

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6150888号
(P6150888)

(45) 発行日 平成29年6月21日(2017.6.21)

(24) 登録日 平成29年6月2日(2017.6.2)

(51) Int.Cl.	F I
A 6 1 K 31/439 (2006.01)	A 6 1 K 31/439
A 6 1 K 47/18 (2006.01)	A 6 1 K 47/18
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20
A 6 1 K 9/14 (2006.01)	A 6 1 K 9/14
A 6 1 K 9/48 (2006.01)	A 6 1 K 9/48

請求項の数 17 (全 35 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-519474 (P2015-519474)	(73) 特許権者	304044793
(86) (22) 出願日	平成25年7月3日(2013.7.3)		アルファ ワッセルマン ソシエタ ペル アチオニ
(65) 公表番号	特表2015-522010 (P2015-522010A)		ALFA WASSERMANN S. P. . A.
(43) 公表日	平成27年8月3日(2015.8.3)		イタリア国 65020 (ピエ) アラ ンノ ヴィア エンリコ フェルミ 1
(86) 国際出願番号	PCT/IB2013/055448	(74) 代理人	100090686
(87) 国際公開番号	W02014/006576		弁理士 鎌田 充生
(87) 国際公開日	平成26年1月9日(2014.1.9)	(72) 発明者	ヴィスコミ, ジュゼッペ クラウディオ イタリア国, イー40133 ボローニ ャ, ヴィア ラガッツィ デル '99 , 5 エーダブリュ パテント デパー トメント内
審査請求日	平成28年1月27日(2016.1.27)		
(31) 優先権主張番号	B02012A000368		
(32) 優先日	平成24年7月6日(2012.7.6)		
(33) 優先権主張国	イタリア (IT)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 リファキシミン及びアミノ酸を含む医薬組成物、その調製方法及びその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

20mg ~ 1200mg の投薬量のリファキシミン又はその薬学的に許容可能な塩の一種と、1又は複数のアミノ酸(単数又は複数)とを、薬学的に許容可能な賦形剤とともに含む医薬組成物であって、アミノ酸(単数又は複数)とリファキシミンとのモル比が1:1 ~ 10:1であり、かつアミノ酸(単数又は複数)が芳香族アミノ酸、複素環式アミノ酸、分岐鎖アミノ酸、又はそれらの混合物から選択される医薬組成物。

【請求項 2】

アミノ酸(単数又は複数)とリファキシミンとのモル比が1:1 ~ 5:1である請求項1記載の医薬組成物。

【請求項 3】

リファキシミンが、結晶形、多形もしくは無定形、水和物もしくは溶媒和物の形態又はその混合物である請求項1又は2記載の医薬組成物。

【請求項 4】

リファキシミンが結晶形であり、その結晶形が、

(i) 単斜晶系空間群 P2₁ 及び以下の範囲:

a : 13.7(1) - 13.8(1) ; b : 19.7(1) - 19.9(1)
; c : 16.4(6) - 16.6(6) ; : 92.1(1) - 91.9(1)°

に含まれる格子定数を有する結晶、

(ii) 前記(i)の特徴を有し、かつ各リファキシミン分子につき3又は4.5個の

水分子を有する結晶、

(i i i) 単斜晶系空間群 $P 2_1$ 及び以下の範囲：

$a : 14.2(1) - 14.5(1) ; b : 19.7(1) - 20.1(1)$
 $; c : 16.1(1) - 16.2(1) ; \quad ; 108.7(1) - 111.4(1)$
 。

に含まれる格子定数を有する結晶、

(i v) 前記 (i i i) の特徴を有し、かつ各リファキシミン分子につき 0 又は 0.5 又は 1.5 個の水分子を有する結晶、又は

(v) リファキシミン、
 、
 、

から選択される請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の医薬組成物。

10

【請求項 5】

組成物が少なくとも 1 つの芳香族又は複素環式アミノ酸を含む請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 6】

アミノ酸（単数又は複数）が、ヒスチジン、トリプトファン、バリン、ロイシン又はイソロイシンから選択される請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 7】

アミノ酸（単数又は複数）が分岐鎖アミノ酸から選択される請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 8】

20

リファキシミンと、リファキシミンに対してモル比 10 : 1 でバリン、ロイシン又はイソロイシンとを含む請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 9】

薬学的に許容可能な賦形剤が、希釈剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、徐放性ポリマー又は生体接着性ポリマーを含む請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 10】

組成物が、ヒト又は動物への投与に適した錠剤、カプセル剤、クリーム剤、懸濁剤、液剤、顆粒剤、軟膏剤又は坐剤の形態である請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 11】

組成物が、経口投与用の形態である請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の医薬組成物。

30

【請求項 12】

腸感染、下痢、過敏性腸症候群、小腸における細菌増殖、クローン病、肝不全、肝性脳症、腸炎、線維筋肉痛の治療又は予防における使用のための請求項 1 ~ 11 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 13】

少なくとも 1 つのアミノ酸が、肝性脳症の治療における使用のための分岐鎖アミノ酸である請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 14】

リファキシミンと、芳香族アミノ酸、複素環式アミノ酸、分岐鎖アミノ酸、又はそれらの混合物から選択されたアミノ酸とを混合する混合工程、及び

40

混合工程で得られた混合物に、薬学的に許容可能な賦形剤を添加する添加工程とを含む、請求項 1 ~ 13 のいずれかに記載の医薬組成物の調製方法。

【請求項 15】

薬学的に許容可能な賦形剤が、錠剤、顆粒剤、軟膏剤、クリーム剤、坐剤、液剤を得るための賦形剤である請求項 14 記載の方法。

【請求項 16】

リファキシミンと、芳香族アミノ酸、複素環式アミノ酸、分岐鎖アミノ酸、又はそれらの混合物から選択されたアミノ酸と、薬学的に許容可能な賦形剤とを混合する混合工程、及び

混合工程で得られた混合物をローラーコンパクターで造粒する造粒工程

50

を含む、請求項 1 ～ 13 のいずれかに記載の医薬組成物の調製方法。

【請求項 17】

混合工程が、以下の工程：

- ・リファキシミン及びアミノ酸を混合する工程、及び
- ・賦形剤を添加し、最終混合物を V 型ミキサーで 10 ～ 30 分間混合する工程

を含む、請求項 16 記載の医薬組成物の調製方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の分野)

リファキシミン (INN; メルクインデックス第 13 版 (The Merck Index, XIII ed.)、8304 (非特許文献 1) 参照) は、リファマイシン由来の半合成非アミノグリコシド剤である。より正確には、リファキシミンは、イタリア国特許第 1154655 号明細書 (特許文献 1) に記載されかつ特許請求されたピリド - イミダゾ - リファマイシンであり、一方、欧州特許第 0161534 号明細書 (特許文献 2) には、リファマイシン O を出発物質としてリファキシミンを製造する方法が記載されている。

【0002】

化学的観点から、リファキシミンは、(S - S, 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] トリエニイミノ) - ベンゾフロ[4, 5 - e] - ピリド[1, 2 -] - ベンズイミダゾール - 1, 15 (2H) ジオン, 25 - アセテートであり、図 1 に示される。

【0003】

【化 1】

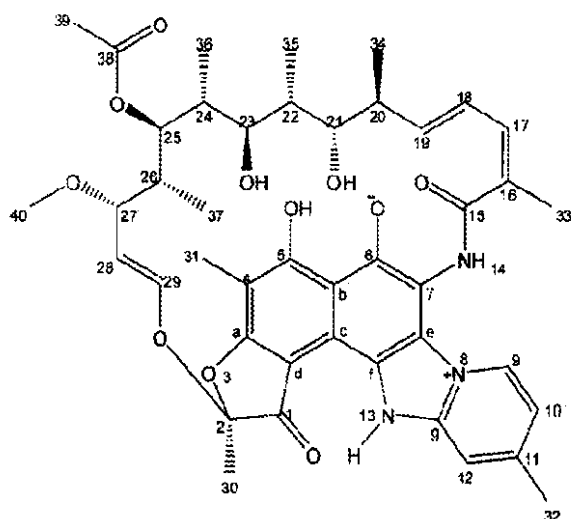


図 1

【0004】

リファキシミンはまた、現在、商標 Normix (ノルミックス) (登録商標)、Rifacol (リファコール) (登録商標) 及び Xifaxan (キシファクサン) (登録商標) で販売されている。

【0005】

リファキシミンは、局所作用のために通常使用される抗生物質であり、グラム陽性細菌及びグラム陰性細菌並びに好気性生物及び嫌気性生物に対する広範囲の作用を有する。リファキシミンは、優れた安全性プロファイルを有し、非全身性吸収を特徴とする。

【0006】

リファキシミンは、非腸管侵襲性 (non-enteroinvasive) 細菌によって生じた腸感染、旅行者下痢症、腸炎、赤痢、腸炎症 (例えば、クローン病 (C D) など)、潰瘍性直腸結腸炎、過敏性腸症候群 (I B S)、不全症 (paucities)、小腸細菌過剰増殖 (S I B O)、憩室症候群; 腸感染に直接的に又は間接的に由来する症状 (例えば、肝性脳症など) の治療に使用される。リファキシミンは、手術前及び手術後の腸感染予防にも使用できる。

【 0 0 0 7 】

米国特許第 4 , 5 5 7 , 8 6 6 号明細書 (特許文献 3) には、リファマイシン O と 4 - メチル - 2 - アミノピリジンとの反応を含む、ピリド - イミダゾリファキシミンの新規合成方法が記載されている。

10

【 0 0 0 8 】

欧州特許第 1 5 5 7 4 2 1 B 1 号明細書 (特許文献 4)、欧州特許第 1 6 7 6 8 4 7 B 1 号明細書 (特許文献 5)、欧州特許第 1 6 7 6 8 4 8 B 1 号明細書 (特許文献 6) 及び米国特許第 7 , 0 4 5 , 6 2 0 B 2 号明細書 (特許文献 7) には、リファキシミン、リファキシミン と称されるリファキシミン (I N N) の多形、及びリファキシミン と称される不十分な (乏しい) 結晶形が記載されている。これらの形態は、粗リファキシミン (又はリファキシミン原料 (raw rifaximin)) をエチルアルコール中に加熱溶解し、次いで生成物に所定の温度で水を添加することにより一定時間かけて結晶化を引き起こすことによって得ることができる。結晶化に続いて、所定の含水量が得られるまで制御条件下で乾燥工程を実施すると、その X 線回折プロファイルは、前述のリファキシミン形について観察されたプロファイルに対応する。

20

【 0 0 0 9 】

これらの特許には、多形 又は多形 の脱水により多形 を得ること、多形 を出発物質として多形 を得ること、及び多形 の水和により多形 を調製することなど、ある多形から別の多形へ変形するための方法も記載されている。

【 0 0 1 0 】

米国特許第 7 , 9 0 6 , 5 4 2 B 2 号明細書 (特許文献 8) には、リファキシミンの多形、及び を含む医薬組成物が記載されている。

【 0 0 1 1 】

欧州特許第 1 6 8 2 5 5 6 A 2 号明細書 (特許文献 9) には、まったく異なる in vivo 吸収及び溶解プロファイルを有することを特徴とするリファキシミンの多形、及び が記載されている。

30

【 0 0 1 2 】

米国特許第 7 , 9 1 5 , 2 7 5 B 2 号明細書 (特許文献 1 0) には、リファキシミンの多形、及び を含む医薬組成物を腸感染の治療のために使用することが記載されている。

【 0 0 1 3 】

国際公開第 2 0 0 8 / 1 5 5 7 2 8 号 (特許文献 1 1) には、無定形リファキシミンを得るための方法が記載されており、この方法は、粗リファキシミンを無水エチルアルコール中に加熱溶解し、次いで冷却により沈殿させて無定形のリファキシミンを回収することによって行われる。

