



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **114512** (13) **C2**
(51) МПК

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 47/18 (2017.01)

A61P 31/04 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2014 12919	(72) Винахідник(и): Віскомі Джузеппе Клаудіо (ІТ), Келацці Лаура (ІТ), Грепйоні Фабріція (ІТ), Брага Даріо (ІТ), Кіндт Маддалена (ІТ)
(22) Дата подання заявки: 03.07.2013	(73) Власник(и): АЛЬФА ВАССЕРМАНН С.П.А., 1, Via Enrico Fermi, I-65020 Alanno (Pescara), Italy (ІТ)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 26.06.2017	(74) Представник: Крилова Надія Іванівна, реєстр. №30
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: ВО2012А000368	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: US 2011/105550 А1, 05.05.2011 ATSUSHI HIRANO ET AL, "Arginine-Assisted Solubilization System for Drug Substances: Solubility Experiment and Simulation", THE JOURNAL OF PHYSICAL CHEMISTRY B, (20101028), vol. 114, no. 42, PAGE 13455- 13462, ХР055046746
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 06.07.2012	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: ІТ	
(41) Публікація відомостей про заявку: 10.03.2015, Бюл.№ 5	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 26.06.2017, Бюл.№ 12	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/ІВ2013/055448, 03.07.2013	

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНІ КОМПОЗИЦІЇ, ЯКІ МІСТЯТЬ РИФАКСИМІН ТА АМІНОКИСЛОТИ, ЇХ СПОСІБ ОТРИМАННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ

(57) Реферат:

Винахід стосується фармацевтичної композиції, яка містить рифаксимін або одну з його фармацевтично прийнятних солей в дозі від 20 до 1200 мг та принаймні одну або декілька амінокислот, у якій

- молярне співвідношення між амінокислотою(ами) та рифаксиміном знаходиться у межах 1:1 та 10:1, та

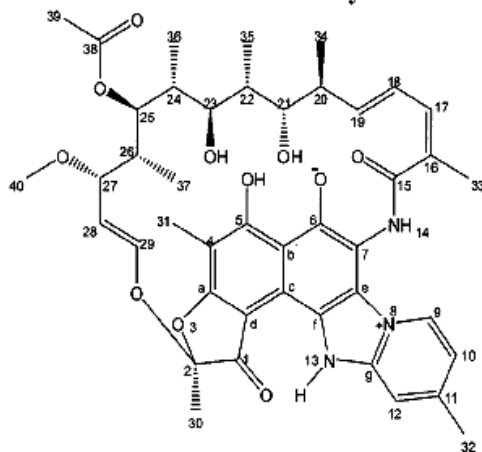
- амінокислота(ти) є вибраною(ими) з ароматичних амінокислот, гетероциклічних амінокислот або їх сумішей,

разом з фармацевтично прийнятними наповнювачами.

UA 114512 C2

Рифаксимін (міжнародна непатентована назва (INN); див. енциклопедію The Merck index, XIII ed., 8304) є напівсинтетичною неаміноглюкозидною сполукою, отриманою з рифаміцину. Точніше кажучи, ця сполука являє собою піридо-імідазо рифаксимін, описаний та запатентований у патенті Італії IT 1154655, тоді як у патенті EP 0161534 описано спосіб його отримання, починаючи з рифаміцину O.

З хімічної точки зору, рифаксимін є (S-S, 16Z, 18E, 20S, 21S, 22R, 23R, 24R, 25S, 26S, 27S, 28E)-5, 6, 21, 23, 25-пентагідрокси-27-метокси-2, 4, 11, 16, 20, 22, 24, 26-октаметил-2,7-(епоксипентадека-[1,11,13]трієніміно)-бензофуоро[4,5-е]-піридо[1,2-(альфа)]-бензімідазол-1,15(2H)діон, 25-ацетатом, формула якого наведена:



Зараз рифаксимін є у продажу під торгівельними марками Normix[®], Rifacol[®] та Xifaxan[®].

Рифаксимін є антибіотиком широкого спектру дії, звичайно місцевого застосування, спрямованим проти грам-позитивних та грам-негативних бактерій та аеробних та анаеробних мікроорганізмів. Ця сполука має відмінний профіль безпеки та відрізняється безсистемним поглинанням. Рифаксимін застосовують для лікування кишкових інфекцій, викликаних не-ентероінвазивними бактеріями, діареї мандрівників, ентериту, дизентерії, кишкових запалень, наприклад, хвороби Крона (ХК), виразкового коліту прямої кишки, синдрому подразненого кишечника (СРК), недостатностей, надлишкового бактеріального росту у тонкому кишечнику (СНБР), дивертикулярних синдромів; патологій, які безпосередньо або не безпосередньо викликані інфекціями кишечника, як-то, наприклад, печінкової енцефалопатії або його може бути застосовано у до- та післяопераційній профілактиці інфекцій кишечника.

У патенті US 4 557 866 описано новий спосіб синтезу піридо-імідазо рифаксимінів, який, зокрема, полягає у застосуванні хімічної реакції рифаміцину O з 4-метил-2-амінопіридином.

У патентах EP 1557421 B1, EP 1676847 B1, EP 1676848 B1 та US 7 045 620 B2 описані поліморфні форми рифаксиміну (INN), які отримали назви рифаксимін α та рифаксимін β та слабокристалічна форма, яка отримала назву рифаксимін γ. Ці форми можуть бути отримані шляхом гарячого розчинення необробленого рифаксиміну у етиловому спирті з викликанням подальшої кристалізації продукту шляхом додавання води при заданому температурному режимі протягом фіксованого часу. Після кристалізації отриманий продукт підсушують у контрольованих умовах до отримання заздалегідь визначеного вмісту води, та до тих пір, коли профіль дифракції рентгенівських променів відповідає одному з профілів, які спостерігали для вищезгаданих форм рифаксаміну.

У цих патентах також описані способи перетворення поліморфних форм на інші, як-то отримання поліморфної форми α шляхом дегідратації поліморфної форми β або поліморфної форми γ; отримання поліморфної форми γ починаючи з поліморфної форми α та отримання поліморфної форми β шляхом гідратації поліморфної форми α.

У патенті US 7 906 542 B2 описані фармацевтичні композиції, які містять поліморфні форми рифаксиміну α, β та γ.

У патенті EP 1682556 A2 описані поліморфні форми рифаксиміну α, β та γ, які відрізняються тим, що вони мають зовсім різні профілі поглинання та розчинення in vivo.

У патенті US 7 915 275 B2 описано застосування фармацевтичних композицій, які містять поліморфні форми рифаксиміну α, β та γ у лікуванні інфекцій кишечника.

У патенті WO 2008/155728 описано спосіб отримання аморфного рифаксиміну, який полягає у гарячому розчиненні сирого рифаксиміну у абсолютному етиловому спирті з наступним концентруванням після осадження шляхом охолодження рифаксиміну у аморфній формі.

Аморфні форми рифаксиміну та способи їх отримання також описані у патентах US 2009/312357 та US 2009/0082558, зокрема у патенті US 2009/0082558 описано аморфний рифаксимін, отриманий після осадження шляхом додавання води до розчину рифаксиміну у органічному розчиннику.

У патенті WO 2009/108730 описані поліморфні форми рифаксиміну (форма "ζ", форма "γ-1 (ζ)", форма "α-dry", форма "η", форма "i", форма "β-1", форма "β-2", форма "ε-dry"), солі, гідрати та аморфний рифаксимін, а також їх застосування у отриманні фармацевтичних композицій та терапевтичних способів, пов'язаних з їх застосуванням.

У патенті WO 2011/153444 описані поліморфні форми рифаксиміну к та θ та у патенті WO 2011/156897 описані поліморфні форми рифаксиміну, які отримали назву "APO-1" та "APO-2".

У патенті WO 2006/094662 описані поліморфні форми рифаксиміну δ та ε, які є корисними для отримання фармацевтичних форм для перорального та місцевого застосування. Зазначені форми були отримані з допомогою процесів, які, зокрема, полягають у гарячому розчиненні сирого рифаксиміну у етиловому спирті з наступним додаванням води з заздалегідь обумовленими температурами протягом заздалегідь обумовлених періодів часу з наступним сушінням у вакуумі.

Viscomi et al. (CrystEngComm, 2008, 10, 1074-1081) описали способи отримання поліморфних форм рифаксиміну та хімічні, фізичні та біологічні характеристики цих форм.

Vacchi A. et al. (New Journal of Chemistry (2008), 32; 10; 1725-1735) описали процес отримання кристалів тетрагідратованого рифаксиміну β з ваговим вмістом води відповідно у 8,4 % (у ваговому співвідношенні) шляхом повільного випарювання розчину рифаксиміну у воді/етанолі при кімнатній температурі.

Рифаксимін є істотно нерозчинною у воді молекулою та для збільшення її розчинності у водних розчинах потрібно додавати органічні розчинники. Проте органічні розчинники навряд чи є прийнятними для отримання речовин для фармацевтичного застосування та їх застосування вимагає суворого контролю залишкових розчинників у складі кінцевих продуктів.

Розчинність рифаксиміну у воді може варіювати у межах обмежених діапазонів концентрацій в залежності від вибору прийнятої поліморфної або аморфної форми. Наприклад, якщо у патенті WO 2005/044823 стверджується про істотну нерозчинність поліморфної форми рифаксиміну α, то у патенті WO 2011/107970 стверджується, що аморфна форма рифаксиміну, отримана шляхом з допомогою сушіння розпиленням через 30 хв. після додавання води демонструє розчинність приблизно 40 мкг/мл, але ця форма є нестійкою та розчинність з часом знижується до показника приблизно 9 мкг/мл, отриманого через дві години.

Як описано у Viscomi et al. (CrystEngComm, 2008, 10, 1074-1081), розчинність рифаксиміну у суспензії у присутності твердого рифаксиміну може змінюватися протягом часу у відповідності з можливими процесами трансформації у більш стійких кристалічних формах. Зокрема описано, що у випадку істотно аморфних поліморфних форм рифаксиміну розчинність з часом знижується, доки не починає збігатися зі значеннями, які можна отримати з більш стійких кристалічних форм.

Також рифаксимін є антибіотиком місцевої дії та біодоступність на місці фармацевтичних композицій, яка передбачає наявність збільшеної доступної та місцевої концентрацій рифаксиміну (наприклад, у різних типах фізіологічної речовини, як-то рідина шлунку або кишечника) є корисною для лікування всіх патологій, у яких збільшені концентрації рифаксиміну можуть забезпечити більш високу терапевтичну ефективність.

Існує потреба у отриманні препарату рифаксиміну з збільшеною розчинністю цієї сполуки у водному розчині для отримання його збільшених концентрацій, які будуть більш високими та стійкими протягом часу порівняно з подібними концентраціями, до цього часу.

Також існує потреба у отриманні фармацевтичної композиції з рифаксиміном, яка буде містити амінокислоти для лікування всіх захворювань, у якому ефективним засобом такого лікування є застосування амінокислот. Також залишається потреба у поєднанні антибіотичної дії рифаксиміну з корисною дією амінокислот при лікуванні хвороб печінки та виснаження.

Також залишається потреба у отриманні композицій, які забезпечать наявність збільшених концентрацій рифаксиміну при кімнатній температурі для безпосереднього застосування у складі фармацевтичних препаратів, наприклад у формі таблеток або прозорих розчинів замість гранулятів у непрозорих суспензіях, які важко вживають пацієнти або у композиціях для вагінального або ректального застосування. Переважним чином повинні бути отримані

композиції з концентраціями рифаксиміну при кімнатній температурі, які будуть перевищувати 3 мкг/мл.

