



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **111824** (13) **C2**
(51) МПК (2016.01)
C07D 498/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

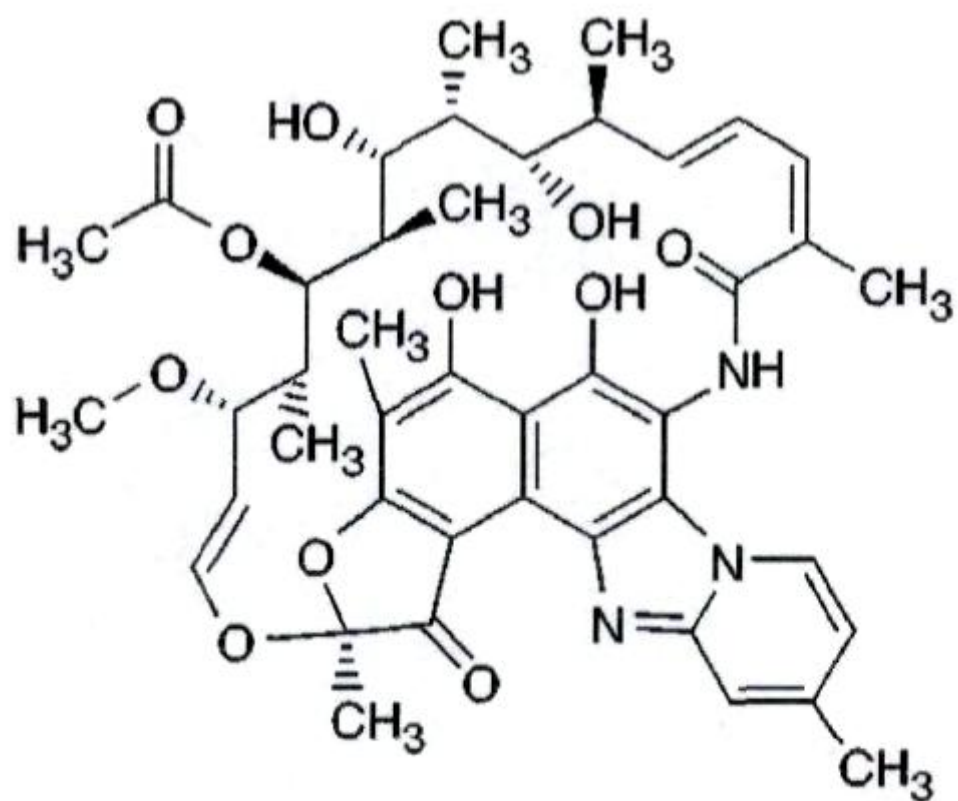
(21) Номер заявки:	а 2013 01644	(72) Винахідник(и):	Селбо Джон (US), Тен Цзин (US), Кабір Мохаммед А. (US), Голден Пем (US)
(22) Дата подання заявки:	12.07.2011	(73) Власник(и):	САЛІКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ЛТД., 8510 Colonnade Center Dr. Raleigh, North Carolina 27615, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	24.06.2016	(74) Представник:	Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/363,609, 61/419,056	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2006/094737 A2; 14.09.2006 EP 2 011 486 A1; 07.01.2009 US 2008/095754 A1; 24.04.2008 US 2009/011020 A1; 08.01.2009 US 2010/174064 A1; 08.07.2010 WO 2009/108730 A2; 03.09.2009 WO 2010/067072 A1; 17.06.2010 WO 2011/051971 A2; 05.05.2011 WO 2011/061748 A1; 07.01.2009 Vasconcelos T. et al.: "Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs"// Drug Discovery Today, 2007, v.12, N23-24, p.1068-1075.
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	12.07.2010, 02.12.2010		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US, US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	27.05.2013, Бюл.№ 10		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	24.06.2016, Бюл.№ 12		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2011/043769, 12.07.2011		

(54) ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ РИФАКСИМІНУ І ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ

(57) Реферат:

Даний винахід стосується нових форм рифаксиміну, які включають тверду дисперсію рифаксиміну, способів їх одержання, а також їх застосування в лікарських препаратах і терапевтичних способах.

UA 111824 C2



Фиг. 1

Споріднені заявки

Дана заявка вимагає пріоритет попередньої заявки на патент США 61/363609, поданої 12 липня 2010 року, і попередньої заявки на патент США 61/419056, поданої 2 грудня 2010 року, весь зміст яких цим включений за допомогою посилання.

5 Рівень техніки

Рифаксимін (МНН; див. The Merck Index, XIII Ed., 8304) - антибіотик, що належить до антибіотиків групи рифаміцину, наприклад є піридоімідазорифаміцином. Рифаксимін виявляє широку антибактеріальну активність, наприклад в шлунково-кишковому тракті проти локалізованих шлунково-кишкових бактерій, які викликають інфекційну діарею, синдром подразненого кишечника, надмірний ріст бактерій в тонкому кишечнику, хворобу Крона і недостатність підшлункової залози серед інших захворювань. Повідомляли, що рифаксимін характеризується надто низькою системною абсорбцією через свої хімічні і фізичні властивості (Descombe J.J. et al. Pharmacokinetic study of rifaximin after oral administration in healthy volunteers. Int J Clin Pharmacol Res, 14(2), 51-56, (1994)).

15 Рифаксимін описаний в патенті Італії IT 1154655 і EP 0161534, які повністю включені в дану заявку за допомогою посилання у всіх відношеннях. У EP 0161534 розкритий спосіб одержання рифаксиміну із застосуванням рифаміцину О як вихідного матеріалу (The Merck Index, XIII Ed., 8301). У патенті США 7045620 В1 і публікації РСТ WO 2006/094662 А1 розкриті поліморфні форми рифаксиміну. У рівні техніки існує потреба в лікарських формах рифаксиміну для більш ефективного лікування шлунково-кишкових і інших захворювань.

20 Суть винаходу

У даній заявці запропоновані тверді дисперсні форми рифаксиміну з різними полімерами і концентраціями полімерів.

У одному аспекті в даній заявці запропоновані тверді дисперсні форми рифаксиміну.

25 У одному варіанті здійснення тверда дисперсна форма рифаксиміну характеризується XRPD, по суті аналогічною одній або більше XRPD на фіг. 2, 7, 12, 17, 22, 31 і 36.

У одному варіанті здійснення тверда дисперсна форма рифаксиміну характеризується термограмою, по суті аналогічною фіг. 3-6, 8-11, 13-16, 18-21, 23-26, 27-30 і 32.

30 У одному варіанті здійснення форма характеризується наявністю однієї температури склування (T_c).

У одному варіанті здійснення T_c форми збільшується із збільшенням концентрації рифаксиміну.

У одному варіанті здійснення форму піддають стресу при 70 °C/75 % RH протягом 1 тижня, при цьому тверда речовина залишається рентгеноаморфною згідно з XRPD.

35 У одному варіанті здійснення форму піддають стресу при 70 °C/75 % RH протягом 3 тижнів, при цьому тверда речовина залишається рентгеноаморфною згідно з XRPD.

У одному варіанті здійснення форму піддають стресу при 70 °C/75 % RH протягом 6 тижнів, при цьому тверда речовина залишається рентгеноаморфною згідно з XRPD.

40 У одному варіанті здійснення форму піддають стресу при 70 °C/75 % RH протягом 12 тижнів, при цьому тверда речовина залишається рентгеноаморфною згідно з XRPD.

У одному аспекті в даній заявці запропоновані мікрогранули, що включають одну або більше твердих дисперсних форм рифаксиміну, описаних в даній заявці.

У одному варіанті здійснення мікрогранули додатково включають полімер.

45 У одному варіанті здійснення полімер включає одне або більше з полівінілпіролідону (ПВП) сорту К-90, фталату гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ-Ф) сорту 55, ацетату сукцинату гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ-АС) сортів HG і MG або поліметакрилату (Eudragit® L100-55).

У певних варіантах здійснення мікрогранули включають 25-75 % полімеру, 40-60 % полімеру або 40-50 % полімеру. У прикладі здійснення мікрогранули включають 42-44 % полімеру.

50 У одному варіанті здійснення мікрогранули включають рівні кількості рифаксиміну і полімеру.

У іншому варіанті здійснення мікрогранули додатково включають внутрішньогранулярну речовину, регулюючу вивільнення. У прикладах здійснення внутрішньогранулярна речовина, регулююча вивільнення, включає фармацевтично прийнятну допоміжну речовину, розпушувач, кросповідон, натрію крохмальгліколят, кукурудзяний крохмаль, мікрокристалічну целюлозу, похідні целюлози, бікарбонат натрію і альгінат натрію.

55 У одному варіанті здійснення внутрішньогранулярна речовина, регулююча вивільнення, складає від приблизно 2 % ваг. до приблизно 40 % ваг. мікрогранули, від приблизно 5 % ваг. до приблизно 20 % ваг. мікрогранули або приблизно 10 % ваг. мікрогранули.

60 У іншому варіанті здійснення внутрішньогранулярна речовина, регулююча вивільнення, включає фармацевтично прийнятний розпушувач, наприклад розпушувач, вибраний з групи, що

складається з кросповідону, натрію крохмальгліколяту, кукурудзяного крохмалю, мікрокристалічної целюлози, похідних целюлози, бікарбонату натрію і альгінату натрію.

У іншому варіанті здійснення мікрогранули додатково включають змочувальну речовину або поверхнево-активну речовину, наприклад неіонну поверхнево-активну речовину.

5 У одному варіанті здійснення неіонна поверхнево-активна речовина складає від приблизно 2 % ваг. до приблизно 10 % ваг. мікрогранули, від приблизно 4 % ваг. до приблизно 8 % ваг. мікрогранули або приблизно 5,0 % ваг. мікрогранули.

У одному варіанті здійснення неіонна поверхнево-активна речовина включає полоксамер, наприклад полоксамер 407, також відомий як плуронік F-127.

10 У іншому варіанті здійснення мікрогранули додатково включають антиоксидант.

У прикладах здійснення антиоксидантом є бутильований гідроксіанізол (BHA), бутильований гідрокситолуол (BHT) або пропілгалат (PG).

У іншому варіанті здійснення антиоксидант складає від приблизно 0,1 % ваг. до приблизно 3 % ваг. мікрогранули або від приблизно 0,5 % ваг. до приблизно 1 % ваг. мікрогранули.

15 У іншому аспекті в даній заявці запропоновані фармацевтичні композиції, що включають мікрогранули, описані в даній заявці.

У одному варіанті здійснення фармацевтичні композиції додатково включають одну або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин.

У одному варіанті здійснення фармацевтичні композиції є таблетками або капсулами.

20 У одному варіанті здійснення фармацевтичні композиції включають розпушувач.

У одному варіанті здійснення полімер включає одне або більше з полівінілпіролідону (ПВП) сорту K-90, фталату гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ-Ф) сорту 55, ацетату сукцинату гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ-АС) сортів HG і MG або поліметакрилату (Eudragit® L100-55).

25 У одному аспекті в даній заявці запропоновані тверді дисперсні лікарські форми, що включають рифаксимін, ГПМЦ-АС, зі співвідношенням рифаксими́ну і полімеру 50:50, неіонну поверхнево-активну речовину поліол і внутрішньогранулярну речовину, регулюючу вивільнення.

У одному варіанті здійснення внутрішньогранулярна речовина, регулююча вивільнення, становить приблизно 10 % ваг. лікарської форми.

30 У одному аспекті в даній заявці запропоновані способи виробництва твердої дисперсії (дисперсної форми) рифаксими́ну, які включають одержання суспензії метанолу, рифаксими́ну, полімеру і поверхнево-активної речовини; сушіння суспензії розпиленням і змішування висушеної розпиленням суспензії з внутрішньогранулярною речовиною, регулюючою вивільнення.