40

【 0 0 1 4 】

リファキシミンの無定形及びそれを得るための方法は、米国特許出願公開第 2 0 0 9 / 3 1 2 3 5 7 号明細書 (特許文献 1 2) 及び米国特許出願公開第 2 0 0 9 / 0 0 8 2 5 5 8 号明細書 (特許文献 1 3) に記載されている。特に、米国特許出願公開第 2 0 0 9 / 0 0 8 2 5 5 8 号明細書 (特許文献 1 3) には、無定形リファキシミンが、リファキシミンの有機溶媒溶液に水を添加して沈殿させた後に得られることが記載されている。

【 0 0 1 5 】

国際公開第 2 0 0 9 / 1 0 8 7 3 0 号 (特許文献 1 4) には、リファキシミンの多形 (形、 - 1 () 形、 - 乾燥形、形、形、 - 1 形、 - 2 形、 - 乾燥形)、

50

塩、水和物及び無定形リファキシミン、医薬組成物の調製におけるそれらの使用、並びにそれらの使用に関する治療的方法が記載されている。

【0016】

国際公開第2011/153444号(特許文献15)には、リファキシミンの多形及び が記載されており、国際公開第2011/156897号(特許文献16)には、APO-1及びAPO-2と称されるリファキシミンの多形が記載されている。

【0017】

国際公開第2006/094662号(特許文献17)には、経口的及び局所的使用のための医薬剤形(pharmaceutical forms)の調製に有用なリファキシミンの多形 及び が記載されている。前記剤形は、粗リファキシミンをエチルアルコール中で加熱溶解すること、次いで所定の温度で所定の時間水を添加すること、次いで真空乾燥することを含む方法によって得られる。

10

【0018】

ヴィスコミ(Viscomi)らは、CrystEngComm, 2008, 10, 1074-1081(非特許文献2)において、リファキシミンの多形の調製方法並びにそれらの化学的、物理学的及び生物学的特性を記載している。

【0019】

バッチ A. (Bacchi A.) らは、New Journal of Chemistry (2008), 32; 10; 1725-1735(非特許文献3)において、リファキシミンの水/エタノール溶液を室温でゆっくり蒸発させることによって8.4%(w/w)に相当する含水重量を有するリファキシミン四水和物の結晶が得られることを記載している。

20

【0020】

リファキシミンは実質的に水不溶性分子であり、水溶液中の溶解度を増大させるためには有機溶媒を添加することが必要である。有機溶媒は、医薬に使用するための物質の調製においてはほとんど許容できず、その使用には、最終製品中の残存溶媒の厳格な制御が必要とされる。

【0021】

リファキシミンの水溶解度は、適切な多形又は無定形を選択することによって、制限された濃度範囲内で変更できる。例えば、国際公開第2005/044823号(特許文献18)には、リファキシミン多形 が実質的に不溶性であることが記載されている一方、国際公開第2011/107970号(特許文献19)には、噴霧乾燥により得られた無定形のリファキシミンが水溶液中で30分後に約40 µg/mlの溶解度を有するが、この無定形は安定せず、時間が経つと溶解度が減少し、2時間後には約9 µg/mlとなることが記載されている。

30

【0022】

ヴィスコミ(Viscomi)らによるCrystEngComm, 2008, 10, 1074-1081(非特許文献2)に記載されるように、固体リファキシミンが存在する懸濁剤中のリファキシミン溶解度は、より安定な結晶形への変形プロセスの可能性により時間によって変動し得る。特に、実質的に無定形のリファキシミン多形の場合においても、溶解度は、より安定な結晶形で得られる値と一致するまで、時間とともに減少することが記載されている。

40

【0023】

リファキシミンは局所作用性の抗生物質でもあり、医薬組成物のin-situバイオアベイラビリティは、増大した有効かつ局所的なリファキシミン濃度(例えば、胃液及び腸液などの生理学的液中の濃度)を与え、リファキシミン濃度の増大がより高い治療効果を与えることができるすべての症状を治療するために有用である。

【0024】

当該分野において、水溶液中でリファキシミンの溶解度が増大するリファキシミンの処方物が要望されており、その理由は、従来技術によって得られるものと比較して、時間的により高く安定にリファキシミン濃度を増大させるためである。

【0025】

50

アミノ酸が有効であるすべての疾患の治療のために、リファキシミン医薬組成物にアミノ酸も含ませることも必要である。肝疾患及び衰弱性疾患 (debilitated disease) の治療のために、リファキシミンの抗生物質的效果とアミノ酸の効果とを結びつける必要もある。

【 0 0 2 6 】

医薬製剤に (例えば、患者にとって困難であると認められる不透明な懸濁剤中の顆粒剤に代えて錠剤又は透明な液剤の形態で、又は膣又は直腸使用のための組成物において) 直接的に使用され、室温でリファキシミン濃度が増大される組成物を得ることも必要である。好ましくは、室温で $3 \mu\text{g} / \text{ml}$ より高いリファキシミン濃度を有する組成物が得られるべきである。

10

【 0 0 2 7 】

大容量の有機溶媒を添加することなく産業的な製剤 (industrial preparations) 中の溶液の容量を低減するために、リファキシミン溶液のリファキシミン濃度を増大させることも好都合である。

【 0 0 2 8 】

特に、いくつかの腸感染の治療において、腸内で高濃度のリファキシミンの放出を促進する有効な胃抵抗性組成物が有用である。

【 0 0 2 9 】

従来技術において、リファキシミンは、粉末、粗形態、多形又は無定形で得ることができる。

20

【 0 0 3 0 】

従来技術において利用可能なリファキシミン誘導体の結晶特性に関する情報は、粉末 X 線回折技術によって得られている。利用可能なディフラクトグラム (回折図) は、粉末を形成するいくつかの微結晶の寄与の結果である。このディフラクトグラムは、いくつかの因子 (例えば、結晶子の大きさ及び形態並びにサンプル容器中の分布など) によって影響されるので、同一のサンプルを分析しても、しばしば広範であり非定値の強度を有する回折シグナルを示すことがある。従って、固定層に対する含水量並びに存在可能性のある溶媒和物及び / 又は水和物の正確な割合を粉末 X 線回折によってただ一つに帰属させることは、かなり困難であることがある。

【 0 0 3 1 】

30

一般に、結晶の大きさ及びパターンは、有効成分の粉末のいくつかの特性に影響を及ぼし得る。例えば、キアン Y . H (Kiang Y.H) らは、Int. J. Pharm. 368 (2009, 76) (非特許文献 4) において、圧縮性及び流動性が結晶形態に関連する特性の一部であること、並びにこれらの特性が固形状の最終組成物の調製に影響を及ぼすことを記載している。

【 0 0 3 2 】

ヴィッパグンタ S . R . (Vippagunta S.R.) らは、Adv. Drug. Del. Rev. 48 (2001), 3-26 (非特許文献 5) において、多形の相互変換、溶媒和プロセス、水和物形成及び結晶化度の変化に起因する各相の変化が薬物のバイオアベイラビリティを変化させることがあるので、様々な発達段階中の有効成分の結晶形の制御の関連性を記載している。

【 0 0 3 3 】

40

固体構造と薬理学的に有用な特性 (例えば、バイオアベイラビリティなど) との相関性は、現在確認されている。実際に、薬物の商品化に対する認可を与えるために、保健機関は、有効成分の結晶構造を同定するための適切な分析技術、及び一貫した量の特定の多形を得るための最終製品の製造方法を要求する。

【 0 0 3 4 】

従って、高品質、純度及び適切な大きさを示す結晶の有用性 (availability) は重要であり、かつ混合物中に存在するかもしれない単一の多形を決定するため、結晶中の分子パターンに関連する特性を決定するため、及び構造中の水又は他の溶媒分子の存在の可能性及び数を決定するためにその結晶を分析基準として用いるのに非常に有用である。

【 0 0 3 5 】

50

X線回折が単一の結晶に対して実施できるような大きさを有する結晶の有用性は、非常に関連があり、複雑な混合物中の前記多形の存在、及び多形の正確な含水量もまた、このような技術によって提供される情報のおかげで決定できる。

【0036】

結晶構造のより良き知識は、また、再現可能な結晶性を有する化合物を得るために製造方法を修正することにも関連しており、従って、再現可能な医薬組成物の調製において結晶性に関連する特性が存在することを保証するのにも関連している。

【0037】

特定の結晶状態における水分子の存在又は非存在が粉末ディフラクトグラムにおけるピーク位置に影響を及ぼし得ることは周知であり、リファキシミンの場合、このような位置を知るにより、これらのディフラクトグラムをよりよく説明できる。

10

【0038】

例えば、無定形化合物の定量的キャラクタリゼーションは困難である。なぜなら、特定のシグナルを与えるのではなく、ディフラクトグラムのベースラインの上昇を観察することによってのみ検出可能であるからである。従って、無定形が公知の結晶形と共に存在する場合、結晶パラメータが確立された結晶を利用して、混合物中の無定形物質の量を決定できる。

【0039】

本発明の目的は、リファキシミンとアミノ酸との組み合わせに由来する組成物によって表され、この組成物において、アミノ酸及びリファキシミンのモル比は1 : 1 ~ 10 : 1であり、この組成物は、リファキシミン結晶を得ることを可能にし、医薬組成物の調製のための使用に適している。

20

【0040】

本発明の目的は、リファキシミンとアミノ酸との組成物が水溶液中で可溶化され、次いで制御された乾燥プロセスを行ったときに得られるリファキシミン結晶によって表される。前記結晶は、分析基準（標準品）として有用である。本発明の目的はまた、最新技術と比較してより高いリファキシミン濃度を得るためのアミノ酸の使用である。

【0041】

特に、アミノ酸の効果は、室温で3 µg / mlより高い水中リファキシミン濃度、及び37 °Cで7 µg / mlより高い水中リファキシミン濃度を与えるほどである。

30

【0042】

本発明はまた、有機溶媒を低い割合（パーセント）で含む水溶液中でのリファキシミン溶解度の増大において、アミノ酸が有機溶媒とともに相乗効果を有することを示す。

【0043】

従って、本発明の目的であるアミノ酸の使用により、リファキシミンを有する組成物を調製でき、リファキシミン結晶を得ることができ、水溶液中のリファキシミン濃度を増大でき、及び医薬組成物を調製できる。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0044】

40

【特許文献1】イタリア国特許第1154655号明細書

【特許文献2】欧州特許第0161534号明細書

【特許文献3】米国特許第4,557,866号明細書

【特許文献4】欧州特許第1557421B1号明細書

【特許文献5】欧州特許第1676847B1号明細書

【特許文献6】欧州特許第1676848B1号明細書

【特許文献7】米国特許第7,045,620B2号明細書

【特許文献8】米国特許第7,906,542B2号明細書

【特許文献9】欧州特許第1682556A2号明細書

【特許文献10】米国特許第7,915,275B2号明細書

50

【特許文献 1 1】国際公開第 2 0 0 8 / 1 5 5 7 2 8 号
 【特許文献 1 2】米国特許出願公開第 2 0 0 9 / 3 1 2 3 5 7 号明細書
 【特許文献 1 3】米国特許出願公開第 2 0 0 9 / 0 0 8 2 5 5 8 号明細書
 【特許文献 1 4】国際公開第 2 0 0 9 / 1 0 8 7 3 0 号
 【特許文献 1 5】国際公開第 2 0 1 1 / 1 5 3 4 4 4 号
 【特許文献 1 6】国際公開第 2 0 1 1 / 1 5 6 8 9 7 号
 【特許文献 1 7】国際公開第 2 0 0 6 / 0 9 4 6 6 2 号
 【特許文献 1 8】国際公開第 2 0 0 5 / 0 4 4 8 2 3 号
 【特許文献 1 9】国際公開第 2 0 1 1 / 1 0 7 9 7 0 号
 【非特許文献】

