無定形リファキシミンを調

50

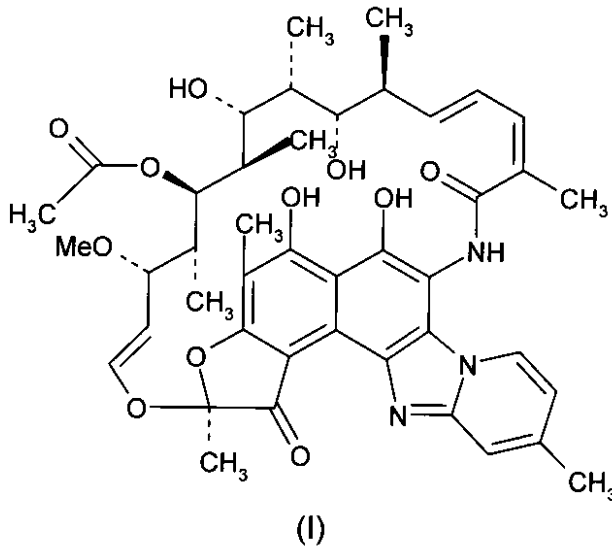
製するためのプロセス並びに無定形リファキシミン若しくはそのような医薬組成物、医薬  
或いは製品を使用する治療用途及び治療方法に関する。

【背景技術】

【0002】

リファキシミンは、半合成のリファマイシン系非系統的抗生物質である。それは、(2S,16Z,18E,20S,21S,22R,23R,24R,25S,26S,27S,28E)-5,6,21,23,25-ペンタヒドロキシ-27  
メトキシ-2,4,11,16,20,22,24,26-オクタメチル-2,7-(エポキシペンタデカ-[1,11,13]ト  
リエニミノ)ベンゾフロ[4,5-e]ピリド[1,2-a]-ベンズイミダ-ゾール-1,15(2H)-ジオン,2  
5-アセテート(1)と、化学的に命名される。

【化1】



【0003】

リファキシミンは、非侵襲性の大腸菌の菌株により引き起こされる旅行者下痢の処置の  
ために使用される。

【0004】

リファキシミンは、その調製のためのプロセスと、適切な溶媒若しくは溶媒混合物を使  
用するリファキシミンの結晶化方法とを開示する特許文献1に、最初を開示された。しか  
しながら、この特許は、リファキシミンの多形には言及していない。

【0005】

カナダ特許である特許文献2は、リファマイシンSと2-アミノ-4-メチルピリジンとを  
反応させることを含むイミダゾリファマイシンの合成のためのプロセスを開示する。

【0006】

特許文献3は、リファキシミンの調製のためのプロセスを開示するが、リファキシミン  
の多形には言及していない。

【0007】

特許文献4は、リファキシミン、リファキシミン及びリファキシミンと命名され  
るリファキシミンの結晶多形を開示する。これら多形は、X線粉末回折を使用して特性が  
決定される。更に、この特許は、型は、高い含有量の無定形成分と共に、不十分に結晶  
化することに言及している。この特許は、また、生成物が結晶化される温度、乾燥プロセ  
ス、その水含有量の制御とともに、特許文献3に開示されたとおりの結晶化と乾燥のため  
のプロセスの使用を伴うこれら多形の調製のためのプロセスを開示する。

【0008】

上記特許は、水含有量が4.5%より低いことにより特徴付けられ、有意なピークを有  
する粉末X線回折図が、6.6°; 7.4°; 7.9°、8.8°、10.5°、11.  
1°、11.8°、12.9°、17.6°、18.5°、19.7°、21.0°、2  
1.4°、22.1°の回折角2θの値であるリファキシミン; 4.5%より高い水含

10

20

30

40

50

有量により特徴付けられ、有意なピークを有する粉末X線回折図が、 $5.4^\circ$  ;  $6.4^\circ$  ;  $7.0^\circ$ 、 $7.8^\circ$ 、 $9.0^\circ$ 、 $10.4^\circ$ 、 $13.1^\circ$ 、 $14.4^\circ$ 、 $17.1^\circ$ 、 $17.9^\circ$ 、 $18.3^\circ$ 、 $20.9^\circ$ の回折角 $2\theta$ の値であるリファキシミン及びより不十分な結晶性のゆえのより不十分な粉末X線回折図により特徴付けられるリファキシミンを開示する。有意なピークは、 $5.0^\circ$  ;  $7.1^\circ$  ;  $8.4^\circ$ の回折角 $2\theta$ の値である。

【0009】

特許文献5は、また、粉末X線回折図により特性決定されるリファキシミンの多形、すなわちリファキシミン型、リファキシミン型及びリファキシミン型、固有の溶解速度及びリファキシミン多形の調製プロセスを開示する。しかしながら、上記特許は、すべて、全体として無定形のリファキシミンを開示していない。

10

【0010】

同じ薬物の異なる多形形態は、ある薬学的に重要な性質において実質的な差異を有し得るという事実がよく知られている。薬物の無定形形態は、結晶形態と比べると、異なる溶解特性と、ある場合には、異なるバイオアベイラビリティを示し得る。

【0011】

更に、薬物の無定形形態と結晶形態は、異なる取り扱い性、溶解速度、溶解性及び安定性を有し得る。

【0012】

更に、異なる物理的形態は、異なる粒径、硬度及びガラス転移温度を有し得る。無定形材料は、結晶性材料に見出される三次元の広範囲な秩序を示さないが、分子配置がランダムである液体に、構造的にはより類似している。