Також бажаним буде отримати розчини рифаксиміну з підвищеною концентрацією цієї сполуки для зменшення об'ємів розчину промислових препаратів без додавання великої

кількості органічних розчинників.

Зокрема, при лікуванні деяких кишкових інфекцій буде корисним отримати прийнятні композиції для шлунково-кишкового застосування, які сприяють вивільненню у кишечник великих концентрацій рифаксиміну.

Відомо, рифаксимін може бути отримано у вигляді порошку, у необробленій, поліморфній або у аморфній формі

Інформація з рівня техніки про кристалічні характеристики похідних рифаксиміну було отримано з допомогою рентгенівського порошкового дифракційного аналізу. Доступні зараз дифрактограми є результатом впливу кількох мікрочастин, які формують структуру порошку; вони можуть демонструвати дифракційні сигнали, які часто мають розширену та непостійну інтенсивність навіть під час аналізу того ж самого зразка, оскільки вони можуть залежати від декількох факторів, як-то, наприклад, від розміру та морфології кристалітів та їх розподілу у фіксаторі для зразка. Отже, отримання з допомогою порошкового рентгеноструктурного аналізу однозначних ознак врівноваженої фази водного вмісту, а також точної частки можливих присутніх сольватів та/або гідратів може бути досить важким.

Розміри та структура кристалів звичайно впливають на деякі властивості активної складової у порошковому стані. Наприклад, Kiang Y.H et al. (Int. J. Pharm. 368 (2009), 76) описали, що стисливість та плинність є властивостями, які можуть бути пов'язані з кристалічною морфологією та що ці властивості впливають на отримання готової композиції у твердому стані. Vipragunta S.R. et al. (Adv. Drug. Del. Rev. 48 (2001), 3-26), заявляють необхідність контролювання кристалічних форм активної складової протягом різних стадій її розвитку, оскільки кожна зміна фази, обумовлена взаємоперетворенням поліморфних форм, сольватацією процесів, утворенням гідратів та зміненням ступеня кристалічності може змінювати біодоступність лікарського засобу

Зараз встановлено наявність взаємозв'язку між твердою структурою та фармакологічно корисними властивостями, як-то, наприклад, біодоступністю. Фактично, для надання своєї згоди на промислове виробництво препаратів, органи охорони здоров'я вимагають отримання відповідних аналітичних способів виявлення кристалічної структури їх активного компонента, а також способів виробництва готового продукту, необхідних для отримання прийнятних кількостей певних поліморфних форм.

Тому вирішальне значення має наявність кристалів прийнятного розміру з високими показниками якості та чистоти, які будуть досить корисними для їх застосування у якості аналітичних стандартів для визначення можливих присутніх у суміші одиночних поліморфних форм, а також для визначення властивостей, пов'язаних з розташуванням молекули у кристалі та для визначення можливої присутності у кристалічній структурі молекул води або іншого розчинника та їх кількості.

Також, для здійснення рентгеноструктурного аналізу одиничних кристалів досить актуальною є наявність кристалів прийнятного розміру. Цей аналіз дозволить отримати інформацію про наявність зазначених поліморфних форм у складних сумішах, а також про точний вміст води у цих поліморфних формах.

Краще розуміння кристалічної структури також є доречним для модифікації виробничих процесів з метою отримання сполук з відтворюваною кристалічністю, таким чином гарантуючи наявність властивостей, пов'язаних з кристалічністю при отриманні відтворюваних фармацевтичних композицій.

Добре відомо, що присутність або відсутність молекул води у певних кристалічних положеннях може впливати на розташування піків на діаграмі при проведенні рентгенівського порошкового дифракційного аналізу. Знання таких положень у випадку рифаксиміну дозволить краще розуміти ці дифрактограми. Наприклад, кількісний характеристичний аналіз аморфної сполуки є досить важким, оскільки вона не надає специфічних сигналів, але його можна здійснити лише шляхом спостереження зростання дифрактограми від початкового рівня. Тому наявність кристалів з прийнятними для визначення кристалографічними параметрами дозволить визначити кількість аморфної речовини у суміші, коли ця аморфна форма присутня разом з відомими кристалічними формами.

Об'єктом заявленого винаходу є композиції, отримані шляхом поєднання рифаксиміну та амінокислот, при якому амінокислоти та рифаксимін знаходяться у молярному співвідношенні,

яке дорівнює 1:1-10:1, які дозволяють отримати кристали рифаксими́ну та є прийнятними для застосування для отримання фармацевтичних композицій.

Об'єктом заявленого винаходу є кристали рифаксими́ну, отримані при солюбілізації композицій рифаксими́ну та амінокислот у водних розчинах з наступним проведенням контрольованих процесів сушіння. Ці кристали є корисними у якості аналітичних стандартів. Об'єктом заявленого винаходу також є застосування амінокислот для отримання збільшених, порівняно до існуючого рівня техніки, концентрацій рифаксими́ну.

Зокрема, ефект застосування амінокислот полягає у отриманні концентрацій рифаксими́ну у воді, які будуть більшими, ніж 3 мкг/мл при кімнатній температурі та більшими, ніж 7 мкг/мл при 37 °C.

Заявлений винахід також демонструє, що амінокислоти мають синергічну дію разом з органічними розчинниками, спрямовану на збільшення розчинності рифаксими́ну у водних розчинах, які містять низький відсотковий вміст органічних розчинників.

Об'єктом заявленого винаходу є застосування амінокислот, яке дозволяє отримати композиції з рифаксими́ном, кристали рифаксими́ну, збільшити концентрацію рифаксими́ну у водних розчинах та отримати відповідні фармацевтичні композиції.

Заявлений винахід стосується фармацевтичної композиції, яка містить рифаксими́н або одну з його фармацевтично прийнятних солей та одну або декілька амінокислот, у якій молярне співвідношення між амінокислотою (амінокислотами) та рифаксими́ном знаходиться у межах 1:1-10:1, переважно 1:1-5:1, разом з фармацевтично прийнятними наповнювачами, які збільшують розчинність рифаксими́ну у водному розчині.

Також винаходом передбачено спосіб отримання зазначеної фармацевтичної композиції, який, зокрема, полягає у наступному:

- змішування рифаксими́ну та амінокислот;
- додавання наповнювачів та змішування кінцевої суміші у V-подібному міксері протягом часу у межах 10-30 хв. та
- гранулювання у ролерному компакторі.

Також винаходом передбачено застосування амінокислот для отримання фармацевтичної композиції, яка має концентрацію рифаксими́ну у межах 4.5-60 мкг/мл.

Також винахід стосується кристалів рифаксими́ну, отриманих з застосуванням способу, який полягає у наступному:

а) розчинення композицій рифаксими́ну та амінокислот, при якому амінокислоти та рифаксими́н знаходяться у молярному співвідношенні у межах 1:1-10:1 відповідно до п. 1 у розчинах, отриманих шляхом поєднання етанолу та води, в об'ємному співвідношенні у межах 1:1-1:10 (об./об.);

б) випарювання розчину, отриманого на етапі а) при температурах у діапазоні між кімнатною температурою та 40 °C протягом часу у межах 1-10 днів;

при якому отримані кристали мають моноклінну просторову групу P2₁ та параметри кристалічної комірки знаходяться у межах: а: 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)°.

Також винаходом передбачено процес отримання кристалів рифаксими́ну, який відрізняється тим, що він полягає у наступному:

а) розчинення композицій рифаксими́ну та амінокислот, при якому амінокислоти та рифаксими́н знаходяться у молярному співвідношенні у межах 1:1-10:1 відповідно до п. 1 у розчинах, отриманих шляхом поєднання етанолу та води, в об'ємному співвідношенні у межах 1:1-1:10 (об./об.);

б) випарювання розчину, отриманого на етапі а) при температурах у діапазоні між кімнатною температурою та 40 °C протягом часу у межах 1-10 днів;

при якому отримані кристали мають моноклінну просторову групу P2₁ та параметри кристалічної комірки знаходяться у межах: а: 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)°.

Також винаходом передбачено процес отримання кристалів рифаксими́ну, який полягає у наступному:

а) розчинення композицій рифаксими́ну та амінокислот, при якому амінокислоти та рифаксими́н знаходяться у молярному співвідношенні у межах 1:1-10:1 відповідно до п. 1 у розчинах, отриманих шляхом поєднання етанолу та води, в об'ємному співвідношенні у межах 1:1-1:10 (об./об.);

б) випарювання розчину, отриманого на етапі а) при температурах у діапазоні між кімнатною температурою та 40 °C протягом часу у межах 1-10 днів у присутності зневоднюючих агентів;

при якому отримані кристали мають моноклінну просторову групу $P2_1$ та параметри кристалічної комірки знаходяться у межах: 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)°.

5 Також винаходом передбачено застосування амінокислот та рифаксиміну у молярному співвідношенні у межах 1:1-10:1 з метою отримання кристалів рифаксиміну, які відрізняються наявністю моноклінної просторової групи $P2_1$ з параметрами кристалічної комірки, які знаходяться у межах: 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)°.

10 Також винаходом передбачено застосування амінокислот та рифаксиміну у молярному співвідношенні у межах 1:1-10:1 з метою отримання кристалів рифаксиміну, які відрізняються наявністю моноклінної просторової групи $P2_1$ параметрами кристалічної комірки, які знаходяться у межах: 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)°.

Кристалична форма рифаксиміну у фармацевтичній композиції відповідно за винаходом може бути вибраною від:

15 i) кристалів, які мають моноклінну просторову групу $P2_1$ з параметрами кристалічної комірки, які знаходяться у межах: 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)°;

ii) кристалів, наділених ознаками i), які містять 3 або 4.5 молекул води на кожен молекулу рифаксиміну;

20 iii) кристалів, які мають моноклінну просторову групу $P2_1$ та параметри кристалічної комірки, які знаходяться у межах: 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)°;

iv) кристалів, наділених ознаками iii), які містять 0 або 0.5 або 1.5 молекул води на кожен молекулу рифаксиміну або

25 v) рифаксиміну α , β , γ , δ .

Композиції заявленого винаходу містять рифаксимін у формі гідрату, сольвату, можуть мати поліморфну, аморфну або кристалічну форму або бути сумішшю цих форм.

Ці композиції є корисними для лікування та запобігання запальних та інфекційних хвороб, сприятливих до лікування з рифаксиміном.

30 Композиції заявленого винаходу містять одну або декілька амінокислот, які є аліфатичними, ароматичними, основними, розгалуженими, циклічними, кислими або амідними або їх сумішами.

Зокрема композиції винаходу містять одну або декілька ароматичних або гетероциклічних амінокислот.

35 У одному особливому аспекті, композиція містить суміш з однієї або декількох ароматичних або гетероциклічних амінокислот та розгалуженої амінокислоти.

Фармацевтичні композиції винаходу містять рифаксимін у лікарській формі з дозуванням у 20-1200 мг з амінокислотами у молярному співвідношенні у межах 1:1-10:1, переважно 1:1-5:1 та їх може бути введено з дозою у межах 20-3000 мг/добу.

40 Фармацевтичні композиції винаходу можуть бути надані у вигляді гранул, таблеток капсул, кремів, мазей, супозиторіїв, суспензій або розчинів. Вони призначені для застосування людиною або твариною.