35 У одному аспекті в даній заявці запропоновані способи виробництва твердої дисперсії рифаксими́ну, які включають одержання суспензії метанолу, рифаксими́ну, ГПМЦ-АС MG і Pluronic F-127; сушіння суспензії розпиленням і змішування висушеної розпиленням суспензії з внутрішньогранулярною речовиною, регулюючою вивільнення.

40 У одному варіанті здійснення внутрішньогранулярна речовина, регулююча вивільнення, включає натрію кроскармелозу.

Спосіб виробництва твердої дисперсної форми рифаксими́ну включає один або більше способів, перераховані в таблицях 1-5.

У одному варіанті здійснення запропоновані фармацевтичні композиції, які включають рифаксимін SD, полімер, поверхнево-активну речовину і речовину, регулюючу вивільнення. У одному варіанті здійснення запропоновані фармацевтичні композиції, які включають рифаксимін SD, ГПМЦ-АС, плуронік F-127 і кроскармелозу Na (CS). У одному варіанті здійснення фармацевтичні композиції є таблетками або пілюлями.

У додаткових варіантах здійснення фармацевтичні композиції додатково включають наповнювачі, ковзні або мастильні речовини.

50 У певних варіантах здійснення фармацевтичні композиції включають співвідношення компонентів, наведені в таблиці 37.

Інші варіанти здійснення і аспекти розкриті нижче.

Короткий опис креслень

Фіг. 1. Хімічна структура Рифаксими́ну.

55 Фіг. 2. Накладення дифрактограм XRPD для дисперсій Рифаксими́ну/ПВП K-90, одержаних з метанолу при сушінні розпиленням.

Фіг. 3. мДСК-термограма для дисперсії 25:75 (ваг./ваг., в/в) Рифаксими́ну/ПВП K-90, одержаної з метанолу при сушінні розпиленням.

60 Фіг. 4. мДСК-термограма для дисперсії 50:50 (в/в) Рифаксими́ну/ПВП K-90, одержаної з метанолу при сушінні розпиленням.

Фіг. 5. мДСК-термограма для дисперсії 75:25 (в/в) Рифаксими́ну/ПВП К-90, одержаної з метанолу при сушінні розпиленням.

Фіг. 6. Накладення мДСК-термограми для дисперсій Рифаксими́ну/ПВП К-90, одержаних з метанолу при сушінні розпиленням.

5 Фіг. 7. Накладення дифрактограм XRPD для дисперсій Рифаксими́ну/ГПМЦ-Ф, одержаних з метанолу при сушінні розпиленням.

Фіг. 8. мДСК-термограма для дисперсії 25:75 (в/в) Рифаксими́ну/ГПМЦ-Ф, одержаної з метанолу при сушінні розпиленням.

10 Фіг. 9. мДСК-термограма для дисперсії 50:50 (в/в) Рифаксими́ну/ГПМЦ-Ф, одержаної з метанолу при сушінні розпиленням.

Фіг. 10. мДСК-термограма для дисперсії 75:25 (в/в) Рифаксими́ну/ГПМЦ-Ф, одержаної з метанолу при сушінні розпиленням.

Фіг. 11. Накладення мДСК-термограми для дисперсії Рифаксими́ну/ГПМЦ-Ф, одержаної з метанолу при сушінні розпиленням.

15 Фіг. 12. Накладення дифрактограм XRPD для дисперсії Рифаксими́ну/ГПМЦ-АС НГ, одержаної з метанолу при сушінні розпиленням.

Фіг. 13. мДСК-термограма для дисперсії 25:75 (в/в) Рифаксими́ну/ГПМЦ-АС НГ, одержаної з метанолу при сушінні розпиленням.

20 Фіг. 14. мДСК-термограма для дисперсії 50:50 (в/в) Рифаксими́ну/ГПМЦ-АС НГ, одержаної з метанолу при сушінні розпиленням.

Фіг. 15. мДСК-термограма для дисперсії 75:25 (в/в) Рифаксими́ну/ГПМЦ-АС НГ, одержаної з метанолу при сушінні розпиленням.

Фіг. 16. Накладення мДСК-термограми для дисперсій НГ Рифаксими́ну/ГПМЦ-АС, одержаних з метанолу при сушінні розпиленням.

25 Фіг. 17. Накладення дифрактограм XRPD для дисперсій Рифаксими́ну/ГПМЦ-АС МГ, одержаних з метанолу при сушінні розпиленням.

Фіг. 18. мДСК-термограма для дисперсії 25:75 (в/в) Рифаксими́ну/ГПМЦ-АС МГ, одержаної з метанолу при сушінні розпиленням.

30 Фіг. 19. мДСК-термограма для дисперсії 50:50 (в/в) Рифаксими́ну/ГПМЦ-АС МГ, одержаної з метанолу при сушінні розпиленням.

Фіг. 20. мДСК-термограма для дисперсії 75:25 (в/в) Рифаксими́ну/ГПМЦ-АС МГ, одержаної з метанолу при сушінні розпиленням.

Фіг. 21. Накладення мДСК-термограми для дисперсії Рифаксими́ну/ГПМЦ-АС МГ, одержаної з метанолу при сушінні розпиленням.

35 Фіг. 22. Накладення дифрактограм XRPD для дисперсії Рифаксими́ну/Eudragit L100-55, одержаної з метанолу при сушінні розпиленням.

Фіг. 23. мДСК-термограма для дисперсії 25:75 (в/в) Рифаксими́ну/Eudragit L100-55, одержаної з метанолу при сушінні розпиленням.

40 Фіг. 24. мДСК-термограма для дисперсії 50:50 (в/в) Рифаксими́ну/Eudragit L100-55, одержаної з метанолу при сушінні розпиленням.

Фіг. 25. мДСК-термограма для дисперсії 75:25 (в/в) Рифаксими́ну/Eudragit L100-55, одержаної з метанолу при сушінні розпиленням.

Фіг. 26. Накладення мДСК-термограми для дисперсій Рифаксими́ну/Eudragit L100-55, одержаних з метанолу при сушінні розпиленням.

45 Фіг. 27. мДСК-термограма для дисперсії 25:75 (в/в) Рифаксими́ну/ГПМЦ-Ф після стресу при 40 °C/75 % RH протягом 7 днів.

Фіг. 28. мДСК-термограма для дисперсії 75:25 (в/в) Рифаксими́ну/ГПМЦ-АС НГ після стресу при 40 °C/75 % RH протягом 7 днів.

50 Фіг. 29. мДСК-термограма для дисперсії 75:25 (в/в) Рифаксими́ну/ГПМЦ-АС МГ після стресу при 40 °C/75 % RH протягом 7 днів.

Фіг. 30. мДСК-термограма для дисперсії 25:75 (в/в) Рифаксими́ну/Eudragit L100-55 після стресу при 40 °C/75 % RH протягом 7 днів.

Фіг. 31. Дифрактограма XRPD для дисперсії 50:50 (в/в) Рифаксими́ну/ГПМЦ-АС МГ.

Фіг. 32. Модульовані ДСК-термограми для дисперсії 50:50 (в/в) Рифаксими́ну/ГПМЦ-АС МГ.

55 Фіг. 33. ТГ-ІЧ-аналіз для дисперсії 50:50 (в/в) Рифаксими́ну/ГПМЦ-АС МГ - ТГА-дані.

Фіг. 34. ТГ-ІЧ-аналіз для дисперсії 50:50 (в/в) Рифаксими́ну/ГПМЦ-АС МГ - графік Грама-Шмідта і каскадна діаграма.

Фіг. 35. ТГ-ІЧ-аналіз для дисперсії 50:50 (в/в) Рифаксими́ну/ГПМЦ-АС МГ.

Фіг. 36. Дифрактограма XRPD для дисперсії 25:75 (в/в) Рифаксими́ну/ГПМЦ-Ф.

60 Фіг. 37. Модульовані ДСК-термограми для дисперсії 25:75 (в/в) Рифаксими́ну/ГПМЦ-Ф.

Фіг. 38. Аналіз ТГ-ІЧ для дисперсії 25:75 (в/в) Рифаксиміну/ГПМЦ-Ф - дані ТГА.

Фіг. 39. Аналіз ТГ-ІЧ для дисперсії 25:75 (в/в) Рифаксиміну/ГПМЦ-Ф - графік Грама-Шмідта і каскадна діаграма.

Фіг. 40. Аналіз ТГ-ІЧ для дисперсії 25:75 (в/в) Рифаксиміну/ГПМЦ-Ф.

5 Фіг. 41. Накладення попередньо оброблених дифрактограм XRPD в багатовимірному аналізі суміші.

Фіг. 42. Теоретичні концентрації Рифаксиміну (синій) і ГПМЦ-АС MG (червоний) із застосуванням MCR-аналізу Unscrambler.

10 Фіг. 43. Теоретичні дифрактограми XRPD Рифаксиміну (синій) і ГПМЦ-АС MG (червоний) із застосуванням MCR-аналізу Unscrambler.

Фіг. 44. Накладення теоретичної дифрактограми XRPD чистого рифаксиміну з використанням MCR і вимірної дифрактограми XRPD 100 % рифаксиміну.

Фіг. 45. Накладення теоретичної дифрактограми XRPD чистого ГПМЦ-АС MG з використанням MCR і вимірної дифрактограми XRPD 100 % ГПМЦ-АС MG.

15 Фіг. 46. Зразкова дифрактограма XRPD для об'єднаної твердої фази потрібної дисперсії Рифаксиміну/ГПМЦ-АС MG/Pluronic.

Фіг. 47. Модульована ДСК-термограма для об'єднаної твердої фази потрібної дисперсії Рифаксиміну/ГПМЦ-АС MG/Pluronic.

20 Фіг. 48. Аналіз ТГ-ІЧ для об'єднаної твердої фази потрібної дисперсії Рифаксиміну/ГПМЦ-АС MG/Pluronic - ТГА-термограма.

Фіг. 49. Зразковий аналіз ТГ-ІЧ для об'єднаної твердої фази потрібної дисперсії Рифаксиміну/ГПМЦ-АС MG/Pluronic.

Фіг. 50. Зразкове накладення ІЧ-спектрів для рентгеноаморфного Рифаксиміну і об'єднаної твердої фази потрібної дисперсії Рифаксиміну/ГПМЦ-АС MG/Pluronic.

25 Фіг. 51. Зразкове накладення раманівських спектрів для рентгеноаморфного Рифаксиміну і об'єднаної твердої фази потрібної дисперсії Рифаксиміну/ГПМЦ-АС MG/Pluronic.

Фіг. 52. Звіт аналізу розміру частинок для об'єднаної твердої фази потрібної дисперсії Рифаксиміну/ГПМЦ-АС MG/Pluronic.

30 Фіг. 53. Зразковий аналіз динамічної сорбції парів (ДСП) для об'єднаної твердої фази потрібної дисперсії Рифаксиміну/ГПМЦ-АС MG/Pluronic.

Фіг. 54. Зразкове накладення дифрактограм XRPD для твердої фази потрібної дисперсії Рифаксиміну/ГПМЦ-АС MG/Pluronic після ДСП і твердої фази без обробки.

Фіг. 55. Зразкове накладення дифрактограм XRPD для зразків потрібної дисперсії Рифаксиміну після стресу і зразків без обробки.

35 Фіг. 56. Зразкова мДСК-термограма для потрібної дисперсії Рифаксиміну через 1 тиждень при 70 °C/75 % RH.

Фіг. 57. Зразкова мДСК-термограма для потрібної дисперсії Рифаксиміну через 3 тижні при 70 °C/75 % RH.

40 Фіг. 58. Зразкова мДСК-термограма для потрібної дисперсії Рифаксиміну через 6 тижнів при 40 °C/75 % RH.