20

【0013】

無定形固体は、固有のX線回折パターン(XRD)を示さない。加えて、無定形固体は、特定の融点を有さず、ガラス転移温度を超えるある点で液化する傾向がある。無定形固体は、格子エネルギーを有さないがゆえに、通常、溶媒により急速に溶解し、その結果、胃腸管からの化合物のより高い吸収速度と吸収程度のような向上したバイオアベイラビリティを提供し得る。しかも、薬物の無定形形態は、圧縮性のような固体投与形態の製造プロセスにおいて、同じ薬物の結晶形態を超える顕著な利点を提供し得る。

【0014】

したがって、増加した溶解性を有する無定形形態のリファキシミンとその調製方法、その医薬処方及びその使用方法を提供することは、当分野における意義のある貢献であるだろう。

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0015】

【特許文献1】US4341785

【特許文献2】CA1215976

【特許文献3】US4557866

【特許文献4】US7045620

40

【特許文献5】US2005/0272754 [発明の目的] したがって、本発明の目的は、無定形形態のリファキシミンとその調製のためのプロセスを提供することである。

【0016】

また、本発明の目的は、無定形リファキシミンの結晶性リファキシミンへの内部変換と結晶性形態の内部変換のためのプロセスを提供することである。

【0017】

本発明の別の目的は、無定形形態のリファキシミンを含む医薬組成物を提供することである。

【0018】

本発明の更に別の目的は、無定形リファキシミンを含む組成物を使用する治療用途と治

50

療処置方法を提供することである。

【発明の概要】

【0019】

1つの側面で、本発明は、無定形形態のリファキシミンを提供する。これは、図1で示される粉末X線回折パターンにより特徴付けられ得る。無定形リファキシミンは、図2で示されるFT-IRスペクトルにより特徴付けられ得る。

【0020】

別の側面で、本発明は、無定形形態のリファキシミンの調製のためのプロセスを提供する。

【0021】

別の側面で、本発明は、無定形リファキシミンの結晶性リファキシミンへの内部変換と結晶性形態の内部変換のためのプロセスを提供する。

【0022】

別の側面で、本発明は、薬学的に受容可能な担体とともに無定形形態のリファキシミンを含む医薬組成物を含む。

【0023】

別の側面で、本発明は、無定形リファキシミンを含む組成物を使用する治療用途と治療処置方法を提供する。

【0024】

本発明は、原末形態の無定形リファキシミンを提供し、無定形リファキシミンと結晶性リファキシミンの混合物を開示し、大容量の無定形リファキシミンを調製する方法について如何なる開示も提供しない先行技術とは異なる。無定形リファキシミンは、99重量%以上の多形純度で実質的に純粋である。更に、結晶性リファキシミンの如何なるピークも実質的に含まない。

【0025】

本発明に従い、如何なる結晶性リファキシミンをも実質的に含まない無定形リファキシミンを得ることができる。

【0026】

[発明の詳細な説明]

本出願で使用される用語、室温は、25~30の温度範囲を指す。

【0027】

本出願における用語、ストリッピングは、第2の溶媒を添加し、それを蒸留して残留物とすることによる、残留物からの第1の溶媒の跡形もない除去を指す。

【0028】

1つの具体例では、本発明は、無定形形態のリファキシミンを提供する。本発明の無定形形態のリファキシミンは、その粉末X線回折パターンにより特性を決定される。無定形リファキシミンのXRPDは、Cu K放射線源を使用するリガクDMA X 2200 Ultima<sup>+</sup> PCシリーズX線粉末回折計により測定され、図1で示されるとおりのそのXRPDパターンにより特性を決定される。無定形リファキシミンは、図2で示されるとおりの、そのFT-IRパターンにより特性を決定される。本発明による無定形リファキシミンは、リファマイシンスの、ジクロロメタン、酢酸エチル、ジクロロエチレン、クロロホルムのような適切な溶媒の存在下、不活性雰囲気中での、2-アミノ-4-ピコリンとの反応を含むプロセスにより、通常調製される。これら全ての溶媒は、単独或いは種々の比におけるそれらの混合物若しくは水との混合物として使用することができる。

【0029】

更に、ジクロロメタン、酢酸エチル、ジクロロエチレン、クロロホルムのような適切な溶媒中に溶解されたヨウ素は、上記反応混合物に、室温で添加され、次いで、攪拌される。更に、水中に溶解された適切な還元剤が、好ましくは、上記反応塊に添加され、室温で攪拌され、次いで、10~15まで冷却される。

【0030】

10

20

30

40

50

使用される還元剤は、好ましくは、アスコルビン酸、イソアスコルビン酸、二酸化硫黄、ジヒドロキシアセトンのうちの少なくとも一つを含む。

【0031】

更に、反応塊のpHは、1.5～2.5の間に、好ましくは、2.0～2.2に、攪拌下調整される。反応塊は、好ましくは、更に、10～15分間攪拌され、有機層が分離される。分離された有機層は、好ましくは、水で洗浄され、引き続き、10%チオ硫酸ナトリウム若しくは10%重亜硫酸ナトリウムにより洗浄され、有機層のpHが中性になるまで、最終的に水で洗浄される。この分離された有機層は、好ましくは、更に活性炭処理(charcoalise)され、ろ過され、硫酸ナトリウム上で乾燥され、50 未満で真空下、残留物に濃縮される。