45 Фармацевтичні композиції винаходу можуть містити амінокислоти та рифаксимін у формі гомогенно перемішаного порошку або у формі "конгломерату". Терміном "конгломерат" тут позначені кристали рифаксиміну та амінокислоти, які виникають з отриманням більш ущільненого скупчення між рифаксиміном та амінокислотами.

50 Конгломерати отримують при солюбілізації амінокислот та рифаксиміну у молярному співвідношенні у межах 1:1-10:1, переважно 1:1-5:1 у водних розчинах при наявності органічного розчинника, переважно спирту, у об'ємному співвідношенні 5 % - 25 % з температурою, яка знаходиться у діапазоні між температурою навколишнього середовища та температурою кипіння з випарюванням розчинника.

Іншим аспектом винаходу є фармацевтична композиція, яка містить конгломерати рифаксаміну та прийнятний наповнювач, який забезпечує збільшену, ніж у Обмежувальній частині Формули Винаходу, розчинність рифаксиміну.

55 Іншим аспектом винаходу є конгломерати рифаксиміну, які відрізняються тим, що містять кристали цієї сполуки.

Кристаличний рифаксимін, отриманий з конгломерату знаходиться у вигляді кристалів, зокрема одиничних кристалів, які відрізняються наявністю визначених кристалічних параметрів та показників водного вмісту.

60 Іншим аспектом винаходу є способи отримання фармацевтичної композиції, яка містить амінокислоти та рифаксимін, у якій амінокислоти існують у молярному співвідношенні у межах

1:1-10:1, призначені для отримання твердих форм у вигляді таблеток, гранул, мазей, кремів, супозиторіїв та розчинів.

Іншим аспектом винаходу є фармацевтичні композиції, які містять амінокислоти та рифаксимін та призначені для лікування або для профілактики інфекцій та хвороб в тих випадках, коли застосування рифаксими́ну та амінокислот є ефективним.

Особливим аспектом винаходу є композиція, яка містить амінокислоти та рифаксимін та призначена для лікування діареї мандрівників, печінкової енцефалопатії, інфекційної діареї, дивертикулярної хвороби, для антибактеріальної профілактики до та після хірургії товстого кишечника, для лікування синдрому подразненого кишечника, хвороби Крона, клостридіальної діареї, дисбактеріозу тонкого кишечника, профілактики діареї мандрівників, лікування дизентерії, резервуарного ілеїту, виразкової хвороби, шлункової диспепсії та для профілактики виникнення інфекцій у місці хірургічного втручання шляхом введення композиції, яка містить рифаксимін та амінокислоти.

Іншим аспектом винаходу є фармацевтичні композиції, які містять амінокислоти та рифаксимін, а саме амінокислоти, які мають принаймні розгалужену форму, які є бажаними у лікуванні хвороб печінки, як-то печінкової енцефалопатії та ускладнених форм цирозу печінки.

Фармацевтичні композиції, які є об'єктом заявленого винаходу забезпечують збільшення місцевих концентрацій рифаксими́ну та поєднують антибіотичну дію рифаксими́ну з енергетичною та живильною дією амінокислот з отриманням бажаного ефекту для пацієнта.

Іншим аспектом винаходу є застосування амінокислот для збільшення розчинності рифаксими́ну, в тому числі у присутності невеликого об'єму органічних розчинників.

Об'єктом заявленого винаходу є композиції, які містять амінокислоти та рифаксимін та у яких амінокислоти та рифаксимін знаходяться у молярному співвідношенні у межах 1:1-10:1, переважно 1:1-5:1.

Композиції за винаходом можуть існувати у твердій формі або у водних розчинах.

Також об'єктом заявленого винаходу є фармацевтичні композиції, які містять рифаксимін та амінокислоти, у яких молярне співвідношення амінокислот та рифаксими́ну знаходиться у межах 1:1-10:1, переважно знаходиться у межах 1:1-5:1 та надає, порівняно до розчину, позбавленого амінокислот, збільшення розчинності рифаксими́ну у 1.5-20 разів у водних розчинах при кімнатній температурі та у 1.1-10 разів у водних розчинах при температурі 37 °C у залежності від вибраної амінокислоти.

Збільшення розчинності рифаксими́ну у присутності амінокислот спостерігали у випадку, коли композиція містила рифаксимін у сирий, аморфній чи поліморфній формі або у разі сумішів цих форм.

При знаходженні амінокислот у розчині з низьким об'ємним відсотковим вмістом органічних розчинників, зокрема 1 % - 25 % (об./об.), дослідники спостерігали синергетичну дію амінокислот та органічних розчинників, спрямовану на збільшення розчинності рифаксими́ну та ця розчинність збільшувалася порівняно з розчином, позбавленим амінокислот у тисячу разів, досягаючи у розчині концентрацій, більших, ніж 30 мг/мл.

Ця синергетична дія амінокислот та органічних розчинників, спрямована на збільшення розчинності рифаксими́ну у воді також є перевагою для процесу виробництва фармацевтичних композицій, оскільки тут можна уникнути додавання органічного розчинника або значно його скоротити... Синергетичний ефект, наданий амінокислотами у присутності невеликого об'єму органічного розчинника дозволяє отримати розчин з підвищеною, порівняно до окремих розчинів, концентрацією рифаксими́ну та розчин з високою концентрацією рифаксими́ну дозволяє отримати конгломерати.

Амінокислоти у складі композиції з рифаксими́ном заявленого винаходу можуть бути аліфатичними, як-то гліцин та аланін, розгалуженими, як-то валін, лейцин, ізолейцин; гідроксильними або такими, що містять сірку, як-то цистеїн, треонін, метіонін; циклічними, як-то пролін; ароматичними, як-то фенілаланін, тирозин та триптофан; основними, як-то гістидин, лізин та аргінін; кислотами, як-то аспарагінова та глютамінова кислоти та амідами, як-то аспарагін та глютамін.

Застосування різних амінокислот веде до отримання різних можливих концентрацій рифаксими́ну та стає можливим змінювати розчинність рифаксими́ну для різного типу захворювання.

Також було відкрито, що ароматичні амінокислоти або амінокислоти, які містять гетероциклічне кільце, зокрема триптофан та гістидин забезпечують найвищу розчинність рифаксими́ну.

Композиції заявленого винаходу містять рифаксимін у формі гідрату, сольвату, у поліморфній чи аморфній формі або у вигляді суміші цих форм та амінокислоти з молярним

співвідношенням амінокислот та рифаксиміну, яке переважно знаходиться у межах 1: 1-10:1, більш переважно у межах 1:1-5:1. Зазначені композиції можуть бути застосовані разом з фармацевтично прийнятним наповнювачем для отримання фармацевтичних композицій у твердій або у рідкій формі.

5 Амінокислоти відіграють важливу роль у організмі людини та тварин у якості метаболічних проміжних продуктів та, при їх вживанні з їжею, амінокислоти або мають застосування у якості матеріалу синтезу білків та інших біомолекул або окислюються до сечовини та діоксиду вуглецю у якості джерела енергії.

10 Амінокислоти також мають суттєву енергетичну та живильну дію, тому застосування амінокислот у фармацевтичній композиції, яка містить рифаксимін у лікуванні всіх патологій, пов'язаних з захворюваннями, які викликають розлади здоров'я, призводить до позитивного ефекту для пацієнта.

15 Описані у заявленому винаході композиції, які містять суміші амінокислот, зокрема композиції, які містять ароматичні та розгалужені амінокислоти, як-то лейцин, ізолейцин та валін є корисними для збільшення розчинності рифаксиміну та надають переваги при лікуванні печінкової енцефалопатії. Ці композиції мають перевагу, роблячи рифаксимін доступним з більш високою по відношенню до попереднього рівня техніки концентрацією та є корисними, зокрема, при лікуванні печінкової енцефалопатії.

20 Композиції рифаксиміну та амінокислот, які є об'єктом заявленого винаходу також мають перевагу, яка полягає у наданні більшої кількості розчинного рифаксиміну, тобто більш високої доступної у місці дії концентрації рифаксиміну, тим самим забезпечуючи кращу ефективність та/або загальну кількість застосованого лікарського засобу. Зокрема, додавання амінокислот до рифаксиміну у композиції, яка є стійкою до дії шлункового соку та/або композиції з контрольованим вивільненням дозволяє вивільнити підвищені концентрації рифаксиміну у

25 шлунково-кишковий тракт, у якому локалізована інфекція. Також композиції заявленого винаходу можуть містити рифаксимін та амінокислоти у формі конгломерату рифаксиміну та амінокислот, де термін " конгломерат " означає твердий матеріал, отриманий шляхом сушіння водного розчину рифаксиміну та амінокислот.

30 Конгломерати амінокислот та рифаксаміну у якості складових частин фармацевтичних композицій можуть бути отримані шляхом сушіння з випаровуванням водних розчинів зі співвідношенням у межах 1:1-10:1 відносно рифаксиміну. Ці конгломерати можуть бути додані до фармацевтичного наповнювача для отримання бажаної форми та вони також забезпечують отримання одиничних кристалів рифаксиміну, які відрізняються тим, що вони знаходяться у вигляді чистого кристалу. Отримані таким шляхом кристали рифаксиміну є корисними у якості аналітичних стандартів.

35 Композиції рифаксиміну з амінокислотами також можуть містити конгломерати рифаксиміну з прийнятними фармацевтичними наповнювачами та способи їх отримання полягають у отриманні конгломератів з наступним отриманням фармацевтичних композицій, які містять конгломерат з фармацевтично прийнятними наповнювачами.

40 Рифаксимін та амінокислоти або конгломерати рифаксиміну та амінокислот можуть знаходитися у вигляді гранул, вибірково покритих агентами для контрольованого вивільнення та ці гранули разом з екстрагранулярним наповнювачем можуть бути застосовані для отримання фармацевтичних препаратів. Термін " прийнятні інгредієнти " охоплює фармацевтично прийнятні матеріали, композиції або засоби доставки, як-то рідкі або тверді наповнювачі, розріджувачі, допоміжні речовини, розчинники або інкапсульовані матеріали, призначені для застосування у тваринах або у людини.

Серед наповнювачів, які застосовують для отримання фармацевтичних композицій є розріджувачі, дезінтегруючі агенти, мастила, полімери для надання стійкості у шлунковому середовищі або для контрольованого вивільнення.

50 Корисні для отримання фармацевтичних композицій розріджувачі є вибраними з групи, яка охоплює целюлозу, мікрокристалічну целюлозу, фосфат кальцію, крохмаль, каолін, зневоднений сульфат кальцію, карбонат кальцію, лактозу, сахарозу, глюкозу, сорбіт та маніт.

Корисні для отримання фармацевтичних композицій агенти зв'язування є вибраними з групи, яка охоплює целюлозу, похідні целюлози, карбоксиметилцелюлозу, мікрокристалічну целюлозу, гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, різні види крохмалю, картопляний крохмаль, кукурудзяний крохмаль, частково желатинізований крохмаль, камеді, синтетичні камеді, натуральні смоли, полівінілпіролідон, поліетиленгліколь, желатин, полііоли, пропіленгліколь, альгірати, цукри або їх суміші.

60 Корисні для отримання фармацевтичних композицій розпушувачі є вибраними з групи, яка охоплює карбоксиметилцелюлозу натрію, яка також має назву кармелози натрію, тривимірну

натрієву сіль карбоксиметилцелюлози, яка також має назву кроскармелози натрію, полівінілпіролідон, також званий, як повідон, структурований полівінілпіролідон, також званий, як кросповідон, крохмаль, попередньо желатинізований крохмаль, діоксид кремнію та мастила, вибрані з магнію або стеарату кальцію, стеарилфумарату натрію, зневоднених рослинних олій, мінеральних олив, поліетиленгліколів, лаурилсульфату натрію, гліцеридів та бензоату натрію.