Фіг. 59. Зразкова мДСК-термограма для потрібної дисперсії Рифаксиміну через 12 тижнів при 40 °C/75 % RH.

Фіг. 60. Фармакокінетичні дані твердої дисперсії на собаках.

45 Фіг. 61. Розчинення капсул Рифаксиміну SD; кислотна фаза: 0,1н HCl із змінною тривалістю обробки. Буферна фаза: pH 6,8 з 0,45 % SDS.

Фіг. 62. Розчинення капсул Рифаксиміну SD; кислотна фаза: 2 години; буферна фаза: pH 6,8.

Фіг. 63. Розчинення капсул Рифаксиміну; фосфатний буфер, pH 6,8, з 0,45 % SDS.

50 Фіг. 64. Розчинення капсули висушеної розпиленням дисперсії (SDD) Рифаксиміну. А: кислотна фаза 2 години, буферна фаза: ф. буфер, pH 7,4; В: кислотна фаза: 0,1н HCl з різною тривалістю обробки, буферна фаза: ф. буфер, pH 7,4 з 0,45 % SDS.

Фіг. 65. Лікарська форма Рифаксиміну SDD з 10 % CS. А: кінетична розчинність гранул Рифаксиміну SD. 10 % ваг. CS натрій FaSSIF, 10 % ваг. CS натрій FeSSIF; В: профілі розчинення SDD таблетки 10 % CS. 0,2 % SLS, pH 4,5; 0,2 % SLS, pH 5,5; 0,2 % SLS, pH 7,4; FaSSIF.

55 Фіг. 66. Лікарська форма Рифаксиміну SDD з 10 % CS. Розчинення капсул Рифаксиміну SDD. А: кислотна фаза 2 години, буферна фаза: ф. буфер, pH 7,4, з 0,45 % SDS; без SDS; В: кислотна фаза: 0,1н HCl із змінною тривалістю обробки, буферна фаза: ф. буфер, pH 7,4, з 0,45 % SDS.

Фіг. 67. Вплив pH середовища на розчинення. А: розчинення таблетки Рифаксиміну SDD, кислотна фаза: 2 години, pH 2,0. В: профілі розчинення 0,2 % SDS при pH 4,5, розчинення таблетки SDD при різних рівнях CS: 0, 2,5, 5 і 10 % CS.

5 Фіг. 68. Вплив pH середовища на розчинення. А: розчинення таблетки Рифаксиміну SDD при різних рівнях CS: 0, 2,5, 5 і 10 % CS, 0,2 % SDS при pH 5,5. В: профілі розчинення таблетки SDD при різних рівнях CS: 0, 2,5, 5 і 10 % CS, 0,2 % SDS при pH 7,4.

Фіг. 69. Вплив pH середовища на розчинення. А: розчинення таблетки Рифаксиміну SDD 2,5 % CS, 0,2 % SLS, pH 4,5, 0,2 % SLS, pH 5,5, 0,2 % SLS, pH 7,4. В: розчинення таблетки Рифаксиміну SDD 0 % CS, 0,2 % SLS, pH 4,5, 0,2 % SLS, pH 5,5, 0,2 % SLS, pH 7,4.

10 Фіг. 70. Вплив pH середовища на розчинення. А: розчинення таблетки Рифаксиміну SDD 10 % CS, 0,2 % SLS, pH 4,5, 0,2 % SLS, pH 5,5, 0,2 % SLS, pH 7,4. В: розчинення таблетки Рифаксиміну SDD 5 % CS, 0,2 % SLS, pH 4,5, 0,2 % SLS, pH 5,5, 0,2 % SLS, pH 7,4.

Фіг. 71. Механізм вивільнення CS. А: кінетична розчинність в середовищі FaSSIF, pH 6,5. В: нахил залежно від часу.

15 На фіг. 72 показане накладення дифрактограм XRPD четвертих зразків рифаксиміну, висушених розпиленням з метанолу. Зверху - четвертий зразок рифаксиміну, що містить 0,063 % ваг. ВНА. Другий - четвертий зразок рифаксиміну, що містить 0,063 % ваг. ВНТ. Третій: четвертий зразок рифаксиміну, що містить 0,094 % ваг. РГ, і внизу - висушена розпиленням потрійна дисперсія рифаксиміну.

20 На фіг. 73 показана мДСК-термограма четвертого зразка рифаксиміну, що містить 0,063 % ваг. ВНА.

На фіг. 74 показана мДСК-термограма четвертого зразка рифаксиміну, що містить 0,063 % ваг. ВНТ.

25 На фіг. 75 показана мДСК-термограма четвертого зразка рифаксиміну, що містить 0,094 % ваг. РГ.

На фіг. 76 показане порівняння дифрактограми XRPD порошку твердої дисперсії рифаксиміну 42,48 % в/в з ущільненим роликком матеріалом суміші рифаксиміну. Зверху: порошок твердої дисперсії Рифаксиміну 42,48 % в/в; внизу: ущільнена роликком суміш рифаксиміну.

30 На фіг. 77 показана фармакокінетика рифаксиміну після разового перорального введення різних форм і композицій в дозі 2200 мг собакам.

На фіг. 78 показаний Рифаксимін SDD на собаках.

На фіг. 79 показана схема багатофакторного дослідження.

35 На фіг. 80 представлені підсумки дослідження підвищення дози/місцевої абсорбції, частина А підвищення дози/вибір дози.

На фіг. 81 показані дані репрезентативних суб'єктів з дослідження з підвищенням дози.

На фіг. 82 показані дані репрезентативних суб'єктів з дослідження з підвищенням дози.

На фіг. 83 показані середні дані підвищення дози, в лінійній шкалі.

На фіг. 84 показані середні дані підвищення дози, в логарифмічній шкалі.

40 На фіг. 85 показані результати дослідження з підвищенням дози Рифаксиміну SDD.

Фіг. 86 - Таблиця порівняння дози/лікарської форми.

Фіг. 87 - Таблиця порівняння дози/лікарської форми. У даній таблиці порівнюють SDD при збільшуваних дозах з існуючою кристалічною формою відносно системної РК.

Докладний опис

45 Варіанти здійснення, описані в даній заявці, стосуються відкриття нових твердих дисперсних форм рифаксиміну з різними полімерами і концентраціями полімерів. У одному варіанті здійснення розглядається застосування однієї або більше нових твердих дисперсних форм антибіотика, відомого як Рифаксимін (МНН), у виробництві лікарських препаратів для перорального або місцевого застосування. Наприклад, тверді дисперсні форми рифаксиміну застосовуються для створення фармацевтичних композицій, наприклад таблеток або капсул, або мікрогранул, що включають тверді дисперсні форми рифаксиміну. Зразкові способи виробництва мікрогранул рифаксиміну викладені в прикладах. Мікрогранули рифаксиміну можуть бути включені в фармацевтичні композиції, як описано в даній заявці.

50 Варіанти здійснення, описані в даній заявці, також стосуються введення таких лікарських препаратів суб'єкту, що має потребу в терапії антибіотиками. У даній заявці запропоновані тверді дисперсні форми рифаксиміну з різними полімерами і концентраціями полімерів.

55 Використовуваний в даній заявці термін "внутрішньогранулярна речовина, регулююча вивільнення", включає речовини, які викликають розчинення фармацевтичної композиції, наприклад мікрогранули, з вивільненням, таким чином, активної речовини, наприклад рифаксиміну. Зразкова внутрішньогранулярна речовина, регулююча вивільнення, включає

розпушувачі, такі як кросповідон, натрію крохмальгліколят, кукурудзяний крохмаль, мікрокристалічну целюлозу, похідні целюлози, бікарбонат натрію і альгінат натрію.

У одному варіанті здійснення внутрішньогранулярна речовина, регулююча вивільнення, складає від приблизно 2 % ваг. до приблизно 40 % ваг. мікрогранули, від приблизно 5 % ваг. до приблизно 20 % ваг. мікрогранули, приблизно 8-15 % ваг. або приблизно 10 % ваг. мікрогранули.

У іншому варіанті здійснення мікрогранула включає поверхнево-активну речовину, наприклад неіонну поверхнево-активну речовину. У одному варіанті здійснення неіонна поверхнево-активна речовина складає від приблизно 2 % ваг. до приблизно 10 % ваг. мікрогранули, від приблизно 4 % ваг. до приблизно 8 % ваг. мікрогранули, від приблизно 6 до приблизно 7 % ваг. мікрогранули або приблизно 5,0 % ваг. мікрогранули.

У іншому варіанті здійснення мікрогранула включає антиоксидант. У одному варіанті здійснення антиоксидант складає від приблизно 0,1 % ваг. до приблизно 3 % ваг. мікрогранули, від 0,3 % ваг. до приблизно 2 % ваг. або від приблизно 0,5 % ваг. до приблизно 1 % ваг. мікрогранули.

Використовуваний в даній заявці термін "внутрішньогранулярний" стосується компонентів, які містяться в мікрогранулі. Використовуваний в даній заявці термін "позагранулярний" стосується компонентів фармацевтичної композиції, які не містяться в мікрогранулі.

Використовуваний в даній заявці термін "поліморф" іноді використовується як загальний термін відносно форми рифаксиміну і включає, залежно від контексту, сіль, гідрат, поліморфний співкристал і аморфні форми рифаксиміну. Таке використання залежить від контексту і буде зрозуміле фахівцю в даній галузі.

Використовуваний в даній заявці термін "приблизно" у випадку використання відносно положення піків порошкової рентгенівської дифрактограми стосується характерної варіації піків, наприклад, залежно від калібрування використовованого обладнання, способу, застосованого для одержання поліморфу, віку кристалічного матеріалу і т. п., залежно від використовуваних технічних засобів. У цьому випадку похибка вимірювання приладу становила приблизно $\pm 0,2$ градуса 2θ . Фахівець, кваліфікований в даній галузі техніки, що користується перевагами даного опису, зуміє оцінити застосування терміна "приблизно" в даному контексті. Термін "приблизно" відносно інших певних параметрів, наприклад вмісту води, C_{\max} , t_{\max} , AUC, характерних швидкостей розчинення, температури і часу, вказує природну варіацію, наприклад, при вимірюванні параметра або досягненні параметра. Фахівець, кваліфікований в даній галузі, що користується перевагами даного опису, зуміє оцінити варіацію параметра, яка мається на увазі при використанні слова "приблизно".

Використовуваний в даній заявці термін "аналогічний", застосовно до форми, що демонструє характеристики, аналогічні, наприклад, XRPD, ІЧ-, КР-спектру, ДСК, ТГА, ЯМР, ЯМР-ТТ і т. д., вказує, що поліморф або співкристал можуть бути ідентифіковані за допомогою такого методу, і може варіювати від аналогічного до по суті аналогічного, за умови, що матеріал ідентифікують за допомогою методу з варіаціями, очікуваними фахівцями в даній галузі згідно з експериментальними варіаціями, включаючи, наприклад, використововане обладнання, час доби, вологість, сезон, тиск, температуру в приміщенні і т. д.

Використовувані в даній заявці "тверда дисперсія, рифаксиміну", "потрійна дисперсія рифаксиміну", "тверда дисперсія рифаксиміну", "тверда дисперсія", "тверді дисперсні форми рифаксиміну", "SD", "SDD" і "тверда дисперсна форма рифаксиміну", як передбачається, мають еквівалентні значення і включають дисперсну полімерну композицію рифаксиміну. Такі композиції є XRPD-аморфними, але їх можна відрізнити від XRPD аморфного рифаксиміну. Як показано в прикладах і фігурах, дисперсні полімерні композиції рифаксиміну фізично і хімічно відмітні від аморфного рифаксиміну, включаючи іншу T_c , інші дифрактограми XRPD і інші профілі розчинення.