10

【0032】

この残留物は、リファキシミンを含み、更に処理され、(先行技術のとおり)結晶性リファキシミン若しくは(本発明にしたがう)無定形リファキシミンを得ることができる。

【0033】

先行技術では、型として知られる形態を製造するために、残留物は、水混和性溶媒で処理され、引き続き、80～110 で空気中で乾燥されるであろう。先行技術にしたがい型を製造するために、残留物は、有機酸と水で処理され、引き続き、100～110 で空気中で乾燥される。出願後の情報を追加することはできないが、それらが作業温度であるならば、その温度に保持することがベストであると考えられる。

20

【0034】

本発明に従い、無定形リファキシミンは、リファキシミンを含む残留物をストリッピング工程にかけ、引き続き水不混和性溶媒の混合物と混合し、引き続き40 未満の温度で乾燥することにより調製され、無定形リファキシミンは、乾燥工程後、回収され得る。乾燥は、40 より幾分低い温度、例えば、室温(例えば、25 )で実行され得る。

【0035】

より具体的には、得られた残留物は、好ましくは、適切な水不混和性有機溶媒で、乾燥までストリッピングされ、得られた物質は、ストリッピングのために使用される同じ溶媒或いは溶媒混合物と共に、好ましくは、室温で、攪拌することにより単離される。更に、固形物はろ過され、同じ溶媒で洗浄され、40 未満で乾燥され、無定形リファキシミンを得る。

30

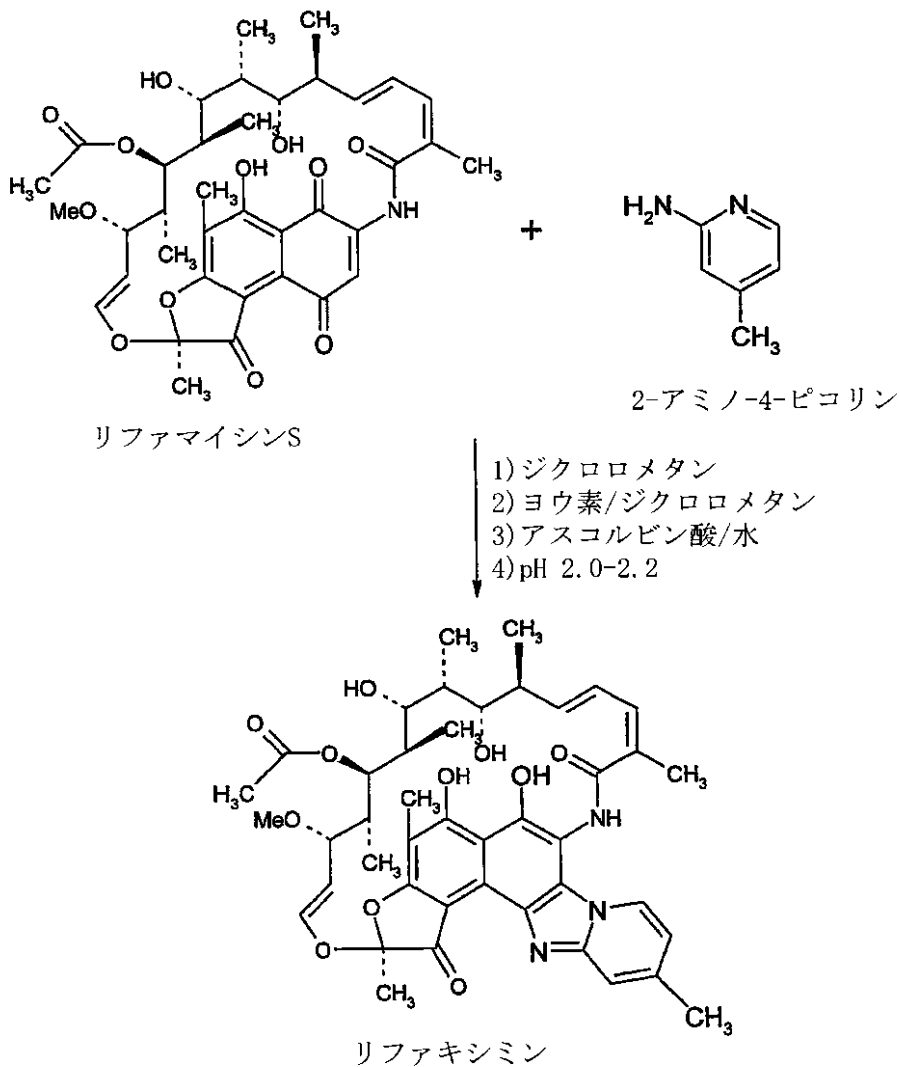
【0036】

生成物のストリッピングのために使用される適切な溶媒は、n-ヘプタン、n-ヘキサン、ジ-イソプロピルエーテル、ジクロロメタン、ジクロロエチレン、クロロホルム及び酢酸エチルから選択される水不混和性有機溶媒である。