10

【 0 0 4 5 】

【非特許文献 1】メルクインデックス第 1 3 版 (The Merck Index、XIII ed.)、8304
 【非特許文献 2】CrystEngComm, 2008, 10, 1074-1081
 【非特許文献 3】New Journal of Chemistry (2008), 32; 10; 1725-1735
 【非特許文献 4】Int. J. Pharm. 368 (2009, 76)
 【非特許文献 5】Adv. Drug. Del. Rev. 48 (2001), 3-26

【 0 0 4 6 】

(発明の概要)

本発明は、リファキシミン又はその薬学的に許容可能な塩の一種と、1又は複数のアミノ酸(単数又は複数)とを、薬学的に許容可能な賦形剤とともに含み、アミノ酸(単数又は複数)とリファキシミンとのモル比が1:1~10:1、好ましくは1:1~5:1である医薬組成物に関し、この医薬組成物は、水溶液中でリファキシミン溶解度を増大する。

20

【 0 0 4 7 】

本発明は、さらに、以下の工程:

- ・リファキシミン及びアミノ酸を混合する工程、
- ・賦形剤を添加し、最終混合物をV型ミキサーで10~30分間混合する工程、及び
- ・ローラーコンパクターで造粒する工程

を含む、前記医薬組成物の調製方法に関する。

【 0 0 4 8 】

本発明は、さらに、4.5 µg/ml ~ 60 µg/mlのリファキシミン濃度を有する医薬組成物を得るためのアミノ酸の使用に関する。

30

【 0 0 4 9 】

本発明は、さらに、リファキシミン結晶に関し、この結晶は、

(a) アミノ酸とリファキシミンとのモル比が請求項1に記載の1:1~10:1であるリファキシミンとアミノ酸との組成物を、体積比1:1~1:10(v/v)のエタノール/水によって形成された溶液に溶解する工程、

(b) 前記工程(a)において得られた溶液を室温~40 °Cの温度で1~10日間蒸発させる工程

を含む方法によって得られることを特徴とし、得られた結晶は、単斜晶系空間群P2₁及び以下の範囲: a: 13.7(1) - 13.8(1) ; b: 19.7(1) - 19.9(1) ; c: 16.4(6) - 16.6(6) ; β: 92.1(1) - 91.9(1) °に含まれる格子定数を有する。

40

【 0 0 5 0 】

本発明は、さらに、リファキシミン結晶の製造方法に関し、この方法は、

(a) アミノ酸とリファキシミンとのモル比が請求項1に記載の1:1~10:1であるリファキシミンとアミノ酸との組成物を、体積比1:1~1:10(v/v)のエタノール/水によって形成された溶液に溶解する工程、

(b) 前記工程(a)において得られた溶液を室温~40 °Cの温度で1~10日間蒸発させる工程

50

を含むことを特徴とし、得られた結晶は、単斜晶系空間群 $P2_1$ 及び以下の範囲： $a : 13.7(1) - 13.8(1)$ ； $b : 19.7(1) - 19.9(1)$ ； $c : 16.4(6) - 16.6(6)$ ； $\beta : 92.1(1) - 91.9(1)^\circ$ に含まれる格子定数の特徴とする。

【0051】

本発明は、さらに、リファキシミン結晶の製造方法に関し、この方法は、

(a) アミノ酸とリファキシミンとのモル比が請求項1に記載の $1 : 1 \sim 10 : 1$ であるリファキシミンとアミノ酸との組成物を、体積比 $1 : 1 \sim 1 : 10 (v/v)$ のエタノール/水によって形成された溶液に溶解する工程、

(b) 前記工程(a)において得られた溶液を、脱水剤の存在下、室温 ~ 40 の温度で $1 \sim 10$ 日間蒸発させる工程

を含むことを特徴とし、得られた結晶は、単斜晶系空間群 $P2_1$ 及び以下の範囲： $a : 14.2(1) - 14.5(1)$ ； $b : 19.7(1) - 20.1(1)$ ； $c : 16.1(1) - 16.2(1)$ ； $\beta : 108.7(1) - 111.4(1)^\circ$ に含まれる格子定数を有する。

【0052】

本発明は、さらに、単斜晶系空間群 $P2_1$ 及び以下の範囲： $a : 13.7(1) - 13.8(1)$ ； $b : 19.7(1) - 19.9(1)$ ； $c : 16.4(6) - 16.6(6)$ ； $\beta : 92.1(1) - 91.9(1)^\circ$ に含まれる格子定数の特徴とするリファキシミン結晶を得るためのモル比 $1 : 1 \sim 10 : 1$ のアミノ酸及びリファキシミンの使用に関する。

【0053】

本発明は、さらに、単斜晶系空間群 $P2_1$ 及び以下の範囲： $a : 14.2(1) - 14.5(1)$ ； $b : 19.7(1) - 20.1(1)$ ； $c : 16.1(1) - 16.2(1)$ ； $\beta : 108.7(1) - 111.4(1)^\circ$ に含まれる格子定数の特徴とするリファキシミン結晶を得るためのモル比 $1 : 1 \sim 10 : 1$ のアミノ酸及びリファキシミンの使用に関する。

【0054】

本発明による医薬組成物におけるリファキシミンの結晶形は、

(i) 単斜晶系空間群 $P2_1$ 及び以下の範囲： $a : 13.7(1) - 13.8(1)$ ； $b : 19.7(1) - 19.9(1)$ ； $c : 16.4(6) - 16.6(6)$ ； $\beta : 92.1(1) - 91.9(1)^\circ$ に含まれる格子定数を有する結晶、

(ii) 前記(i)の特徴を有し、かつ各リファキシミン分子につき3又は4.5個の水分子を有する結晶、

(iii) 単斜晶系空間群 $P2_1$ 及び以下の範囲： $a : 14.2(1) - 14.5(1)$ ； $b : 19.7(1) - 20.1(1)$ ； $c : 16.1(1) - 16.2(1)$ ； $\beta : 108.7(1) - 111.4(1)^\circ$ に含まれる格子定数を有する結晶、

(iv) 前記(iii)の特徴を有し、かつ各リファキシミン分子につき0又は0.5又は1.5個の水分子を有する結晶、又は

(v) リファキシミン、
から選択されてもよい。

【0055】

本発明の組成物は、水和物、溶媒和物、多形、無定形もしくは結晶形またはそれらの混合物の形態でリファキシミンを含む。

【0056】

これらの組成物は、リファキシミン治療に影響されやすい炎症性及び感染性疾患を治療及び予防するために有用である。

【0057】

本発明の組成物は1又は複数のアミノ酸を含み、アミノ酸は、脂肪族アミノ酸、芳香族アミノ酸、塩基性アミノ酸、分岐鎖アミノ酸、環状アミノ酸、酸性アミノ酸もしくはアミ

ドアミノ酸又はそれらの混合物である。

【0058】

特に、本発明の組成物は、1又は複数の芳香族又は複素環式アミノ酸を含む。

【0059】

特定の一態様において、組成物は、1又は複数の芳香族もしくは複素環式アミノ酸及び分岐鎖アミノ酸の混合物を含む。

【0060】

本発明の医薬組成物は、20mg～1200mgの投与形態でリファキシミンをアミノ酸とモル比1：1～10：1、好ましくは1：1～5：1で含み、これらの医薬組成物は、1日あたり20～3000mgの投薬量範囲で投与できる。

10

【0061】

本発明の医薬組成物は、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、クリーム剤、軟膏剤、坐剤、懸濁剤又は液剤の形態であってもよい。これらの医薬組成物は、ヒト用又は動物用である。

【0062】

本発明の医薬組成物は、アミノ酸及びリファキシミンを均一に混合した粉末の形態、又は「集塊（又は凝集体（conglomerate））」の形態で含んでもよい。用語「集塊」は、リファキシミンとアミノ酸とが付着凝集した塊の形成を引き起こすリファキシミン結晶及びアミノ酸を示す。

【0063】

集塊は、モル比1：1～10：1、好ましくは1：1～5：1のアミノ酸及びリファキシミンを、体積比5%～25%で有機溶媒（好ましくは、アルコール）の存在下、大気温度（ambient temperature）～沸点の温度で水溶液中に可溶化させ、溶媒を蒸発させる場合に得られる。

20

【0064】

本発明の別の態様は、リファキシミン集塊と許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物であり、これらの医薬組成物は、従来技術に対してリファキシミン溶解度が增大していることを特徴とする。

【0065】

本発明の別の態様は、リファキシミン結晶を含むことを特徴とするリファキシミンの集塊である。

30

【0066】

集塊によって得られたリファキシミン結晶は、結晶形態、特に単結晶形態であり、規定の結晶パラメータ及び含水量を特徴とする。

【0067】

本発明の別の態様は、アミノ酸とリファキシミンとを含む医薬組成物の調製方法であり、この方法において、アミノ酸のモル比は、錠剤、顆粒剤、軟膏剤、クリーム剤、坐剤などの固形剤、液剤の調製のために1：1～10：1である。

【0068】

別の態様は、リファキシミン及びアミノ酸が有効である感染及び疾患の治療のため又は予防におけるアミノ酸及びリファキシミン医薬組成物である。

40

【0069】

本発明の特定の態様は、リファキシミンとアミノ酸とを含む組成物を投与することにより旅行者下痢症、肝性脳症、感染性下痢、憩室疾患、結腸手術前後の抗菌的予防、過敏性腸症候群、クローン病、クロストリジウム・ディフィシル（*Clostridium difficile*）関連下痢、小腸細菌過剰増殖（small intestinal overgrowth）、旅行者下痢症予防、赤痢、回腸囊炎、消化性潰瘍疾患、外科的予防及び胃性消化不良を治療するための、アミノ酸とリファキシミンとを含む組成物である。

【0070】

別の態様は、肝性脳症及び肝硬変疾患合併症のような肝疾患の治療において有益な分岐鎖アミノ酸を少なくとも含むアミノ酸 - リファキシミン医薬組成物である。

50

【0071】

本発明の医薬組成物の目的は、リファキシミンの局所濃度を増大させ、かつリファキシミンの抗生物質的效果と、患者に有益な効果を与えるアミノ酸の精神的かつ滋養的效果を兼ね備える。

【0072】

別の態様は、少量の有機溶媒の存在下においてもリファキシミン溶解度を増大させるためのアミノ酸の使用である。

【発明を実施するための形態】

【0073】

(発明の詳細な説明)

本発明の目的は、アミノ酸とリファキシミンとを含み、アミノ酸とリファキシミンとのモル比が、それぞれ1:1~10:1、好ましくは1:1~5:1であるリファキシミン組成物によって示される。

【0074】

組成物は、固体状又は水溶液であってもよい。

【0075】

リファキシミンとアミノ酸とを含み、アミノ酸がリファキシミンに対して1:1~10:1、好ましくは1:1~5:1のモル比である医薬組成物は、水溶液中におけるリファキシミン溶解度が、アミノ酸を含まない溶液に対して、選択したアミノ酸により室温で1.5~20倍、37℃で1.1~10倍増大している。

【0076】

アミノ酸の存在下でのリファキシミン溶解度の増大は、組成物がリファキシミンを粗リファキシミン、無定形リファキシミン、リファキシミン多形又はそれらの混合物の形態で含む場合に観察される。