Поліморфізм, використовуваний в даній заявці, стосується існування різних кристалічних форм однієї сполуки з різним гідратним статусом, наприклад властивості деяких сполук і комплексів. Таким чином, поліморфи являють собою різні тверді речовини, які мають однакову молекулярну формулу, але при цьому кожний поліморф може мати різні фізичні властивості. Таким чином, одна сполука може давати початок цілому ряду поліморфних форм, де кожна форма має різні і індивідуальні фізичні властивості, такі як профілі розчинності, температури плавлення, гігроскопічність, форма частинок, густина, текучість, пресованість і/або піки рентгенівської дифракції. Розчинність кожного поліморфу може змінюватися, тому виявлення існування фармацевтичних поліморфів надто важливе для одержання фармацевтичних препаратів з передбачуваними профілями розчинності. Бажано дослідити всі тверді форми лікарської речовини, включаючи всі поліморфні форми, і визначити показники стабільності,

розчинення і текучості кожної поліморфної форми. Поліморфні форми сполуки можна розрізняти в лабораторії за допомогою рентгенівської дифракційної спектроскопії і інших методів, таких як інфрачервона спектрометрія. Відносно загального огляду поліморфів і фармацевтичних застосувань поліморфів див. Wall G.M., Pharm Manuf. 3, 33 (1986); Halebian J.K. and W. McCrone, J Pharm. Sci., 58, 911 (1969); і Halebian J.K., J. Pharm. Sci., 64, 1269 (1975), які включені в дану заявку за допомогою посилання.

Використовуваний в даній заявці термін "суб'єкт" включає організми, які можуть страждати захворюваннями кишечника або іншими захворюваннями, що піддаються лікуванню рифаксиміном, або які можуть одержувати іншу користь від введення рифаксиміну, як описано в даній заявці, такі як тварини, що належать і не належать до людини. Термін "тварини, що не належать до людини", згідно з винаходом включає всіх хребетних тварин, наприклад ссавців, наприклад гризунів, наприклад мишей, і не ссавців, таких як нелюдиноподібні примати, наприклад вівця, собака, корова, кури, амфібії, рептилії і т. д. Схильний до захворювання кишечника, як мається на увазі, включає суб'єктів з ризиком розвитку інфекційного захворювання кишечника, наприклад суб'єктів, страждаючих імуносупресією, суб'єктів, які контактували з іншими суб'єктами з бактеріальною інфекцією, лікарів, медсестер, суб'єктів, що відправляються у віддалені райони, в яких, як відомо, зустрічаються бактерії, які викликають діарею мандрівників, суб'єктів, що вживають такі кількості алкоголю, які ушкоджують печінку, суб'єктів з дисфункцією печінки в анамнезі і т. д.

Вираз "профілактично ефективна кількість" сполуки стосується такої кількості твердої дисперсної форми рифаксиміну або описаної іншим чином в даній заявці, яка є ефективною, при разовому або багаторазовому введенні дози суб'єкту, в профілактиці або лікуванні бактеріальної інфекції.

Вираз "терапевтично ефективна кількість" сполуки винаходу стосується кількості твердої дисперсної форми рифаксиміну, ефективною при разовому або багаторазовому введенні дози суб'єкту, при забезпеченні терапевтичної користі для суб'єкта. У одному варіанті здійснення терапевтична користь полягає в ураженні або загибелі бактерії або в продовженні виживаності суб'єкта з таким кишковим або шкірним захворюванням. У іншому варіанті здійснення терапевтична користь є інгібуванням бактеріальної інфекції або продовженням виживаності суб'єкта з такою бактеріальною інфекцією в порівнянні з очікуваною за відсутності такої терапії.

Рифаксимін виявляє широку антибактеріальну активність в шлунково-кишковому тракті проти локалізованих шлунково-кишкових бактерій, які викликають інфекційну діарею, включаючи анаеробні штами. Повідомлялося, що рифаксимін характеризується незначною системною абсорбцією внаслідок своїх хімічних і фізичних властивостей (Descombe J.J. et al. Pharmacokinetic study of rifaximin after oral administration in healthy volunteers. Int J Clin Pharmacol Res, 14(2), 51-56, (1994)).

Відносно можливих небажаних явищ, пов'язаних з терапевтичним застосуванням рифаксиміну, індукція бактеріальної стійкості до антибіотиків має особливе значення.

З цієї точки зору будь-які відмінності, виявлені в системній абсорбції форм рифаксиміну, розкритих в даній заявці, можуть бути суттєвими, оскільки при субінгібуючій концентрації рифаксиміну, наприклад в діапазоні від 0,1 до 1 мкг/мл, було продемонстровано, що відбір стійких мутантів можливий (Marchese A. et al. In vitro activity of rifaximin, metronidazole and vancomycin against Clostridium difficile and the rate of selection of spontaneously resistant mutants against representative anaerobic and aerobic bacteria, including ammonia-producing species. Chemotherapy, 46(4), 253-266, (2000)).

Форми, лікарські форми і композиції рифаксиміну, як було виявлено, мали відмінність в параметрах біодоступності in vivo. Таким чином, поліморфи, розкриті в даній заявці, можуть застосовуватися в одержанні фармацевтичних препаратів з різними характеристиками для лікування інфекцій. Це може забезпечувати можливість створення препаратів рифаксиміну, які мають абсолютно різні рівні адсорбції зі значеннями C_{max} приблизно від 0,0 нг/мл до 5,0 мкг/мл. Це приводить до одержання композицій рифаксиміну, які від незначної до суттєвої міри адсорбуються суб'єктами, що проходять лікування. Один варіант здійснення винаходу полягає в модулюванні терапевтичної дії рифаксиміну шляхом вибору потрібної форми, лікарської форми і/або композиції або їх суміші для лікування суб'єкта. Наприклад, у випадку інвазивних бактерій більшість біодоступних форм, лікарських форм і/або композицій може бути вибрана з форм, розкритих в даній заявці, тоді як у випадку неінвазивних патогенів можуть бути вибрані менш адсорбовані форми, лікарські форми і/або композиції рифаксиміну, оскільки вони можуть бути більш безпечними для суб'єкта, що проходить лікування. Форма, лікарська форма і/або композиція рифаксиміну може визначати розчинність, яка також може визначати біодоступність.

Що стосується аналізу XRPD, точність, пов'язана зі сторонніми вимірюваннями, виконуваними на незалежно приготованих зразках і на різних приладах, може приводити до варіації, що перевищує $\pm 0,1^\circ 2\theta$. Відносно списків міжплощинних відстаней d , довжина хвилі, використовувана для обчислення міжплощинних відстаней d , становила 1,541874 Å, середньозважене значення довжин хвиль $\text{Cu-K}_{\alpha 1}$ і $\text{Cu-K}_{\alpha 2}$. Варіацію, пов'язану з оцінками міжплощинної відстані d , обчислювали згідно з рекомендацією USP, в кожній міжплощинній відстані d , і навели у відповідних таблицях даних і списках піків.

Способи лікування

У даній заявці запропоновані способи лікування, попередження або зменшення інтенсивності кишкових захворювань, які включають введення суб'єкту, що має в цьому потребу, ефективною кількістю однієї або більше твердих дисперсних композицій рифаксиміну. Кишкові захворювання включають одне або більше з синдрому подразненого кишечника, діареї, інфекційної діареї, діареї, асоційованої з *Clostridium difficile*, діареї мандрівників, надмірного росту бактерій в тонкому кишечнику, хвороби Крона, дивертикульозу, хронічного панкреатиту, недостатності підшлункової залози, ентериту, коліту, печінкової енцефалопатії, мінімальної печінкової енцефалопатії або паучити.

Тривалість лікування конкретного кишкового захворювання частково залежить від самого захворювання. Наприклад, для лікування діареї мандрівників може потребуватися від 12 до приблизно 72 годин, тоді як тривалість лікування хвороби Крона може складати від приблизно 2 днів до 3 місяців. Дозування рифаксиміну також змінюється залежно від стану хвороби. Належні діапазони дозування наведені нижче. Поліморфи і співкристали, описані в даній заявці, також можуть застосовуватися для лікування або попередження патології у суб'єкта, що підозрюється в контакт з бойовим біологічним засобом.

Ідентифікація суб'єктів, що мають потребу в профілактичній терапії захворювання кишечника, знаходиться в межах навичок і знань фахівця, кваліфікованого в даній галузі. Деякі з методів ідентифікації суб'єктів, що мають ризик розвитку захворювання кишечника, який можна лікувати способом, що розглядається, оцінюють в медичних навичках, наприклад сімейний анамнез, минулі і плановані поїздки, присутність факторів ризику, пов'язаних з розвитком стану хвороби у суб'єкта. Клінічний лікар, кваліфікований в даній галузі, може з легкістю виявити таких суб'єктів-кандидатів за допомогою, наприклад, клінічних тестів, обстеження і вивчення медичного/сімейного анамнезу і минулих поїздок.

Поверхневі інфекції шкіри і вагінальні інфекції також можна лікувати із застосуванням композицій рифаксиміну, описаних в даній заявці. Таким чином, в даній заявці описані способи застосування твердої дисперсної композиції рифаксиміну (композицій рифаксиміну SD) для лікування вагінальних інфекцій, вушних інфекцій, легеневих інфекцій, захворювань періодонта, розацеа, а також інших інфекцій шкіри і/або інших пов'язаних умов. У даній заявці запропоновані вагінальні фармацевтичні композиції для лікування вагінальної інфекції, особливо бактеріального вагінозу, які вводяться місцево, включаючи вагінальні піни і креми, що містять терапевтично ефективну кількість композицій рифаксиміну SD, переважно від приблизно 50 мг до 2500 мг. Фармацевтичні композиції, відомі фахівцям в даній галузі, для місцевого лікування вагінальних патологічних станів можуть переважно застосовуватися з композиціями рифаксиміну SD. Наприклад, вагінальні піни, мазі, креми, гелі, супозиторії, капсули, таблетки і шипучі таблетки можуть ефективно застосовуватися як фармацевтичні композиції, що містять композиції рифаксиміну SD, які можна вводити місцево для лікування вагінальних інфекцій, включаючи бактеріальний вагіноз. Також в даній заявці запропонований спосіб застосування композицій рифаксиміну SD для лікування шлункової диспепсії, включаючи гастрит, гастродуоденіт, антральний гастрит, антральні ерозії, ерозійний дуоденіт і пептичні виразки. Вказані захворювання можуть бути викликані *Helicobacter pylori*. Можуть використовуватися лікарські форми, відомі фахівцям, кваліфікованим в даній галузі, з перевагами даного опису, застосовувані для місцевого введення лікарського засобу. У даній заявці запропоновані способи лікування вушних інфекцій із застосуванням композицій рифаксиміну SD. Вушні інфекції включають інфекцію зовнішнього вуха або інфекцію середнього і внутрішнього вуха. Також в даній заявці запропоновані способи застосування композицій рифаксиміну SD для лікування або попередження аспіраційної пневмонії і/або сепсису, включаючи попередження аспіраційної пневмонії і/або сепсису у пацієнтів, що приймають антацидні препарати або піддаються штучному зондовому живленню за допомогою гастростомії/єюностомії або назо/орошлункових зондів; попередження аспіраційної пневмонії у пацієнтів з порушенням психічного стану, наприклад, через будь-яку причину, у пацієнтів, що піддаються анестезії або механічній вентиляції, які мають високий ризик аспіраційної пневмонії. У даній заявці запропоновані способи лікування або попередження захворювань періодонта, включаючи наліт, карієс і

гінгівіти. У даній заявці запропоновані способи лікування розацеа, яка є хронічним шкірним захворюванням, що включає запалення щік, носа, підборіддя, лоба або повік.

