



(12)发明专利



(10)授权公告号 CN 104395322 B

(45)授权公告日 2017.05.10

(21)申请号 201380033964.X

(22)申请日 2013.07.03

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104395322 A

(43)申请公布日 2015.03.04

(30)优先权数据

B02012A000368 2012.07.06 IT

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2014.12.25

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2013/055448 2013.07.03

(87)PCT国际申请的公布数据

W02014/006576 EN 2014.01.09

(73)专利权人 意大利阿尔法韦士曼制药公司

地址 意大利阿兰诺

(72)发明人 G·C·维斯科米 L·彻拉茨

F·格雷皮奥尼 D·布拉加

M·金特

(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 隋晓平 黄革生

(51)Int.Cl.

C07D 498/22(2006.01)

A61K 31/437(2006.01)

A61K 47/18(2006.01)

A61K 9/00(2006.01)

A61P 31/00(2006.01)

(56)对比文件

CN 102015725 A,2011.04.13,说明书第23
页第283-285段,第39页表21-22.

Atsushi Hirano等.Arginine-Assisted
Solubilization System for Drug
Substances: Solubility Experiment and
Simulation.《The Journal of Physical
Chemical B》.2010,第114卷(第42期),13455-
13462.

审查员 冯慧

权利要求书1页 说明书23页

(54)发明名称

含有利福昔明和氨基酸的药用组合物、其制
备方法和用途

(57)摘要

本发明涉及含有氨基酸的利福昔明组合物,
特征在于它们能够增加利福昔明在水溶液中的
溶解度。含有氨基酸的利福昔明组合物用于治疗
其中氨基酸和利福昔明有效的疾病。本发明涉及
药用组合物,其含有利福昔明或其可药用盐之一
和一或多种氨基酸以及可药用的赋形剂,其中氨
基酸和利福昔明的摩尔比在1:1至10:1之间,优
选在1:1至5:1之间。另外,本发明涉及利福昔明
晶体,其特征在于它们通过下列方法获得:a)将
权利要求1的其中氨基酸和利福昔明的摩尔比在
1:1至10:1之间的利福昔明和氨基酸的组合物溶
于乙醇/水形成的溶液中,乙醇/水的体积比在1:
1至1:10(v/v)之间;b)将步骤a)中获得的溶液于

室温至40℃蒸发1-10天;其中获得的晶体具有
单晶空间群P2₁并且晶胞参数范围如下:a: 13.7(1)-
13.8(1)Å; b: 19.7(1)-19.9(1)Å; c: 16.4(6)-16.6(6)Å; β: 92.1(1)-
91.9(1)deg。

1. 药用组合物, 该药用组合物含有剂量为20mg—1200mg的利福昔明或其可药用盐之一和一或多种氨基酸以及可药用的赋形剂, 其中:

—氨基酸和利福昔明的摩尔比在1:1至10:1之间,

—所述氨基酸选自色氨酸、丝氨酸、组氨酸、异亮氨酸、缬氨酸和亮氨酸或者它们的混合物。

2. 权利要求1的药用组合物, 其中氨基酸和利福昔明的摩尔比在1:1至5:1之间。

3. 权利要求1的药用组合物, 其中所述利福昔明为晶体形式、多晶型物形式或无定形物形式、水合物或溶剂化物形式和/或其混合物。

4. 权利要求3的药用组合物, 其中所述利福昔明的晶体形式选自:

i) 具有单晶空间群 $P2_1$ 并且晶胞参数范围如下的晶体:

a: 13.7(1) – 13.8(1) Å; b: 19.7(1) – 19.9 (1) Å; c: 16.4(6) – 16.6(6) Å; β : 92.1

(1) – 91.9 (1) deg.,

ii) 具有i)的特征并且每个利福昔明分子含有3或4.5个水分子的晶体,

iii) 具有单晶空间群 $P2_1$ 并且晶胞参数范围如下的晶体:

a: 14.2(1) – 14.5(1) Å; b: 19.7(1) – 20.1(1) Å; c: 16.1(1) – 16.2(1) Å; β : 108.7

(1) – 111.4 (1) deg.,

iv) 具有iii)的特征并且每个利福昔明分子含有0、0.5或1.5个水分子的晶体,

v) 利福昔明 α 、 β 、 γ 、 δ 。

5. 权利要求1—4中任一项的药用组合物, 其中所述可药用赋形剂包括稀释剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、控释聚合物或生物粘附聚合物。

6. 权利要求1—4中任一项的药用组合物, 其中所述组合物为片剂、胶囊剂、霜剂、悬浮液、溶液剂、颗粒剂、软膏或栓剂形式, 适合于人类或动物给药。

7. 权利要求1的药用组合物, 用于治疗或预防肠道感染、腹泻、肠易激综合征、小肠中细菌生长、克隆病、肝功能不全、肝性脑病、肠炎、纤维肌痛。

8. 制备权利要求1的药用组合物的方法, 该方法包括下列步骤:

—将利福昔明和氨基酸混合, 所述氨基酸选自色氨酸、丝氨酸、组氨酸、异亮氨酸、缬氨酸和亮氨酸或者它们的混合物, 氨基酸和利福昔明的摩尔比在1:1至10:1之间;

—加入赋形剂, 将最终混合物在V形混合器中混合10至30分钟, 并且

—在滚筒制粒机中制粒。

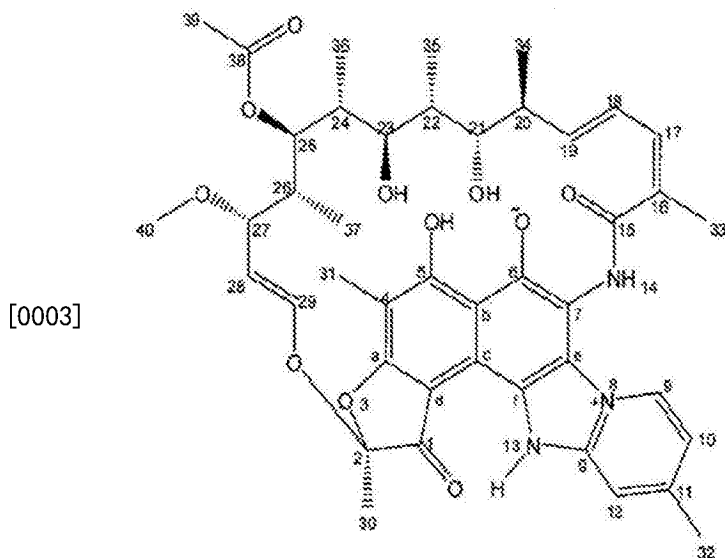
9. 权利要求8的方法, 其中将利福昔明和氨基酸混合, 然后加入赋形剂, 获得组合物, 为片剂、颗粒剂、软膏、霜剂、栓剂、溶液剂。

含有利福昔明和氨基酸的药用组合物、其制备方法和用途

背景技术

[0001] 利福昔明 (INN; 参见The Merck Index, 第XIII版, 8304) 是一种衍生自利福霉素的半合成的非氨基糖苷。更确切地说, 它是意大利专利IT 1154655中描述并要求保护的吡啶并-咪唑并-利福昔明, 而欧洲专利EP 0161534描述了以利福霉素O为原料的生产方法。

[0002] 从化学观点来看, 利福昔明为 (S-S, 16Z, 18E, 20S, 21S, 22R, 23R, 24R, 25S, 26S, 27S, 28E) -5, 6, 21, 23, 25-五羟基-27-甲氧基-2, 4, 11, 16, 20, 22, 24, 26-八甲基-2, 7-(环氧十五碳-[1, 11, 13] 三烯亚氨基)-苯并呋喃并 [4, 5-e] -吡啶并 [1, 2-(α)] -苯并咪唑-1, 15 (2H) 二酮, 25-乙酸酯, 其结构如式1所示。



式 1

[0004] 利福昔明目前也以商品名**Normix[®]**、**Rifacol[®]**和**Xifaxan[®]**销售。

[0005] 利福昔明是通常用于局部作用的抗生素, 其具有对抗革兰氏阳性细菌和革兰氏阴性细菌以及需氧和厌氧微生物的广谱作用。利福昔明具有极佳的安全性, 其特征在于非全身性吸收。

[0006] 利福昔明可以用于治疗非肠侵入性细菌导致的肠道感染、旅行者腹泻、肠炎、痢疾、肠炎例如克隆病 (CD)、溃疡性结肠炎、肠易激综合征 (IBS)、paucitis、小肠细菌过度生长 (SIBO)、憩室综合征 (diverticular syndromes); 直接或间接由肠道感染导致的病理学, 例如肝性脑病, 或者可以用于预防术前和术后的肠道感染。

[0007] US 4, 557, 866描述了合成吡啶并-咪唑并利福昔明的新方法, 该方法包括使利福霉素O与4-甲基-2-氨基吡啶的反应。

[0008] EP 1557421 B1、EP 1676847 B1、EP 1676848 B1和US 7, 045, 620 B2描述了利福昔明 (INN) 的多晶型, 称为利福昔明α、利福昔明β和一种不良晶型 (poorly crystalline form) 利福昔明γ。通过将粗品利福昔明热溶于乙醇, 然后于指定的温度通过加入水在一定时间内诱导产物结晶, 从而获得这些晶型。然后将结晶在受控条件下进行干燥步骤直到达到预定的含水量, X-射线衍射图谱与前述利福昔明晶型一致。

[0009] 这些专利也描述了自一种多晶型向另一种多晶型转化的方法,例如通过将多晶型 β 或多晶型 γ 脱水可以获得多晶型 α ;采用多晶型 α 可以获得多晶型 γ ;通过将多晶型 α 脱水可以制备多晶型 β 。