【0037】

無定形リファキシミンの調製のための図表現は以下のとおりである：

## 【化2】



10

20

30

40

## 【0038】

本発明による無定形リファキシミンは、溶解度、固有溶解速度、かさ密度、タップ密度のようなパラメータにより特徴付けられ得る。

## 【0039】

リファキシミンは、三つの多形形態、すなわち 型、 型及び 型で存在することが知られ、 型が熱力学的に最も安定である。したがって、無定形形態のリファキシミンは、 型と比較して検討された。

## 【0040】

更に、無定形リファキシミンの固有溶解が、 型と対照して実行されると、無定形リファキシミンは、以下の表（このデータも、図3に図示される）に示される 型よりも良好な溶解特性を有することが観察された。

## 【0041】

溶解媒体：1000mlの0.1M 磷酸二水素ナトリウム一水和物 + 4.5gのラウリル硫酸ナトリウム

温度：37 ± 0.5

回転速度：100rpm

粒径：無定形リファキシミン - 11ミクロン

型リファキシミン - 13ミクロン

【表 1】

表 1

分時間	無定形リファキシミンの 遊離%	$\alpha$ 型リファキシミンの 遊離%
15	1.1	0.8
30	1.9	1.8
45	2.9	3.0
60	3.7	4.4
120	8.1	11.0
180	12.6	18.0
240	16.6	24.6
360	24.7	38.7
480	32.0	47.5
600	39.5	52.7
720	46.4	56.4
960	60.4	62.9
1200	72.9	67.8
1400	83.0	72.7

10

20

## 【0042】

無定形リファキシミンは、0.3～0.4 g/ml の範囲のかさ密度を示し、タップ密度は、0.4～0.5 g/ml の範囲であるが、形リファキシミンは、0.2～0.3 g/ml の範囲のかさ密度を示し、タップ密度は、0.3～0.4 g/ml の範囲である。無定形リファキシミンのこれらのより高い密度は、処方、特に錠剤処方に有利であり、例えば、より良好な圧縮性を与える。

30

## 【0043】

本発明の別の側面は、無定形リファキシミンを有機溶媒中に溶解し、好ましくは、40～60 まで加熱し、反応混合物を攪拌し、透明な溶液を得ることを含む、無定形リファキシミンの結晶性形リファキシミンへの変換を提供することである。この有機溶液に、水が、好ましくは40～60 で、徐々に添加され、攪拌され得る。反応塊は、室温まで徐々に冷却され、攪拌され得る。得られた固形物は、ろ過され、有機酸と水の混合物で洗浄され得る。固形物は、更に、有機酸と水の混合物で、次いで、水で洗浄され得る。洗浄された固形物は、100～110 で乾燥され、形リファキシミンを得る。

40

## 【0044】

溶解と洗浄のために使用される有機溶媒は、好ましくは、有機酸である。有機酸は、好ましくは、酢酸若しくは蟻酸であり得る。

## 【0045】

本発明の別の具体例は、無定形リファキシミンを有機溶媒に溶解し、好ましくは、40～60 まで加熱し、反応混合物を攪拌し、透明な溶液を得ることを含む、無定形リファキシミンの結晶性形リファキシミンへの変換のためのプロセスを提供することである。この有機溶液に、水が、好ましくは40～60 で、徐々に添加され、攪拌され得る。反応塊は、室温まで徐々に冷却され、攪拌され得る。得られた固形物は、ろ過され、適切な有機溶媒と水の混合物で洗浄され得る。固形物は、更に、有機溶媒と水の混合物で、次い

50

で、水で洗浄され得る。洗浄された固形物は、80～110 で乾燥され、形リファキシミンを得る。

【0046】

溶解と洗浄のために使用される有機溶媒は、好ましくは、水混和性溶媒、好ましくは、アセトン、アセトニトリル、C<sub>1-4</sub>アルコールのうちの少なくとも一つを含む。

【0047】

本発明の別の具体例は、結晶性リファキシミンを適切な有機溶媒に溶解し、好ましくは、40～60 まで加熱し、攪拌することを含む、形リファキシミンの内部変換のためのプロセスを提供することである。水が、好ましくは、40～60 で、攪拌下上記混合物に添加、好ましくは、滴下される。得られた混合物は、室温まで徐々に冷却され、攪拌され得る。得られた固形物は、ろ過され、溶媒混合物で洗浄され得る。上記固形物は、更に、水で洗浄され、80～110 で乾燥され、形リファキシミンを得る。

10

【0048】

生成物を溶解し、洗浄するために使用される適切な溶媒は、アセトン、アセトニトリル、低級アルコール若しくはそれらの混合物を含む群から選択される水混和性溶媒から選択される。

【0049】

本発明の更に別の具体例は、結晶性リファキシミンを適切な有機溶媒中に室温で溶解し、ろ過することを含む結晶形態のリファキシミンの無定形リファキシミンへの変換を提供することである。ろ液は、上記言及した適切な溶媒で洗浄され得、溶液は、好ましくは、真空下、好ましくは、40～60 で濃縮され得、残留物を得る。得られた残留物は、適切な水不混和性有機溶媒でストリッピングされ、次いで、溶解のために使用されるのと同じ溶媒若しくは溶媒混合物で、室温で攪拌され、ろ過され、同じ溶媒で洗浄され、40未満で乾燥され、無定形リファキシミンを得る。

20

【0050】

生成物を溶解しストリッピングするために使用される適切な溶媒は、ジクロロメタン、ジクロロエチレン、クロロホルム、n-ヘプタン、n-ヘキサン、ジ-イソプロピルエーテルから選択される。