【0077】

アミノ酸が有機溶媒を低体積割合(特に1%~25%(v/v))で含む溶液中にある場合、リファキシミン溶解度の増大に対するアミノ酸と有機溶媒との相乗効果が観察され、その溶解度は、アミノ酸を含まない有機溶液に対して千倍まで増大し、溶液中で30mg/mlより高い濃度に到達する。

【0078】

アミノ酸と有機溶媒との相乗効果の特性は、リファキシミンの水溶解度を増大させ、医薬組成物の製造方法にも有利である。なぜなら、有機溶媒を回避又は低減できるからである。小容量の有機溶媒の存在下でアミノ酸によって相乗効果が与えられるため、別々の溶液に比べて、より高い濃度のリファキシミン溶液を得ることができ、高いリファキシミン濃度の溶液により、集塊を得ることができる。

【0079】

本発明のリファキシミン組成物に含まれるアミノ酸は、グリシン、アラニンなどの脂肪族アミノ酸；バリン、ロイシン、イソロイシンなどの分岐鎖アミノ酸；システイン、トレオニン、メチオニンなどのヒドロキシル基又は硫黄原子含有アミノ酸；プロリンなどの環状アミノ酸；フェニルアラニン、チロシン及びトリプトファンなどの芳香族アミノ酸；ヒスチジン、リジン、アルギニンなどの塩基性アミノ酸；アスパラギン酸及びグルタミン酸などの酸性アミノ酸；及びアスパラギン及びグルタミンなどのアミドアミノ酸であってもよい。

【0080】

異なるアミノ酸の使用により、異なる有効リファキシミン濃度がもたらされ、様々な型の疾患に対してリファキシミン溶解度を調節できる。

【0081】

芳香族アミノ酸又は複素環含有アミノ酸によって、より高いリファキシミン溶解度が得られることが見出されている。

【0082】

特に、トリプトファン及びヒスチジンは、より高いリファキシミン可溶化を示すことが見出されている。

【0083】

本発明の組成物は、水和物、溶媒和物、多形、無定形又はそれらの混合物の形態のリファキシミンとアミノ酸とを含み、アミノ酸及びリファキシミンは、モル比が好ましくは1 : 1 ~ 10 : 1、より好ましくは1 : 1 ~ 5 : 1であり、固体又は液体状の医薬組成物の調製のための薬学的に許容可能な賦形剤とともに使用できる。

【0084】

ヒト及び動物において、アミノ酸は代謝中間体として重要な役割を有し、アミノ酸が食物から人体に取り込まれると、アミノ酸はいずれもタンパク質又は他の生体分子を合成するために用いられ、エネルギー源として尿素及び二酸化炭素まで酸化される。

10

【0085】

アミノ酸は精力的かつ滋養的效果も有するので、関連する衰弱性疾患を伴うすべての症状の治療のためのリファキシミン含有医薬組成物におけるアミノ酸の使用は、患者に有益な効果をもたらす。

【0086】

アミノ酸の混合物を含む組成物は本発明において記載され、特に、芳香族アミノ酸及び分岐鎖アミノ酸（ロイシン、イソロイシン及びバリンなど）を含む組成物は、リファキシミンの溶解度の増大に有用であり、肝性脳症の治療において有益である。これらの組成物は、従来技術に対して、リファキシミンをより高い濃度で利用可能にし、特に肝性脳症の

20

【0087】

本発明の目的であるリファキシミン及びアミノ酸の組成物は、さらに、より多量のリファキシミンを可溶にする効果を有し、作用部位において有効なリファキシミンの濃度を高めるので、投与された薬物の効果及び/又は総量をより高めることができる。特に、胃抵抗性及び/又は徐放性組成物のリファキシミンへのアミノ酸の添加は、感染が局在化される腸管において、より高い濃度でのリファキシミン放出を可能にする。

【0088】

本発明の組成物は、さらに、リファキシミン及びアミノ酸を、リファキシミンとアミノ酸との集塊の形態で含むことができる。用語「集塊」は、リファキシミンとアミノ酸との水溶液を乾燥することによって得られた固体物質を意味する。

30

【0089】

医薬組成物に含まれるアミノ酸とリファキシミンとの集塊は、リファキシミンに対して1 : 1 ~ 10 : 1の割合の水溶液を蒸発乾燥することによって得ることができる。これらの集塊は、所望の形状を調製するための薬学的賦形剤に添加することができ、また、純粋な結晶の形態であることを特徴とする単一のリファキシミン結晶を提供する。

【0090】

そのようにして得られたリファキシミン結晶は、分析基準（標準品）として有用である。

【0091】

アミノ酸 - リファキシミン組成物はまた、リファキシミンの集塊と許容可能な薬学的賦形剤とを含むことができ、これらの調製は、集塊を得る工程及び集塊と薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物を調製する工程を含む。

40

【0092】

リファキシミン及びアミノ酸、又はリファキシミンとアミノ酸との集塊は、必要に応じて徐放剤でコーティングされた顆粒剤に含むことができ、この顆粒剤は顆粒外賦形剤（付加的な賦形剤、extragranular excipient）とともに、医薬品のために使用できる。用語「許容可能な成分」としては、ヒト又は動物への使用に関与する液体又は固体充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒又はカプセル材料などの薬学的に許容可能な材料、組成物又は媒体（vehicle）が挙げられる。

50

【 0 0 9 3 】

胃抵抗性又は徐放性を与えるための希釈剤、崩壊剤、滑沢剤、ポリマーは、医薬組成物の調製において有用な賦形剤に含まれる。

【 0 0 9 4 】

医薬組成物の調製において有用な希釈剤は、セルロース、微結晶セルロース、リン酸カルシウム、デンプン、カオリン、無水硫酸カルシウム、炭酸カルシウム、ラクトース、サッカロース、グルコース、ソルビトール、マンニトールを含む群から選択される。

【 0 0 9 5 】

医薬組成物の調製において有用な結合剤は、セルロース、セルロース誘導体、カルボキシメチルセルロース、微結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、デンプン、ジャガイモデンプン、トウモロコシデンプン、部分アルファ化デンプン、ガム (gums)、合成ガム、天然ガム、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、ゼラチン、ポリオール、プロピレングリコール、アルギン酸塩、糖又はそれらの混合物を含む群から選択される。

【 0 0 9 6 】

医薬組成物の調製において有用な崩壊剤は、カルボキシメチルセルロースナトリウム (カロメロースナトリウムとも称される)、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム (クロスカロメロースナトリウムとも称される)、ポリビニルピロリドン (ポビドンとも称される)、架橋ポリビニルピロリドン (クロスポビドンとも称される)、デンプン、アルファ化デンプン、シリカを含む群から選択され、滑沢剤は、ステアリン酸マグネシウム又はカルシウム、ステアリルフマル酸ナトリウム、硬化植物油、鉱物油、ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、グリセリド、安息香酸ナトリウムを含む群から選択される。

【 0 0 9 7 】

医薬組成物を含む製剤において有用な滑沢剤は、シリカ、ステアリン酸マグネシウム又はカルシウム、ステアリルフマル酸ナトリウム、硬化植物油、鉱物油、ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、グリセリド、ジベヘン酸グリセリン、ステアリン酸グリセロールを含む群から選択される。

【 0 0 9 8 】

徐放性を得るために適したポリマーは、合成又は天然起源であってもよい。医薬組成物の調製に適したポリマーは、メタクリル酸 - アクリル酸エチル (1 : 1) コポリマー、メタクリル酸とアクリル酸エステル又はメタクリル酸エステルとのコポリマー [メタクリル酸 - アクリル酸エチル (1 : 1) コポリマー及びメタクリル酸 - メタクリル酸メチル (1 : 2) コポリマーなど] などのアクリル酸のコポリマー、ポリビニルアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート及びセルロースアセテートフタレート、市販品 [例えば、商標 K o l l i c o a t (コリコート) (登録商標)、商標 E u d r a g i t (オイドラギット) (登録商標)、商標 A q u a t e r i c (アクアテリック) (登録商標)、商標 A q o a t (アコート) (登録商標)]、商標 A q u a g o l d (アクアゴールド) (登録商標) (シェラック 25%) で市販されている天然ポリマー様シェラック及びエチルセルロースを含む群から選択される。

【 0 0 9 9 】

医薬組成物は、腸粘膜に接着するために生体接着性又は粘膜接着性も有していてもよい。

【 0 1 0 0 】

生体接着性を与えることができるポリマー、オリゴマー又はそれらの混合物の例は、ペクチン、ゼイン、カゼイン、ゼラチン、アルブミン、コラーゲン、キトサン、オリゴ糖及び多糖 (例えば、セルロース、デキストラン、タマリンド種子由来の多糖など)、キサンタンガム、アラビアガム、ヒアルロン酸、アルギン酸、アルギン酸ナトリウムを含む群から選択される。

【 0 1 0 1 】

10

20

30

40

50

生体接着性ポリマーが合成ポリマーである場合、ポリマーは、ポリアミド、ポリカーボネート、ポリアルキレン、ポリアルキレングリコール、ポリアルキレンオキシド、ポリアルキレンテレフタレート、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、ポリビニルエステル、ポリビニルピロリドン、ポリシロキサン、ポリウレタン、ポリスチレン、アクリル酸とメタクリル酸エステルとのポリマー、メタクリル酸 - アクリル酸エチルのコポリマー、ポリラクチド、ポリバルビツール酸、ポリ無水物、ポリオルソエステル及びそれらの混合物の中から選択される。

【0102】

さらに有用なポリマーは、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシブチルメチルセルロース、セルロースアセテート、セルロースブ

10

【0103】

生体接着性を得ることにおいて有用なポリマーの別の群は、少なくとも1つの結合した疎水性基を含む分岐基を有するポリマーであり、疎水性基は一般に非極性基である。前記疎水性基の例としては、アルキル、アルケニル及びアルキル基が挙げられる。好ましくは、疎水性基は、ポリマーの生体接着性を増大させるために選択される。他のポリマーは、カルボン酸、スルホン酸及びホスホン酸、中性かつ正電荷を有するアミン、アミド及びイミンなどの少なくとも1つの親水性基を含む疎水性分岐基によって特徴付けられ、親水性基は、ポリマーの生体接着性を増大させるものである。

20

【0104】

リファキシミンとアミノ酸とを含む医薬組成物は、必要に応じて、甘味剤、着色剤、酸化防止剤、緩衝剤及び矯味剤も含んでいてもよい。

【0105】

医薬組成物の調製において有用な甘味剤 (Edulcorating/sweetening agents) は、アセスルファムカリウム、ソルビトール、マンニトール、イソマルト、マルチトール、ラクチ

30

【0106】

アミノ酸 - リファキシミン組成物が医薬としてヒト及び動物に投与される場合、それ自体で与えることができ、又は、例えば、0.1 ~ 90%の有効成分と薬学的に許容可能な担体とを組み合わせ含んでいてもよい医薬組成物として与えることもできる。

【0107】

リファキシミンとアミノ酸とを薬学的に許容可能な賦形剤とともに含む医薬組成物は、ヒト及び動物への投与のためにリファキシミンの顆粒剤、錠剤、カプセル剤、クリーム剤、軟膏剤、坐剤、懸濁剤又は液剤の形態であってもよい。

40

【0108】

リファキシミンとアミノ酸とを20 ~ 1200 mg、好ましくは100 ~ 600 mgの量で含む医薬組成物は、旅行者下痢症、肝不全、肝性脳症、感染性下痢、憩室疾患、結腸手術前後の抗菌の予防、過敏性腸症候群、クローン病、クロストリジウム・ディフィシル関連下痢、小腸細菌過剰増殖、旅行者下痢症予防、赤痢、回腸囊炎、消化性潰瘍疾患、外科的予防、胃性消化不良腸炎、線維筋肉痛及び膣感染の予防及び治療において有用である。