[0010] US 7,906,542 B2描述了含有利福昔明 α 、 β 和 γ 多晶型的药用组合物。

[0011] EP 1682556 A2描述了利福昔明 α 、 β 和 γ 多晶型,其特征在于它们的体内吸收和溶解模式具有很大的差异。

[0012] US 7,915,275 B2描述了含有福昔明 α 、 β 和 γ 多晶型的药用组合物在治疗肠道感染中的用途。

[0013] WO 2008/155728描述了获得无定形利福昔明的方法,其中所述方法如下进行:将粗品利福昔明热溶于乙醇,然后通过将无定形利福昔明冷却沉淀再收集。

[0014] 无定形利福昔明以及获得它们的方法描述于US 2009/312357和US 2009/0082558,特别是US 2009/0082558描述了通过向利福昔明的有机溶剂溶液中加入水沉淀后获得无定形利福昔明的方法。

[0015] WO 2009/108730描述了利福昔明多晶型(晶型 ζ 、晶型 $\gamma-1$ (ζ)、晶型 α -无水型、晶型 η 、晶型 ι 、晶型 $\beta-1$ 、晶型 $\beta-2$ 、晶型 ϵ -无水型)、盐、水合物和无定形利福昔明、其在制备药用组合物中的用途和与其用途有关的治疗方法。

[0016] WO 2011/153444描述了利福昔明多晶型 κ 和 θ ,WO 2011/156897描述了被称为APO-1和APO-2的利福昔明多晶型。

[0017] WO 2006/094662描述了利福昔明多晶型 δ 和 ϵ ,用于制备口服和局部使用的剂型。所述晶型可以通过如下方法获得:将粗品利福昔明热溶于乙醇,然后于指定的温度、在一定时间内加入水,最后真空干燥。

[0018] Viscomi等人在CrystEngComm,2008,10,1074-1081中描述了利福昔明多晶型的制备方法及其化学、物理和生物学性质。

[0019] Bacchi A.等人在New Journal of Chemistry(2008),32;10;1725-1735中描述了通过于室温下缓慢蒸发利福昔明的水/乙醇溶液获得利福昔明 β 四水合物结晶的方法,其含水量为8.4% (w/w)。

[0020] 利福昔明为基本上不溶于水的分子,必须加入有机溶剂以提高其在水溶液中的溶解度。有机溶剂在药用物质的制备中很难接受,在终产物中需要严格控制残留溶剂。

[0021] 通过选择适当的多晶型或无定形,可以在有限的浓度范围内改变利福昔明的水溶解度。例如,据WO 2005/044823声称,利福昔明多晶型 α 基本上是不溶的,而WO 2011/107970声称,通过喷雾干燥获得的无定形利福昔明在水溶液中30分钟后溶解度约为40 μ g/ml,但是该无定形不稳定,溶解度随时间降低,2小时后约为9 μ g/ml。

[0022] 根据Viscomi等人在CrystEngComm,2008,10,1074-1081中的描述,利福昔明在有固体利福昔明存在的悬浮液中的溶解度随时间改变,该时间取决于可能转化为更稳定晶型的过程。尤其是,也描述了在基本上无定形利福昔明多晶型情况下,溶解度随时间降低直到其符合更稳定晶型可能达到的值。

[0023] 利福昔明也是局部作用抗生素,药用组合物的在位生物利用度能够使得局部可获得的利福昔明浓度(例如在生理学体液中,例如胃肠液中)提高,所以可以用于治疗其中利福昔明的浓度提高可以提供较好疗效的所有病理学情况。

[0024] 本领域需要能够提高利福昔明在水溶液中溶解度从而可以获得高浓度的利福昔明的利福昔明制剂,其与现有技术所获得的那些制剂相比在一定时间内较高的浓度和稳定性。

[0025] 也需要还包含氨基酸的利福昔明药用组合物,用于治疗其中氨基酸治疗有效的所有疾病。也需要将利福昔明的抗生素作用与氨基酸的作用联合以治疗肝病和衰弱疾病。

[0026] 还需要获得在室温下能够提供高浓度利福昔明的组合物,可以直接用于药用制剂,例如片剂或澄清的溶液剂以代替患者难以接受的浑浊悬浮液中的颗粒,或用于阴道或直肠的组合物。优选获得的组合物中利福昔明的浓度于室温下高于 $3\mu\text{g}/\text{ml}$ 。

[0027] 还需要提供高浓度的利福昔明溶液,其需要在工业化制备中减少溶液的体积而不需要加入大体积的有机溶剂。

[0028] 特别的是,在某些肠道感染治疗中,需要有效的胃肠道组合物,其能够促进高浓度利福昔明在肠道内的释放。

[0029] 在现有技术中,利福昔明可以以粉末、粗品、多晶型或无定形式获得。

[0030] 关于现有技术中得到的利福昔明衍生物的结晶特性的资料信息可以通过X-射线粉末衍射技术的方法获得。得到的衍射图谱是形成粉末的多个微晶所贡献的结果;它们可以显示衍射信号,即使在分析相同样品时,其通常是被扩大的并且强度不恒定,因为它们可以被多个因素影响,例如结晶的大小和形态以及它们在样品容器中的分布。因此,通过X-射线粉末衍射方法确定水含量以及可能存在的溶剂化物和/或水合物的准确比例的稳定相的单一属性可能是相当困难的。

[0031] 通常,结晶的大小和形态对活性成分的粉末的某些性质有影响。例如,Kiang Y.H等人在Int.J.Pharm.368 (2009,76)描述了压缩性和流动性是与晶体形态相关的某些性质,这些性质对固体形式的成品组合物的制备具有影响。

[0032] Vippagunta S.R.等人在Adv.Drug.Del.Rev.48 (2001),3-26中说明了在其形成的各个阶段期间控制活性成分的晶型的相关性,因为多晶型的互变、溶剂化过程、水合物形成以及结晶度变化所导致的每个相变都可能改变药物的生物利用度。

[0033] 固体结构和药理学应用性质(例如生物利用度)之间的关联性现已得到确认。实际上,为了批准药物的上市,卫生机构需要适当的分析技术以鉴别活性成分的结晶结构,还需要成品的生产工艺以获得稳定一致量的特定多晶型。

[0034] 因此,具有高质量、纯度和适当大小的结晶的可用性对于下列方面是非常关键和有利的:使用它们作为分析标准,确定混合物中可能存在的单晶,确定结晶中与分子形态相关的性质以及确定在该结构中水或其它溶剂分子是否存在和存在的数量。

[0035] 具有能够使得X-射线衍射可以在单晶上进行的大小的结晶的可用性是非常有意义的;在复杂混合物中所述多晶型的存在以及一种多晶型中的准确水含量均可以通过该技术所提供的信息进行确定。

[0036] 通过了解的结晶结构的良好知识也可以修改生产工艺以便于获得具有可再生结晶度的化合物,从而保证在制备可再生药用组合物中与结晶度有关的性能的存在。

[0037] 众所周知的是,在特定结晶位置中水分子的存在与否对粉末衍射中峰位有影响,对于利福昔明而言,掌握此类位置能够更好地解释这些衍射图谱。

[0038] 例如,无定形化合物的定量表征很困难,因为它没有特定的信号,而是只能通过观

察衍射图谱基线的升高发觉。因此,当该无定形伴有已知的晶型时,具有确定的结晶参数的结晶的可用性使得混合物中无定形物能够得以测定。

发明内容

[0039] 本发明的一个目的是提供了源自利福昔明和氨基酸联合使用的组合物,其中氨基酸和利福昔明的摩尔比在1:1至10:1之间,所述组合物使得能够获得利福昔明晶体,适合用于制备药用组合物。

[0040] 本发明一个目的是当利福昔明和氨基酸的组合物溶于水溶液然后经过受控的干燥过程时可以获得利福昔明晶体。所述晶体可以用作分析标准。本发明的另一个目的是:与现有技术相比,通过采用氨基酸使得利福昔明的浓度增加。

[0041] 具体地讲,氨基酸的作用应当使得利福昔明在水中的浓度于室温下高于3 $\mu\text{g}/\text{ml}$,于37 $^{\circ}\text{C}$ 高于7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。

[0042] 本发明也表明,氨基酸与有机溶剂具有协同作用,能够使得利福昔明在含有低百分比有机溶剂的水溶液中溶解度增加。

[0043] 因此,本发明的目的是使用氨基酸制备含有利福昔明的组合物、获得利福昔明晶体、增加利福昔明在水溶液中的浓度以及制备药用组合物。

[0044] 发明概述

[0045] 本发明涉及药用组合物,该组合物含有利福昔明或其一种可药用的盐和一或多种氨基酸以及可药用的赋形剂,其中氨基酸和利福昔明的摩尔比在1:1至10:1之间,优选在1:1至5:1之间,该组合物能够增加利福昔明在水溶液中的溶解度。

[0046] 本发明还涉及所述药用组合物的制备方法,该方法包括下列步骤:

[0047] 一将利福昔明和氨基酸混合;

[0048] 一加入赋形剂,将最终的混合物在V形混合器中混合10—30分钟,并且

[0049] 一在滚筒制粒机(roller compactor)中制粒。

[0050] 本发明还涉及氨基酸在制备药用组合物中的用途,该组合物中利福昔明的浓度为4.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 至60 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。

[0051] 本发明还涉及利福昔明晶体,其特征在于它们通过下列方法获得:

[0052] a) 将利福昔明和氨基酸的组合物溶于乙醇/水形成的溶液中,其中氨基酸和利福昔明的摩尔比为权利要求1所要求的1:1至10:1之间,乙醇和水的体积比在1:1至1:10(v/v)之间;

[0053] b) 在1—10天的时间内,于室温至40 $^{\circ}\text{C}$ 蒸发步骤a)中获得的溶液;

[0054] 其中获得的晶体的单斜晶空间群为P2₁,晶胞参数范围:**a:13.7(1)–13.8(1) $\text{\AA}$; b:19.7(1)–19.9(1) $\text{\AA}$; c:16.4(6)–16.6(6) $\text{\AA}$; β :92.1(1)–91.9(1) deg。**