【0051】

本発明の別の側面は、薬学的に受容可能な担体と組み合わせた無定形形態のリファキシミンを含む医薬組成物を提供する。1以上の活性成分に加えて、本発明の医薬組成物は、1以上の薬学的に受容可能な成分を含んでもよい。

30

【0052】

本発明の組成物は、錠剤、カプセル、ピル、タブレット、菓子錠剤、分散性粒剤、乾燥粉末シロップ、すぐ使用できる懸濁液のような種々の投与形態；当分野で入手可能な非経口投与形態；種々の吸入処方；経皮処方等に処方することができる。これら処方は、当分野で知られたプロセスを使用して調製することができる。

【図面の簡単な説明】

【0053】

【図1】以下に記載されるとおりの例1にしたがって作製された無定形リファキシミンのX線粉末回折図(XRD)である。

40

【図2】以下に記載されるとおりの例1にしたがって作製された無定形リファキシミンのFT-IRスペクトルである。

【図3】 型リファキシミンと比べた無定形リファキシミンの固有溶解速度の図表現である。

【0054】

本発明は、次の例により更に今や実証されるであろうが、決して、本発明の範囲を限定するものではない。

【0055】

例

50

## 例 1

リファマイシン S 100 g (0.143 モル)、ジクロロメタン 300 ml と 2-アミノ-4-ピコリン 46.4 g (0.434 モル) が、窒素雰囲気下室温で混合された。ジクロロメタン 700 ml 中に溶解されたヨウ素 19 g (0.074 モル) が、室温で、30 ~ 45 分間滴下された。反応混合物は、次いで、室温で、15 ~ 18 時間攪拌された。100 ml の水中に溶解された L(-) アスコルビン酸 20 g (0.113 モル) が添加された。混合物は、室温で 30 ~ 45 分間攪拌され、次いで、10 ~ 15 まで冷却された。反応混合物の pH は、12.5 % の稀 HCl 溶液を使用して、2 に調整された。塊は 10 ~ 15 分間攪拌され、有機層が分離され、最初に脱塩水、次いで 10 % チオ硫酸ナトリウム、最後に水で、中性の pH が得られるまで、洗浄された。有機層は活性炭処理され、ハイフロ (hyflo) によりろ過され、硫酸ナトリウム上で乾燥され、真空下 50 未満で濃縮された。生成物は、n-ヘプタンでストリッピングされ、こうして得られた粗物質は、20 % のジクロロメタンとヘプタン [500 ml] の混合物で、室温で、30 ~ 45 分間攪拌された。固形物はろ過され、20 % のジクロロメタンとヘプタンの混合物で洗浄され、真空下 40 未満で、10 ~ 12 時間乾燥され、100 g の無定形リファキシミンを得た。

10

## 【0056】

## 例 2

無定形リファキシミン (100 g) が、酢酸 (200 ml) 中に 50 で溶解され、30 ~ 45 分間攪拌され、脱塩水 (200 ml) が、50 で、30 ~ 45 分間滴下された。攪拌が、50 で、30 ~ 45 分間続けられ、室温まで徐々に冷却され、2 時間攪拌された。得られた固形物は、ろ過され、最初に酢酸-水 1 : 1 の混合物、次いで 10 % 酢酸-水の混合物で洗浄され、最後に水で、洗浄された。得られた固形物は、100 ~ 110 で 12 ~ 15 時間乾燥され、62 ~ 65 g の型リファキシミンを得た。

20

## 【0057】

## 例 3

無定形リファキシミン (100 g) が、蟻酸 (200 ml) 中に、50 で溶解され、30 ~ 45 分間攪拌され、脱塩水 (200 ml) が、50 で 30 ~ 45 分間滴下された。攪拌が、50 で 30 ~ 45 分間続けられ、室温まで徐々に冷却され、2 時間攪拌された。得られた固形物は、ろ過され、最初に蟻酸-水 1 : 1 の混合物、次いで 10 % 蟻酸-水の混合物で洗浄され、最後に水で、洗浄された。得られた固形物は、イソプロピルアルコール (310 ml) 中に、50 で溶解され、50 で 30 分間攪拌された。脱塩水 (310 ml) が、50 で 30 ~ 45 分間滴下され、攪拌が、同じ温度で 30 ~ 45 分間続けられた。混合物は、室温まで徐々に冷却され、2 時間攪拌された。得られた固形物は、ろ過され、イソプロピルアルコール-水 1 : 1 の混合物、次いで脱塩水で洗浄され、80 ~ 90 で 10 ~ 15 時間乾燥され、40 ~ 45 g の型リファキシミンを得た。

30

## 【0058】

## 例 4

型リファキシミン (62 g) が、アセトニトリル (310 ml) 中に 50 で溶解され、50 で 30 分間攪拌された。脱塩水 (310 ml) が、50 で 30 ~ 45 分間滴下され、攪拌が、同じ温度で 30 ~ 45 分間続けられた。混合物は、室温まで徐々に冷却され、2 時間攪拌された。得られた固形物は、ろ過され、アセトニトリル-水 1 : 1 の混合物、次いで脱塩水で洗浄され、80 ~ 90 で 10 ~ 15 時間乾燥され、40 ~ 45 g の型リファキシミンを得た。