Корисні для отримання фармацевтичних композицій мастила є вибраними з групи, яка охоплює діоксид кремнію, магнію або стеарат кальцію, стеарилфумарат натрію, зневоднені рослинні олії, мінеральні оливи, поліетиленгліколі, лаурилсульфат натрію, гліцериди, гліцерілдібегенат та стеарат гліцерину.

Прийнятні для отримання контрольованого вивільнення полімери можуть мати синтетичне або природне походження. Корисні для отримання фармацевтичних композицій полімери є вибраними з групи, яка охоплює сополімери акрилової кислоти, як-то сополімер метакрилової кислоти-етилакрилату (1:1), сополімер метакрилової кислоти з акриловим або метакриловим естером, як-то сополімер метакрилової кислоти-етилакрилату (1:1) та сополімер метакрилової кислоти-метилметакрилату (1:2), фталат полівінілацетату та фталат ацетату целюлози, продукти, які є у продажу, наприклад, під торгівельними марками Kollicoat[®], Eudragit[®], Aquateric[®], Aqoat[®]; природні полімери, як-то шелак, який є у продажу під торгівельною маркою Aquagold[®] (25 % шелаку) та етилцелюлоза.

Для прилипання до слизової оболонки кишечника, фармацевтичні композиції також можуть бути наділеними біoadгезивними або мукоадгезивними властивостями. Приклади полімерів, олігомерів або їх сумішей, які можуть мати біoadгезивні властивості є вибраними з групи, яка охоплює: пектини, зеїни, казеїн, желатин, альбумін, колаген, кітозан, олігосахариди та полісахариди, як-то, наприклад, целюлозу, декстран, полісахариди з насіння тамаринду, ксантанову камедь, аравійську камедь, гіалуронову кислоту, альгінову кислоту та альгінат натрію.

Якщо біoadгезивний полімер є синтетичним полімером, тоді його можна вибрати з групи, яка охоплює поліаміди, полікарбонати, поліалкілени, поліалкіленгліколь, поліалкіленоксиди, поліалкілентерефталати, полівінілові спирти, полівінілові етери, полівінілові естери, полівінілпіролідон, полісилоксани, поліуретани, полістироли, полімери акрилової кислоти та естерів метакрилової кислоти, сополімер метакрилової кислоти-етилакрилату, полілактиди, барбітурові полікислоти, поліангідріди, поліортоестери та їх суміші.

Іншими корисними полімерами є метилцелюлоза, етилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, гідроксibuтилметилцелюлоза, ацетат целюлози, пропіонат целюлози, ацетобутират целюлози, ацетофталат целюлози, карбоксиметилцелюлоза, триацетат целюлози, натрієва сіль сульфату целюлози, поліметилметакрилат, поліізобутилакрилат, поліоктадецилакрилат, поліпропілен, поліетиленгліколь, поліетиленоксид, поліетилентерефталат, полівінілацетат, полівінілхлорид, полістирол, полівінілпіролідон, полівініловий фенол та їх суміші.

Іншою корисною для отримання біoadгезивних властивостей групою полімерів є полімери, які мають гілку з принаймні однією зв'язаною гідрофобною групою, у якій гідрофобні групи звичайно є неполярними. Приклади таких гідрофобних груп охоплюють алкіли, алкеніли та алкільні групи. Переважним чином, гідрофобні групи є вибраними для збільшення біoadгезивних властивостей полімерів. Інші полімери відрізняються наявністю гідрофобних гілок з принаймні однією гідрофільною групою, як-то карбонові кислоти, сульфокислоти та фосфонові кислоти, нейтральні та позитивно заряджені аміни, аміди та іміни, гідрофільні групи яких збільшують біoadгезивність полімеру.

Фармацевтичні композиції, які містять рифаксимін та амінокислоти також вибірково можуть містити підсолоджуючі агенти, барвники, антиоксиданти, буферизуючі агенти та смакові домішки.

Корисні для отримання фармацевтичних композицій підсолоджувачі є вибраними з групи, яка охоплює ацесульфам калію, сорбіт, маніт, ізомальт, мальтит, лактит, ксиліт, аспартам, цикламінову кислоту, цикламатні солі, лактозу, сукралозу, сахарин та його солі.

При застосуванні композиції рифаксими́ну з амінокислотами до тварин та людини у якості фармацевтичного засобу, ці речовини можуть бути додані або сами по собі або у вигляді, наприклад, фармацевтичної композиції, у якій вони можуть складати 0.1-90 % активного інгредієнту у поєднанні з фармацевтично прийнятним носієм.

Фармацевтичні композиції, які містять рифаксимін та амінокислоти разом з фармацевтично прийнятним наповнювачем можуть бути надані у вигляді гранул, таблеток, капсул, кремів, мазей, супозиторіїв, суспензій або розчинів рифаксими́ну для застосування до людини та тварин.

Фармацевтичні композиції, які містять рифаксимін та амінокислоти у кількості 20-1200 мг, переважно 100-600 мг є корисними у запобіганні та лікуванні діареї мандрівників, печінкової недостатності, печінкової енцефалопатії, інфекційної діареї, дивертикулярної хвороби, для застосування у якості засобу антибактеріальної профілактики до та після хірургії товстого

5 кишечника, для профілактики виникнення інфекцій у місці хірургічного втручання, для лікування синдрому подразненого кишечника, хвороби Крона, клостридіальної діареї, дисбактеріозу тонкого кишечника, дизентерії, резервуарного ілеїту, виразкової хвороби, шлункової диспепсії, ентериту, фіброміалгії та вагінальних інфекцій.

Фактичні рівні дозування та схема застосування активних компонентів у фармацевтичній композиції можуть бути змінені таким чином, щоб отримати найбільш ефективну кількість

10 активного інгредієнта для досягнення бажаного терапевтичної відповіді для певного суб'єкта, композиції та способу введення без токсичної дії на суб'єкт. Зразковим діапазоном дозування є 20-3000 мг/добу. Інші дози можуть дорівнювати, наприклад, 600 мг/добу, 1100 мг/добу та 1650 мг/добу. Інші зразкові дози можуть дорівнювати, наприклад, 1000 мг/добу, 1500 мг/добу, 500-

15 1800 мг/добу або мати будь-яке значення між ними.

Дозування амінокислот знаходиться у молярному співвідношенні у межах 1-10 відносно рифаксиміну, переважно 1-5 та коли композиція містить розгалужені амінокислоти, то вони існують у молярному співвідношенні у межах 1-10 відносно рифаксиміну.

Фармацевтичні композиції винаходу можуть бути отримані з допомогою різних способів, відомих у цей галузі, як-то гранулювання, безпосереднього пресування, подвійного пресування. У бажаному втіленні, способи отримання фармацевтичної композиції винаходу, у якій амінокислоти відносно рифаксиміну існують у молярному співвідношенні у межах 10:1-5:1, полягають у змішуванні рифаксиміну та амінокислот з отриманням гомогенної суміші з наступним додаванням наповнювачів для отримання препаратів у твердій або рідкій формі для перорального застосування, наприклад, таблеток, порошків, гранул, паст, капсул; препаратів для парентерального застосування, наприклад, шляхом підшкірної, внутрішньом'язової або внутрішньовенної ін'єкції, наприклад, у вигляді стерильного розчину або суспензії; засобів для місцевого застосування, наприклад, у вигляді крему, мазі або спрею; для нанесення на шкіру; інтравагінального або ректального застосування, наприклад, у вигляді пессарію, крему або піни; або аерозолі.

30 Конгломерати рифаксиміну та амінокислот дозволяють зберігати рифаксимін без будь-яких перетворень та є корисними для отримання одиничних кристалів.

Отримання кристалів рифаксиміну у складі конгломератів полягає у перемішуванні рифаксиміну та амінокислот у водних розчинах з наступним повним випаровуванням розчинника при кімнатній температурі або при температурах у діапазоні між кімнатною температурою та 100 °C, після чого отриману сполуку піддають сушінню у присутності зневоднюючих агентів або без них в умовах тиску навколишнього середовища або під вакуумом. Досліджувані кристали відрізнялися високим ступенем чистоти та їх розміри були прийнятними для рентгеноструктурного аналізу одиничних кристалів. Ці кристали мали форму паралелепіпеду або були кубічними та мали розміри у межах 0,1 – 0,3 мм x 0,1-0,3 мм x 0,1 – 0,3 мм.

Композиції рифаксиміну та амінокислот дозволяють також отримати кристали рифаксиміну. Ці останні отримують, коли композиції рифаксиміну та амінокислот, у яких амінокислоти та рифаксимін знаходяться у молярному співвідношенні у межах 1:1-10:1, переважно 1:1-5:1, є розчиненими у водних розчинах, які містять спирти з об'ємним співвідношенням води до спирту у межах 1:1-10:1 (об./об.), переважно 5:1 (об./об.) та у яких концентрація рифаксиміну у розчині є вищою, ніж 15 мг/мл.

Кристали рифаксиміну отримують з допомогою способу, який полягає у слабкому випаровуванні зазначених вище розчинів рифаксиміну та амінокислот при кімнатній температурі або при температурах у діапазоні між кімнатною температурою та 100 °C з наступним сушінням цих розчинів у присутності зневоднюючих агентів. Досліджувані кристали відрізнялися високим ступенем чистоти та їх розміри були прийнятними для рентгеноструктурного аналізу одиничних кристалів.

Ці кристали були отримані, коли рифаксимін у складі композицій являв собою сирий рифаксимін, аморфний рифаксимін, поліморфні форми чистого рифаксиміну або їх суміші у присутності одиничних амінокислот або їх сумішей.

Кристали рифаксиміну досліджували з допомогою рентгеноструктурного аналізу, завдяки якому були отримані параметри кристалічної комірки та певні структурні деталі (атомні координати, зв'язаність, відстані та кути зв'язків).

Отримані таким чином кристали рифаксими́ну, які піддали дослідженню шляхом рентгеноструктурного аналізу відрізнялися тим, що вони мали параметри кристалічної комірки a , b , c , та α , β та γ , які знаходилися у межах, наведених у Таблиці 1.

Таблиця 1

Значення параметрів кристалічної комірки.

$a/\text{\AA}$	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

5

Зокрема отримані кристали рифаксими́ну відрізнялися наступними параметрами кристалічної комірки:

Кристал 1: a : 13.7960(8) Å; b : 19.944 (4) Å; c : 16.607(6) Å; β : 92.180(1)°; α та γ : 90°;

Кристал 2: a : 13.753(8) Å; b : 19.749 (4) Å; c : 16.378(6) Å; β : 91.972(1)°; α та γ : 90°.

10

Знаючи параметри кристалічної комірки та її структурні дані можна розрахувати теоретичну дифрактограму, яку потім порівнюють з даними, отриманими шляхом рентгеноструктурного аналізу порошків. Це порівняння демонструє, що описані у Таблиці 1 кристали та кристали 1 та 2 є кристалами рифаксими́ну β . Кристали 1 стехіометрично містили лише три молекули води на кожен молекулу рифаксими́ну та отримали назву рифаксими́ну $\beta_{3,0}$ (де підрядковим символом позначено кількість молекул води на кожен молекулу рифаксими́ну); кристали 2 стехіометрично містили лише 4,5 молекули води на кожен молекулу рифаксими́ну та отримали назву рифаксими́ну $\beta_{4,5}$.