[0055] 本发明还涉及生产利福昔明晶体的方法,该方法特征在于包括:

[0056] a) 将利福昔明和氨基酸的组合物溶于乙醇/水形成的溶液中,其中氨基酸和利福昔明的摩尔比为权利要求1所要求的1:1至10:1之间,乙醇和水的体积比在1:1至1:10(v/v)之间;

[0057] b) 在1—10天的时间内,于室温至40 $^{\circ}\text{C}$ 蒸发步骤a)中获得的溶液;

[0058] 其中获得的晶体的单斜晶空间群为 $P2_1$, 晶胞参数范围: $a: 13.7(1) - 13.8(1) \text{ \AA}$; $b: 19.7(1) - 19.9(1) \text{ \AA}$; $c: 16.4(6) - 16.6(6) \text{ \AA}$; $\beta: 92.1(1) - 91.9(1) \text{ deg}$ 。

[0059] 本发明还涉及生产利福昔明晶体的方法, 该方法特征在于包括:

[0060] a) 将利福昔明和氨基酸的组合物溶于乙醇/水形成的溶液中, 其中氨基酸和利福昔明的摩尔比为权利要求1所要求的1:1至10:1之间, 乙醇和水的体积比在1:1至1:10 (v/v) 之间;

[0061] b) 在脱水剂存在下, 在1—10天的时间内, 于室温至40℃蒸发步骤a) 中获得的溶液;

[0062] 其中获得的晶体的单斜晶空间群为 $P2_1$, 晶胞参数范围: $a: 14.2(1) - 14.5(1) \text{ \AA}$; $b: 19.7(1) - 20.1(1) \text{ \AA}$; $c: 16.1(1) - 16.2(1) \text{ \AA}$; $\beta: 108.7(1) - 111.4(1) \text{ deg}$ 。

[0063] 本发明还涉及使用摩尔比1:1至10:1的氨基酸和利福昔明以便于获得利福昔明晶体, 其特征单斜晶空间群为 $P2_1$, 晶胞参数范围: $a: 13.7(1) - 13.8(1) \text{ \AA}$; $b: 19.7(1) - 19.9(1) \text{ \AA}$; $c: 16.4(6) - 16.6(6) \text{ \AA}$; $\beta: 92.1(1) - 91.9(1) \text{ deg}$ 。

[0064] 本发明还涉及使用摩尔比1:1至10:1的氨基酸和利福昔明以便于获得利福昔明晶体, 其特征单斜晶空间群为 $P2_1$, 晶胞参数范围: $a: 14.2(1) - 14.5(1) \text{ \AA}$; $b: 19.7(1) - 20.1(1) \text{ \AA}$; $c: 16.1(1) - 16.2(1) \text{ \AA}$; $\beta: 108.7(1) - 111.4(1) \text{ deg}$ 。

[0065] 本发明药用组合物中利福昔明的晶型可以选自:

[0066] i) 单斜晶空间群为 $P2_1$ 并且晶胞参数范围如下的晶体: $a: 13.7(1) - 13.8(1) \text{ \AA}$; $b: 19.7(1) - 19.9(1) \text{ \AA}$; $c: 16.4(6) - 16.6(6) \text{ \AA}$; $\beta: 92.1(1) - 91.9(1) \text{ deg}$;

[0067] ii) 具有i) 的特征并且每个利福昔明分子含有3或4.5个水分子的晶体;

[0068] iii) 单斜晶空间群为 $P2_1$ 并且晶胞参数范围如下的晶体: $a: 14.2(1) - 14.5(1) \text{ \AA}$; $b: 19.7(1) - 20.1(1) \text{ \AA}$; $c: 16.1(1) - 16.2(1) \text{ \AA}$; $\beta: 108.7(1) - 111.4(1) \text{ deg}$;

[0069] iv) 具有iii) 的特征并且每个利福昔明分子含有0.5或1.5个水分子的晶体; 或者

[0070] v) 利福昔明 α 、 β 、 γ 、 δ 。

[0071] 本发明组合物含有水合物、溶剂化物、多晶型、无定形或晶型形式的利福昔明或它们的混合物。

[0072] 这些组合物可以用于治疗和预防对利福昔明治疗敏感的炎性和感染性疾病。

[0073] 本发明组合物含有一或多种氨基酸, 其中所述氨基酸为脂肪族氨基酸、芳族氨基酸、碱性氨基酸、支链氨基酸、环氨基酸、酸性氨基酸或酰胺氨基酸或者它们的混合物。

[0074] 特别是, 本发明组合物含有一或多种芳族或杂环氨基酸。

[0075] 在一个特别的方面中, 组合物含有一或多种芳族或杂环氨基酸和支链氨基酸的混合物。

[0076] 本发明药用组合物含有剂量为20mg—1200mg的利福昔明以及与其摩尔比在1:1至10:1 (优选1:1至5:1) 之间的氨基酸, 它们可以以每天20—3000mg的剂量范围给药。

[0077] 本发明的药用组合物可以为颗粒剂、片剂、胶囊剂、霜剂、软膏、栓剂、悬浮液或溶液剂的形式。它们可以用于人类或动物。

[0078] 本发明的药用组合物可以含有均匀混合的粉末形式的氨基酸和利福昔明,或者为“团合物(conglomerate)”形式,其中所述团合物是指在利福昔明和氨基酸之间能够形成结合力更强的物质的利福昔明晶体和氨基酸。

[0079] 于室温至沸腾温度之间,当将摩尔比在1:1至10:1(优选1:1至5:1)之间的氨基酸和利福昔明溶于含有有机溶剂的水溶液中并蒸发溶剂后,可以获得团合物,所述有机溶剂优选醇,水与有机溶剂之间的体积比为5%—25%。

[0080] 本发明的另一方面为药用组合物,其含有利福昔明团合物和可接受的赋形剂,特征在于与现有技术相比提高了利福昔明的溶解度。

[0081] 本发明另一方面为利福昔明的团合物,其特征在于含有利福昔明晶体。

[0082] 通过团合物获得的利福昔明晶体为结晶形式,特别是单晶形式,特征在于所定义的结晶参数和水含量。

[0083] 本发明的另一方面为药用组合物的制备方法,所述组合物含有氨基酸和利福昔明,其中氨基酸摩尔比为1:1至10:1,用于制备固体剂型例如片剂、颗粒剂以及软膏、霜剂、栓剂、溶液剂。

[0084] 另一方面为氨基酸和利福昔明的药用组合物,用于治疗或预防对于其中利福昔明和氨基酸治疗或预防有效的感染性疾病。

[0085] 本发明的一个特别的方面为含有氨基酸和利福昔明的组合物,通过给予含有氨基酸和利福昔明的组合物用于治疗旅行者腹泻、肝性脑病(hepatic encephalopathy)、感染性腹泻、憩室综合征、结肠手术前后的抗菌预防、肠易激综合征、克隆病、与艰难梭菌相关的腹泻、小肠细菌过度生长、旅行者腹泻的预防、痢疾、pauchitis、消化性溃疡疾病、手术预防和消化不良。

[0086] 另一方面是氨基酸-利福昔明的药用组合物,其含有至少一种用于肝病治疗的支链氨基酸,如肝性脑病和肝硬化并发症。

[0087] 本发明的药用组合物目的在于提高了利福昔明的局部浓度,将利福昔明的抗菌作用与氨基酸的营养作用协同结合,对患者产生了有益的作用。

[0088] 另一方面在于使用氨基酸提高了在小体积有机溶剂存在下利福昔明的溶解度。

[0089] 发明详述

[0090] 本发明目的在于利福昔明组合物,其含有氨基酸和利福昔明,其中氨基酸和利福昔明的摩尔比在1:1至10:1之间,优选分别在1:1和5:1之间。

[0091] 所述组合物可以是固体形式或者水溶液形式。

[0092] 含有利福昔明和氨基酸的药用组合物,其中所述氨基酸与利福昔明的摩尔比在1:1至10:1之间,优选在1:1和5:1之间,与没有任何氨基酸的溶液相比,根据选择的氨基酸不同,该组合物使得利福昔明于室温下在水溶液中的溶解度提高了1.5—20倍,于37℃提高了1.1—10倍。

[0093] 当组合物含有的利福昔明为粗品利福昔明、无定形利福昔明、利福昔明多晶型物或它们的混合物形式时,均观察到氨基酸的存在能够提高利福昔明的溶解度。

[0094] 当氨基酸在含有低体积百分比的有机溶剂的溶液中时,特别是体积百分比为1%—25%(v/v)时,观察到氨基酸和有机溶剂对提高利福昔明溶解度的协同作用,与没有氨基酸的有机溶剂相比,溶解度提高了上千倍,在溶液中的浓度达到30mg/ml以上。

[0095] 氨基酸和有机溶剂对于提高利福昔明水中溶解度的协同作用的特性对于药用组合物的生产过程也是有益的,因为可以避免或者减少有机溶剂的使用。与各个不同溶液相比,小体积有机溶剂存在下氨基酸的协同作用能够获得高浓度利福昔明的溶液,高浓度利福昔明溶液能够获得团合物。

[0096] 本发明的利福昔明组合中含有的氨基酸可以是脂肪族氨基酸,如甘氨酸、丙氨酸;支链氨基酸,如缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸;羟基或含硫氨基酸,如半胱氨酸、苏氨酸、蛋氨酸;环氨基酸,如脯氨酸;芳族氨基酸,如苯基丙氨酸、酪氨酸和色氨酸;碱性氨基酸,如组氨酸、赖氨酸、精氨酸;酸性氨基酸,如天冬氨酸;和谷氨酸和酰胺氨基酸,如天冬酰胺和谷氨酰胺。