Фармацевтичні препарати

Варіанти здійснення також забезпечують фармацевтичні композиції, які включають ефективну кількість однієї або більше композицій рифаксими́ну SD або мікрогранул, що включають SD форми рифаксими́ну, описані в даній заявці (наприклад, описані в даній заявці і фармацевтично прийнятний носій). У іншому варіанті здійснення ефективна кількість є ефективною при лікуванні бактеріальної інфекції, наприклад надмірного росту бактерій в тонкому кишечнику, хвороби Крона, печінкової енцефалопатії, коліту, пов'язаного з антибіотиком, і/або дивертикульозу. Варіанти здійснення також забезпечують фармацевтичні композиції, які включають ефективну кількість композицій рифаксими́ну SD.

З приводу прикладів застосування рифаксими́ну для лікування діареї мандрівників, див. Infante R.M., Ericsson C.D., Zhi-Dong J., Ke S., Steffen R., Riopel L., Sack D.A., DuPont H.L. Enteroaggregative Escherichia coli Diarrhea in Travelers: Response to Rifaximin Therapy. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2004; 2:135-138; а також Steffen R., M.D., Sack D.A., M.D., Riopel L., Ph.D., Zhi-Dong J., Ph.D., Starchier M., M.D., Ericsson C.D., M.D., Lowe B., M.Phil., Waiyaki P., Ph.D., White M., Ph.D., DuPont H.L., M.D. Therapy of Travelers' Diarrhea With Rifaximin on Various Continents. The American Journal of Gastroenterology. May 2003, Volume 98, Number 5, які повністю включені в дану заявку за допомогою посилання. Приклади лікування рифаксими́ном печінкової енцефалопатії див., наприклад, в N. Engl. J. Med. 2010_362_1071-1081.

Варіанти здійснення також забезпечують фармацевтичні композиції, які включають композиції рифаксими́ну SD і фармацевтично прийнятний носій. Варіанти здійснення фармацевтичної композиції додатково включають допоміжні речовини, наприклад один або більше розріджувачів, зв'язуючих речовин, ковзних речовин, внутрішньогранулярних речовин, регулюючих вивільнення, наприклад розпушувачів, барвників, ароматизаторів або підсолоджувачів. Одна композиція може бути приготована в формі вибраних таблеток з оболонкою і без оболонки, твердих і м'яких желатинових капсул, пілюль з цукровим покриттям, льодяників, облаток, гранул і порошків в герметичній упаковці. Наприклад, композиції можуть бути приготовані в формі для місцевого застосування, наприклад мазей, помад, кремів, гелів і лосьйонів.

У варіанті здійснення композицію рифаксими́ну SD вводять суб'єкту із застосуванням фармацевтично прийнятної лікарської форми, наприклад фармацевтично прийнятної лікарської форми, яка забезпечує тривалу або уповільнену доставку композиції рифаксими́ну SD суб'єкту протягом щонайменше 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 36, 48 годин, одного тижня, двох тижнів, трьох тижнів або чотирьох тижнів після введення фармацевтично прийнятної лікарської форми суб'єкту. Фармацевтично прийнятні лікарські форми можуть містити мікрогранули, що включають рифаксимін, як описано в даній заявці.

У деяких варіантах здійснення вказані фармацевтичні композиції придатні для місцевого або перорального введення суб'єкту. У інших варіантах здійснення, як детально описано нижче, фармацевтичні композиції даного винаходу можуть бути спеціально приготовані для введення в твердій або рідкій формі, включаючи форми, придатні для наступного: (1) пероральне введення, наприклад рідкі форми (водні або неводні розчини або суспензії), таблетки, болюси, порошки, гранули, пасти; (2) парентеральне введення, наприклад підшкірна, внутрішньом'язова або внутрішньовенна ін'єкція, така як, наприклад, стерильний розчин або суспензія; (3) місцеве застосування, наприклад у вигляді крему, мазі або спрею, що наноситься на шкіру; (4) внутрішньовагінально або внутрішньоректально, наприклад у вигляді вагінального супозиторія, крему або піни; або (5) за допомогою аерозолі, наприклад у вигляді водного аерозолі, ліпосомного препарату або твердих частинок, що містять сполуку.

Фраза "фармацевтично прийнятний" стосується таких композицій рифаксими́ну SD і співкристалів, представлених в даній заявці, композицій, що містять такі сполуки, і/або лікарських форм, які, в рамках ретельної медичної оцінки, придатні для застосування в контакт з тканинами людини і тварин без надмірної токсичності, подразнення, алергічної реакції або іншої проблеми або ускладнення, пропорційно з розумним відношенням користь/ризик.

Фраза "фармацевтично прийнятний носій" включає фармацевтично прийнятний матеріал, композицію або середовище, такі як рідкий або твердий наповнювач, розріджувач, допоміжна речовина, розчинник або інкапсулюючий матеріал, який бере участь в перенесенні або транспорті хімічної речовини, що розглядається, з одного органа або частини тіла до іншого органа або частини тіла. Кожний носій переважно є "прийнятним" в тому розумінні, що він сумісний з іншими компонентами лікарської форми і не небезпечний для суб'єкта. Деякі

приклади матеріалів, які можуть служити як фармацевтично прийнятні носії, включають (1) цукри, такі як лактоза, глюкоза і сахароза; (2) крохмалі, такі як кукурудзяний крохмаль і картопляний крохмаль; (3) целюлозу і її похідні, такі як натрію карбоксиметилцелюлоза, етилцелюлоза і ацетат целюлози; (4) трагакантову камедь у вигляді порошку; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) допоміжні речовини, такі як масло какао і віск для супозиторіїв; (9) олії, такі як арахісова олія, бавовняна олія, сафлорова олія, кунжутна олія, оливкова олія, кукурудзяна олія і соєва олія; (10) гліколі, такі як пропіленгліколь; (11) поліолі, такі як гліцерин, сорбіт, маніт і поліетиленгліколь; (12) складні ефіри, такі як етилолеат і етиллаурат; (13) агар; (14) буферні речовини, такі як гідроксид магнію і гідроксид алюмінію; (15) альгінову кислоту; (16) апірогенну воду; (17) ізотонічний сольовий розчин; (18) розчин Рінгера; (19) етиловий спирт; (20) фосфатні буферні розчини і (21) інші нетоксичні сумісні речовини, застосовувані в фармацевтичних композиціях.

Змочувальні речовини, емульгатори і ковзні речовини, такі як лаурилсульфат натрію і стеарат магнію, а також барвники, речовини, сприяючі вивільненню активних компонентів, речовини для нанесення покриття, підсолоджувачі, смакові добавки і ароматизатори, консерванти і антиоксиданти також можуть бути присутніми в композиціях.

Приклади фармацевтично прийнятних антиоксидантів включають (1) водорозчинні антиоксиданти, такі як аскорбінова кислота, гідрохлорид цистеїну, бісульфат натрію, метабісульфіт натрію, сульфат натрію і т. п.; (2) маслорозчинні антиоксиданти, такі як аскорбілпальмітат, бутильований гідроксіанізол (ВНА), бутильований гідрокситолуол (ВНТ), лецитин, пропілгалат, альфа-токоферол і т.п.; і (3) металохелатні агенти, такі як лимонна кислота, етилендіамінтетраоцтова кислота (ЕДТО), сорбіт, винна кислота, фосфорна кислота і т. п.

Способи приготування вказаних композицій включають етап об'єднання композиції(й) рифаксиміну SD або мікрогранул, що містять композиції рифаксиміну SD, з носієм і, необов'язково, одним або більше додатковими компонентами. Як правило, лікарські форми приготують шляхом однорідного і ретельного об'єднання композиції рифаксиміну SD з рідкими носіями або тонкоподрібненими твердими носіями, або з тими і іншими, з подальшим, у випадку необхідності, формуванням продукту.

Композиції, придатні для перорального введення, можуть бути у формі капсул, облаток, пілюль, таблеток, льодяників (з використанням основи, що має смак, звичайно сахарози і гуміарабіку або трагакантової камеді), порошоків, гранул або у вигляді розчину або суспензії у водній або неводній рідині, або у вигляді рідкої емульсії масло-в-воді або вода-в-маслі, або у вигляді еліксиру або сиропу, або у вигляді пастилок (з використанням інертної основи, такої як желатин і гліцерин, або сахарози і гуміарабіку), і/або у вигляді ополіскувачів для рота і т. п., які містять задану кількість композиції рифаксиміну SD як активний компонент. Сполучку також можна вводити у вигляді болюсу, електуарію або пасту.

Композиції рифаксиміну SD, розкриті в даній заявці, можуть з перевагою застосовуватися у виробництві лікарських препаратів, що мають антибіотичну активність, які містять рифаксимін, як для перорального, так і для місцевого застосування. Лікарські препарати для перорального застосування будуть містити одну або більше композицій рифаксиміну SD разом із звичайними допоміжними речовинами, наприклад розріджувачами, такими як маніт, лактоза і сорбіт; зв'язуючими речовинами, такими як крохмалі, желатини, цукри, похідні целюлози, природні камеді і полівінілпіролідон; ковзними речовинами, такими як тальк, стеарати, гідрогенізовані рослинні олії, поліетиленгліколь і колоїдний діоксид кремнію; розпушувачами, такими як крохмалі, целюлози, альгірати, камеді і сітчасті полімери; барвниками, смаковими добавками, дезінтегрантами і підсолоджувачами.

Варіанти здійснення, описані в даній заявці, включають композиції рифаксиміну SD, що вводяться пероральним шляхом, наприклад таблетки з оболонкою і без оболонки, м'які і тверді желатинові капсули, пілюлі з цукровим покриттям, льодяники, облатки, гранули і порошки в герметичній упаковці або інших контейнерах.

Фармацевтичні композиції для ректального або вагінального введення можуть бути представлені в формі супозиторія, який може бути приготований шляхом змішування однієї або більше композицій рифаксиміну SD з однією або більше придатними не подразнюючими допоміжними речовинами або носіями, що включають, наприклад, масло какао, поліетиленгліколь, віск для супозиторіїв або саліцилат, які є твердими при кімнатній температурі і рідкими при температурі тіла і, таким чином, будуть плавитися в прямій кишці або піхві і вивільняти активну речовину. Композиції, які придатні для вагінального введення, також включають вагінальні супозиторії, тампони, креми, гелі, пасту, піни або аерозольні форми, що містять такі носії, які, як відомо в даній галузі, є придатними.

Лікарські форми для місцевого або трансдермального введення композиції(й) рифаксиміну SD включають порошки, спреї, мазі, пасти, креми, лосьйони, гелі, розчини, трансдермальні пластири і інгальційні препарати. Активна композиція(ї) рифаксиміну SD може бути змішана в стерильних умовах з фармацевтично прийнятним носієм і з будь-якими консервантами, буферами або пропелентами, які можуть потребуватися.

Мазі, пасти, креми і гелі можуть містити, на доповнення до композиції(й) рифаксиміну SD, такі допоміжні речовини, як тваринні і рослинні жири, олії, воски, парафіни, крохмаль, трагакантову камедь, похідні целюлози, поліетиленгліколі, силікони, бентоніти, кремнієву кислоту, тальк і оксид цинку або їх суміші.

Порошки і спреї можуть містити, на доповнення до композиції(й) рифаксиміну SD, такі допоміжні речовини, як лактоза, тальк, кремнієва кислота, гідроксид алюмінію, силікати кальцію і порошок поліаміду або суміші перерахованих речовин. Спреї додатково можуть містити стандартні пропеленти, такі як хлорфторвуглеводні і леткі незаміщені вуглеводні, такі як бутан і пропан.