【0109】

医薬組成物中の有効成分の投与において実際の投薬量レベル及び期間 (time course) は、被験体に毒性を有することなく、個々の被験体、組成物及び投与の様式において所望

50

の治療的応答を達成するのに有効な有効成分の量を得るように変化させてもよい。典型的な用量範囲は、1日につき20～3000mgである。別の用量としては、例えば、600mg/日、1100mg/日及び1650mg/日が挙げられる。別の典型的な用量としては、例えば、1000mg/日、1500mg/日、500mg～約1800mg/日又は任意の中間の値が挙げられる。

【0110】

アミノ酸投薬量は、リファキシミンに対してモル比で1～10、好ましくは1～5であり、分岐鎖アミノ酸が組成物中に含まれる場合、アミノ酸投薬量は、リファキシミンに対してモル比で1～10である。

【0111】

本発明の医薬組成物は、造粒、直接圧縮（打錠）、二重圧縮（打錠）などの当該分野における種々の方法によって形成できる。好ましい実施形態において、アミノ酸がリファキシミンに対してモル比で10：1～5：1である本発明の医薬組成物を作製するための方法は、均質な混合物を得るためにリファキシミンとアミノ酸とを混合する工程、及び経口投与用（例えば、錠剤、粉剤、顆粒剤、パスタ剤、カプセル剤など）、非経口投与用（例えば、滅菌液又は懸濁液などの皮下、筋肉内又は静脈内注射による）、局所適用用（例えば、皮膚に適用されるクリーム剤、軟膏剤又はスプレーとして）、腔内又は直腸内用（例えば、ペッサリー、クリーム剤又は泡剤として）、又はエアゾール用の固形状又は液体状製剤のための賦形剤を添加する工程を含む。

【0112】

リファキシミンとアミノ酸との集塊は、リファキシミンの変形（結晶転換）なしにリファキシミンを保管でき、また、単結晶を得るためにも有用である。

【0113】

集塊でのリファキシミン結晶の調製は、リファキシミンとアミノ酸とを水溶液中で混合する第1工程、室温又は室温～100の温度で溶媒を完全に蒸発させる第2工程、及び大気圧又は真空下、脱水剤の存在下又は非存在下で乾燥する最終工程を含む。分析された結晶は、高純度であることを特徴とし、これらの結晶の大きさは、単結晶X線回折による構造キャラクタリゼーションに適している。結晶は平行六面体又は立方体であり、これらの結晶の大きさは、0.1～0.3mm×0.1～0.3mm×0.1～0.3mmである。

【0114】

リファキシミンとアミノ酸との組成物により、リファキシミン結晶を得ることができる。これらの結晶は、アミノ酸とリファキシミンとがモル比で1：1～10：1、好ましくは1：1～5：1であるリファキシミンとアミノ酸との組成物を、水/アルコールの体積比1：1～10：1（v/v）、好ましくは5：1（v/v）のアルコール含有水溶液中に溶解し、溶液中のリファキシミン濃度が15mg/mlより高い場合に得られる。

【0115】

リファキシミン結晶は、リファキシミンとアミノ酸との前述の溶液を室温又は室温～100の温度で低蒸発させる工程、次いで可能であれば脱水剤の存在下で乾燥させる工程を含むプロセスによって得られる。分析された結晶は、高純度及び単結晶X線回折による分析に十分な大きさであることを特徴とする。

【0116】

前記結晶は、組成物中に含まれるリファキシミンが、単一のアミノ酸又はそれらの混合物の存在下で、粗リファキシミン、無定形リファキシミン、純粋なリファキシミン多形又はそれらの混合物である場合に得られる。

【0117】

リファキシミン結晶はX線回折技術を用いて特徴付けられており、この技術によって、格子定数及び構造細部（原子座標、連結性、距離及び結合角）を得ることができた。

【0118】

このように得られたリファキシミン結晶は、X線回折によって分析され、表1に示され

10

20

30

40

50

る範囲に含まれる格子定数 a 、 b 、 c 並びに α 、 β 、 γ を有することを特徴とする。

【0119】

【表1】

表 1

格子定数の値	
$a/\text{\AA}$	13.7(1) – 13.8(1)
$b/\text{\AA}$	19.7(1) – 19.9(1)
$c/\text{\AA}$	16.4(6) – 16.6(6)
$\alpha/^\circ$	90
$\beta/^\circ$	92.1(1) – 91.9(1)
$\gamma/^\circ$	90

10

【0120】

特に、リファキシミン結晶は、以下の格子定数によって特徴付けられることが見出されている：

・結晶1： $a : 13.7960(8)$ ； $b : 19.944(4)$ ； $c : 16.607(6)$ ； $\alpha : 92.180(1)^\circ$ ；及び $\gamma : 90^\circ$ ；

・結晶2： $a : 13.753(8)$ ； $b : 19.749(4)$ ； $c : 16.378(6)$ ； $\alpha : 91.972(1)^\circ$ ；及び $\gamma : 90^\circ$ 。

【0121】

格子定数及び構造的細部を知ること、理論的なディフラクトグラムを計算でき、そして粉末から得られた実験値と比較できる。この比較により、表1に記載された結晶並びに結晶1及び結晶2がリファキシミン結晶であることがわかる。結晶1は、各リファキシミン分子につき化学量論的にわずか3個の水分子を含んでおり、リファキシミン $\cdot 3H_2O$ と称され（下付き文字は、各リファキシミン分子あたりの水分子の数を示す）；結晶2は、各リファキシミン分子につき化学量論的にわずか4.5個の水分子を含んでおり、リファキシミン $\cdot 4.5H_2O$ と称される。

30

【0122】

他のリファキシミン結晶は、リファキシミンとアミノ酸とを含む溶液の制御された乾燥、又は結晶リファキシミンの直接乾燥（ P_2O_5 ）によって得られており、これらの結晶の大きさは、単結晶X線回折によって分析されるのに十分な大きさである。

【0123】

このようにして得られたリファキシミン結晶は、X線回折によって分析され、表2に示される範囲に含まれる格子定数 a 、 b 、 c 並びに α 、 β 、 γ を有することを特徴とする。

【0124】

40

【表 2】

表 2

格子定数の値	
a/Å	14.2(1) – 14.5(1)
b/Å	19.7(1) – 20.1(1)
c/Å	16.1(1) – 16.2(1)
$\alpha/^\circ$	90
$\beta/^\circ$	108.7(1) – 111.4(1)
$\gamma/^\circ$	90

10

【0125】

特に、リファキシミン結晶は、以下の格子定数によって特徴付けられることが見出されている：

- ・結晶 3：a：14.232(4)；b：19.822(4)；c：16.164(4)； α ：108.74(3)°；及び β ：90°；
- ・結晶 4：a：14.579(4)；b：20.232(4)；c：16.329(4)； α ：111.21(3)°；及び β ：90°；
- ・結晶 5：a：14.492(4)；b：20.098(4)；c：16.215(4)； α ：111.21(3)°；及び β ：90°。

20

【0126】

格子定数及び構造的細部を知ることによって、理論的なディフラクトグラムを計算でき、そして粉末から得られた実験値と比較できる。この比較により、先に表 2 に記載された結晶並びに結晶 3、結晶 4 及び結晶 5 がリファキシミン結晶であることがわかる。

【0127】

特に、結晶 3 は、水分子を含んでおらず、 $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_5$ と称され；結晶 4 は、各リファキシミン分子につき化学量論的にわずか 0.5 個の水分子を含んでおり、リファキシミン $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ と称され；結晶 5 は、各リファキシミン分子につき化学量論的にわずか 1.5 個の水分子を含んでおり、リファキシミン $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ と称される。

30

【0128】

リファキシミン単結晶は、リファキシミンとアミノ酸とを水溶液中で混合する場合に得られ、リファキシミンは、粗リファキシミン、無定形リファキシミン、リファキシミン多形又はそれらの混合物であってもよい。

【0129】

リファキシミン結晶は X 線回折技術を用いて特徴付けられており、この技術によって、格子定数及び構造細部（原子座標、連結性、距離及び結合角）を得ることができる。

【0130】

40

格子定数及び構造細部に基づいて、理論的なディフラクトグラムを計算でき、そして粉末から得られた実験値と比較できる。

【0131】

リファキシミンとアミノ酸との集塊によって得られたリファキシミン結晶は、リファキシミンの結晶であり、特に、各リファキシミン分子につき 3 個の水分子を有する形結晶（リファキシミン $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ と称される）、各リファキシミン分子につき 4.5 個の水分子を有する形結晶（リファキシミン $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 4.5\text{H}_2\text{O}$ と称される）が得られている。

【0132】

他のリファキシミン結晶は、リファキシミンとアミノ酸とを含む溶液の制御された乾燥又はリファキシミンの結晶の直接乾燥（ P_2O_5 ）によって得られており、これらの結

50

晶の大きさは、単結晶 X 線回折によって分析されるのに十分な大きさである。

【0133】

格子定数及び構造細部に基づいて、理論的なディフラクトグラムを計算でき、そして粉末から得られた実験値と比較できる。

【0134】

得られた結晶は、リファキシミンであり、特に、水分子を含んでいない結晶（ 0 と称される）、各リファキシミン分子につき 0.5 個の水分子を有する結晶（ 0.5 と称される）、各リファキシミン分子につき 1.5 個の水分子を有する結晶（ 1.5 と称される）が得られている。

【0135】

リファキシミン 4.5 、 3 、 1.5 及び 0.5 の結晶構造は、各ダイマー単位（dimer unit）につき少なくとも 1 個の水分子を含むことを特徴とし、この水分子は、 14 位のアミド窒素との水素結合により相互作用することによって特徴付けられる。この水分子は、リファキシミン構造のわな鎖（ansa chain）に侵入する。

【0136】

文献に記載された微結晶粉末において、回折プロファイルは、粉末を構成する単結晶子の回折プロファイルの重ね合わせ（superimposition）によって与えられ、これらプロファイルは各々、起こり得る様々な結晶化水含有量によって特徴付けられている。従って、構造パラメータを知ることにより異なる結晶化水（結晶水）の含有量に対応するリファキシミンディフラクトグラムを計算できるという事実によって、単結晶 X 線回折による構造分析に適した大きさと得られたリファキシミン結晶との関連性が与えられる。

【0137】

従って、リファキシミン単結晶は、たとえ複雑な混合物であったとしても、リファキシミン混合物の定量的及び定性的決定のための結晶分析における分析基準（標準品）として使用でき、異なる含水量並びに表 1 及び 2 に示す範囲内の格子定数によって特徴付けられた結晶は、可変的な比率で存在する。

【0138】

リファキシミン結晶内の水分子の数及び位置は、単位格子のパラメータ及び X 線ディフラクトグラムにおけるピークの位置に影響を及ぼす。得られた結晶により、たとえ複雑な混合物中であっても、多形の存在を決定することができる。

【0139】

実施例 2、4、6 及び 8 に記載されるリファキシミン結晶を特徴付けるパラメータは、実験室において、Mo K 放射線（ $\lambda = 0.71073$ ）を用いる Oxford Diffraction 製 X'calibur 回折計によって、又はトリエステ（Trieste）にある Elettra Sincrotron での XRD 1 線によって得られている。

【0140】

リファキシミン単結晶は、複雑なリファキシミン混合物中、製造バッチ中及びリファキシミンを含む最終的な医薬組成物中のこのような多形の存在を定量的及び定性的に決定することにおいて有用であり、粉末混合物中の無定形の量を決定することにおいても有用であり得る。