40

## 【0059】

## 例 5

結晶性リファキシミン (40 g) が、ジクロロメタン (10 ~ 15 容量) 中に室温で溶解され、ハイフロによりろ過され、ジクロロメタン (2 容量) で洗浄された。溶液は、真空下 50 で濃縮された。固形物は、n-ヘプタンでストリッピングされ、n-ヘプタン (50 ml) 中で室温で 30 分間攪拌された。最後に、固形物はろ過され、n-ヘプタンで洗浄

50

され、真空下40 未満で10～12時間乾燥され、35～38gの無定形リファキシミンを得た。

【0060】

例6

無定形リファキシミンを含む錠剤組成物。

【表2】

表2

賦形剤	量(mg/tab)
無定形リファキシミン	200.00
コロイド状二酸化けい素	2.00
エデト酸二ナトリウム	2.00
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	10.00
微結晶セルロース	162.00
精製水	q. s.
グリコシル化澱粉ナトリウム	20.00
パルミトステアリン酸 グリセロール	4.00
適当な膜被覆	10.00

10

20

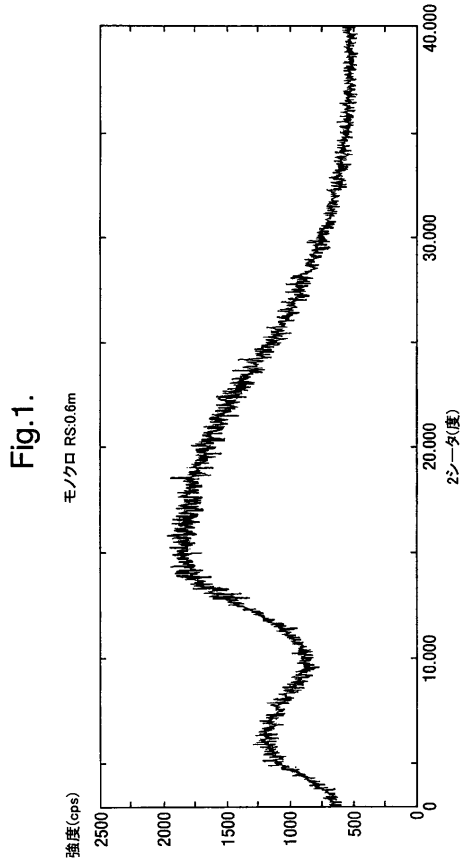
30

【0061】

本発明による固形経口医薬処方は、当分野で知られる造粒プロセスにより製造することができる。

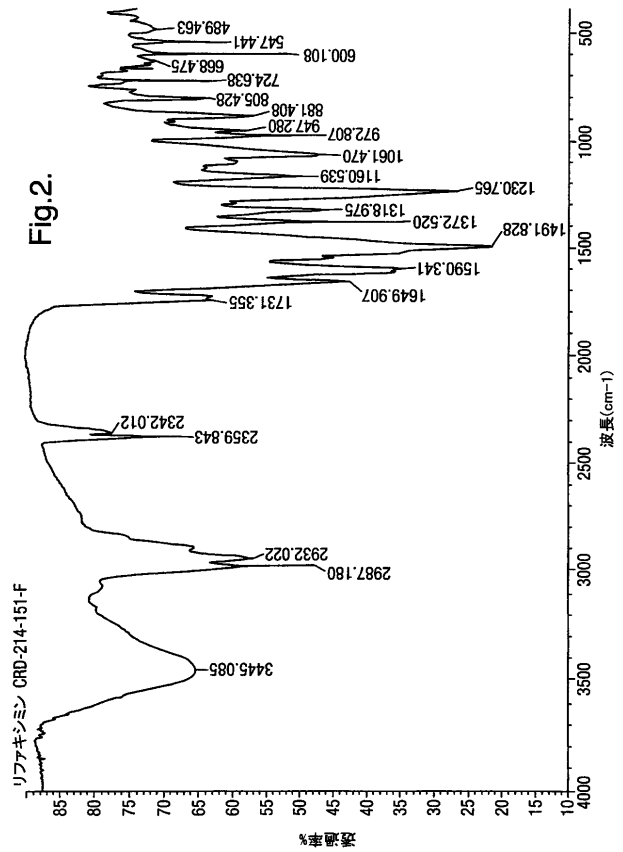
【 図 1 】

図 1



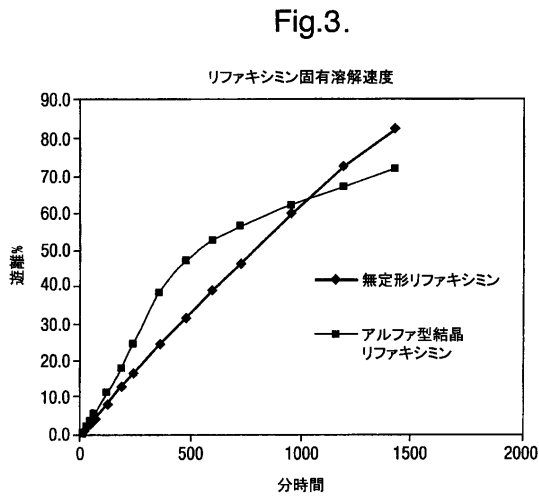
【 図 2 】

図 2



【 図 3 】

図 3



## 【手続補正書】

【提出日】平成20年8月22日(2008.8.22)