Композицію(ї) рифаксиміну SD альтернативно можна вводити в формі аерозолі. Це досягається шляхом приготування водного аерозолі, ліпосомного препарату або твердих частинок, що містять сполуку. Можна застосовувати неводну суспензію (наприклад, на основі фторвуглецевого пропеленту). Ультразвукові небулайзери переважні, оскільки вони мінімізують вплив на активну речовину зусилля зсуву, яке може приводити до деградації сполуки.

Водний аерозоль приготують, наприклад, шляхом змішування водного розчину або суспензії активної речовини із звичайними фармацевтично прийнятними носіями і стабілізаторами. Носії і стабілізатори можуть бути різними залежно від вимог конкретної сполуки, але як правило включають неіонні поверхнево-активні речовини (Tween, Pluronic або поліетиленгліколь), нетоксичні білки, такі як сироватковий альбумін, складні ефіри сорбітану, олеїнову кислоту, лецитин, амінокислоти, такі як гліцин, буфери, солі, цукри або цукроспирти. Аерозолі звичайно приготують з ізотонічних розчинів.

Трансдермальні пластири мають додаткову перевагу, забезпечуючи контрольовану доставку композиції(й) рифаксиміну SD в організм. Такі лікарські форми можуть бути приготовані при розчиненні або диспергуванні активної речовини в необхідному середовищі. Підсилювачі абсорбції також можуть використовуватися для збільшення потоку активного компонента через шкіру. Швидкість такого потоку можна регулювати або за допомогою регулюючої потік мембрани, або за допомогою диспергування активного компонента в полімерній матриці або гелі.

Очні лікарські форми, очні мазі, порошки, розчини і т. п. також вважаються включеними в обсяг винаходу.

Фармацевтичні композиції, придатні для парентерального введення, можуть включати одну або більше композицій рифаксиміну SD в комбінації з одним або більше фармацевтично прийнятними стерильними ізотонічними водними або неводними розчинами, дисперсіями, суспензіями або емульсіями, або стерильними порошками, які можуть бути відновлені (розчинені) в стерильні розчини або дисперсії для ін'єкцій безпосередньо перед застосуванням, які можуть містити антиоксиданти, буфери, бактеріостатики, розчинені речовини, які роблять лікарську форму ізотонічною з кров'ю передбачуваного реципієнта, або суспендуючі речовини або загусники.

Приклади придатних водних і неводних носіїв, які можуть застосовуватися в фармацевтичних композиціях, включають воду, етанол, поліоли (такі як гліцерин, пропіленгліколь, поліетиленгліколь і т. п.) і їх придатні суміші, рослинні олії, такі як оливкова олія, і придатні для ін'єкцій органічні складні ефіри, такі як етилолеат. Необхідну текучість можна підтримувати, наприклад, при використанні матеріалів для нанесення покриттів, таких як лецитин, шляхом підтримання необхідного розміру частинок у випадку дисперсій і при використанні поверхнево-активних речовин.

Коли композицію(ї) рифаксиміну SD вводять як фармацевтичні препарати людям і тваринам, їх можна вводити в незмінному вигляді або у вигляді фармацевтичної композиції, що містить, наприклад, 0,1-99,5 % (більш переважно 0,5-90 %) активного компонента в комбінації з фармацевтично прийнятним носієм.

Незалежно від вибраного шляху введення композицію(ї) рифаксиміну SD приготують у вигляді фармацевтично прийнятних лікарських форм із застосуванням способів, відомих фахівцям в даній галузі техніки.

Фактичні рівні дозування і тривалість введення активних компонентів в фармацевтичних композиціях можуть бути різні з метою одержання такої кількості активного компонента, яка є ефективною для досягнення необхідної терапевтичної відповіді для конкретного суб'єкта,

композиції і способу введення, без токсичного впливу на суб'єкта. Зразковий діапазон дози складає від 25 до 3000 мг на день. Інші дози включають, наприклад, 600 мг/день, 1100 мг/день і 1650 мг/день. Інші зразкові дози включають, наприклад, 1000 мг/день, 1500 мг/день, від 500 мг до приблизно 1800 мг/день або будь-яке проміжне значення.

5 Переважна доза композиції рифаксиміну SD, розкритої в даній заявці, відповідає максимальній дозі, яку суб'єкт може перенести без розвитку важких побічних ефектів. Переважно композицію рифаксиміну SD даного винаходу вводять в концентрації від приблизно 1 мг до приблизно 200 мг на кілограм маси тіла, від приблизно 10 до приблизно 100 мг/кг або від приблизно 40 до приблизно 80 мг/кг маси тіла. Діапазони, проміжні відносно вищезгаданих значень, також вважаються включеними. Наприклад, дози можуть змінюватися в межах від 50 до приблизно 2000 мг/день.

10 У лікуванні із застосуванням комбінованої терапії інший лікарський засіб(оби) вводять ссавцям (наприклад, людям чоловічої або жіночої статі) стандартними методами. Лікарські засоби можна вводити в одній лікарській формі або в окремих лікарських формах. Ефективні кількості інших терапевтичних засобів добре відомі фахівцям, кваліфікованим в даній галузі. Проте, визначення оптимального діапазону ефективної кількості іншого терапевтичного засобу знаходиться в рамках компетенції фахівця, кваліфікованого в даній галузі. У одному варіанті здійснення, в якому інший терапевтичний засіб вводять тварині, ефективна кількість композиції рифаксиміну SD менше, ніж її ефективна кількість в тому випадку, якщо інший терапевтичний засіб не вводять. У іншому варіанті здійснення ефективна кількість стандартного засобу менше, ніж його ефективна кількість в тому випадку, якщо композицію рифаксиміну SD не вводять. Таким чином, небажані побічні ефекти, пов'язані з високими дозами якого-небудь засобу, можуть бути зведені до мінімуму. Інші потенційні переваги (включаючи, без обмеження, поліпшені схеми введення доз і/або знижену вартість лікарського засобу) будуть очевидні кваліфікованим фахівцям.

25 У різних варіантах здійснення терапії (наприклад, профілактичні або терапевтичні засоби) вводять з інтервалом менше 5 хвилин, з інтервалом менше 30 хвилин, з інтервалом в 1 годину, з інтервалом приблизно в 1 годину, з інтервалом від приблизно 1 до приблизно 2 годин, з інтервалом від приблизно 2 годин до приблизно 3 годин, з інтервалом від приблизно 3 годин до приблизно 4 годин, з інтервалом від приблизно 4 годин до приблизно 5 годин, з інтервалом від приблизно 5 годин до приблизно 6 годин, з інтервалом від приблизно 6 годин до приблизно 7 годин, з інтервалом від приблизно 7 годин до приблизно 8 годин, з інтервалом від приблизно 8 годин до приблизно 9 годин, з інтервалом від приблизно 9 годин до приблизно 10 годин, з інтервалом від приблизно 10 годин до приблизно 11 годин, з інтервалом від приблизно 11 годин до приблизно 12 годин, з інтервалом від приблизно 12 годин до 18 годин, з інтервалом від 18 годин до 24 годин, з інтервалом від 24 годин до 36 годин, з інтервалом від 36 годин до 48 годин, з інтервалом від 48 годин до 52 годин, з інтервалом від 52 годин до 60 годин, з інтервалом від 60 годин до 72 годин, з інтервалом від 72 годин до 84 годин, з інтервалом від 84 годин до 96 годин або з інтервалом від 96 годин до 120 годин. У переважних варіантах здійснення дві або більше терапій вводять в рамках одного відвідування суб'єкта.

40 У деяких варіантах здійснення одну або більше сполук і одну або більше інших терапій (наприклад, профілактичних або терапевтичних засобів) вводять циклічно. Циклічна терапія включає введення першої терапії (наприклад, першого профілактичного або терапевтичного засобу) протягом деякого періоду часу, з подальшим введенням другої терапії (наприклад, другого профілактичного або терапевтичного засобу) протягом деякого періоду часу, необов'язково з подальшим введенням третьої терапії (наприклад, профілактичного або терапевтичного засобу) протягом деякого періоду часу і т. д., і повтор даного послідовного введення, тобто циклу, з метою зменшення розвитку резистентності до однієї з терапій, для запобігання або зменшення побічних дій однієї з терапій і/або для підвищення ефективності терапій.

50 У деяких варіантах здійснення введення одних і тих же сполук може бути повторене, при цьому введення можуть бути відділені одне від одного щонайменше на 1 день, 2 дні, 3 дні, 5 днів, 10 днів, 15 днів, 30 днів, 45 днів, 2 місяці, 75 днів, 3 місяці або щонайменше 6 місяців. У інших варіантах здійснення може бути повторене введення тієї ж терапії (наприклад, профілактичного або терапевтичного засобу), відмінної від композиції рифаксиміну SD, при цьому кожне введення може бути розділене від іншого щонайменше на 1 день, 2 дні, 3 дні, 5 днів, 10 днів, 15 днів, 30 днів, 45 днів, 2 місяці, 75 днів, 3 місяці або щонайменше 6 місяців.

60 Певні показання можуть потребувати більш тривалих періодів лікування. Наприклад, лікування діареї мандрівників може продовжуватися усього від приблизно 12 годин до приблизно 72 годин, тоді як лікування хвороби Крона може тривати протягом від приблизно 1

дня до приблизно 3 місяців. Лікування печінкової енцефалопатії може продовжуватися, наприклад, протягом всього життя суб'єкта, що залишилося. Лікування СРК може продовжуватися курсами тривалістю декілька тижнів або місяців або протягом життя суб'єкта, що залишилося.

5 Композиції і лікарські форми

Тверді дисперсії рифаксиміну, фармацевтичні композиції, що включають SD рифаксимін, або мікрогранули, що включають тверду дисперсію рифаксиміну, можуть бути приготовані, наприклад, з полімерів, включаючи полівінілпіролідон (ПВП) сорту К-90, фталат гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ-Ф) сорту 55, ацетат сукцинат гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ-АС) сортів HG і MG і поліметакрилат (Eudragit® L100-55). Тверді дисперсні композиції рифаксиміну складаються, наприклад, з 10:90, 15:85, 20:80, 25:75, 30:70, 40:60, 50:50 60:40, 70:30, 75:25, 80:20, 85:15 і 90:10 (рифаксиміну/полімеру, по вазі). Переважна тверда дисперсія складається з 25:75, 50:50 і 75:25 (рифаксиміну/полімеру, по вазі). У доповнення до рифаксиміну і полімеру тверда дисперсія також може включати поверхнево-активні речовини, наприклад неіонні поверхнево-активні поліолі.

15 Приклад лікарської форми включає приблизно 50:50 (в/в) рифаксиміну:ГПМЦ-АС MG з приблизно від 2 до приблизно 10 % ваг. неіонного поверхнево-активного поліолу, наприклад Pluronic F-127.

Один приклад лікарської форми включає 50:50 (в/в) Рифаксиміну:ГПМЦ-АС MG з приблизно 20 5,9 % ваг. неіонного поверхнево-активного поліолу, наприклад Pluronic F-127. Висушену розпиленням потрібну дисперсію рифаксиміну (50:50 (в/в) рифаксиміну:ГПМЦ-АС MG з 5,9 % ваг. Pluronic F-127) змішували з 10 % ваг. натрію кроскармелози і потім наповнювали сумішшю желатинові капсули. Кожна капсула містить 275 мг рифаксиміну, а склад суміші є наступним: 85:5:10 50:50 (в/в) рифаксиміну:ГПМЦ-АС MG:Pluronic:натрію кроскармелоза (обчислено в розрахунку від загального вмісту твердих речовин). Інші приклади мікрогранул і 25 фармацевтичних композицій, що включають SD рифаксимін, описані в прикладах.