【0141】

アミノ酸の使用はまた、リファキシミン医薬組成物を調製するための工業的方法においても有利であり、水溶液中の溶解度の増大により、使用される有機溶媒を回避又はその容量を低減する。有機溶媒の回避又は低減は、非常に重要である。なぜなら、製品がヒト又は動物に施される場合、保健機関は残存有機溶媒の厳格な制御を求めるからである。

【0142】

また、有機溶媒の低減によって、工業プロセスはより安全になる。なぜなら、有機溶媒が少量であるほど溶液の引火を低減するからである。

【0143】

本発明の他の関連する態様は、リファキシミン結晶を得ることを可能にする組成物を得

10

20

30

40

50

るため、及び溶媒のうち水を含む溶液又は液剤中のリファキシミンの安定性を増大させるためのアミノ酸の使用によって示される。アミノ酸が存在するリファキシミン組成物において、アミノ酸は純粋であるか又は混合物であり、リファキシミンに対するモル比が1 : 1 ~ 10 : 1、好ましくは1 : 1 ~ 5 : 1であり、このようなリファキシミン組成物は、選択されたアミノ酸により、水溶液中でのリファキシミンの安定性を室温で1 . 5 ~ 20倍、37 で1 . 1 ~ 10倍増大させる。

【0144】

アミノ酸存在下でのリファキシミン溶解度の増大は、単一のアミノ酸又はそれらの混合物の存在下において、粗リファキシミン、無定形リファキシミン、リファキシミンの純粋な多形又はそれらの混合物で観察される。

【0145】

アミノ酸は、低割合の有機溶媒存在下、特に、有機溶媒が20% (v/v) 以下の割合である場合、水溶液中でのリファキシミン溶解度に対して相乗効果を有することも観察されている。

【0146】

実施例11に示されるように、エタノール/水の1 : 4 (v/v) 溶液中のリファキシミンは、48 µg/mlの溶解度を有する。アミノ酸がリファキシミンに対するモル比1 : 3 ~ 1 : 5でこの溶液に添加される場合、実施例2、4、6、8及び10に示されるように、リファキシミンはほぼ千倍高い濃度で可溶化されるので、溶液中30 mg/mlより高い濃度に到達する。

【0147】

結晶性リファキシミンの製造方法において低エタノール含量の水/エタノール溶液を使用する可能性は、プロセスの安全性の観点から有利である。実際に、前記溶液は、より高い引火性の点を有する。これは、「引火点」とも称され、液体が室内圧力で、空気とともにぱっと燃え上がり得るか又は爆発し得る混合物を形成するような量で蒸気を生成する最小温度として規定される。従って、引火点が高いほど、プロセスはより安全になる。

【0148】

20% (v/v) エタノール水溶液の場合、実施例2にあるように、引火点は36 であり、一方、リファキシミン結晶化のための公知技術で記載されるような70%エタノール溶液では、引火点は21 に低下する。

【0149】

また、他の利点は、低エタノール含量を有するこれらの溶液において、リファキシミンの結晶化をアミノ酸の結晶化に結びつけることができ、それにより、単一の工程で双方の結晶化及び固体状態のこれらの混合物が得られるという事実によって示される。

【0150】

異なるアミノ酸を用いると、有効リファキシミン濃度が異なるので、リファキシミン溶解度の調節が可能である。

【0151】

本発明の実施例には、懸濁剤を用意するための顆粒剤及び/又は錠剤の形態で、リファキシミンに対して異なるモル比で異なるアミノ酸を含む固体組成物の調製が記載されている。特に、リファキシミンと、リファキシミンに対して10 ~ 1のモル比でトリプトファン、セリン及びヒスチジンとを含む固体組成物の調製が記載されている。

【0152】

懸濁剤を用意するための顆粒剤又は錠剤製剤の形態の組成物が記載されており、前記顆粒剤は、徐放剤を含むか又は徐放剤でコーティングされていてもよい。

【0153】

組成物は、成分を混合することによって調製された錠剤の形態であってもよく、この錠剤は、コーティングフィルム又は徐放性を与えるためのフィルムでコーティングされていてもよい。

【0154】

本発明の実施例は、アミノ酸が組成物中に含まれている場合のリファキシミン溶解度の増大、及び少量の有機溶媒存在下でのリファキシミン可溶化におけるアミノ酸の相乗効果も実証する。

【0155】

実施例はまた、リファキシミン溶解度の増大におけるアミノ酸の効果が、絶食（fastly）及び食餌（feedly）条件における被験体中のリファキシミン組成物の溶解度よりも高いことを実証する。

【0156】

実施例1には、リファキシミンとアミノ酸との固体組成物の調製が記載されており、この調製において、異なるアミノ酸（トリプトファン、セリン及びヒスチジンなど）が、無定形又は多形のリファキシミンに対してモル比1～5で混合されている。

10

【0157】

実施例2には、エタノール/水の1：4（v/v）溶液中への実施例1の組成物Aの可溶化を含むプロセスによるリファキシミン結晶の調製が記載されており、この調製において、リファキシミンは、40mg/mlに相当する溶液中濃度に達する。固形物（solid mass）は、集塊、リファキシミンとアミノ酸との区別可能かつ分離可能な結晶の集合体として規定でき、溶液のゆっくりとした蒸発によって得られる。

【0158】

実施例3には、慣用の供給元又はシンクロトロンからのX線回折による、実施例2から得られたリファキシミン結晶の構造キャラクタリゼーションが記載されている。構造解析によって、分析された結晶が、3個及び4．5個の水分子を有することを特徴とするリファキシミンの結晶であることを立証できる。

20

【0159】

実施例4及び5には、エタノール/水の1：4（v/v）溶液中への実施例1の組成物Bの可溶化によって得られたリファキシミン結晶の調製及びキャラクタリゼーションが記載されており、この調製において、リファキシミンは、40mg/mlに相当する濃度に達する。

【0160】

実施例6及び7には、実施例1の組成物Cから得られたリファキシミン結晶の調製及びキャラクタリゼーションが記載されている。

30

【0161】

実施例8及び9には、実施例1の組成物Dから得られたリファキシミン結晶の調製及びキャラクタリゼーションが記載されている。

【0162】

実施例10には、実施例2において得られたリファキシミン結晶を脱水剤の存在下で変形することによって得られたリファキシミン結晶の調製が記載されている。同様の結果は、実施例2、4、6及び8に従って得られたリファキシミンとアミノ酸との結晶を含む固形物を脱水剤の存在下又は真空下及び室温～40の温度で乾燥することによって得ることができる。

【0163】

40

比較的な実施例11には、アミノ酸の非存在下で、エタノール/水の1：4溶液中のリファキシミンが、48μg/mlの最大濃度に達することが実証されている。

【0164】

実施例12は、様々な温度で、アミノ酸を含むか又は含まない水溶液中のリファキシミン溶解度の比較を示す。水溶液中のリファキシミン溶解度は、室温で約3μg/mlであり、37で約7μg/mlであることがわかる。一方、アミノ酸の存在下では、リファキシミン溶解度は、両者の場合とも30μg/mlよりも高い。この結果により、リファキシミンがより有効な医薬組成物の調製が可能になる。

【0165】

実施例13には、実施例2に従って調製された、アミノ酸とリファキシミン結晶との集

50

塊として規定される固形物の溶解度が記載されており、この溶解度は、pH 6.8 の緩衝液中で約 30 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に相当するリファキシミン濃度に達する。

【0166】

これらの実施例は、本発明の目的の組成物が、アミノ酸が存在しない例と比較した場合に、適切な水中リファキシミン濃度をもたらすことを実証する。

【0167】

実施例 14 及び 15 は、比較として実施されている。これらの実施例は、有機溶媒及びアミノ酸の非存在下において、室温及び 37 °C での水中及び緩衝液中のリファキシミン溶解度を測定する。

【0168】

実施例 14 には、水中及び pH 4、pH 7 及び pH 10 の緩衝液中のリファキシミン溶解度が記載されており、リファキシミンが、特に生理学的水に類似の pH 値において、実質的に水に不溶であることを実証する。

【0169】

実施例 15 には、リファキシミン胃抵抗性顆粒剤を含む被覆錠剤及び錠剤を、食餌前及び食餌後の腸液を模倣した溶液（空腹時人工腸液（FaSSIF）及び食餌人工腸液（FeSSIF））に溶解する試験によって得られたリファキシミン溶解度が記載されている。

【0170】

被覆リファキシミン錠剤（Normix（登録商標））は、FaSSIF 溶液中で 360 分後に約 8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のリファキシミン溶解度値を示す一方、FeSSIF 溶液中でのリファキシミン濃度は 360 分後に約 11 $\mu\text{g}/\text{ml}$ である。

【0171】

胃抵抗性リファキシミン顆粒剤を含む錠剤は、FaSSIF 溶液中で 360 分後に約 13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のリファキシミン溶解度値を示す一方、FeSSIF 溶液中でのリファキシミン濃度は 360 分後に約 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ である。

【0172】

本発明の実施例は、アミノ酸がリファキシミン溶解度の増大に及ぼす効果が、胃液によって与えられる効果に勝るので、胃抵抗性及び非胃抵抗性組成物へのアミノ酸の添加により、特に食餌後において、より高いリファキシミン濃度を得ることができることを示す。

【実施例】

【0173】

（実施例 1）

リファキシミンとアミノ酸とを含む固体組成物の調製

200 mg に相当するリファキシミン量を、表 3 に示されるアミノ酸（AA）のそれぞれの量とともに V 型ミキサー中で混合する。

【0174】

【表 3】

表 3

組成物	アミノ酸 (AA)	リファキシミン形	モル比 AA:リファキシミン
A	トリプトファン	リファキシミン α	4:1
B	セリン	リファキシミン α	3:1
C	ヒスチジン	リファキシミン α	4:1
D	ヒスチジン	無定形 リファキシミン	4:1

【0175】

得られた混合物は、リファキシミン又はアミノ酸単独を保持するために必要なものに比べて、特にさらに注意することなく室温で保持できる。

【0176】

(実施例2)

実施例1の組成物Aを出発物質とするリファキシミンの結晶の調製

体積比1:4(v/v)のエタノール/水の溶液5mlを、実施例1の組成物Aに添加した。次いで、この溶液を完全に溶解するまで100℃で加熱し、そして完全に溶媒を蒸発させるために室温で4日間放置した。リファキシミン結晶とトリプトファン結晶とが同時に存在することを特徴とするリファキシミン集塊の形成が観察された。

10

【0177】

(実施例3)

実施例2で得られたリファキシミン_{3.0}及び_{4.5}の結晶の分析

実施例2で得られたリファキシミン結晶をアミノ酸から分離し、以下を用いるX線回折によって測定した：

(a) MoK α 放射線($\lambda = 0.71073$ Å)を用いるCCD領域検出器とグラファイト単色光器とを備えたOxford Diffraction製X'calibur回折計；データは室温で収集した。構造は、WinGXパッケージ(Farrugia, 1999)で実行されたSHELX97プログラム(Sheldrick, 2008)を用いる直接方法によって解明した；

20

(b) 冷却システムMARSH 300を用いる室温及び295 KにおけるXRD 1ビーム・ラインでのsynchrotron ELETTRA(トリエステ)。

【0178】

構造は、WinGXパッケージ(Farrugia, 1999)で実行されたSHELX97プログラム(Sheldrick, 2008)を用いて解明した。表4は、分析されたリファキシミン結晶に関する結晶パラメータを示す。