[0097] 不同氨基酸的使用导致获得的利福昔明的浓度不同,有可能通过调节利福昔明的溶解度以治疗不同类型的疾病。

[0098] 已经发现,芳族氨基酸或含有杂环的氨基酸能够提供更高溶解度的利福昔明。

[0099] 具体地讲,已经发现,色氨酸和组氨酸能够更好地增溶利福昔明。

[0100] 本发明组合物含有水合物、溶剂化物、多晶型物、无定形物形式的利福昔明或它们的混合物以及氨基酸,其中氨基酸和利福昔明的摩尔比优选在1:1至10:1之间,更优选在1:1至5:1之间,可以与可药用的赋形剂一起用于制备固体或液体形式的药用组合物。

[0101] 在人类和动物中,氨基酸作为新陈代谢的中间体具有重要的作用,当其自饮食中被摄入人体时,氨基酸可以用于合成蛋白质或其它生物分子,也可以作为能源被氧化为尿和二氧化碳。

[0102] 氨基酸也具有活力作用和营养作用,因此用于治疗与使人虚弱的疾病有关的所有病理的含有利福昔明的药用组合物中氨基酸的使用对患者起到有益的作用。

[0103] 本发明中描述了含有氨基酸混合物的组合物,特别是含有芳族氨基酸和支链氨基酸(例如亮氨酸、异亮氨酸和缬氨酸)的组合物可以用于增加利福昔明的溶解度,适合于治疗肝性脑病。与现有技术相比,这些组合物具有能够获得高浓度利福昔明的优点,特别有益于治疗肝性脑病。

[0104] 作为本发明的目的,利福昔明和氨基酸的组合物也具有能够提供较大量可溶性利福昔明的优点,因此在作用部位能够获得高浓度的利福昔明,从而达到更好的疗效和/或更好地给予药物的总量。具体地讲,在抗胃酸和/或控释组合物中向利福昔明中加入氨基酸可以使得利福昔明以较高的浓度释放到感染局部发生的肠道中。

[0105] 本发明组合物也可以含有利福昔明和氨基酸的团合物形式的利福昔明和氨基酸,其中术语“团合物”是指通过将利福昔明和氨基酸的水溶液干燥而获得的固体物质。

[0106] 所述药用组合物中含有的氨基酸和利福昔明团合物可以蒸发干燥水溶液获得,相对于利福昔明的比例为1:1至10:1。这些团合物可以加至药用赋形剂中制备需要的剂型,它们也可以提供单一的利福昔明晶体,特征在于为纯结晶形式。

[0107] 如此获得的利福昔明晶体可以用作分析用标准。

[0108] 氨基酸-利福昔明组合物也可以含有利福昔明团合物以及可药用的赋形剂,其制备包括获得团合物的步骤和制备含有团合物和可药用赋形剂的药用组合物的步骤。

[0109] 利福昔明和氨基酸或者利福昔明和氨基酸的团合物可以包含在颗粒中,颗粒任选采用控释材料包衣,将颗粒与颗粒外赋形剂一起用于制备药用制剂。术语“可接受的成分”

包括可药用的材料、组合物或载体,例如可用于人或动物的液体或固体填充剂、赋形剂、溶剂或包囊材料。

[0110] 稀释剂、崩解剂、润滑剂、提供肠溶或控释性能的聚合物均包含在赋形剂中,用于制备药用组合物。

[0111] 用于制备药用组合物的稀释剂选自:纤维素、微晶纤维素、磷酸钙、淀粉、白陶土、脱水硫酸钙、碳酸钙、乳糖、蔗糖、葡萄糖、山梨醇、甘露醇。

[0112] 用于制备药用组合物的粘合剂选自:纤维素、纤维素衍生物、羧甲基纤维素、微晶纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、淀粉、马铃薯淀粉、玉米淀粉、部分凝胶化淀粉、胶类、合成胶、天然胶、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、明胶、多元醇、丙二醇、海藻酸盐、糖或它们的混合物。

[0113] 用于制备药用组合物的崩解剂选自:羧甲基纤维素钠(也称为carmellose sodium)、交联羧甲基纤维素钠(也称为croscarmellose sodium)、聚乙烯吡咯烷酮(也称为聚维酮)、交联聚乙烯吡咯烷酮(也称为交聚维酮)、淀粉、预胶化淀粉、二氧化硅;润滑剂选自:硬脂酸镁或钙、硬脂酰富马酸钠、氢化植物油、矿物油、聚乙二醇、十二烷基硫酸钠、甘油酯类、苯甲酸钠。

[0114] 用于制备药用组合物的润滑剂选自:二氧化硅、硬脂酸镁或钙、硬脂酰富马酸钠、氢化植物油、矿物油、聚乙二醇、十二烷基硫酸钠、甘油酯类、甘油二山萘酸酯、硬脂酸甘油酯。

[0115] 适用于获得控释的聚合物可以是合成或天然来源的。适用于制备药用组合物的聚合物选自:丙烯酸的共聚物,例如甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯1:1共聚物,甲基丙烯酸与丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯的共聚物,例如甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯1:1共聚物和甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯1:2共聚物,聚乙烯基乙酸邻苯二甲酸酯,羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯和纤维素乙酸邻苯二甲酸酯,获自商业的产品,例如商标为**Kollicoat[®]**、**Eudragit[®]**、**Aquateric[®]**、**Aqoat[®]**;天然聚合物,如虫漆,获自商业途径,商标为**Aquagold[®]**(虫漆25%)和乙基纤维素。

[0116] 药用组合物也可以具有生物粘附或粘膜粘附特性以便于粘附在肠粘膜上。

[0117] 具有生物粘附特性的聚合物、低聚物或其混合物的示例选自:果胶、玉米胶蛋白、酪蛋白、明胶、白蛋白、胶原蛋白、壳聚糖(kitosan)、寡糖和多糖,如纤维素、葡聚糖、来自罗望子种子的多糖、黄原胶、阿拉伯胶、透明质酸、藻酸、藻酸钠。

[0118] 当生物粘附剂为合成聚合物时,该聚合物选自聚酰胺、聚碳酸酯、聚烯烃(polyalkylenes)、聚亚烷基二醇、聚氧化烯、聚对苯二甲酸亚烷基酯、聚乙烯醇、聚乙烯醚、聚乙烯酯、聚乙烯吡咯烷酮、聚硅氧烷、聚氨酯、聚苯乙烯、丙烯酸和甲基丙烯酸酯的聚合物、甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯的共聚物、聚乳酸(polyactides)、聚巴比妥酸、聚酞、聚原酸酯及其混合物。

[0119] 其它有用的聚合物是甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丁基甲基纤维素、醋酸纤维素、丙酸纤维素、丁酸醋酸纤维素、邻苯二甲酸醋酸纤维素、羧甲基纤维素、三乙酸纤维素、硫酸纤维素钠盐、聚甲基丙烯酸甲酯、聚丙烯酸异丁基酯、聚(丙烯酸十八烷基酯)、聚丙烯、聚乙二醇、聚氧乙烯、聚对苯二甲酸乙烯酯、聚醋酸乙烯酯、聚氯乙烯、聚苯乙

烯、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯苯酚及其混合物。

[0120] 可用于获得生物粘附性的另一组聚合物是具有包含至少一个键合的疏水基团的支链的聚合物,其中疏水基团通常是非极性基团。所述疏水基团的示例包括烷基、链烯基和炔基。优选对疏水基团进行选择以增加聚合物的生物粘附性。其它聚合物的特征是携有至少一个亲水基团的疏水支链,所述基团例如羧酸、磺酸和膦酸、天然并带正电荷的胺、酰胺和亚胺,其中亲水基团增加了聚合物的生物粘附性。

[0121] 含有利福昔明和氨基酸的药用组合物也可以任选含有甜味剂、着色剂、抗氧化剂、缓冲剂和矫味剂。

[0122] 可用于制备药用组合物的甜味剂选自:乙酰磺胺酸钾、山梨醇、甘露醇、异麦芽酮糖醇、麦芽糖醇、乳糖醇、木糖醇、阿斯巴甜、环拉酸、环拉酸钠、乳糖、三氯蔗糖、糖精和糖精盐。

[0123] 当氨基酸-利福昔明组合物作为药物给予人类和动物时,它们可以自身单独给药,或者作为含有它们的组合物给药,例如其可以含有0.1—90%的活性成分以及与之组合的可药用载体。

[0124] 含有利福昔明和氨基酸以及可药用赋形剂的药用组合物可以是用于人类和动物给药的利福昔明的颗粒剂、片剂、胶囊剂、霜剂、软膏、栓剂、悬浮液或溶液剂的形式。

[0125] 含有利福昔明和氨基酸的药用组合物的量为20至1200mg,优选为100—600mg,用于预防和治疗旅行者腹泻、肝功能不全、肝性脑病、感染性腹泻、憩室综合征、结肠手术前后的抗菌预防、肠易激综合征、克隆病、与艰难梭菌相关的腹泻、小肠细菌过度生长、旅行者腹泻的预防、痢疾、pauchitis、消化性溃疡疾病、手术预防、胃消化不良肠炎、纤维肌痛和阴道感染。

[0126] 对于特定个体、组合物和给药模式而言,药用组合物中活性成分的实际剂量水平和给药周期可以进行改变以获得能够有效地达到所需要的治疗响应并且对个体没有毒性的活性成分的量。典型的剂量范围为每天20—3000mg。其它剂量包括例如600mg/天、1100mg/天和1650mg/天。其它典型的剂量包括例如1000mg/天、1500mg/天、500mg至约1800mg/天或者在此范围内的任何值。