15

Інші кристали рифаксими́ну були отримані шляхом контрольованого сушіння розчинів, які містили рифаксими́н та амінокислоти або шляхом конвективного сушіння (P_2O_5) кристалів рифаксими́ну β , розмір яких був достатньо великим для дослідження шляхом рентгеноструктурного аналізу одиничних кристалів.

20

Отримані таким чином кристали рифаксими́ну, які були досліджені шляхом рентгеноструктурного аналізу відрізнялися параметрами кристалічної комірки a , b c та α , β та γ , які знаходилися у межах, зазначених у Таблиці 2.

25

Таблиця 2

Значення параметрів кристалічної комірки.

$a/\text{\AA}$	14,2(1) – 14,5(1)
$b/\text{\AA}$	19,7(1) – 20,1(1)
$c/\text{\AA}$	16,1(1) – 16,2(1)
$\alpha/^\circ$	90
$\beta/^\circ$	108,7(1) – 111,4(1)
$\gamma/^\circ$	90

Зокрема було знайдено, що кристали рифаксими́ну відрізнялися наступними параметрами кристалічної комірки:

Кристал 3: a : 14.232(4) Å; b : 19.822 (4) Å; c : 16.164(4) Å; β : 108.74(3)°; α та γ : 90°;

Кристал 4: a : 14.579(4) Å; b : 20.232 (4) Å; c : 16.329(4) Å; β : 111.21(3)°; α та γ : 90°;

Кристал 5: a : 14.492(4) Å; b : 20.098 (4) Å; c : 16.215(4) Å; β : 111.21(3)°; α та γ : 90°.

30

Знаючи параметри кристалічної комірки та її структурні дані можна розрахувати теоретичну дифрактограму, яку потім порівнюють з даними, отриманими шляхом рентгеноструктурного аналізу порошків. Це порівняння демонструє, що попередньо описані у Таблиці 2 кристали, кристал 3, кристал 4 та кристал 5 є кристалами рифаксими́ну α .

35

Зокрема, кристал 3 не містив жодної молекули води та отримав назву α_0 ; кристал 4 стехіометрично містив лише 0.5 молекул води на кожен молекулу рифаксими́ну та отримав назву рифаксими́ну $\alpha_{0,5}$; кристал 5 стехіометрично містив лише 1.5 молекул води на кожен молекулу рифаксими́ну та отримав назву рифаксими́ну $\alpha_{1,5}$.

Одиничні кристали рифаксими́ну отримують при перемішуванні рифаксими́ну та амінокислот у водному розчині; де рифаксими́н може бути сирим рифаксими́ном, аморфним рифаксими́ном, поліморфним рифаксими́ном або їх сумішами.

Кристали рифаксими́ну досліджували з допомогою рентгеноструктурного аналізу, завдяки якому були отримані параметри кристалічної комірки та певні структурні деталі (атомні координати, зв'язаність, відстані та кути зв'язків).

Кристали рифаксими́ну, отримані з допомогою конгломератів рифаксими́ну та амінокислот являли собою кристали рифаксими́ну β та, зокрема, вони були отримані у вигляді кристалів β -форми з трьома молекулами води на кожну молекулу рифаксими́ну, які отримали назву рифаксими́ну $\beta_{3,0}$ та кристалів β -форми з 4,5 молекулами води на кожну молекулу рифаксими́ну, які отримали назву рифаксими́ну $\beta_{4,5}$.

Інші кристали рифаксими́ну були отримані шляхом контрольованого сушіння розчинів, які містили рифаксими́н та амінокислоти або шляхом конвективного сушіння (P_2O_5) кристалів рифаксими́ну β , розмір яких був достатньо великим для того, щоб їх можна було б дослідити з допомогою рентгеноструктурного аналізу одиничних кристалів.

Отримані таким чином кристали були кристалами рифаксими́ну α , зокрема було отримано кристал, який не містив жодної молекули води, який отримав назву рифаксими́ну α_0 ; кристал, який містив 0,5 молекул води на кожну молекулу рифаксими́ну та отримав назву рифаксими́ну $\alpha_{0,5}$ та кристал, який містив 1,5 молекул води на кожну молекулу рифаксими́ну та отримав назву рифаксими́ну $\alpha_{1,5}$.

Кристалічні структури рифаксими́ну $\beta_{4,5}$, β_3 , $\alpha_{1,5}$ та $\alpha_{0,5}$ відрізняються тим, що містять принаймні одну молекулу води на кожну димерну одиницю, яка відрізняються тим, що вона взаємодіє з допомогою водневого зв'язку з амідним нітрогеном у положенні 14; ця молекула води входить до петельного ланцюга структури рифаксими́ну.

Профіль дифракції описаних у науковій літературі мікрокристалічних порошків отримують шляхом накладення дифракційних профілів окремих кристалітів, які є складовою частиною порошку, кожен з яких відрізняється можливим різним вмістом кристалізаційної води, тому прийнятність отриманих кристалів рифаксими́ну відповідного розміру відносно дії рентгеноструктурного аналізу одиничних кристалів має вигляд того, що знаючи структурні параметри можливо обчислити дифрактограми рифаксими́ну відповідно до різних показників вмісту кристалізаційної води. Тому одиничні кристали рифаксими́ну можуть бути застосовані у якості аналітичних стандартів у кристалографічному аналізі кількісного та якісного визначення сумішей рифаксими́ну, навіть складних сумішей, кристали у складі яких відрізняються різним вмістом води та параметрами кристалічної комірки, які знаходяться у межах, зазначених у Таблицях 1 та 2 та існують у змінному співвідношенні.

Кількість та розташування молекул води у кристалах рифаксими́ну також можуть впливати на параметри елементарної кристалічної комірки та на розташування піків на дифрактограмі рентгеноструктурного аналізу. Отримані кристали дозволяють визначити присутність поліморфних форм навіть у складних сумішах.

Описані у Прикладах 2, 4, 6 та 8 параметри, характерні для кристалів рифаксими́ну були отримані лабораторним шляхом з допомогою дифрактометру Oxford Diffraction X'calibur з $MoK\alpha$ випромінюванням ($\lambda=0,71073 \text{ \AA}$) або з допомогою синхротрону Elettra у Трієсті (канал синхротронного випромінювання XRD1).

Одиничні кристали рифаксими́ну є корисними для кількісного та якісного визначення присутності таких поліморфних форм у складних сумішах з рифаксими́ном, у партіях продукції та у остаточній фармацевтичній композиції, яка містить рифаксими́н та можуть також бути корисними для визначення кількості сполуки у аморфному стані у порошковій суміші.

Застосування амінокислот також є корисним у промисловому процесі отримання фармацевтичних композицій рифаксими́ну. Збільшення розчинності у водному розчині веде до уникнення або зменшення кількості органічних розчинників, які будуть застосовані. Уникнення або зменшення кількості органічних розчинників є дуже важливим, оскільки, якщо продукт призначено для людини або тварин, то органи охорони здоров'я вимагають наявності жорсткого контролю за залишковими органічними розчинниками.

Крім того, зменшення кількості органічного розчинника робить промислові процеси більш безпечними, оскільки менші кількості органічних розчинників знижують температуру спалаху розчину.

Інший доречний аспект заявленого винаходу представлено шляхом застосування амінокислот для отримання композиції, яка дозволить отримати кристали рифаксими́ну та для збільшення розчинності рифаксими́ну у розчинах, які серед інших розчинників містять воду. Композиції рифаксими́ну у присутності амінокислот, у яких амінокислоти знаходяться у чистому

вигляді або у вигляді сумішей та які існують з молярним співвідношенням до рифаксими́ну у межах 1:1-10:1, переважно у межах 1:1-5:1 збільшують розчинність рифаксими́ну у водних розчинах при кімнатній температурі у 1,5-20 разів та збільшують розчинність рифаксими́ну у водних розчинах при температурі 37 °C у 1,1-10 разів у залежності від вибраної амінокислоти.

5 Збільшення розчинності рифаксими́ну у присутності амінокислот спостерігали при застосуванні сирого рифаксими́ну, аморфного рифаксими́ну, чистих поліморфних форм рифаксими́ну або їх сумішей у присутності одиничних амінокислот або їх сумішей.

Також дослідники спостерігали наявність синергетичної дії амінокислот на розчинність рифаксими́ну у водних розчинах у присутності низького відсоткового вмісту органічних розчинників, як-то коли відсотковий вміст органічних розчинників був меншим або дорівнював 20 % (об./об.).

10 Як показано у Прикладі 11, рифаксими́н у 1:4 (об./об.) розчині етанолу/води має розчинність у 48 мкг/мл за умови додавання амінокислот до цього розчину до досягнення молярного співвідношення амінокислот до рифаксими́ну у межах 1:3-1:5, як показано у Прикладах 2, 4, 6 та 8 та 10. У цьому разі рифаксими́н розчинюється з концентраціями приблизно у тисячу разів більшими, тим самим досягаючи концентрацій у розчині, які перевищують 30 мг/мл.

15 Можливе застосування розчинів з водою/етанолом з низьким вмістом етанолу у процесах отримання кристалічного рифаксими́ну демонструє перевагу з точки зору безпечності самого процесу. Фактично, зазначені розчини мають найвище значення температури спалаху, визначене у вигляді мінімальної температури, при якій в умовах кімнатного тиску рідина виробляє пару в такій кількості, що, разом з повітрям, вона утворює суміш, яка може спалахнути або вибухнути. Отже, підвищення температури спалаху робить процес безпечнішим.

20 У разі розчинів з 20 % етанолом (об./об.) у воді, як наведено у Прикладі 2, температура спалаху дорівнює 36 °C, тоді як для розчинів з 70 % етанолом, подібних описаним у відомій науковій літературі стосовно кристалізації рифаксими́ну, температура спалаху знижується до 21 °C.

Крім того, ще однією перевагою є те, що в цих розчинах з низьким вмістом етанолу кристалізація рифаксими́ну може бути поєднаною з кристалізацією амінокислот з отриманням за один етап обох кристалізацій та суміші цих сполук у твердому стані.

30 Застосування різних амінокислот веде до появи різних можливих концентрацій рифаксими́ну, тим самим дозволяючи змінювати його розчинність.

У прикладах заявленого винаходу описано отримання твердої композиції, яка містить різні амінокислоти у різних молярних співвідношеннях відносно рифаксими́ну у формі гранул для готової суспензії та/або таблеток. Зокрема наведено приклад отримання твердої композиції, яка містить рифаксими́н та триптофан, серин та гістидин у молярних співвідношеннях, які знаходяться у межах 10-1 відносно рифаксими́ну.

Також описані композиції у формі гранул для готової суспензії або для препаратів у вигляді таблеток та зазначені гранули можуть містити або бути покриті агентами для контрольованого вивільнення.

40 Також композиції можуть існувати у формі таблеток, отриманих шляхом змішування компонентів та вони можуть бути покриті плівковим покриттям або плівкою, яка забезпечує контрольоване вивільнення.

Приклади винаходу також демонструють збільшення розчинності рифаксими́ну при наявності амінокислот у композиції, а також синергетичний ефект амінокислот у присутності малої кількості органічних розчинників для розчинення рифаксими́ну.

45 Приклади винаходу також демонструють, що дія амінокислот веде до більшої розчинності рифаксими́ну, ніж розчинність композиції рифаксими́ну у суб'єкті натщесерце та під час годування.