Для одержання твердої дисперсії рифаксиміну, компоненти, наприклад рифаксимін, полімер і метанол, змішують і потім сушать розпиленням. Зразкові умови наведені в таблиці 9, а методика описана нижче і в Прикладах 3 і 4.

30 Зразкові параметри процесу сушіння розпиленням включають, наприклад:

- розпилювальну сушарку, наприклад PSD 1;
- форсунку для одного або декількох потоків текучих середовищ, наприклад форсунка Niro для двох потоків;
- сопло - 0,1-10 мм;
- 35 - температуру газу на вході - 75-150±5 °C;
- потік технічного газу (мм H₂O) - 20-70, переважно 44;
- тиск розпилювального газу - 0,7-1 бар;
- швидкість подачі - 2-7 кг/год.;
- температуру на виході - 30-70±3 °C;
- 40 - температуру розчину - 20-50 °C; і
- вакуумне сушіння після сушіння розпиленням при 20-60 °C, протягом приблизно 2-72 годин.

Виріб

Інший варіант здійснення включає виробу, які включають, наприклад, контейнер, що містить 45 фармацевтичну композицію рифаксиміну SD, придатну для перорального або місцевого застосування рифаксиміну, в комбінації з друкованими інструкціями, в яких наведений опис того, коли конкретну лікарську форму треба приймати з їжею і коли її потрібно приймати натщесерце. Зразкові лікарські форми і протоколи введення описані нижче. Композиція буде міститися в будь-якому придатному контейнері, який може вміщати і дозволяє дозувати 50 лікарську форму і який не буде суттєво взаємодіяти з композицією, а також буде фізично пов'язаний з відповідною інструкцією. Інструкції по застосуванню будуть відповідати способам лікування, описаним вище. Інструкція може бути пов'язана з контейнером яким-небудь способом, який підтримує їх фізичну близькість, як необмежувальний приклад, вона може міститися в пакувальному матеріалі, такому як коробка або термоусадочна полімерна плівка, 55 або може бути пов'язана з інструкціями, прикріпленими на контейнері, наприклад, за допомогою клею, який не закриває інструкції, або за допомогою інших зв'язуючих або фіксуючих засобів.

Іншим аспектом є виріб, який включає контейнер, що містить фармацевтичну композицію, яка включає композицію або лікарську форму рифаксиміну SD, де контейнер переважно містить композицію рифаксиміну у вигляді одиначної лікарської форми і пов'язаний з друкованими

інструкціями по застосуванню, в яких повідомляється про зміну всмоктування, коли фармацевтичну композицію приймають з їжею і без неї.

Також запропоновані упаковані композиції, які можуть включати терапевтично ефективну кількість рифаксиміну. Композиція рифаксиміну SD і фармацевтично прийнятний носій або розріджувач, де композиція приготована в формі для лікування суб'єкта, страждаючого або сприйнятливо до захворювання кишечника, і упакована з інструкціями для лікування суб'єкта, страждаючого або сприйнятливо до захворювання кишечника.

Також в даній заявці запропоновані набори, наприклад набори для лікування захворювання кишечника у суб'єкта. Набори можуть містити, наприклад, одну або більше твердих дисперсних форм рифаксиміну і інструкції по застосуванню. Інструкції по застосуванню можуть містити інформацію по прийому, інформацію по дозуванню, інформацію по зберіганню і т. п.

Також запропоновані упаковані композиції, які можуть включати терапевтично ефективну кількість композиції рифаксиміну SD і фармацевтично прийнятний носій або розріджувач, де композиція приготована в формі для лікування суб'єкта, страждаючого або сприйнятливо до захворювання кишечника, і упакована з інструкціями для лікування суб'єкта, страждаючого або сприйнятливо до захворювання кишечника.

Даний винахід далі проілюстрований наступними прикладами, які не повинні розглядатися як додаткове обмеження. Зміст всіх креслень і всіх посилань, патентів і опублікованих заявок на патенти, процитованих по всьому тексту даного опису, а також креслення включені в дану заявку за допомогою посилання в повному обсязі.

Приклади

Хімічна структура Рифаксиміну показана нижче на фіг. 1.

Приклад 1. Тверді дисперсії рифаксиміну

Різні полімери включали з рифаксиміном в тверді речовини, одержувані при використанні метанолу і сушіння розпиленням в малому об'ємі (~1 г). Використовували полімери, що включають полівінілпіролідон (ПВП) сорту K-90, фталат гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ-Ф) сорту 55, ацетат сукцинат гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ-АС) сортів HG і MG і поліметакрилат (Eudragit® L100-55). Тверді частинки мають склад 25:75, 50:50 і 75:25 (рифаксимін/полімер, по вазі).

Одержані зразки спостерігали під поляризаційним мікроскопом після приготування і досліджували за допомогою XRPD. Результати наведені в таблицях 1-5. Подвійне заломлення з екстинкцією (B/E) не спостерігали ні для одного із зразків, що вказує на те, що були одержані тверді частинки без кристалічного порядку. При візуальному вивченні дифрактограм XRPD цих зразків чітких піків не виявляли, що відповідає некристалічним матеріалам, як показано на фіг. 2 (з ПВП K-90), фіг. 7 (з ГПМЦ-Ф), фіг. 12 (з ГПМЦ-АС HG), фіг. 12 (з ГПМЦ-АС MG) і фіг. 17 (з Eudragit L100-55).

Матеріали аналізували за допомогою мДСК, де наявність однієї температури склування (T_g) підтверджує існування некристалічної дисперсії, що повністю змішується. Всі дисперсії, приготовані з ПВП K-90, демонстрували одну уявну T_g приблизно при 185 °C (фіг. 3, 25:75 в/в), 193 °C (фіг. 4, 50:50 в/в) і 197 °C (фіг. 5, 75:25), відповідно. Зміна теплоємності (ΔC_p) при T_g становила приблизно 0,3 Дж/г·°C (J/g·°C) для кожної дисперсії. Необоротний ендотерм, який ймовірно зумовлений присутністю залишків розчинника в матеріалах, спостерігали для кожної дисперсії Рифаксиміну/ПВП K-90 приблизно при 78°C, 59°C і 61°C.

На фіг. 6 T_g дисперсії рифаксиміну/ПВП K-90 збільшується при збільшенні концентрації рифаксиміну, що викликано більш високою T_g рифаксиміну (199°C), ніж ПВП K-90 (174°C). Існування однієї T_g може вказувати на те, що компоненти дисперсії ретельно змішані або є такими, що змішуються.

Дисперсії, приготовані з іншими полімерами, також показують одну уявну T_g , як різку зворотну зміну сигналу теплового потоку при мДСК. Дисперсії, приготовані з ГПМЦ-Ф, показують T_g при 153°C (фіг. 8, 25:75 в/в), 161°C (фіг. 9, 50:50 в/в) і 174°C (фіг. 10, 75:25 в/в), відповідно, з ΔC_p при T_g приблизно 0,4 Дж/г·°C.

З ГПМЦ-АС HG, дисперсії показують T_g при 137°C (фіг. 13, 25:75 в/в), 154°C (фіг. 14, 50:50 в/в) і 177°C (фіг. 15, 75:25 в/в), відповідно; ΔC_p при T_g становить приблизно 0,4 або 0,3 Дж/г·°C.

З ГПМЦ-АС MG, дисперсії показують T_g при 140°C (фіг. 18, 25:75 в/в), 159°C (фіг. 19, 50:50 в/в) і 177°C (фіг. 10, 75:25 в/в), відповідно; ΔC_p при T_g становить приблизно 0,4 або 0,3 Дж/г·°C.

Дисперсії, приготовані з Eudragit L100-55, показують T_g при 141°C з ΔC_p приблизно 0,5 Дж/г·°C (фіг. 23, 25:75 в/в), 159°C з ΔC_p приблизно 0,3 Дж/г·°C (фіг. 24, 50:50 в/в) і 176°C з ΔC_p при T_g приблизно 0,2 Дж/г·°C (фіг. 25, 75:25 в/в), відповідно.

Аналогічним чином, як показано на фіг. 11 (з ГПМЦ-Ф), фіг. 16 (з ГПМЦ-АС HG), фіг. 21 (з ГПМЦ-АС MG) і фіг. 26 (з Eudragit L100-55), T_g матеріалу в кожному наборі дисперсій

рифаксими́ну/полімеру збільшується при збільшенні концентрації рифаксими́ну внаслідок більш високої T_c рифаксими́ну.

Оцінка фізичної стабільності

Оцінку фізичної стабільності дисперсій рифаксими́ну/полімеру проводили в умовах стресу у водних розчинах при різних біологічно релевантних умовах, включаючи 0,1н розчин HCl при 37°C і pH 6,5 в буфері FaSSIF при 37°C, підвищену температуру/відносну вологість (40°C /75 % RH) і підвищену температуру/сухість (60°C). Рентгеноаморфний зразок чистого рифаксими́ну, приготований з метанолу при сушінні розпиленням, також піддавали стресу при таких же умовах з метою порівняння.

Стрес в 0,1н розчині HCl при 37 °C

Для оцінки фізичної стабільності зразків в 0,1н розчині HCl, витримуваному при 37 °C, проводили спостереження і одержували мікрознімки при використанні поляризованого світла в різні моменти часу, включаючи 0, 6 і 24 години, як наведено в таблиці 6. На основі відсутності двозаломлюючих частинок при спостереженні зразків за допомогою ПМ, дисперсія, приготована з ГПМЦ-АС HG і ГПМЦ-АС MG, показує найбільшу фізичну стабільність при таких конкретних умовах стресу. Результати даного дослідження для кожного зразка описані нижче.

Рентгеноаморфний рифаксими́н, підданий стресу в 0,1н розчині HCl при 37 °C протягом 0, 6, і 24 годин, продемонстрував подвійне заломлення/екстинкції, спостережувані через 6 годин, що вказує на присутність розкльовування матеріалу.

Зразки зі складом 25:75 і 50:50 (в/в) кристалізувалися за 6 годин; зразок зі складом 75:25 (в/в) кристалізувався в межах 24 годин, при цьому протягом 6 годин або раніше наявності кристалізації не спостерігали. Знижена стабільність дисперсії рифаксими́ну/ПВП К-90 в 0,1н розчині HCl із збільшеною концентрацією ПВП К-90 може бути зумовлена високою розчинністю ПВП К-90 в розчині.

Нерегулярні агрегати без подвійного заломлення/екстинкцій спостерігали для дисперсії, приготованої з ГПМЦ-Ф при $t=0$ год., початковій точці часу, коли 0,1н розчин HCl тільки додавали до твердих частинок. Через 24 години зразки зі складами 25:75 і 50:50 (в/в) залишалися у вигляді недвозаломлюючих агрегатів, не вказуючи на появу розкльовування при умовах дослідження. Наявність кристалізації спостерігали для зразка складу 75:25 (в/в) через 6 годин. Подвійного заломлення/екстинкцій не спостерігали ні для однієї з дисперсій, приготованих з ГПМЦ-АС HG і ГПМЦ-АС MG, через 24 години, що дозволяє передбачити, що вказані зразки стійкі до розкльовування при обробці 0,1н розчином HCl протягом 24 годин.

Відносно дисперсій, приготованих з Eudragit L100-55, після обробки 0,1н розчином HCl протягом 24 годин двозаломлюючі частинки з екстинкцією спостерігали тільки в зразку зі складом 50:50 (в/в). Беручи до уваги, що кристалізацію не спостерігали для дисперсій складу 25:75 і 75:25 (в/в), невідомо, чи було таке подвійне заломлення викликане якими-небудь сторонніми матеріалами або твердими кристалічними частинками, що вказують на присутність розкльовування.