[0127] 氨基酸的剂量是与利福昔明的摩尔比在1—10之间,优选在1—5之间,当组合物中的氨基酸为支链氨基酸时,其与利福昔明的摩尔比在1—10之间。

[0128] 本发明的药用组合物可以通过本领域中的各种方法制备,例如制粒、直接压片、双重压片。在一个优选的实施方案中,其中氨基酸与利福昔明的摩尔比在10:1至5:1之间的本发明的药用组合物的制备方法包括下列步骤:将利福昔明和氨基酸混合获得均匀的混合物,加入赋形剂以制备:口服给药的固体或液体剂型,例如片剂、散剂、颗粒剂、糊剂、胶囊剂;肠胃外给药的剂型,例如皮下给药剂型,肌肉或静脉内注射剂,例如无菌溶液或混悬液;局部施用剂型,例如用于皮肤的霜剂、软膏或喷雾剂;阴道内或直肠内给药的剂型,例如阴道栓、霜剂或泡沫剂;或者气雾剂。

[0129] 利福昔明和氨基酸的团合物能够使得利福昔明储存不会产生任何利福昔明的转化,它们也可以用于获得单晶。

[0130] 团合物中利福昔明晶体的制备包括:第一步,将利福昔明和氨基酸在水溶液中混合;第二步,于室温下或者于室温至100℃的温度下将溶剂完全蒸发;最后一步,在有或无脱

水剂存在下,在环境压力下或真空下干燥。分析的晶体的特征在于其具有高纯度,其大小适合于通过单晶X-射线衍射进行结构鉴定。该晶体为平行六面体或立方体,其大小为0.1—0.3mm×0.1至0.3mm×0.1—0.3mm。

[0131] 利福昔明和氨基酸的组合物使得能够获得利福昔明晶体。当将其中氨基酸与利福昔明的摩尔比在1:1至10:1之间(优选在1:1至5:1之间)的利福昔明和氨基酸的组合物溶于含有醇的水溶液中时,可以获得上述晶体,上述水/醇的体积比为1:1至10:1(v/v),优选5:1(v/v),其中利福昔明在溶液中的浓度高于15mg/ml。

[0132] 利福昔明晶体可以通过下列方法获得:于室温下或者于室温至100℃的温度下将前述利福昔明和氨基酸的溶液低温蒸发(low evaporation),然后任选在脱水剂存在下将其干燥。分析的晶体的特征在于其具有高纯度,其大小足够用于通过单晶X-射线衍射方法进行分析。

[0133] 当组合物含有的利福昔明在单一氨基酸或其混合物存在下为粗品利福昔明、无定形利福昔明、纯利福昔明多晶型物或其混合物时,可以获得上述晶体。

[0134] 利福昔明晶体可以通过X-射线衍射技术表征,通过该技术可以获得晶胞参数和结构细节(原子坐标、连通性、距离和键角)。

[0135] 如此获得的利福昔明晶体通过X-射线衍射分析进行表征,其晶胞参数a、b、c和 α 、 β 和 γ 的范围如表1所示。

[0136] 表1

[0137]	晶胞参数的值	
	a/Å	13.7(1) – 13.8(1)
	b/Å	19.7(1) – 19.9(1)
	c/Å	16.4(6) – 16.6(6)
	α /deg	90
	β /deg	92.1(1) – 91.9(1)
	γ /deg	90

[0138] 具体地讲,已经发现利福昔明晶体的特征在于下列晶胞参数:

[0139] 一晶体1:a:13.7960(8)Å;b:19.944 (4)Å;c:16.607(6)Å; β :92.180 (1) deg;
 α 和 γ :90deg;

[0140] 一晶体2:a:13.753(8)Å;b:19.749 (4)Å ;c:16.378(6)Å; β :91.972 (1) deg;
 α 和 γ :90deg。

[0141] 已知晶胞参数和结构细节,有可能计算理论衍射图谱,然后将其与通过粉末获得的实验图谱对比。该对比显示,表1中所示晶体与晶体1和2均为利福昔明 β 结晶。晶体1中每个利福昔明分子仅含有化学计量的(stoichiometrically) 3个水分子,称为利福昔明 $\beta_{3.0}$ (其中下标表明每个利福昔明分子的水分子数目);晶体2中每个利福昔明分子仅含有化学计量的4.5个水分子,称为利福昔明 $\beta_{4.5}$ 。

[0142] 通过含有利福昔明和氨基酸溶液的控制干燥,或者通过利福昔明 β 晶体的直接干

燥 (P_2O_5) ,可以获得其它利福昔明晶体,其中这些晶体的大小足以通过单晶X-射线衍射进行分析。

[0143] 如此获得的利福昔明晶体通过X-射线衍射分析进行表征,其晶胞参数 a 、 b 、 c 和 α 、 β 和 γ 的范围如表2所示。

[0144] 表2

[0145]	晶胞参数的值	
	$a/\text{\AA}$	14.2(1) – 14.5(1)
	$b/\text{\AA}$	19.7(1) – 20.1(1)
	$c/\text{\AA}$	16.1(1) – 16.2(1)
	α/deg	90
	β/deg	108.7(1) – 111.4(1)
	γ/deg	90

[0146] 具体地讲,已经发现利福昔明晶体的特征在于下列晶胞参数:

[0147] 一晶体3: a :**14.232(4) $\text{\AA}$** ; b :**19.822 (4) $\text{\AA}$** ; c :**16.164(4) $\text{\AA}$** ; β :108.74 (3) deg; α 和 γ :90deg;

[0148] 一晶体4: a :**14.579(4) $\text{\AA}$** ; b :**20.232 (4) $\text{\AA}$** ; c :**16.329(4) $\text{\AA}$** ; β :111.21 (3) deg; α 和 γ :90deg;

[0149] 一晶体5: a :**14.492(4) $\text{\AA}$** ; b :**20.098 (4) $\text{\AA}$** ; c :**16.215(4) $\text{\AA}$** ; β :111.21 (3) ; α 和 γ :90deg。

[0150] 已知晶胞参数和结构细节,有可能计算理论衍射图谱,然后将其与通过粉末获得的实验图谱对比。该对比显示,表2中所述晶体与晶体3、晶体4和5均为利福昔明 α 晶体。

[0151] 具体地讲,晶体3不含任何水分子,称为 α_0 ;晶体4中每个利福昔明分子仅含有化学计量的0.5个水分子,称为利福昔明 $\alpha_{0.5}$;晶体5中每个利福昔明分子仅含有化学计量的1.5个水分子,称为利福昔明 $\alpha_{1.5}$ 。

[0152] 当利福昔明和氨基酸在水溶液中混合时,可以获得利福昔明单晶;利福昔明可以是粗品利福昔明、无定形利福昔明、利福昔明多晶形物或其混合物。

[0153] 利福昔明晶体可以通过X-射线衍射技术表征,通过该技术可以获得晶胞参数和结构细节(原子坐标、连通性、键距和键角)。

[0154] 根据晶胞参数和结构细节,可以计算理论衍射图谱,然后可以将其与自粉末获得的实验图谱对比。

[0155] 通过利福昔明和氨基酸团合物获得的利福昔明晶体为利福昔明 β 晶体,特别是其获得的 β 型晶体中每个利福昔明分子含有3个水分子,称为利福昔明 $\beta_{3.0}$; β 型晶体中每个利福昔明分子含有4.5个水分子,称为利福昔明 $\beta_{4.5}$ 。

[0156] 通过含有利福昔明和氨基酸的溶液的控制干燥,或者通过利福昔明 β 晶体的直接干燥 (P_2O_5) ,可以获得其它利福昔明晶体,其中这些晶体的大小足以通过单晶X-射线衍射进行分析。

[0157] 根据晶胞参数和结构细节,可以计算理论衍射图谱,然后可以将其与自粉末获得的实验图谱对比。

[0158] 获得的晶体为利福昔明 α ,具体地讲,已经获得:不含任何水分子的晶体,称为 α_0 ;晶体中每个利福昔明分子含有0.5个水分子,称为利福昔明 $\alpha_{0.5}$;晶体中每个利福昔明分子含有1.5个水分子,称为利福昔明 $\alpha_{1.5}$ 。

[0159] 利福昔明 $\beta_{4.5}$ 、 β_3 、 $\alpha_{1.5}$ 和 $\alpha_{0.5}$ 的晶体结构的特征在于每个二聚单元含有至少一个水分子,其特征在于其通过氢键与14位的酰胺氮相互作用;该水分子能够进入利福昔明结构链(ansa chain)。

[0160] 在文献中描述的微晶粉末中,通过构成粉末的单晶的衍射图谱的叠加可以获得衍射图谱,其每一个的特征在于结晶水的含量可能不同。因此,已经获得的具有可以通过单晶X-射线衍射进行结构分析的适当大小的利福昔明晶体的相关性可以通过下列事实获得:已知结构参数,有可能计算对应于不同结晶水含量的利福昔明的衍射图谱。

[0161] 因此,单一利福昔明晶体可以在晶体学分析中用作分析用标准,用于定量测定和定性测定利福昔明混合物,甚至是以可变比例存在的复杂的混合物,其中晶体的特征在于水含量不同并且晶胞参数的范围如表1和2中所示。

[0162] 利福昔明晶体中水分子的数目和位置对于单位晶格和X-射线衍射图谱中的峰位置有影响。通过所获得的晶体能够确定多晶型物的存在,即使在复杂的混合物中。

[0163] 实施例2、4、6和8中所述的表征利福昔明晶体的参数在实验室中通过Oxford Diffraction X'calibur衍射仪采用MoK α 放射($\lambda=0.71073$ Å)获得,或者在Trieste通过XRD1线以Elettra Synchrotron加速器获得。

[0164] 利福昔明单晶可以用于在复杂的利福昔明混合物中、生产批次中和含有利福昔明的成品药用组合物中定量和定性测定此类多晶型物的存在,也可以用于测定粉末混合物中无定形物的含量。