【0179】

【表 4】

表 4

	結晶パラメータ	結晶パラメータ
化学式	$C_{43}H_{57}N_3O_{14}$	$C_{43}H_{60}N_3O_{15.5}$
各リファキシミン分子あたりの H_2O 分子	3.0	4.5
MW	839.93	866.95
温度/K	295	295
$\lambda(\text{\AA})$	0.71073	1
結晶系	単斜晶系	単斜晶系
空間群	$P2_1$	$P2_1$
$a/\text{\AA}$	13.7960(8)	13.753(8)
$b/\text{\AA}$	19.944(4)	19.749(4)
$c/\text{\AA}$	16.607(6)	16.378(6)
$\beta/^\circ$	92.180(1)	91.972(1)
$V/\text{\AA}^3$	4566.1	4445.8(6)
Z	4	4
$D_c/\text{Mg m}^{-3}$	1.222	1.295

【0180】

格子定数及び構造細部を知ること、これらの結晶がリファキシミン_{3.0}及びリファキシミン_{4.5}と称されるリファキシミンの結晶であると決定することができる。

【0181】

(実施例4)

実施例1の組成物Bを出発物質とするリファキシミン結晶の調製

体積比1:4(v/v)のエタノール/水の溶液5mlを、実施例1の組成物Bに添加した。次いで、この溶液を完全に溶解するまで100℃で加熱し、そして完全に溶媒を蒸発させるために室温で4日間放置した。リファキシミン結晶及びセリン結晶の形成が観察された。

【0182】

(実施例5)

実施例4で得られたリファキシミン結晶の分析

実施例4で得られたリファキシミン結晶をアミノ酸結晶から分離し、次いで、それらのうちの1つについて、MoK α 放射線($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$)を用いるOxford Diffraction製X'calibur回折計によって、格子定数を室温で決定した。表5は、分析されたリファキシミン結晶に関する結晶パラメータを示す。

【0183】

【表 5】

表 5

	結晶パラメータ
温度/K	295
形態	橙色角柱
結晶系	単斜
空間群	P2 ₁
a/Å	13.86 (1)
b/Å	19.90 (1)
c/Å	16.69 (1)
β/°	91.85 (1)

10

【0184】

格子定数を知ること、この結晶がリファキシミンの結晶であると決定することができる。

【0185】

20

(実施例 6)

実施例 1 の組成物 C を出発物質とするリファキシミン結晶の調製

体積比 1 : 4 (v/v) のエタノール/水の溶液 5 ml を、実施例 1 の組成物 C に添加した。次いで、この溶液を完全に溶解するまで 100 で加熱し、そして自然蒸発のために室温で 4 日間放置した。リファキシミン結晶及びヒスチジン結晶の形成が観察された。

【0186】

(実施例 7)

実施例 6 で得られたリファキシミン結晶の分析

実施例 6 で得られたリファキシミン結晶をアミノ酸結晶から分離し、次いで、それらのうちの 1 つについて、MoK 放射線 ($\lambda = 0.71073$) を用いる Oxford 30
Diffraction 製 X'calibur 回折計によって、格子定数を室温で決定した。表 6 は、分析されたリファキシミン結晶に関する結晶パラメータを示す。

【0187】

【表 6】

表 6

	結晶パラメータ
温度/K	295
形態	橙色角柱
結晶系	単斜
空間群	P2 ₁
a/Å	13.75 (1)
b/Å	19.76 (1)
c/Å	16.35 (1)
β/°	92.09 (1)

40

【0188】

50

格子定数を知ること、分析された結晶がリファキシミンの結晶であると決定することができる。

【0189】

(実施例8)

実施例1の組成物Dを出発物質とするリファキシミン結晶の調製

体積比1:4(v/v)のエタノール/水の溶液5mlを、実施例1の組成物Dに添加した。次いで、この溶液を完全に溶解するまで100で加熱し、そして自然蒸発のために室温で4日間放置した。リファキシミン結晶及びヒスチジン結晶の形成が観察された。

【0190】

(実施例9)

実施例8で得られたリファキシミン結晶の分析

実施例8で得られたリファキシミン結晶をアミノ酸結晶から分離し、次いで、それらのうちの1つについて、MoK放射線($\lambda = 0.71073$)を用いるOxford Diffraction製X'calibur回折計によって、格子定数を室温で決定した。

【0191】

表7は、分析されたリファキシミン結晶に関する結晶パラメータを示す。

【0192】

【表7】

表7

	結晶パラメータ
温度/K	295
形態	橙色角柱
結晶系	単斜
空間群	P2 ₁
a/Å	13.78 (1)
b/Å	19.74 (1)
c/Å	16.38 (1)
$\beta/^\circ$	92.12 (1)

【0193】

格子定数を知ること、分析された結晶がリファキシミンの結晶であると決定することができる。

【0194】

(実施例10)

リファキシミン₀、_{0.5}及び_{1.5}の結晶の調製

実施例2で得られたリファキシミン結晶を、P₂O₅の存在下、室温及び室内圧力で24時間乾燥機に入れた。

【0195】

リファキシミン結晶を、以下を用いるX線回折によって分析した：

(a) MoK放射線($\lambda = 0.71073$)を用いるCCD領域検出器とグラファイト単色光器とを備えたOxford Diffraction製X'calibur回折計；データは室温で収集した。構造は、WinGXパッケージ(Farrugia, 1999)で実行されたSHELX97プログラム(Sheldrick, 2008)を用いる直接方法によって解明した；

(b) 冷却システムMARSCHE 300を用いる室温並びに100K及び295Kに

におけるXRD 1ピーム・ラインでのsynchrotron ELETTRA(トリエステ)。

【0196】

構造は、WinGXパッケージ(Farrugia, 1999)で実行されたSHELX97プログラム(Sheldrick, 2008)を用いて解明した。

【0197】

表8は、分析されたリファキシミン結晶に関する結晶パラメータを示す。

【0198】

これらの結晶は、リファキシミンの結晶であり、かつ正確な水のモル比率を有することを特徴とする。

【0199】

【表8】

表8

	結晶 パラメータ 3	結晶 パラメータ 4	結晶 パラメータ 4	結晶 パラメータ 5
化学式	$C_{43}H_{51}N_3O_{11}$	$C_{43}H_{51}N_3O_{11.5}$	$C_{43}H_{51}N_3O_{11.5}$	$C_{43}H_{54}N_3O_{12.5}$
各リファキシミン 分子あたりの 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
結晶系	単斜晶系	単斜晶系	単斜晶系	単斜晶系
空間群	$P2_1$	$P2_1$	$P2_1$	$P2_1$
$a/\text{\AA}$	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)
$\beta/^\circ$	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

【0200】

実施例4、6及び8で得られたリファキシミン結晶を出発物質として同じ条件下で乾燥することにより、類似の結果が得られた。

【0201】

(実施例11)

エタノール-水溶液中のリファキシミン溶解度の測定

200mgに相当するリファキシミン量を、1:4(v/v)のエタノール/水の溶液10mlに溶解し、2日間、攪拌しながら室温で置いた。

【0202】

リファキシミン校正曲線を用いる波長 276 nm での分光測光学的方法によって、リファキシミン溶解度は 48 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であると決定した。

【0203】

(実施例 12)

アミノ酸存在下での水溶液中のリファキシミン溶解度の測定

この実施例には、アミノ酸の存在下及び非存在下での水溶液中のリファキシミン溶解度の測定が記載される。

【0204】

特に、試験を表 9 に要約する。

・実験 1 は、リファキシミン 20 mg を pH 6.8 のリン酸緩衝液 (P.B.) 中に室温で 2 時間入れることによって得られた溶解度の測定を記載する；

・実験 2、3 及び 4 は、リファキシミン 200 mg とトリプトファン、セリン及びヒスチジン 195 mg (それぞれ、リファキシミン：アミノ酸のモル比 1：4、1：7.5 及び 1：5 に相当する) とを水中に入れ、室温で 24 時間、攪拌下で保持することによって得られた水中でのリファキシミンの溶解度を記載する；

・実験 5～14 は、リファキシミン 20 g を、表 9 に示されるモル比で様々なアミノ酸を含む pH 6.8 のリン酸緩衝液 500 ml 中に入れ、容器内で 37℃ で 24 時間、攪拌下で保持することによって得られた溶解度を記載する。

【0205】

リファキシミン溶液を濾過し、リファキシミン濃度を波長 364 nm での校正曲線分光測光法によって決定する。

【0206】

表 9 には、水中又はリン酸緩衝液中のリファキシミン単独の各参照溶液 (実験 1 及び 14) と比較した場合の、異なるアミノ酸を含む溶液中のリファキシミン濃度の増大に関する値も示す。

【0207】

10

20

【表 9】

表 9

実験	AA	V (ml)	T (°C)	溶液	AA/リファキシミン (mol/ mol)	濃度 (μg/ml)	試験Nの濃 度/試験1及 び5の濃度
1	-	50	室温	P.B.	-	3,5	1
2	トリプトファン	5	室温	H ₂ O	4:1	35	10
3	セリン	5	室温	H ₂ O	7.5:1	5.7	1.6
4	ヒスチジン	5	室温	H ₂ O	5:1	21.8	6.2
5	-	500	37°C	H ₂ O	-	7	1
6	トリプトファン	500	37°C	P.B.	10:1	22	3.1
7	トリプトファン	500	37°C	P.B.	3:1	30	4.2
8	トリプトファン	500	37°C	P.B.	1:1	21	3
9	ヒスチジン	500	37°C	P.B.	10:1	16	2.3
10	ヒスチジン	500	37°C	P.B.	3:1	12	1.7
11	ヒスチジン	500	37°C	P.B.	1:1	10	1.4
12	バリン	500	37°C	P.B.	3:1	8	1.1
13	ロイシン	500	37°C	P.B.	3:1	8	1.1
14	イソロイシン	500	37°C	P.B.	3:1	10	1.4

【 0 2 0 8 】

(実施例 1 3)

実施例 2 で得られたリファキシミンとトリプトファンとの集塊の水における溶解度の測定

実施例 2 で得られたリファキシミンとトリプトファンとの集塊の溶解度を、この固体 6 5 3 m g を室温で p H 6 . 8 のリン酸緩衝液 5 m l 中に入れ、この溶液を 2 4 時間攪拌下に放置することによって測定した。

【 0 2 0 9 】

波長 3 6 4 n m での分光測光学的方法によって、溶液中のリファキシミン濃度は 2 8 μ g / m l であると決定した。

【 0 2 1 0 】

(実施例 1 4)

様々な p H での水中及び緩衝液中のリファキシミン溶解度の測定 (比較的な実施例)

表 1 0 に示される各リファキシミン量を、それぞれ 5 0 m l の水、 p H 4 のリン酸緩衝液、 p H 7 のリン酸緩衝液及び p H 1 0 のホウ酸緩衝液に入れることによって、リファキシミン溶解度値を測定した。

【 0 2 1 1 】

窒素雰囲気中 30 の恒温で保管した懸濁液を、24 時間攪拌下に保持した。

【 0 2 1 2 】

溶液中のリファキシミン濃度の決定は、European Pharmacopeia Ed. 7.1, 04/2011、段落2362、第3459頁に記載の条件下でのクロマトグラフ法によって実施し、得られた結果を表 10 に示した。

【 0 2 1 3 】

【表 10】

表 10

試験	溶液	リファキシミン 量 (mg)	リファキシミン 濃度 (µg/ml)
1	H ₂ O	20	3.63 µg/ml
2	リン酸緩衝液 pH 4	15	4.12 µg/ml
3	リン酸緩衝液 pH 7	20	3.22 µg/ml
4	ホウ酸緩衝液 pH 10	65	299 µg/ml

10

【 0 2 1 4 】

(実施例 15)

胃抵抗性微粒子を含むコーティング錠及び錠剤におけるリファキシミン溶解プロファイルの決定 (比較的な実施例)