У Прикладі 1 описано отримання твердої композиції рифаксими́ну та амінокислот, у якій різні амінокислоти, як-то триптофан, серин та гістидин є перемішаними з молярними співвідношеннями у межах 1-5 відносно рифаксими́ну у аморфній формі або поліморфної форми α .

У Прикладі 2 описано отримання кристалів рифаксими́ну з допомогою процесу, який полягає у розчиненні композиції А Прикладу 1 у розчині етанол / вода (1:4 (об./об.)), під час якого рифаксими́н досягає концентрації, відповідно, у 40 мг/мл. Тверду речовину, яка може бути визначеною, як конгломерат, як-то сукупність помітних та спроможних до розділення кристалів рифаксими́ну та амінокислот отримали шляхом повільного випарювання розчину.

У Прикладі 3 описані отримані з допомогою рентгеноструктурного аналізу з застосуванням загальноприйнятого джерела або синхротрону структурні характеристики отриманих у

Прикладі 2 кристалів рифаксими́ну. Структурна роздільна здатність дозволила встановити, що досліджувані кристали рифаксими́ну β відрізнялися наявністю 3 та 4,5 молекул води.

У Прикладах 4 та 5 описані отримання та характеристика кристалів рифаксими́ну, отриманих шляхом розчинення композиції В Прикладу 1 у розчині етанол / вода (1:4 (об./об) з досягненням

5 концентрації рифаксими́ну у розчині, відповідно, у 40 мг/мл.
У Прикладах 6 та 7 описані отримання та характеристика кристалів рифаксими́ну, отриманих з композиції С Прикладу 1.

У Прикладах 8 та 9 описано отримання та характеристика кристалів рифаксими́ну, отриманих з композиції D Прикладу 1.

10 У Прикладі 10 описано отримання кристалів рифаксими́ну α шляхом трансформації кристалів рифаксими́ну, отриманих у Прикладі 2 у присутності зневоднюючих агентів. Подібного результату можна також досягти шляхом сушіння твердої маси, яка містить кристали рифаксими́ну та амінокислоти, отриманої у відповідності за Прикладами 2, 4, 6, та 8 у присутності зневоднюючих агентів або під вакуумом при температурах у діапазоні між

15 кімнатною температурою та 40 °C.
У порівняльному Прикладі 11 показано, що у разі відсутності амінокислот рифаксими́н у розчині етанолу/води (1:4) досягає максимальної концентрації у 48 мкг/мл.

У Прикладі 12 наведено порівняння розчинності рифаксими́ну у водних розчинах з або без амінокислот з різними температурами. Виявляється, що показники розчинності рифаксими́ну у водних розчинах дорівнюють приблизно 3 мкг/мл при кімнатній температурі та приблизно 7 мкг/мл при 37 °C, тоді як у присутності амінокислот ця розчинність у обох випадках перевищує рівень у 30 мкг/мл. Цей результат робить можливим отримання фармацевтичних композицій з більш доступним рифаксими́ном.

У Прикладі 13 описана розчинність твердої маси, визначеної, як конгломерат амінокислот та кристалів рифаксими́ну та отриманої відповідно до Прикладу 2, яка у буферному розчині при pH 6,8 дозволяє отримати концентрацію рифаксими́ну приблизно у 30 мкг/мл.

Ці приклади демонструють, що застосування композицій об'єкта заявленого винаходу веде до появи прийнятної концентрації рифаксими́ну у воді порівняно з Прикладами, у яких амінокислоти були відсутніми.

30 Приклади 14 та 15 також є порівняльними. Ці приклади присвячені визначенню розчинності рифаксими́ну у воді та у буферних розчинах при кімнатній температурі та при 37 °C за відсутністю органічних розчинників та амінокислот.

У Прикладі 14 наведені показники розчинності рифаксими́ну у воді та у буферних розчинах при pH 4, pH 7 та pH 10, які свідчать про те, що ця сполука є істотно нерозчинною у воді, зокрема при значеннях pH, подібних фізіологічним значенням.

35 У Прикладі 15 наведені показники розчинності рифаксими́ну, отримані шляхом перевірки розчинення таблеток з покриттям та таблеток, які містять стійки до дії шлункового соку гранули рифаксими́ну у розчинах, які імітують кишкову рідину натщесерце (розчини FaSSIF) та у розчинах, які імітують кишкову рідину після вживання їжі (розчини FeSSIF).

40 Через 360 хв. покриті оболонкою таблетки з рифаксими́ном (Normix®) демонструють розчинність рифаксими́ну у розчинах FaSSIF приблизно у 8 мкг/мл, тоді як для розчинів FeSSIF концентрація рифаксими́ну через 360 хв. дорівнювала приблизно 11 мкг/мл.

Через 360 хв. таблетки, які містять стійки до дії шлункового соку гранули у рифаксими́ні демонструють розчинність рифаксими́ну у розчинах FaSSIF приблизно у 13 мкг/мл, тоді як для розчинів FeSSIF концентрація рифаксими́ну через 360 хв. дорівнювала приблизно 20 мкг/мл.

45 Приклади винаходу показують, що вплив амінокислот на збільшення розчинності рифаксими́ну перевищує ефект, який надає рідина кишечника, отже додавання амінокислот до композиції, яка буде стійкою чи нестійкою до дії шлункового соку дозволяє отримати підвищені концентрації рифаксими́ну, зокрема після вживання їжі.

50 Приклад 1

Отримання твердої композиції, яка містить рифаксими́н та амінокислоти.

Кількість рифаксими́ну, відповідну 200 мг перемішали у V-подібному міксері разом з відповідними кількостями амінокислот (AA), як показано у Таблиці 3.

Таблиця 3

Композиція	Амінокислота (AA)	Форма рифаксиміну	Молярне співвідношення AA / рифаксимін
A	триптофан	рифаксимін α	4:1
B	серин	рифаксимін α	3:1
C	гістидин	рифаксимін α	4:1
D	гістидин	аморфний рифаксимін	4:1

Отриману суміш можна зберігати при кімнатній температурі без будь-яких додаткових застережних заходів, окрім заходів, прийнятих для окремого зберігання рифаксиміну або амінокислот.

Приклад 2

Отримання кристалів рифаксиміну β , починаючи з композиції A Прикладу 1.

5 мл розчину, отриманого шляхом поєднання етанолу та води у об'ємному співвідношенні 1:4 (об./об.) додали до композиції A Прикладу 1, після чого отриманий розчин нагріли до 100 °C до досягнення повного розчинення та залишили до повного випаровування розчинника на 4 дні при кімнатній температурі. Дослідники спостерігали утворення конгломератів рифаксиміну, які відрізнялися наявністю кристалів рифаксиміну та кристалів триптофану.

Приклад 3

Аналіз отриманих у Прикладі 2 кристалів рифаксиміну $\beta_{3,0}$ та $\beta_{4,5}$.

Отримані у Прикладі 2 кристали рифаксиміну відокремили від амінокислот та виміряли з допомогою рентгеноструктурного аналізу:

а) Для вимірювань дослідники застосували дифрактометр X'calibur (Oxford Diffraction), обладнаний ПЗЗ детектором (Area) з застосуванням MoK α випромінювання ($\lambda = 0.71073$ Å) та графітовий монохроматор; дані збирали при кімнатній температурі. Визначення структур здійснювали з допомогою способів безпосереднього вимірювання з застосуванням програми SHELX97 (Sheldrick, 2008) у складі пакету WinGX (Farrugia, 1999);

б) Для вимірювань дослідники застосували синхротрон ELETTRA (у Триєсті) з каналом синхротронного випромінювання XRD1 при кімнатній температурі та 295 K з застосуванням системи охолодження MARSCH 300. Визначення структур здійснювали з застосуванням програми SHELX97 (Sheldrick, 2008) у складі пакету WinGX (Farrugia, 1999). У Таблиці 4 наведені кристалографічні параметри, пов'язані з досліджуваними кристалами рифаксиміну.

Таблиця 4

	Кристалографічні параметри	Кристалографічні параметри
Хімічна формула	C ₄₃ H ₅₇ N ₃ O ₁₄	C ₄₃ H ₆₀ N ₃ O _{15,5}
Кількість молекул води на кожну молекулу рифаксиміну	3,0	4,5
MW	839,93	866,95
Температура / K	295	295
λ (Å)	0,71073	1
Кристалічна система	моноклінна	моноклінна
Просторова група	P2 ₁	P2 ₁
a/Å	13,7960(8)	13,753(8)
b/Å	19,944(4)	19,749(4)
c/Å	16,607(6)	16,378(6)
β /°	92,180(1)	91,972(1)
V/Å ³	4566,1	4445,8(6)
Z	4	4
D _c /Mg м ⁻³	1,222	1,295

Знаючи параметри кристалічної комірки та її структурні особливості стало можливим визначити, що досліджувані кристали є кристалами рифаксиміну β , які отримали назву рифаксиміну $\beta_{3,0}$ та рифаксиміну $\beta_{4,5}$.

Приклад 4

Отримання кристалів рифаксими́ну, починаючи з композиції В Прикладу 1.

5 мл розчину, отриманого шляхом поєднання етанолу та води у об'ємному співвідношенні 1:4 (об./об.) додали до композиції В Прикладу 1, після чого отриманий розчин нагріли до 100 °C до досягнення повного розчинення та залишили до повного випаровування розчинника на 4 дні при кімнатній температурі. Дослідники спостерігали утворення кристалів рифаксими́ну та кристалів серину.

Приклад 5

Аналіз отриманих у Прикладі 4 кристалів рифаксими́ну.

Отримані у Прикладі 4 кристали рифаксими́ну відокремили від кристалів амінокислот, після чого для одного з них з допомогою дифрактометру X'calibur (Oxford Diffraction) з застосуванням МоК α випромінювання ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) були визначені параметри кристалічної комірки при кімнатній температурі. У Таблиці 5 наведені кристалографічні параметри, пов'язані з досліджуванним кристалом рифаксими́ну.

Таблиця 5

	Кристалографічні параметри
Температура /K	295
Морфологія	призма помаранчевого кольору
Кристалічна система	моноклінна
Просторова група	P2 ₁
a/Å	13,86 (1)
b/Å	19,90 (1)
c/Å	16,69 (1)
$\beta/^\circ$	91,85 (1)

Знаючи параметри кристалічної комірки стало можливим визначити, що досліджуваний кристал є кристалом рифаксими́ну β .

Приклад 6

Отримання кристалів рифаксими́ну, починаючи з композиції С Прикладу 1.

5 мл розчину, отриманого шляхом поєднання етанолу та води у об'ємному співвідношенні 1:4 (об./об.) додали до композиції С Прикладу 1, після чого розчин нагріли до 100 °C до досягнення повного розчинення та залишили для самовільного випаровування при кімнатній температурі на 4 дні. Дослідники спостерігали утворення кристалів рифаксими́ну та кристалів гістидину.

Приклад 7

Аналіз отриманих у Прикладі 6 кристалів рифаксими́ну.

Отримані у Прикладі 6 кристали рифаксими́ну відокремили від кристалів амінокислот, після чого для одного з них з допомогою дифрактометру X'calibur (Oxford Diffraction) з застосуванням МоК α випромінювання ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) були визначені параметри кристалічної комірки при кімнатній температурі. У Таблиці 6 наведені кристалографічні параметри, пов'язані з досліджуванним кристалом рифаксими́ну.