[0165] 氨基酸的使用在利福昔明药用组合物的工业化生产方法中也是有益的,水溶液中溶解度的增加能够避免或减少使用的有机溶剂的量。避免或减少有机溶剂是非常重要的,因为当产品给予人类或动物时,卫生管理机构要求对残留有机溶剂严格控制。

[0166] 另外,有机溶剂的减少使得工业化生产更为安全,因为有机溶剂量的减少能够降低溶液的闪点。

[0167] 本发明另一个相关方面在于使用氨基酸获得组合物,该组合物能够获得利福昔明晶体并且能够增加利福昔明在含水溶剂的溶液中的溶解度。氨基酸存在下的利福昔明组合物能够将利福昔明在水溶液中的室温下的溶解度提高1.5—20倍,于37℃的溶解度提高1.1—10倍,提高的倍数取决于选择的氨基酸,其中所述氨基酸为纯的或者为混合物形式,其与利福昔明的摩尔比为1:1至10:1,优选为1:1至5:1。

[0168] 在单一氨基酸或其混合物存在下,采用粗品利福昔明、无定形利福昔明、利福昔明纯多晶型物或其混合物均可以观察到氨基酸存在下利福昔明溶解度的增加。

[0169] 还观察到,在低百分比的有机溶剂存在下,特别是当有机溶剂的百分比低于或等于20% (v/v)时,氨基酸对利福昔明在水溶液中的溶解度具有协同作用。

[0170] 如实施例11所示,在乙醇/水溶液1:4 (v/v)中的利福昔明溶解度为48 μ g/ml,如实施例2、4、6、8和10所示,当将与利福昔明摩尔比为1:3至1:5的氨基酸加至该溶液中时,利福

昔明被增溶的浓度达到近千倍,在溶液中的浓度高于30mg/ml。

[0171] 从生产安全的角度来看,在利福昔明结晶生产过程中尽可能使用低乙醇含量的水/乙醇溶液是有益的。实际上,所述溶液具有较高的燃点,也称为“闪点”,定义为在环境压力下一种液体蒸汽以一定的量与空气形成能够突然燃烧或爆炸的混合物的最低温度。因此,闪点越高,生产工艺越安全。

[0172] 在20%的乙醇水溶液(v/v)的情况下,如实施例2所示,闪点为36℃,而对于70%的乙醇溶液而言,如利福昔明结晶的现有技术中所述,闪点降低至21℃。

[0173] 另外,另一个优点在于下面的事实:在这些低乙醇含量的溶液中,利福昔明结晶可以与氨基酸结晶结合,从而在一个单一步骤中就可以获得固体的两种结晶及其混合物。

[0174] 不同的氨基酸可以得到不同的利福昔明浓度,从而可以调节利福昔明的溶解度。

[0175] 本发明的实施例描述了含有与利福昔明不同摩尔比的不同氨基酸的固体组合物的制备方法,该组合物为易于制成混悬液和/或片剂的颗粒剂形式。特别描述了含有利福昔明和色氨酸、丝氨酸和组氨酸的固体组合物,其中所述氨基酸与利福昔明的摩尔比为10至1。

[0176] 描述了易于制成混悬液和/或片剂的颗粒剂形式的组合物,所述颗粒剂含有控释成分或者采用控释成分包衣。

[0177] 组合物也可以为通过将各成分混合制备的片剂形式,其可以采用包衣膜或控释膜包衣。

[0178] 本发明的实施例还证明:当组合物中含有氨基酸时利福昔明的溶解度增加,并且在低体积的有机溶剂存在下氨基酸对利福昔明的溶解具有协同作用。

[0179] 实施例还证明:氨基酸对利福昔明溶解度增加的作用高于禁食和进食情况下个体中利福昔明组合物的溶解度。

[0180] 实施例1描述了利福昔明和氨基酸的固体组合物的制备,其中将不同的氨基酸(例如色氨酸、丝氨酸和组氨酸)与无定形或多晶型物 α 利福昔明以1—5的摩尔比混合。

[0181] 实施例2描述了利福昔明晶体的制备,方法如下:将实施例1的组合物A溶于乙醇/水1:4(v/v)的溶液中,其中利福昔明在溶液中的浓度达到40mg/ml。通过将溶液缓慢蒸发获得固体,其可以被定义为团合物,为利福昔明和氨基酸的可分辨的和可分离的晶体的集合。

[0182] 实施例3描述了获自实施例2的利福昔明晶体的结构表征,通过X-射线衍射,采用常规源或同步加速器。结构解析能够确认该分析的晶体为利福昔明 β 晶体,特征在于其具有3和4.5个水分子。

[0183] 实施例4和5描述了利福昔明晶体的制备和表征,该晶体通过将实施例1的组合物B溶于乙醇/水1:4(v/v)的溶液中获得,其中利福昔明的浓度达到40mg/ml。

[0184] 实施例6和7描述了获自实施例1组合物C的利福昔明晶体的制备和表征。

[0185] 实施例8和9描述了获自实施例1组合物D的利福昔明晶体的制备和表征。

[0186] 实施例10描述了在脱水剂存在下通过将实施例2中获得的利福昔明晶体转化而获得的利福昔明 α 晶体的制备。于室温至40℃,在脱水剂存在下或者在真空中,通过将含有根据实施例2、4、6、7和8获得的利福昔明和氨基酸晶体的固体干燥,获得相同的结果。

[0187] 比较实施例11证明,在没有氨基酸存在下,利福昔明在乙醇/水1:4溶液中的最高浓度为48 μ g/ml。

[0188] 实施例12显示了在各种温度下有或无氨基酸存在下利福昔明在水溶液中溶解度的对比。利福昔明在水溶液中的溶解度于室温下为约3 μ g/ml,于37 $^{\circ}$ C为约7 μ g/ml,而在氨基酸存在下,两种情况下其溶解度均高于30 μ g/ml。该结果使得含有利福昔明的药用组合物的制备更为容易。

[0189] 实施例13描述了根据实施例2制备的定义为氨基酸和利福昔明晶体的团合物的固体的溶解度,其在pH 6.8的缓冲溶液中使得利福昔明的浓度达到约30 μ g/ml。

[0190] 这些实施例证明,本发明的组合物的目标在于:与其中不含氨基酸的实施例相比,其使得利福昔明在水中达到适当的浓度。

[0191] 实施例14和15作为比较实施例。这些实施例确定了在没有有机溶剂和氨基酸存在下利福昔明于室温和于37 $^{\circ}$ C在水和缓冲液中的溶解度。

[0192] 实施例14描述了利福昔明在水和在pH 4、pH 7和pH 10的缓冲液中的溶解度,从而证明了利福昔明在水中基本不溶,特别是在这些与生理条件相似的pH值的情况下。

[0193] 实施例15描述了在模拟餐前肠液的溶液中、FaSSIF溶液中和餐后、FeSSIF溶液中通过含有利福昔明肠溶颗粒的包衣片和片剂的溶出实验而获得的利福昔明溶解度。

[0194] 利福昔明包衣片(**Normix[®]**)显示了利福昔明在FaSSIF溶液中360分钟后的溶解度约为8 μ g/ml,而在FeSSIF溶液中360分钟后的利福昔明浓度为约11 μ g/ml。

[0195] 含有肠溶颗粒的利福昔明片剂显示利福昔明在FaSSIF溶液中360分钟后溶解度约13 μ g/ml,而在FeSSIF溶液中360分钟后的利福昔明浓度为约20 μ g/ml。

[0196] 本发明的实施例显示,氨基酸对于增加利福昔明溶解度所发挥的作用超过了肠液所具有的作用,因此,向肠溶和非肠溶组合中加入氨基酸能够获得较高的利福昔明浓度,特别是在餐后。

[0197] 实施例1

[0198] 含有利福昔明和氨基酸的固体组合物的制备

[0199] 将相当于200mg量的利福昔明与表3中所示的量的各个氨基酸(AA)一起在V-混合器中混合。

[0200] 表3

[0201]

组合物	氨基酸 (AA)	利福昔明形态	摩尔比 AA:利福昔明
A	色氨酸	利福昔明 α	4:1
B	丝氨酸	利福昔明 α	3:1
C	组氨酸	利福昔明 α	4:1
D	组氨酸	无定形利福昔明	4:1

[0202] 将获得的混合物于室温下保存,与那些利福昔明或氨基酸单独保存的情况相比,不需要增加任何特定的其它预防措施。

[0203] 实施例2

[0204] 由实施例1组合物A制备利福昔明 β 晶体

[0205] 将5ml由体积比1:4 (v/v)的乙醇/水形成的溶液加至实施例1的组合物A中;然后将

溶液于100℃加热直到完全溶解,将其于室温下放置4天使得溶剂完全蒸发。观察到利福昔明团合物的形成,特征在于利福昔明晶体和色氨酸晶体同时存在。

[0206] 实施例3

[0207] 实施例2中获得的利福昔明 $\beta_{3.0}$ 和 $\beta_{4.5}$ 晶体的分析

[0208] 将实施例2中获得的利福昔明晶体与氨基酸分离,通过X-射线衍射测定,采用:

[0209] a) Oxford Diffraction的X'calibur衍射仪,配备CCD面积检测器,采用MoK α 照射($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$)和石墨单色器;于室温下采集数据。采用WinGX软件包(Farrugia,1999)中应用的SHELX97程序(Sheldrick,2008),通过直接方法进行结构解析。

[0210] b) 同步加速器ELETTRA(Trieste),以XRD1光束线(beam line)于室温和295K检测,采用冷却系统MARSCH 300。

[0211] 采用WinGX软件包(Farrugia,1999)中应用的SHELX97程序(Sheldrick,2008)进行结构解析。表4报告了与分析的利福昔明晶体相关的晶体参数。

[0212] 表4

[0213]