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

結晶性リファキシミンを実質的に含まない、無定形形態のリファキシミン。

【請求項2】

図1で示されるXRPDパターンにより特徴付けられる無定形形態のリファキシミン。

【請求項3】

図2で示されるFT-IRスペクトルにより特徴付けられる無定形形態のリファキシミン。

【請求項4】

少なくとも99重量%の純度レベルを有する、請求項1~3何れか1項記載のリファキシミン。

【請求項5】

0.3~0.4g/mlより大きい範囲のかさ密度を有する、請求項1~5何れか1項記載のリファキシミン。

【請求項6】

少なくとも99重量%の請求項1~6何れか1項記載の無定形リファキシミンを含む、組成物。

【請求項7】

薬学的に受容可能な担体と組み合わせた請求項1~6何れか1項記載のリファキシミンを含む医薬組成物。

【請求項8】

医薬としての使用のための請求項1~4何れか1項記載のリファキシミン。

【請求項9】

過敏性腸症候群、下痢、旅行者下痢、微生物関連下痢、クローン病、慢性膵炎、膵不全及び/又は大腸炎のような腸関連疾患を処置するための医薬製造での使用のための請求項1~4何れか1項記載のリファキシミンの使用。

【請求項10】

必要とする患者に、治療に有効な量の請求項1~4何れか1項記載のリファキシミンを投与することを含む、下痢の処置方法。

【請求項11】

- a) リファマイシンSを、適切な溶媒の存在下、2-アミノ-4-ピコリンと反応させること、
  - b) 上記反応塊に、適切な溶媒中に溶解されたヨウ素と、引き続き、還元剤を添加すること、
  - c) 攪拌下、反応塊のpHを、1.5~2.5の間に調整すること、
  - d) 水不混和性有機溶媒で抽出し、有機層を濃縮し、残留物を生成すること、
  - e) 工程d)で得られた残留物を、水不混和性溶媒若しくは水不混和性溶媒の混合物でストリップングし残留物を得ること、
  - f) 工程e)で得られた残留物を、水不混和性溶媒若しくはその混合物とともに攪拌し、固形物を得ること、
  - g) 固形物をろ過し、同じ一或いは複数の溶媒で洗浄すること、及び
  - h) 固形物を40未満の温度で乾燥すること
- を含む請求項1~4何れか1項記載で定義されるとおりの無定形リファキシミンの製造方

法。

【請求項 1 2】

工程 e) で使用される一或いは複数の溶媒が、n-ヘプタン、n-ヘキサン、ジ-イソプロピルエーテル、ジクロロメタン、ジクロロエチレン、クロロホルム及び酢酸エチルのうちの 1 以上から選択される、請求項 1 1 記載の方法。

【請求項 1 3】

工程 f) での溶媒が、n-ヘプタン、n-ヘキサン、ジ-イソプロピルエーテル、ジクロロメタン、ジクロロエチレン、クロロホルム及び酢酸エチルのうちの少なくとも二つから選択される、請求項 1 1 または 1 2 記載の方法。

【請求項 1 4】

無定形リファキシミンを、有機酸と水との混合物と組み合わせ、次いで 100 ~ 110 の温度でリファキシミン混合物を乾燥し、  型リファキシミンを生じることを含む、請求項 1 ~ 4 何れか 1 項記載で定義されるとおりの、無定形リファキシミンの   型結晶リファキシミンへの変換方法。

【請求項 1 5】

有機酸が、酢酸若しくは蟻酸である、請求項 1 4 記載の方法。

【請求項 1 6】

無定形リファキシミンを、有機酸/水の混合物と組み合わせる前に、リファキシミンが、40 ~ 60 度で有機溶媒中に溶解され、水と組み合わせられ、冷却され、ろ過され、有機酸と水の混合物と組み合わせられたリファキシミン残留物を生成する、請求項 1 4 または 1 5 記載の方法。

【請求項 1 7】

無定形リファキシミンを、水混和性有機溶媒と水との混合物と組み合わせ、次いで 80 ~ 110 の温度でリファキシミン混合物を乾燥し、  型リファキシミンを生じることを含む、請求項 1 ~ 4 何れか 1 項記載で定義されるとおりの無定形リファキシミンの   型結晶リファキシミンへの変換方法。

【請求項 1 8】

水混和性溶媒がアセトン、アセトニトリル及び 1 以上の C<sub>1</sub> ~ <sub>4</sub> アルコールのうちの少なくとも一つである、請求項 1 7 記載の方法。

【請求項 1 9】

無定形リファキシミンを有機溶媒と水との混合物と組み合わせる前に、無定形リファキシミンが、40 ~ 60 度で有機溶媒中に溶解され、水と組み合わせられ、冷却されおかれ、ろ過され、水混和性溶媒と水の混合物と組み合わせられたリファキシミン残留物を生成する、請求項 1 7 または 1 8 記載の方法。

【請求項 2 0】

結晶性リファキシミンを適切な溶媒中に溶解し、溶液をろ過し、適切な溶媒でろ液を洗浄し、40 ~ 60 度で残留物を濃縮し、引き続き、

(a) 水不混和性溶媒若しくは水不混和性溶媒混合物で、リファキシミン残留物をストリッピングすること、

(b) 工程 (a) で得られた残留物を、水不混和性溶媒若しくはその混合物でストリッピングし、固形物を得ること、

(c) 固形物をろ過し、同じ 1 或いは 1 以上の溶媒で洗浄すること、及び

(d) 固形物を 40 未満の温度で乾燥すること

の工程によって、リファキシミン残留物を生成することを含む、請求項 1 ~ 6 何れか 1 項記載で定義されるとおりの、結晶型のリファキシミンを無定形リファキシミンへ変換する方法。