Таблиця 6

	Кристалографічні параметри
Температура /K	295
Морфологія	призма помаранчевого кольору
Кристалічна система	моноклінна
Просторова група	P2 ₁
a/Å	13,75 (1)
b/Å	19,76 (1)
c/Å	16,35 (1)
$\beta/^\circ$	92,09 (1)

Знаючи параметри кристалічної комірки стало можливим визначити, що досліджуваний кристал є кристалом рифаксими́ну β .

Приклад 8

5 Отримання кристалів рифаксими́ну, починаючи з композиції D Прикладу 1.

5 мл розчину, отриманого шляхом поєднання етанолу та води у об'ємному співвідношенні 1:4 (об./об.) додали до композиції D Прикладу 1 після чого розчин нагріли до 100 °C до досягнення повного розчинення та залишили для самовільного випаровування при кімнатній температурі на 4 дні. Дослідники спостерігали утворення кристалів рифаксими́ну та кристалів гістидину.

Приклад 9

Аналіз отриманих у Прикладі 8 кристалів рифаксими́ну.

15 Отримані у Приклад 8 кристали рифаксими́ну відокремили від кристалів амінокислот, після чого для одного з них з допомогою дифрактометру X'calibur (Oxford Diffraction) з застосуванням MoK α випромінювання ($\lambda = 0.71073$ Å) були визначені параметри кристалічної комірки при кімнатній температурі. У Таблиці 7 наведені кристалографічні параметри, пов'язані з досліджуваним кристалом рифаксими́ну.

Таблиця 7

	Кристалографічні параметри
Температура /K	295
Морфологія	призма помаранчевого кольору
Кристалічна система	моноклінна
Просторова група	P2 ₁
a/Å	13,78 (1)
b/Å	19,74 (1)
c/Å	16,38 (1)
$\beta/^\circ$	92,12 (1)

20 Знаючи параметри кристалічної комірки стало можливим визначити, що досліджуваний кристал є кристалом рифаксими́ну β .

Приклад 10

Отримання кристалів рифаксими́ну α_0 , $\alpha_{0.5}$ та $\alpha_{1.5}$.

25 Отримані у Прикладі 2 кристали рифаксими́ну розмістили на 24 год. у пристрій для сушіння при кімнатній температурі в умовах атмосферного тиску у присутності P₂O₅, після чого їх було досліджено шляхом рентгеноструктурного аналізу з застосуванням:

а) дифрактометру X'calibur (Oxford Diffraction), обладнаного ПЗЗ детектором (Area) з застосуванням MoK α випромінювання ($\lambda = 0.71073$ Å) та графітовим монохроматором; дані збирали при кімнатній температурі. Визначення структур здійснювали з допомогою способів безпосереднього вимірювання з застосуванням програми SHELX97 (Sheldrick, 2008) у складі пакету WinGX (Farrugia, 1999);

35 б) синхротрону ELETTRA (у Трієсті) з каналом синхротронного випромінювання XRD1 при кімнатній температурі та 295 K з застосуванням системи охолодження MARSCH 300. Визначення структур здійснювали з застосуванням програми SHELX97 (Sheldrick, 2008) у складі пакету WinGX (Farrugia, 1999).

У Таблиці 8 наведені кристалографічні параметри, пов'язані з досліджуваними кристалами рифаксими́ну.

Ці кристали відрізняються тим, що вони є кристалами рифаксими́ну α та мають точні водні молярні співвідношення.

40

Таблиця 8

	Параметри кристалу 3	Параметри кристалу 4	Параметри кристалу 4	Параметри кристалу 5
Хімічна формула	$C_{43}H_{51}N_3O_{11}$	$C_{43}H_{51}N_3O_{11,5}$	$C_{43}H_{51}N_3O_{11,5}$	$C_{43}H_{54}N_3O_{12,5}$
Кількість молекул води на кожен молекулу рифаксими́ну	0	0,5	0,5	1,5
MW	785,87	794,89	794,89	812,83
Температура /K	295	295	100	295
$\lambda(\text{\AA})$	1	0,71073	1	0,71073
Кристалічна система	моноклінна	моноклінна	моноклінна	моноклінна
Просторова група	$P2_1$	$P2_1$	$P2_1$	$P2_1$
a/Å	14,232(4)	14,579(4)	14,401(4)	14,492(4)
b/Å	19,822(4)	20,232(4)	19,662(4)	20,098(4)
c/Å	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

Аналогічні результати були отримані шляхом сушіння у таких саме умовах, починаючи з кристалів рифаксими́ну, отриманих у Прикладах 4, 6 та 8.

5 Приклад 11

Визначення розчинності рифаксими́ну у розчинах етанолу з водою

Кількість, відповідну 200 мг рифаксими́ну розчинили у 10 мл розчину, отриманого шляхом змішування етанолу з водою у об'ємному співвідношенні 1:4 (об./об.) та залишили на два дні з перемішуванням при кімнатній температурі.

10 Розчинність рифаксими́ну визначали шляхом спектрофотометричного аналізу з довжиною хвилі 276 нм з побудовою калібраційної кривої для рифаксими́ну та вона дорівнювала 48 мкг/мл.

Приклад 12

Визначення розчинності рифаксими́ну у водних розчинах у присутності та у відсутності амінокислот.

15 Результати досліджень підсумовано у Таблиці 9.

- Експеримент 1 присвячено визначенню розчинності шляхом двохгодинного додавання 20 мг рифаксими́ну до фосфатного буферу при pH 6,8 (ФБ) при кімнатній температурі;

20 - Експерименти 2, 3 та 4 присвячені визначенню розчинності рифаксими́ну у воді шляхом додавання до неї 200 мг рифаксими́ну та 195 мг триптофану, серину та гістидину з молярними співвідношеннями рифаксими́ну до амінокислоти, які дорівнювали, відповідно, 1:4, 1:7.5 та 1:5 з наступним зберіганням отриманих розчинів з перемішуванням при кімнатній температурі протягом 24 год.

25 - Експерименти 5-14 присвячені визначенню розчинності рифаксими́ну у воді шляхом додавання 20 г рифаксими́ну до 500 мл фосфатного буфера при pH 6,8 з різними амінокислотами у молярних співвідношеннях, зазначених у Таблиці 9 з наступним зберіганням отриманих розчинів у посудині при 37 °C протягом 24 год. з перемішуванням.

Розчини рифаксими́ну відфільтрували та концентрації цієї сполуки визначили шляхом спектрофотометрії з довжиною хвилі 364 нм та з побудовою калібраційної кривої.

30 Також у Таблиці 9 наведені величини, пов'язані зі збільшенням концентрацій рифаксими́ну у розчинах з різними амінокислотами у порівнянні з відповідними еталонними розчинами, які містили тільки один рифаксими́н у воді або у фосфатному буфері (Експерименти 1-14).

Таблиця 9

Експеримент	Амінокислота (АА)	Об'єм (мл)	Т (°C)	Розчин	АА/рифаксимін (молярн. співвідн.)	Концентрація (мкг/мл)	Отримана концентрація / концентрація, отримана у дослідженнях № 1 та № 5
1	-	50	кімнат.	ФБ	-	3,5	1
2	триптофан	5	кімнат.	H ₂ O	4:1	35	10
3	серин	5	кімнат.	H ₂ O	7,5:1	5,7	1,6
4	гістидин	5	кімнат.	H ₂ O	5:1	21,8	6,2
5	-	500	37 °C	H ₂ O	-	7	1
6	триптофан	500	37 °C	ФБ	10:1	22	3,1
7	триптофан	500	37 °C	ФБ	3:1	30	4,2
8	триптофан	500	37 °C	ФБ	1:1	21	3
9	гістидин	500	37 °C	ФБ	10:1	16	2,3
10	гістидин	500	37 °C	ФБ	3:1	12	1,7
11	гістидин	500	37 °C	ФБ	1:1	10	1,4
12	валін	500	37 °C	ФБ	3:1	8	1,1
13	лейцин	500	37 °C	ФБ	3:1	8	1,1
14	ізолейцин	500	37 °C	ФБ	3:1	10	1,4

Приклад 13

5 Визначення розчинності отриманих у Прикладі 2 конгломератів рифаксиміну та триптофану у воді.

Розчинність отриманих у Прикладі 2 конгломератів рифаксиміну та триптофану визначали шляхом додавання 653 мг цих сполук у твердому стані до 5 мл фосфатного буферу при рН 6,8 та кімнатній температурі з наступним зберіганням отриманого розчину протягом 24 год. з перемішуванням. Концентрація рифаксиміну у отриманому розчині, яку визначили спектрофотометричним способом (довжина хвилі 364 нм), дорівнювала 28 мкг/мл.

Приклад 14

Визначення розчинності рифаксиміну у воді та у буферних розчинах при різних значеннях рН (порівняльний приклад).

15 Значення розчинності рифаксиміну визначали шляхом додавання різних кількостей рифаксиміну, які відповідно зазначені у Таблиці 10, до 50 мл розчинника, як-то води, фосфатного буферу (рН 4), фосфатного буферу (рН 7) та боратного буферу (рН 10). Отримані суспензії зберігали у азотному середовищі та піддали нагріванню у термостаті протягом 24 год. при 30 °C з перемішуванням.

20 Визначення концентрації рифаксиміну у розчині здійснювали з допомогою хроматографічного способу в умовах, наведених у Європейської Фармакопеї (European Pharmacopoeia Ed. 7,1, 04/2011, параграф 2362, стор. 3459) та отримані результати наведені у Таблиці 10.

Таблиця 10

№ дослід.	Розчин	Кількість рифаксиміну (мг)	Концентрація рифаксиміну (мкг/мл)
1	H ₂ O	20	3,63 мкг/мл
2	Фосфатний буфер рН 4	15	4,12 мкг/мл
3	Фосфатний буфер рН 7	20	3,22 мкг/мл
4	Боратний буфер рН 10	65	299 мкг/мл

Приклад 15

Визначення профілю розчинення рифаксиміну у таблетках з покриттям та у таблетках, які містять стійкі до дії шлункового соку мікрогранули (порівняльний приклад).

Визначення профілів розчинення наявних у продажу таблеток Normix®, які містили 200 мг рифаксиміну та таблеток, які містили 400 мг рифаксиміну у стійких до дії шлункового соку

мікрогранулах було здійснено в умовах, наведених у Європейської Фармакопеї (European Pharmacopoeia, Ed. 7.1, параграф 2.9.3, стор. 256-263) та кількісне визначення рифаксиміну було також здійснено в умовах, наведених у Європейської Фармакопеї (European Pharmacopoeia, Ed. 7.1, 04/2011, параграф 2362, стор. 3459).

5 Профілі розчинення таблеток Normix® та таблеток з рифаксиміном у стійких до дії шлункового соку мікрогранулах визначали у розчинах при pH 5, pH 6.5 та у розчинах FaSSIF та FeSSIF.

Розчин FaSSIF (pH 6.5) містив 3 мМ таурохолат натрію, 0.75 мМ лецитин, 65 мМ NaH₂PO₄, 85 мМ NaCl та до 1 л очищеної води.

10 Розчин FeSSIF (pH 5) містив 15 мМ таурохолат натрію, 3.75 мМ лецитин, 144.05 мМ крижану оцтову кислоту, 203.18 мМ NaCl та до 1 л очищеної води.

Наведені у Таблиці 11 профілі розчинення визначали з застосуванням двох таблеток Normix® та таблетки, яка містила рифаксимін у стійких до дії шлункового соку мікрогранулах у буферних розчинах (pH 5 та pH 6,5), у розчині FaSSIF та розчині FeSSIF протягом 360 хвилин.