	晶体参数	晶体参数
化学式	$C_{43}H_{57}N_3O_{14}$	$C_{43}H_{60}N_3O_{15.5}$
每个利福昔明分子中的H ₂ O分子	3.0	4.5
MW	839.93	866.95
温度/K	295	295
$\lambda(\text{\AA})$	0.71073	1
晶系	单晶	单晶
空间群	$P2_1$	$P2_1$
a/ $\text{\AA}$	13.7960(8)	13.753(8)
b/ $\text{\AA}$	19.944(4)	19.749(4)
c/ $\text{\AA}$	16.607(6)	16.378(6)
β/deg	92.180(1)	91.972(1)
V/ $\text{\AA}^3$	4566.1	4445.8(6)
Z	4	4
D _c /Mg m ⁻³	1.222	1.295

[0214] 已知晶胞参数和结构细节,可以确定该晶体为利福昔明 β 晶体,称为利福昔明 $\beta_{3.0}$ 和利福昔明 $\beta_{4.5}$ 。

[0215] 实施例4

[0216] 由实施例1组合物B制备利福昔明晶体

[0217] 将5ml由体积比1:4(v/v)的乙醇/水形成的溶液加至实施例1的组合物B中;然后将溶液于100℃加热直到完全溶解,将其于室温下放置4天使得溶剂完全蒸发。观察到利福昔明晶体和丝氨酸晶体的形成。

[0218] 实施例5

[0219] 实施例4中获得的利福昔明晶体的分析

[0220] 将实施例4中获得的利福昔明晶体与氨基酸晶体分离,然后采用MoK α 照射($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$),通过Oxford Diffraction的X'calibur衍射仪于室温下测定它们中一个的晶胞参数。表5报告了与分析的利福昔明晶体相关的晶体参数。

[0221] 表5

	晶体参数
温度/K	295
形态	橙色棱柱形
晶系	单斜晶
空间群	P2 ₁
a/ $\text{\AA}$	13.86 (1)
b/ $\text{\AA}$	19.90 (1)
c/ $\text{\AA}$	16.69 (1)
β/deg	91.85 (1)

[0222] 已知晶胞参数,可以确定该晶体为利福昔明 β 晶体。

[0224] 实施例6

[0225] 由实施例1组合物C制备利福昔明晶体

[0226] 将5ml由体积比1:4(v/v)的乙醇/水形成的溶液加至实施例1的组合物C中;然后将溶液于100℃加热直到完全溶解,将其于室温下放置4天使得溶剂完全蒸发。观察到利福昔明晶体和组氨酸晶体的形成。

[0227] 实施例7

[0228] 实施例6中获得的利福昔明晶体的分析

[0229] 将实施例6中获得的利福昔明晶体与氨基酸晶体分离,然后采用MoK α 照射($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$),通过Oxford Diffraction的X'calibur衍射仪于室温下测定其中之一的晶胞参数。表6报告了与分析的利福昔明晶体相关的晶体参数。

[0230] 表6

	晶体参数
温度/K	295
形态	橙色棱柱形
晶系	单斜晶
空间群	P2 ₁
a/ $\text{\AA}$	13.75 (1)
b/ $\text{\AA}$	19.76 (1)
c/ $\text{\AA}$	16.35 (1)
β/deg	92.09 (1)

[0231] 已知晶胞参数,可以确定该分析的晶体为利福昔明 β 晶体。

[0233] 实施例8

[0234] 由实施例1组合物D制备利福昔明晶体

[0235] 将5ml由体积比1:4 (v/v) 的乙醇/水形成的溶液加至实施例1的组合物D中;然后将溶液于100℃加热直到完全溶解,将其于室温下放置4天使其自然蒸发。观察到利福昔明晶体和组氨酸晶体的形成。

[0236] 实施例9

[0237] 实施例8中获得的利福昔明晶体的分析

[0238] 将实施例8中获得的利福昔明晶体与氨基酸晶体分离,然后采用MoK α 照射($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$),通过Oxford Diffraction的X'calibur衍射仪于室温下测定其中之一的晶胞参数。表7报告了与分析的利福昔明晶体相关的晶体参数。

[0239] 表7报告了与分析的利福昔明晶体相关的晶体参数。

[0240] 表7

[0241]		晶体参数
	温度/K	295
	形态	橙色棱柱形
	晶系	单斜晶
	空间群	P2 ₁
	a/Å	13.78 (1)
	b/Å	19.74 (1)
	c/Å	16.38 (1)
	β /deg	92.12 (1)

[0242] 已知晶胞参数,可以确定该分析的晶体为利福昔明 β 晶体。

[0243] 实施例10

[0244] 利福昔明 α_0 、 $\alpha_{0.5}$ 和 $\alpha_{1.5}$ 晶体的制备

[0245] 将实施例2中获得的利福昔明晶体在P₂O₅存在下、于室温和环境压力下置于干燥器中24小时。

[0246] 利福昔明晶体通过X-射线衍射分析,采用:

[0247] a) Oxford Diffraction的X'calibur衍射仪,配备CCD面积检测器,采用MoK α 照射($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$)和石墨单色器;于室温下采集数据。采用WinGX软件包 (Farrugia,1999) 中应用的SHELX97程序 (Sheldrick,2008),通过直接方法进行结构解析。

[0248] b) 同步加速器ELETTRA (Trieste),以XRD1光束线 (beam line) 于室温以及100K和295K检测,采用冷却系统MARSCH 300。

[0249] 采用WinGX软件包 (Farrugia,1999) 中应用的SHELX97程序 (Sheldrick,2008) 进行结构解析。

[0250] 表8报告了与分析的利福昔明晶体相关的晶体参数。

[0251] 这些晶体特征在于它们为利福昔明 α 晶体并且它们具有精确的水摩尔比。

[0252] 表8

[0253]

	晶体参数 3	晶体参数 4	晶体参数 4	晶体参数 5
化学式	$C_{43}H_{51}N_3O_{11}$	$C_{43}H_{51}N_3O_{11.5}$	$C_{43}H_{51}N_3O_{11.5}$	$C_{43}H_{54}N_3O_{12.5}$
每个利福昔明分子中含有的 H_2O 分子	0	0.5	0.5	1.5
MW	785.87	794.89	794.89	812.83
温度/K	295	295	100	295
$\lambda(\text{\AA})$	1	0.71073	1	0.71073
晶系	单晶	单晶	单晶	单晶
空间群	$P2_1$	$P2_1$	$P2_1$	$P2_1$
a/ $\text{\AA}$	14.232(4)	14.579(4)	14.401(4)	14.492(4)
b/ $\text{\AA}$	19.822(4)	20.232(4)	19.662(4)	20.098(4)
c/ $\text{\AA}$	16.164(4)	16.329(4)	16.153(4)	16.215(4)
β/deg	108.74(3)	111.21(3)	111.04(3)	111.21(3)
V/ $\text{\AA}^3$	4318.2(5)	4402.7(5)	4268.6(5)	4402.7(5)
Z	4	4	4	4
$D_c/\text{Mg m}^{-3}$	1.209	1.237	1.237	1.226

[0254] 通过相同条件下的干燥,采用实施例4、6和8获得的利福昔明晶体获得相似的结果。

[0255] 实施例11

[0256] 在乙醇-水溶液中利福昔明溶解度的测定

[0257] 将相当于200mg利福昔明的量溶于10ml由乙醇/水1:4 (v/v) 形成的溶液中,在搅拌下将其于室温放置2天。

[0258] 采用利福昔明校正曲线,通过分光光度法于276nm测定利福昔明溶解度,为48 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。

[0259] 实施例12

[0260] 在存在氨基酸的水溶液中利福昔明溶解度的测定

[0261] 该实施例描述了有或无氨基酸存在的水溶液中利福昔明溶解度的测定。

[0262] 具体的实验总结于表9。

[0263] -实验1描述了通过将20mg利福昔明于室温下置于pH 6.8 (P.B.) 的磷酸盐缓冲液中2小时获得的溶解度的测定;

[0264] -实验2、3和4描述了通过将200mg利福昔明和195mg色氨酸、丝氨酸和组氨酸(分别相当于利福昔明:氨基酸的摩尔比为1:4,1:7.5和1:5)的水溶液于室温下搅拌24小时获得的利福昔明在水中的溶解度。

[0265] -实验5-14描述了通过下列方法获得的溶解度:将20g利福昔明与摩尔比如表9所示的各种氨基酸一起置于pH 6.8的500ml磷酸盐缓冲液中,然后将溶液在容器中于37 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌24小时。

[0266] 将利福昔明溶液过滤,通过校正曲线分光光度法于波长364nm测定利福昔明的浓度。

[0267] 表9也报告了与含有不同氨基酸的溶液中利福昔明浓度增加相关的值,与利福昔明单独在水中或磷酸盐缓冲液中的各自的参比溶液进行了对比(实验1和14)。

[0268] 表9

[0269]

实验	AA	V (ml)	T (°C)	溶液	AA/利福昔明 (mol/ mol)	浓 度 (µg/ml)	浓度, 试验编号/ 浓度, 试验 1 至 5
1	-	50	r.t.	P.B.	-	3,5	1
2	色氨酸	5	r.t.	H ₂ O	4:1	35	10
3	丝氨酸	5	r.t.	H ₂ O	7.5:1	5.7	1.6
4	组氨酸	5	r.t.	H ₂ O	5:1	21.8	6.2
5	-	500	37°C	H ₂ O	-	7	1
6	色氨酸	500	37°C	P.B.	10:1	22	3.1
7	色氨酸	500	37°C	P.B.	3:1	30	4.2
8	色氨酸	500	37°C	P.B.	1:1	21	3
9	组氨酸	500	37°C	P.B.	10:1	16	2.3

[0270]

10	组氨酸	500	37°C	P.B.	3:1	12	1.7
11	组氨酸	500	37°C	P.B.	1:1	10	1.4
12	缬氨酸	500	37°C	P.B.	3:1	8	1.1
13	亮氨酸	500	37°C	P.B.	3:1	8	1.1
14	异亮氨酸	500	37°C	P.B.	3:1	10	1.4