リファキシミン 200 mg を含む市販のコーティング錠 Normix (登録商標) 及び胃抵抗性微粒子中にリファキシミン 400 mg を含む錠剤についての溶解プロファイルは、European Pharmacopoeia, Ed. 7.1、段落2.9.3、第256-263頁に記載の条件下で測定し、リファキシミンの定量的測定は、European Pharmacopoeia, Ed. 7.1, 04/2011、段落2362、第3459頁に記載の条件下で得た。

【 0 2 1 5 】

Normix (登録商標) 錠及び胃抵抗性微粒子でのリファキシミン錠剤の溶解プロファイルを、pH 5 の溶液、pH 6.5 の溶液、FaSSIF 溶液及びFeSSIF 溶液において測定した。

【 0 2 1 6 】

FaSSIF 溶液は、タウロコール酸ナトリウム 3 mM、レシチン 0.75 mM、NaH₂PO₄ 6.5 mM、NaCl 8.5 mM を含み、純水を加えて 1 リットルにし、pH は 6.5 である。

【 0 2 1 7 】

FeSSIF 溶液は、タウロコール酸ナトリウム 1.5 mM、レシチン 3.75 mM、氷酢酸 14.4.05 mM、NaCl 203.18 mM を含み、純水を加えて 1 リットルにし、pH は 5 である。

【 0 2 1 8 】

表 11 に示される溶解プロファイルは、360 分、緩衝液 pH 5、緩衝液 pH 6.5、FaSSIF 溶液及び FeSSIF 溶液において、Normix (登録商標) 錠及び胃抵抗性微粒子におけるリファキシミン錠剤の 2 つを用いて測定した。

【 0 2 1 9 】

Normix (登録商標) 錠及び胃抵抗性微粒子におけるリファキシミン錠剤の 2 つの溶解プロファイルを、表 11 に示す。

【 0 2 2 0 】

20

30

40

【表 1 1】

表 1 1

	リファキシミン Normix（登録商標）錠 （リファキシミン濃度 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ）	胃抵抗性微粒子における リファキシミン錠剤 （リファキシミン濃度 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ）
緩衝液 pH 5	6.67 ± 0.29	4.49 ± 0.23
緩衝液 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

10

【 0 2 2 1 】

(実施例 1 6)

リファキシミンとアミノ酸とを含む顆粒剤の調製

リファキシミン 200 g、アミノ酸、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒューム
ドシリカ及びタルクを、16 rpm の速度で 15 分間、V 型ミキサー中で混合した。固体
混合物をローラーコンパクターに入れ、100 bar まで圧力を加えた。

20

【 0 2 2 2 】

顆粒剤の組成を表 1 2 に示す。

【 0 2 2 3 】

【表 1 2】

表 1 2

成分	顆粒剤 1 (グラム)	顆粒剤 2 (グラム)	顆粒剤 3 (グラム)
リファキシミン	200	200	200
トリプトファン	195	-	-
セリン	-	75	-
ヒスチジン	-	-	145
ヒドロキシプロピル メチルセルロース	84.6	104.6	134.6
ヒュームドシリカ	0.4	0.4	0.4
タルク	20	20	20

30

40

【 0 2 2 4 】

このようにして得られた顆粒剤は、コーティングフィルム又は胃抵抗性フィルムでコー
ティングでき、懸濁剤又は錠剤製剤のために使用できる。

【 0 2 2 5 】

(実施例 1 7)

リファキシミンとアミノ酸とを含む顆粒剤の調製

リファキシミン 200 g、アミノ酸、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒューム
ドシリカ及びタルクを、16 rpm の速度で 15 分間、V 型ミキサー中で混合した。固体

50

混合物をローラーコンパクターに入れ、100 barまで圧力を加えた。

【0226】

顆粒剤の組成を表13に示す。

【0227】

【表13】

表13

成分	顆粒剤4 (グラム)	顆粒剤5 (グラム)	顆粒剤6 (グラム)
リファキシミン	200	200	200
トリプトファン	195	195	195
バリン	117		-
ロイシン	-	131	
イソロイシン			131
ヒドロキシプロピル メチルセルロース	84.6	104.6	134.6
ヒュームドシリカ	0.4	0.4	0.4
タルク	20	20	20

10

20

【0228】

このようにして得られた顆粒剤は、コーティングフィルム又は胃抵抗性フィルムでコーティングでき、懸濁剤又は錠剤製剤のために使用できる。

【0229】

(実施例18)

アミノ酸とリファキシミンとの顆粒剤を含む包(サシェ(Sachets))の調製

実施例16のように得られた顆粒剤を賦形剤に添加し、得られた固体混合物を分包した。1包あたりの組成を表14に示す。

30

【0230】

【表 1 4】

表 1 4

成分	包1 (mg)	包2 (mg)	包3 (mg)	包4 (mg)	包5 (mg)	包6 (mg)
顆粒剤1－ (実施例16)	500					
顆粒剤2－ (実施例16)		400				
顆粒剤3－ (実施例16)			500			
顆粒剤4－ (実施例17)				500		
顆粒剤5－ (実施例17)					400	
顆粒剤6－ (実施例17)						500
疎水コロイダル シリカ	10	10	10	10	10	10
アスパルテーム	20	20	20	20	20	20
チェリーフレーバー	100	100	100	100	100	100
ソルビトール	3370	3470	3370	3370	3470	3370
合計	4000	4000	4000	4000	4000	4000

【0 2 3 1】

(実施例 1 9)

リファキシミンとアミノ酸とを含む錠剤の調製

実施例 1 7 のように調製されたリファキシミン顆粒剤を賦形剤と混合し、すべての成分をV型バインダー中で混合して、得られた混合物を打錠機で圧縮した。錠剤をフィルムコーティングでコーティングした。

【0 2 3 2】

1 錠あたりの組成を表 1 5 に示す。

【0 2 3 3】

【表 15】

表 15

成分	錠剤1 (mg)	錠剤2 (mg)	錠剤3 (mg)	錠剤4 (mg)	錠剤5 (mg)	錠剤6 (mg)
顆粒剤1ー (実施例16)	500					
顆粒剤2ー (実施例16)		400				
顆粒剤3ー (実施例16)			500			
顆粒剤4ー (実施例17)				500		
顆粒剤5ー (実施例17)					400	
顆粒剤6ー (実施例17)						500
デンプングリコール酸 ナトリウム	15	15	15			
コロイダルシリカ	1	1	1			
タルク	1	1	1			
コーティングフィルム						
ヒドロキシプロピル メチルセルロース	5.15	5.15	5.15	5.15	5.15	5.15
二酸化チタン	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
エデト酸二ナトリウム	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
プロピレングリコール	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
弁柄 E172	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15

【0234】

賦形剤を篩にかけ、次いでリファキシミン顆粒と混合した。得られた混合物を、楕円形のロータリー式打錠機を用いて圧縮し、錠剤を得た。

【0235】

外観を改善しかつ風味遮蔽特性を達成するために、錠剤を慣用のパン装置を用いてコーティングした。

【0236】

錠剤は、胃抵抗性フィルムコーティングでもコーティングできる。

【0237】

(実施例20)

リファキシミンとアミノ酸との集塊の調製

集塊A：リファキシミン-トリプトファン1：4。エタノール/水の1：4(v/v)溶液5mlを、実施例1の組成物Aに添加した。次いで、この溶液を完全に溶解するまで100で加熱し、そして完全に溶媒を蒸発させるために室温で4日間放置した。リファキシミン結晶とトリプトファン結晶とが同時に存在することを特徴とするリファキシミン

集塊を得た。

【0238】

集塊B：リファキシミン - セリン 1 : 3。エタノール / 水の 1 : 4 (v / v) 溶液 5 m l を、実施例 1 の組成物 B に添加した。次いで、この溶液を完全に溶解するまで 1 0 0 で加熱し、そして完全に溶媒を蒸発させるために室温で 4 日間放置した。リファキシミン集塊は、リファキシミン結晶とセリン結晶とが存在することを特徴としていた。

【0239】

集塊C：リファキシミン - ヒスチジン 4 : 1。エタノール / 水の 1 : 4 (v / v) 溶液 5 m l を、実施例 1 の組成物 C に添加した。次いで、この溶液を完全に溶解するまで 1 0 0 で加熱し、そして自然蒸発のために室温で 4 日間放置した。リファキシミン結晶とヒスチジン結晶とが存在することを特徴とするリファキシミン集塊を得た。

10

【0240】

集塊D：リファキシミン - ヒスチジン 4 : 1。エタノール / 水の 1 : 4 (v / v) 溶液 5 m l を、実施例 1 の組成物 D に添加した。次いで、この溶液を完全に溶解するまで 1 0 0 で加熱し、そして自然蒸発のために室温で 4 日間放置した。リファキシミン結晶とヒスチジン結晶とが存在することを特徴とするリファキシミン集塊を得た。

【0241】

(実施例 2 1)

リファキシミン集塊の水溶解度の測定

実施例 2 0 に従って得られた集塊 A の溶解度は、この固体 6 5 3 m g を、室温で p H 6 . 8 のリン酸緩衝液 5 m l に入れ、この溶液を 2 4 時間攪拌下に放置することによって測定した。

20

【0242】

溶液中のリファキシミン濃度は、波長 3 6 4 n m で分光測光学的方法によって決定した。リファキシミン濃度は 2 8 μ g / m l であった。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I	
A 6 1 K	9/08	(2006.01)	A 6 1 K	9/08
A 6 1 K	9/10	(2006.01)	A 6 1 K	9/10
A 6 1 K	9/06	(2006.01)	A 6 1 K	9/06
A 6 1 K	9/02	(2006.01)	A 6 1 K	9/02
A 6 1 P	1/12	(2006.01)	A 6 1 P	1/12
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P	1/16
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/04
A 6 1 P	31/04	(2006.01)	A 6 1 P	31/04
A 6 1 P	21/00	(2006.01)	A 6 1 P	21/00

- (72)発明者 ケラッツィ, ラウラ
 イタリア国, イ - 4 0 1 3 3 ボローニャ, ヴィア ラガッツィ デル ' 9 9 , 5 エー
 ダブリュ パテント デパートメント内
- (72)発明者 グレピオニ, ファブリツィア
 イタリア国, イ - 4 0 1 3 3 ボローニャ, ヴィア ラガッツィ デル ' 9 9 , 5 エー
 ダブリュ パテント デパートメント内
- (72)発明者 ブラガ, ダリオ
 イタリア国, イ - 4 0 1 3 3 ボローニャ, ヴィア ラガッツィ デル ' 9 9 , 5 エー
 ダブリュ パテント デパートメント内
- (72)発明者 キント, マッダレーナ
 イタリア国, イ - 4 0 1 3 3 ボローニャ, ヴィア ラガッツィ デル ' 9 9 , 5 エー
 ダブリュ パテント デパートメント内

審査官 金田 康平

- (56)参考文献 特表 2 0 1 1 - 5 1 3 2 4 3 (J P , A)
 特表 2 0 1 2 - 5 0 4 6 4 9 (J P , A)
 特開昭 5 5 - 0 0 9 0 2 3 (J P , A)
 特開昭 5 7 - 2 0 9 2 1 1 (J P , A)
 Chemotherapy 2000;46:253-266
 ATSUSHI HIRANO , ARGININE-ASSISTED SOLUBILIZATION SYSTEM FOR DRUG SUBSTANCES: SOLUBILIT
 Y EXPERIMENT AND SIMULATION, THE JOURNAL OF PHYSICAL CHEMISTRY B , 2 0 1 0 年 1 0 月 2 8
 日 , V114 N42 , P13455-13462

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
 A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 3 / 4 4
 J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)
 C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)