15 Профілі розчинення двох таблеток Normix® та таблеток рифаксиміну у стійких до дії шлункового соку мікрогранулах наведені у Таблиці 11.

Таблиця 11

	Таблетки Normix® з рифаксиміном. (концентрація рифаксиміну, мкг/мл)	Таблетки з рифаксиміном у стійких до дії шлункового соку мікрогранулах (концентрація рифаксиміну, мкг/мл)
Буфер, pH 5	6.67±0.29	4.49±0.23
Буфер, 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

Приклад 16

20 Отримання гранул, які містять рифаксимін та амінокислоти.

200 г рифаксиміну, амінокислот, гідроксипропілметилцелюлозу, пірогенний діоксид кремнію та тальк протягом 15 хв. перемішували у V – подібному міксері зі швидкістю 16 об/хв. Тверді суміші завантажили у ролерний компактор та застосували тиск величиною до 100 бар.

Гранульовані композиції наведені у Таблиці 12.

25

Таблиця 12

Компонент	Гранула 1 (г.)	Гранула 2 (г.)	Гранула 3 (г.)
Рифаксимін	200	200	200
Триптофан	195	-	-
Серин	-	75	-
Гістидин	-	-	145
Гідроксипропілметил целюлоза	84,6	104,6	134,6
Пірогенний діоксид кремнію	0,4	0,4	0,4
Тальк	20	20	20

Отримані таким чином гранули можуть бути покриті плівковим покриттям або стійкою до дії шлункового соку плівкою та застосовані для отримання препаратів у вигляді суспензій або таблеток.

30 Приклад 17

Отримання гранул, які містять рифаксимін та амінокислоти.

200 г рифаксиміну, амінокислот, гідроксипропілметилцелюлозу, пірогенний діоксид кремнію та тальк протягом 15 хв. перемішували у V – подібному міксері зі швидкістю 16 об/хв. Тверді суміші завантажили у ролерний компактор та застосували тиск величиною до 100 бар.

35 Гранульовані композиції наведені у Таблиці 13.

Таблиця 13

Компонент	Гранула 4 (г.)	Гранула 5 (г.)	Гранула 6 (г.)
Рифаксимін	200	200	200
Триптофан	195	195	195
Валін	117		-
Лейцин	-	131	
Ізолейцин			131
Гідроксипропілметил целюлоза	84,6	104,6	134,6
Пірогенний діоксид кремнію	0,4	0,4	0,4
Тальк	20	20	20

Отримані таким чином гранули можуть бути покриті оболонкою або стійкою до дії шлункового соку плівкою та застосовані для отримання препаратів у вигляді суспензій або таблеток.

Приклад 18

Отримання саше, що містить гранули з амінокислотами та рифаксиміном.

Гранули, отримані, як зазначено у Прикладі 16 додали до наповнювачів та отримані тверді суміші розділили на саше. Унітарні композиції отриманих таким чином саше наведені у Таблиці 14.

Таблиця 14

Компонент	Саше 1 (мг)	Саше 2 (мг)	Саше 3 (мг)	Саше 4 (мг)	Саше 5 (мг)	Саше 6 (мг)
Гранула 1 -(Приклад 16)	500					
Гранула 2 -(Приклад 16)		400				
Гранула 3 -(Приклад 16)			500			
Гранула 4 -(Приклад 17)				500		
Гранула 5 -(Приклад 17)					400	
Гранула 6 -(Приклад 17)						500
Гідрофобний колоїдний кремній	10	10	10	10	10	10
Аспартам	20	20	20	20	20	20
Домішка з вишневим смаком	100	100	100	100	100	100
Сорбіт	3370	3470	3370	3370	3470	3370
Загальна кількість	4000	4000	4000	4000	4000	4000

Приклад 19

Отримання таблеток, які містять рифаксимін та амінокислоти.

Гранули рифаксими́ну, отримані як зазначено у Прикладі 17 перемішали з наповнювачем, всі компоненти змішали у V – подібному змішувачі та отримані суміші піддали пресуванню у машині для виробництва таблеток. Отримані таблетки були покриті плівковим покриттям.

Унітарні композиції таблеток наведені у Таблиці 15.

Таблиця 15

Компоненти	Таблетка 1 (мг)	Таблетка 2 (мг)	Таблетка 3 (мг)	Таблетка 4 (мг)	Таблетка 5 (мг)	Таблетка 6 (мг)
Гранула 1 -(Приклад 16)	500					
Гранула 2 -(Приклад 16)		400				
Гранула 3 -(Приклад 16)			500			
Гранула 4 -(Приклад 17)				500		
Гранула 5 -(Приклад 17)					400	
Гранула 6 -(Приклад 17)						500
Крохмаль гіколят натрію	15	15	15			
Колоїдний кремній	1	1	1			

Компоненти	Таблетка 1 (мг)	Таблетка 2 (мг)	Таблетка 3 (мг)	Таблетка 4 (мг)	Таблетка 5 (мг)	Таблетка 6 (мг)
Тальк	1	1	1			
Плівкове покриття						
Гідроксипропіл метилцелюлоза	5,15	5,15	5,15	5,15	5,15	5,15
Діоксид титану	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Етилендіамін тетраоцтова кислота	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Пропіленгліколь	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Оксид заліза червоний E172	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15

Наповнювач просіяли та потім перемішали з рифаксиміновими гранулами; отримані суміші пресували у роторній машині для виробництва таблеток, обладнаної довгаст та отримали таблетки. Отримані таблетки покрили покриттям з застосуванням загальноприйнятого обладнання для нанесення оболонки на таблетки з метою покращення їх вигляду та досягнення маскуючих смакових властивостей.

Також отримані таблетки можуть бути покритими плівковим покриттям, стійким до дії шлункового соку.

Приклад 20

Отримання конгломератів рифаксими́ну та амінокислот.

Конгломерат А: рифаксимін - триптофан 1:4. Розчин етанолу/води 1:4 (об./об.) загальним об'ємом 5 мл додали до композиції А Прикладу 1; після чого розчин нагріли до 100 °С до повного розчинення та залишили при кімнатній температурі на 4 дні для повного випаровування розчинника з отриманням конгломератів рифаксими́ну, які відрізнялися актуальною наявністю кристалів рифаксими́ну та кристалів триптофану.

Конгломерат В: рифаксимін - серин 1:3. Розчин етанолу/води 1:4 (об./об.) загальним об'ємом 5 мл додали до композиції В Прикладу 1; після чого розчин нагріли до 100 °С до повного розчинення та залишили при кімнатній температурі на 4 дні для повного випаровування розчинника з отриманням конгломератів рифаксими́ну, які відрізнялися актуальною наявністю кристалів рифаксими́ну та кристалів серину.

Конгломерат С: рифаксимін - гістидин 4-1. Розчин етанолу/води 1:4 (об./об.) загальним об'ємом 5 мл додали до композиції С Прикладу 1; після чого розчин нагріли до 100 °С до повного розчинення та залишили при кімнатній температурі на 4 дні для повного випаровування розчинника з отриманням конгломератів рифаксими́ну, які відрізнялися актуальною наявністю кристалів рифаксими́ну та кристалів гістидину.

Конгломерат D: рифаксимін - гістидин 4-1. Розчин етанолу/води 1:4 (об./об.) загальним об'ємом 5 мл додали до композиції D Прикладу 1; після чого розчин нагріли до 100 °С до повного розчинення та залишили при кімнатній температурі на 4 дні для повного випаровування розчинника з отриманням конгломератів рифаксими́ну, які відрізнялися актуальною наявністю кристалів рифаксими́ну та кристалів гістидину.

Приклад 21

Визначення розчинності конгломератів рифаксими́ну у воді.

Розчинність конгломератів А, отриманих у відповідності з Прикладом 20 визначили шляхом додавання 653 мг цієї твердої речовини до 5 мл фосфатного буферу при рН 6.8 при кімнатній температурі та наступного утримування розчину при цієї температурі протягом доби з перемішуванням.

Концентрація рифаксими́ну у розчині, яку визначили спектрофотометричним способом з довжиною хвилі 364 нм дорівнювала 28 мкг/мл.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Фармацевтична композиція, яка містить рифаксимін або одну з його фармацевтично прийнятних солей в дозі від 20 до 1200 мг та принаймні одну або декілька амінокислот, у якій - молярне співвідношення між амінокислотою(ами) та рифаксиміном знаходиться у межах 1:1 та 10:1, та - амінокислота(ти) є вибраною(ими) з ароматичних амінокислот, гетероциклічних амінокислот або їх сумішей,

разом з фармацевтично прийнятними наповнювачами.

2. Фармацевтична композиція за п. 1, у якій молярне співвідношення між амінокислотою (амінокислотами) та рифаксиміном знаходиться у межах 1:1 та 5:1.

3. Фармацевтична композиція за п. 1 або п. 2, у якій рифаксимін має кристалічну, поліморфну або аморфну форму, знаходиться у формі гідрату або сольвату та/або у вигляді їх суміші.

4. Фармацевтична композиція за п. 3, у якій кристалічна форма рифаксиміну є вибраною з:

i) кристалів, які мають моноклінну просторову групу $P2_1$ та у яких параметри кристалічної комірки знаходяться у межах:

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)°,

ii) кристалів, які мають ознаки i), та, які мають 3 або 4,5 молекул води на кожную молекулу рифаксиміну,

iii) кристалів, які мають моноклінну просторову групу $P2_1$, та у яких параметри кристалічної комірки знаходяться у межах:

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)°.

iv) кристалів, які мають ознаки iii), та, які мають 0 або 0,5, або 1,5 молекул води на кожную молекулу рифаксиміну або

v) рифаксиміну α , β , γ , δ .

5. Фармацевтична композиція за п. 1, яка додатково містить розгалужену(i) амінокислоту(ти), що вибрано(ні) з серину, гістидину, триптофану, валіну, лейцину або ізолейцину в молярному співвідношенні 10:1 відносно рифаксиміну.

6. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-5, у якій фармацевтично прийнятні інгредієнти включають розчинники, агенти зв'язування, розпушувачі, мастила, полімери, що регулюють вивільнення або біоадгезивні полімери.

7. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-6, що має форму прийнятної для застосування людиною або до тварин таблетки, капсули, крему, суспензії, розчину, грануляту, мазі або супозиторію.

8. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-7, що має форму, прийнятну для перорального застосування.

9. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-8 для застосування у лікуванні або запобіганні кишковим інфекціям, діареї, синдрому подразненого кишечника, бактеріального росту у тонкому кишечнику, хвороби Крона, печінкової недостатності, печінкової енцефалопатії, ентериту та фіброміалгії.

10. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-4, у якій принаймні одна амінокислота є амінокислотою з розгалуженим ланцюгом, і яку призначено для застосування у лікуванні печінкової енцефалопатії.

11. Спосіб отримання фармацевтичної композиції за будь-яким з пп. 1-8, який полягає у наступному:

- змішуванні рифаксиміну та амінокислот;

- додаванні наповнювача та змішування кінцевої суміші у V-подібному змішувачі протягом 10-30 хв;

- гранулюванні у валковому ущільнювачі.

12. Спосіб за п. 11, у якому рифаксимін та амінокислоту перемішують, а потім додають до наповнювача для отримання композиції у формі таблеток, гранулят, мазей, кремів, супозиторіїв, розчинів.

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601