[0271] 实施例13

[0272] 实施例2中获得的利福昔明和色氨酸的团合物在水中溶解度的测定

[0273] 实施例2中获得的利福昔明和色氨酸的团合物的溶解度如下测定:将653mg该固体于室温下置于pH 6.8的5ml磷酸盐缓冲液中,将溶液搅拌24小时。

[0274] 通过分光光度法于波长364nm测定溶液中利福昔明浓度,为28µg/ml。

[0275] 实施例14

[0276] 在水中和在各种pH缓冲溶液中利福昔明溶解度的测定(比较实施例)

[0277] 将表10中所示各个量的利福昔明分别置于50ml的水、pH 4的磷酸盐缓冲液、pH 7的磷酸盐缓冲液和pH 10的硼酸盐缓冲液中,测定利福昔明的溶解度值。

[0278] 将储存于氮气环境下并于30°C保温的悬浮液搅拌24小时。

[0279] 在European Pharmacopeia Ed.7.1,04/2011,第2362段,第3459页所述条件下,通过色谱方法测定溶液中利福昔明浓度,获得的结果如表10所示。

[0280] 表10

[0281]

试验	溶液	利福昔明的量 (mg)	利福昔明的浓度 (µg/ml)
----	----	-------------	-----------------

1	H ₂ O	20	3.63μg/ml
2	磷酸盐缓冲液pH 4	15	4.12μg/ml
3	磷酸盐缓冲液pH 7	20	3.22μg/ml
4	硼酸盐缓冲液pH 10	65	299μg/ml

[0282] 实施例15

[0283] 在含有肠溶微粒的包衣片剂和片剂中利福昔明的溶出模式的测定(比较实施例)

[0284] 在Pharmacopoeia, Ed. 7.1, 第2.9.3段, 第256—263页所述条件下, 测定获自商业的包衣片剂**Normix**[®](含有200mg利福昔明)和含有400mg利福昔明肠溶微粒的片剂的溶出模式, 在European Pharmacopeia Ed. 7.1, 04/2011, 第2362段, 第3459页所述条件下, 定量测定利福昔明。

[0285] 在pH 5、pH 6.5的溶液中(FaSSIF溶液和FeSSIF溶液), 测定**Normix**[®]片剂和利福昔明肠溶微粒片剂的溶出模式。

[0286] FaSSIF溶液含有牛黄胆酸钠3mM、卵磷脂0.75mM、NaH₂PO₄65mM、NaCl 85mM, 纯化水加至1升, 由此获得pH 6.5的溶液。

[0287] FeSSIF溶液含有牛黄胆酸钠15mM、卵磷脂3.75mM、冰乙酸144.05mM、NaCl 203.18mM, 纯化水加至1升, 由此获得pH 5的溶液。

[0288] 采用**Normix**[®]片剂和利福昔明肠溶微粒片剂, 在pH 5缓冲液、pH 6.5缓冲液(FaSSIF溶液和FeSSIF溶液)中, 在360分钟的时间内测定溶出模式, 如表11所示。

[0289] **Normix**[®]片剂和利福昔明肠溶微粒片剂的溶出模式如表11所示。

[0290] 表11

[0291]

	利福昔明 Normix [®] 片剂 (利福昔明浓度 μg/ml)	利福昔明肠溶微粒片剂 (利福昔明浓度 μg/ml)
缓冲液 pH 5	6.67 ± 0.29	4.49 ± 0.23
缓冲液 pH 6.5	6.09 ± 1.01	9.56 ± 0.81
FaSSIF	8.40 ± 0.56	13.78 ± 0.64
FeSSIF	11.73 ± 1.99	20.58 ± 3.27

[0292] 实施例16

[0293] 含有利福昔明和氨基酸的颗粒的制备

[0294] 将200g利福昔明、氨基酸、羟丙基甲基纤维素、白炭黑和滑石粉在V形混合器中以16rpm的速度混合。将固体混合物置于滚筒颗粒剂中, 加压至100bar。

[0295] 颗粒组合物的组成如表12所示。

[0296] 表12

[0297]

成分	颗粒 1 (克)	颗粒 2 (克)	颗粒 3 (克)
利福昔明	200	200	200
色氨酸	195	-	-
丝氨酸	-	75	-
组氨酸	-	-	145
羟丙基甲基纤维素	84.6	104.6	134.6
白炭黑	0.4	0.4	0.4
滑石粉	20	20	20

[0298] 将如此获得的颗粒剂采用薄膜衣或肠溶衣包衣,用于制备混悬液或片剂。

[0299] 实施例17

[0300] 含有利福昔明和氨基酸的颗粒的制备

[0301] 将200g利福昔明、氨基酸、羟丙基甲基纤维素、白炭黑和滑石粉在V形混合器中以16rpm的速度混合15分钟。将固体混合物置于滚筒颗粒剂中,加压至100bar。

[0302] 颗粒组合物的组成如表13所示。

[0303] 表13

[0304]

成分	颗粒 4 (克)	颗粒 5 (克)	颗粒 6 (克)
利福昔明	200	200	200
色氨酸	195	195	195
缬氨酸	117		-
亮氨酸	-	131	
异亮氨酸			131
羟基丙基甲基纤维素	84.6	104.6	134.6
白炭黑	0.4	0.4	0.4
滑石粉	20	20	20

[0305] 将如此获得的颗粒采用薄膜衣或肠溶衣包衣,用于制备混悬液或片剂。

[0306] 实施例18

[0307] 含有氨基酸和利福昔明的颗粒的小囊剂(Sachets)的制备

[0308] 将实施例16获得的颗粒加至赋形剂中,将获得的固体混合物分装到小囊中。小囊剂单位组合物的组成如表14所示。

[0309] 表14

[0310]

成分	小囊剂 1 (mg)	小囊剂 2 (mg)	小囊剂 3 (mg)	小囊剂 4 (mg)	小囊剂 5 (mg)	小囊剂 6 (mg)
颗粒 1 -(实施例 16)	500					
颗粒 2 -(实施例 16)		400				
颗粒 3 -(实施例 16)			500			
颗粒 4 -(实施例 17)				500		
颗粒 5 -(实施例 17)					400	
颗粒 6 -(实施例 17)						500
疏水性硅胶	10	10	10	10	10	10
阿巴斯甜	20	20	20	20	20	20
樱桃调味剂	100	100	100	100	100	100
山梨醇	3370	3470	3370	3370	3470	3370
合计	4000	4000	4000	4000	4000	4000

[0311] 实施例19

[0312] 含有利福昔明和氨基酸的片剂的制备

[0313] 将实施例17制备的利福昔明颗粒与赋形剂混合,所有成分均在V形混合器中混合,将获得的混合物在压片机中压制。将片剂采用薄膜衣包衣。

[0314] 片剂的单位组合物的组成如表15所示。

[0315] 表15

[0316]

成分	片剂 1 (mg)	片剂 2 (mg)	片剂 3 (mg)	片剂 4 (mg)	片剂 5 (mg)	片剂 6 (mg)
颗粒 1 -(实施例 16)	500					
颗粒 2 -(实施例 16)		400				
颗粒 3 -(实施例 16)			500			
颗粒 4 -(实施例 17)				500		
颗粒 5 -(实施例 17)					400	
颗粒 6 -(实施例 17)						500
羟乙基淀粉钠	15	15	15			

[0317]

硅胶	1	1	1			
滑石粉	1	1	1			
薄膜衣						
羟丙基甲基纤维素	5.15	5.15	5.15	5.15	5.15	5.15
二氧化钛	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
乙二胺四乙酸二钠	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
丙二醇	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
氧化铁红 E172	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15

[0318] 将赋形剂过筛,然后与利福昔明颗粒混合;将获得的混合物采用配备椭圆形模具的旋转压片机压制,获得片剂。

[0319] 片剂采用传统包衣锅设备包衣,以便于改善外观并获得掩味性能。

[0320] 片剂也可以采用肠溶衣包衣。

[0321] 实施例20

[0322] 利福昔明和氨基酸的团合物的制备

[0323] 团合物A:利福昔明—色氨酸1:4。将体积为5ml的乙醇/水1:4(v/v)溶液加至实施例1组合物A中,然后将溶液于100℃加热直到完全溶解,于室温下放置4天使得溶剂完全蒸发。获得特征在于利福昔明晶体和色氨酸晶体同时存在的利福昔明团合物。

[0324] 团合物B:利福昔明—丝氨酸1:3。将体积为5ml的乙醇/水1:4(v/v)溶液加至实施例1组合物B中,然后将溶液于100℃加热直到完全溶解,于室温下放置4天使得溶剂完全蒸发。利福昔明团合物的特征在于利福昔明晶体和丝氨酸晶体的存在。

[0325] 团合物C:利福昔明—组氨酸4:1。将体积为5ml的乙醇/水1:4(v/v)溶液加至实施例1组合物C中,然后将溶液于100℃加热直到完全溶解,于室温下放置4天使其自然蒸发。获得特征在于利福昔明晶体和组氨酸晶体存在的利福昔明团合物。

[0326] 团合物D:利福昔明—组氨酸4:1。将体积为5ml的乙醇/水1:4(v/v)溶液加至实施例1组合物D中,然后将溶液于100℃加热直到完全溶解,于室温下放置4天使其自然蒸发。获得特征在于利福昔明晶体和组氨酸晶体存在的利福昔明团合物。

[0327] 实施例21

[0328] 利福昔明团合物的水溶解度的测定

[0329] 将653mg该固体于室温下置于pH 6.8的5ml磷酸盐缓冲液中,将该溶液搅拌24小时,测定实施例20获得的团合物A的溶解度。

[0330] 通过分光光度法于364nm测定溶液中利福昔明的浓度。利福昔明浓度为28μg/ml。