【請求項 2 1】

工程 (b) で使用される溶媒が、n-ヘプタン、n-ヘキサン、ジ-イソプロピルエーテル、ジクロロメタン、ジクロロエチレン、クロロホルム及び酢酸エチルのうちの 1 以上から選択される、請求項 2 0 記載の方法。

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/GB2007/003629

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. C07D498/22 A61K31/395 A61P31/04		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2005/101598 A1 (VISCOMI GIUSEPPE C [IT] ET AL) 12 May 2005 (2005-05-12) paragraph [0005]	1-10
X	EP 0 161 534 A (ALFA FARMACEUTICI SPA [IT]) 21 November 1985 (1985-11-21) the whole document	1-10
A	EP 1 698 630 A (ALFA WASSERMANN SPA [IT]) 6 September 2006 (2006-09-06) the whole document	1-22
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 20 December 2007		Date of mailing of the international search report 03/01/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Lauro, Paola

2

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2007/003629

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2005101598	A1	12-05-2005	AT 361927 T 15-06-2007
			AU 2004200964 A1 26-05-2005
			AU 2004287601 A1 19-05-2005
			BR 0402382 A 28-06-2005
			BR PI0407149 A 07-02-2006
			CA 2460384 A1 07-05-2005
			CA 2538546 A1 19-05-2005
			CN 1613858 A 11-05-2005
			CN 1886408 A 27-12-2006
			DE 04005541 T1 29-12-2005
			DE 602004006367 T2 06-09-2007
			DK 1557421 T3 17-09-2007
			EP 1557421 A1 27-07-2005
			EP 1682556 A2 26-07-2006
			WO 2005044823 A2 19-05-2005
			ES 2244364 T1 16-12-2005
			HK 1073657 A1 27-07-2007
			HR 20040265 A2 31-12-2004
			HR 20060093 A2 31-05-2006
			JP 2005139161 A 02-06-2005
			JP 2007509904 T 19-04-2007
			KR 20050043589 A 11-05-2005
			KR 20060110737 A 25-10-2006
			MA 27069 A1 20-12-2004
			MD 20060080 A 30-11-2006
			MX PA04002353 A 11-05-2005
			MX PA06002644 A 06-06-2006
			NZ 531622 A 29-10-2004
			US 2005272754 A1 08-12-2005
			YU 24804 A 17-08-2006
			ZA 200401948 A 29-04-2004
			EP 0161534
AU 568934 B2 14-01-1988			
AU 4251585 A 21-11-1985			
CA 1215708 A1 23-12-1986			
DE 3573120 D1 26-10-1989			
DK 214685 A 16-11-1985			
ES 8603489 A1 16-04-1986			
FI 851907 A 16-11-1985			
GR 851144 A1 25-11-1985			
IE 58392 B1 08-09-1993			
IT 1199374 B 30-12-1988			
JP 1778865 C 13-08-1993			
JP 4069634 B 06-11-1992			
JP 60252483 A 13-12-1985			
NO 851921 A 18-11-1985			
PH 22007 A 02-05-1988			
PT 80446 A 01-06-1985			
US 4557866 A 10-12-1985			
ZA 8502971 A 24-12-1985			
EP 1698630	A	06-09-2006	AU 2006222312 A1 14-09-2006
			CA 2594789 A1 14-09-2006
			CN 1900077 A 24-01-2007
			WO 2006094662 A1 14-09-2006
			HR 20070433 A2 30-11-2007
			KR 20060096242 A 11-09-2006

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード(参考)

A 6 1 P 1/00

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100075672

弁理士 峰 隆司

(74)代理人 100095441

弁理士 白根 俊郎

(74)代理人 100084618

弁理士 村松 貞男

(74)代理人 100103034

弁理士 野河 信久

(74)代理人 100140176

弁理士 砂川 克

(74)代理人 100100952

弁理士 風間 鉄也

(72)発明者 ラオ、ダルマラジ・ラマチャンドラ

インド国、マハラシュトラ、400 601 ターネ(ダブリユ)、ポクハラン・ロード 2、ガーデン・エンクレイブ 4/403

(72)発明者 カンカン、ラジェンドラ・ナラヤンラオ

インド国、マハラシュトラ、400 076 ムンバイ、ボワイ、ヒラナンダニ・ガーデンズ、ヘリテージ 1204

(72)発明者 ブル、マンジンダー・シン

インド国、マハラシュトラ、400078 ムンバイ、バンドアupp、パティパダ・ロード、ゴピンド・ニワズ(番地なし)

(72)発明者 チャガレ、マルティ

インド国、マハラシュトラ、400 607 ターネ(ウエスト)、コルシェト・ロード、ドカリ、シュリー・スワミクルバ 204/4

Fターム(参考) 4C072 AA03 AA07 BB04 BB07 CC03 CC12 DD08 EE09 FF04 GG07

JJ01 UU01

4C086 AA01 AA02 AA03 CB25 MA01 MA04 NA14 ZA66 ZA68 ZA72

ZB35