Стрес в буфері FaSSIF, pH 6,5, при 37 °C

Оцінку фізичної стабільності приготованих дисперсій також проводили при pH 6,5 в буфері FaSSIF, що витримується при 37 °C. Рентгеноаморфний матеріал рифаксими́н також піддавали стресу при таких же умовах для порівняння. Спостереження ПМ указали, що дисперсії, приготовані з ГПМЦ-АС HG і ГПМЦ-АС MG, показують найбільшу фізичну стабільність при таких умовах стресу. Рентгеноаморфний матеріал чистого рифаксими́ну, кристалізувався в межах 6 годин, як і всі дисперсії рифаксими́ну/ПВП К-90. Що стосується дисперсій, приготованих з ГПМЦ-Ф, двозаломлюючі частинки з екстинкціями спостерігали в зразках зі складом 50:50 і 75:25 (в/в) в межах 6 годин, що вказує на присутність розкльовування в матеріалах. Через 24 години в матеріалі дисперсії 25:75 (в/в) рифаксими́ну/ГПМЦ-Ф наявність якого-небудь подвійного заломлення/екстинкцій не спостерігали. Подвійного заломлення/екстинкцій не спостерігали для всіх дисперсій, приготованих з ГПМЦ-АС HG і ГПМЦ-АС MG через 24 години, що дозволяє передбачити, що вказані зразки стійкі до розкльовування при обробці буфером FaSSIF, pH 6,5, протягом 24 годин. Дисперсії рифаксими́ну/Eudragit L100-55 зі складами 50:50 і 75:25 (в/в) кристалізувалися за 6 годин, при цьому в зразку складу 25:75 (в/в) через 24 години ніяких ознак кристалізації не спостерігали.

Стрес в умовах 40 °C/75 % RH

Зразки, включаючи всі дисперсії і рентгеноаморфний матеріал чистого рифаксими́ну, оцінювали на наявність кристалізації на основі спостережень з використанням поляризаційної мікроскопії. Кожний із зразків залишався у вигляді нерегулярних агрегатів без подвійного заломлення/екстинкцій після стресу в умовах 40 °C/75 % RH протягом 7 днів.

Аналізи модульованої ДСК проводили на вибраних зразках, включаючи 25:75 (в/в) рифаксимін/ГПМЦ-Ф, 75:25 (в/в) рифаксимін/ГПМЦ-АС HG, 75:25 (в/в) рифаксимін/ГПМЦ-АС MG і 25:75 (в/в) Рифаксимін/Eudragit L100-55, для перевірки наявності розділення фаз після обробки при 40 °C/75 % RH протягом 7 днів. Всі зразки демонстрували одну уявну T_c приблизно при 148 °C (фіг. 27, 25:75 (в/в) ГПМЦ-Ф), 177 °C (фіг. 28, 75:25 (в/в) ГПМЦ-АС HG) 152 °C (фіг. 29, 75:25 (в/в) ГПМЦ-АС MG) і 140 °C (фіг. 30, 25:75 (в/в) Eudragit L100-55), відповідно, що вказує на те, що компоненти кожної дисперсії залишалися повністю такими, що змішуються, після стресу. Хоч використовували обтиснені ДСК тиглі з проколом, зробленим вручну, вихід вологості із зразка при нагріванні все ще можна спостерігати по сигналах необоротного теплового потоку.

Стрес в умовах 60 °C/сухість

Всі дисперсії і рентгеноаморфний матеріал чистого рифаксиміну також піддавали стресу в умовах 60 °C/сухості протягом 7 днів і оцінювали на наявність кристалізації на основі спостережень при використанні поляризаційної мікроскопії. Кожний із зразків залишався у вигляді нерегулярних агрегатів без подвійного заломлення/екстинкцій після стресу при таких умовах протягом 7 днів.

Тверді дисперсії рифаксиміну, одержані при сушінні розпиленням

На основі експериментальних результатів скринінгу, ГПМЦ-АС MG і ГПМЦ-Ф використовували для приготування додаткових кількостей твердих дисперсій в грамовому масштабі за допомогою сушіння розпиленням. Робочі параметри, використовувані для обробки, представлені в таблиці 9. На основі візуального спостереження обидві дисперсії були рентгеноаморфними згідно з XRPD (фіг. 31 і фіг. 36).

Дослідження дисперсії 50:50 (в/в) рифаксиміну/ГПМЦ-АС MG

Дослідження і результати для дозування 50 % API з ГПМЦ-АС MG наведені в таблиці 10. Зразок був рентгеноаморфним за результатами XRPD високого розрізнення. Одну T_c приблизно при 154 °C спостерігали при помітній різкій зворотній зміні сигналу теплового потоку в мДСК із зміною теплоємності 0,4 Дж/г·°C. Необоротний ендотерм спостерігали приблизно при 39 °C, що ймовірно було зумовлено присутністю залишків розчинника в матеріалах (фіг. 32). Аналіз ТГ-ІЧ виконували з метою визначення вмісту летких речовин при нагріванні. Дані ТГА для цього матеріалу показані на фіг. 34. До ~100 °C втрата ваги становила 0,5 %. Графік Грама-Шмідта, відповідний повній ІЧ-інтенсивності, пов'язаній з леткими речовинами, що виходять з твердого матеріалу при нагріванні з кроком 20 °C/хв., показаний на фіг. 33. Суттєве збільшення інтенсивності випускання летких речовин спостерігали через ~8 хвилин, з максимумом при ~11,5 хвилини. Каскадна діаграма (фіг. 34) і відповідний ІЧ-спектр (фіг. 35) вказують на втрату води, що виділяється до ~8 хвилин, потім вихід метанолу, а після цього - деяких невідомих летких речовин. Це узгоджується з різкою зміною кута нахилу в ТГА і може вказувати на розкладання матеріалу.

Дослідження дисперсії 25:75 (в/в) рифаксиміну/ГПМЦ-Ф

Дослідження і результати для дисперсії ГПМЦ-Ф з дозуванням 25 % API наведені в таблиці 11. Тверда речовина була рентгеноаморфною за результатами XRPD високого розрізнення (фіг. 36). За даними мДСК була присутня одна T_c приблизно при 152 °C по помітній різкій зворотній зміні сигналу теплового потоку. Зміна теплоємності становила 0,4 Дж/г·°C (фіг. 37). Необоротний ендотерм, який ймовірно зумовлений присутністю залишків розчинника в матеріалах, спостерігали приблизно при 46 °C. Леткі речовини, утворювані при нагріванні, аналізували за допомогою ТГ-ІЧ. Повна втрата ваги зразка становила приблизно 1,5 % ваг. до 100 °C, при цьому різку зміну кута нахилу спостерігали приблизно при 178 °C (фіг. 38). Графік Грама-Шмідта (фіг. 39) показав невелике збільшення інтенсивності при нагріванні через ~2 хвилини, з подальшою незначною зміною інтенсивності до ~9 хвилин. Потім різку зміну інтенсивності можна було спостерігати з максимумом при ~11 хвилинах, з подальшим кінцевим збільшенням інтенсивності за межами ~12 хвилин. Як помітно на каскадній діаграмі (фіг. 39), деякі леткі речовини виділялися протягом всього періоду нагрівання (дані показані на фіг. 40 з використанням відповідного ІЧ-спектра в різних точках часу як приклад). Зразок виділяв воду протягом всього періоду нагрівання, а також метанол через ~9 хвилин.

Дослідження змішуваності дисперсії за допомогою багатовимірної аналізу суміші

Відносно дисперсій рифаксиміну/ГПМЦ-АС MG, приготованих при сушінні розпиленням, проводили багатовимірний аналіз суміші, використовуючи дані XRPD для дослідження фізичного стану компонентів і перевірки на наявність змішуваності. Аналіз проводили за допомогою MATLAB (v7.6.0) і Unscrambler (v9.8), при цьому його не виконували згідно з керівництвом cGMP. Дифрактограми XRPD всіх зразків обрізали по базовій лінії, коректували і нормалізували по одиничній площі перед аналізом. Оброблені дифрактограми XRPD показані на фіг. 41.

- У аналізі Рифаксимін і ГПМЦ-АС MG, як передбачали, були відділеними фазами (відсутність змішуваності), і композиції Рифаксиміну і ГПМЦ-АС MG в кожному зразку оцінювали на основі даного припущення. Як показано на фіг. 42, передбачувані відношення Рифаксиміну до ГПМЦ-АС MG, основані на чистих розділених фазах, не узгоджувалися із зразками реальних композицій, особливо у випадку зразків з високим вмістом ГПМЦ-АС MG (низьке дозування Рифаксиміну). Крім того, одержували теоретичні дифрактограми XRPD для Рифаксиміну і ГПМЦ-АС MG, основані на допущенні розділених фаз (фіг. 43), в порівнянні з реальними експериментальними дифрактограмами XRPD для Рифаксиміну (фіг. 44) і ГПМЦ-АС MG (фіг. 45). Хоч обчислена теоретична дифрактограма Рифаксиміну подібна його експериментальній дифрактограмі, теоретична дифрактограма ГПМЦ-АС MG сильно відрізняється від її експериментальної дифрактограми. Обидва результати вказують на те, що Рифаксимін і ГПМЦ-АС MG є не розділеними фазами, а змішуваними в дисперсії. Відмінності між передбачуваними і фактичними композиціями ймовірно зумовлені взаємодією між Рифаксиміном і ГПМЦ-АС MG.

Таблиця 1

Спроби одержання твердої дисперсії рифаксиміну/ПВП К-90 за допомогою сушіння розпиленням

Опис (a, b)	Форма/опис	Аналіз	Результат (с)
(25:75) ПВП К-90	Оранжева тверда речовина, нерегулярні агрегати, немає В/Е	XRPD	рентгеноаморф.
		мДСК	185°C (T _c , середня точка); 0,3 Дж/г·°C (ΔC _p)
(50:50) ПВП К-90	Оранжева тверда речовина, нерегулярні агрегати, немає В/Е	XRPD	рентгеноаморф.
		мДСК	193°C (T _c , середня точка); 0,3 Дж/г·°C (ΔC _p)
(75:25) ПВП К-90	Оранжева тверда речовина, нерегулярні агрегати, немає В/Е	XRPD	рентгеноаморф.
		мДСК	197°C (T _c , середня точка); 0,3 Дж/г·°C (ΔC _p)

(a): приблизне відношення рифаксиміну до полімеру, по вазі;

(b): зразки після одержання зберігали в морозильній камері над вологопоглиначем.

Таблиця 2

Спроби одержання твердої дисперсії рифаксиміну/ГПМЦ-Ф за допомогою сушіння розпиленням

Опис (a, b)	Форма/опис	Аналіз	Результат (с)
(25:75) ГПМЦ-Ф	Оранжева тверда речовина, нерегулярні агрегати, немає В/Е	XRPD	рентгеноаморф.
		мДСК	153°C (T _c , середня точка); 0,4 Дж/г·°C (ΔC _p)
(50:50) ГПМЦ-Ф	Оранжева тверда речовина, нерегулярні агрегати, немає В/Е	XRPD	рентгеноаморф.
		мДСК	161°C (T _c , середня точка); 0,4 Дж/г·°C (ΔC _p)
(75:25) ГПМЦ-Ф	Оранжева тверда речовина, нерегулярні агрегати, немає В/Е	XRPD	рентгеноаморф.
		мДСК	174°C (T _c , середня точка); 0,4 Дж/г·°C (ΔC _p)

(a): приблизне відношення рифаксиміну до полімеру, по вазі;

(b): зразки після одержання зберігали в морозильній камері над вологопоглиначем.

Таблиця 3

Спроби одержання твердої дисперсії
рифаксиміну/ГПМЦ-АС НГ за допомогою сушіння розпиленням

Опис (a, b)	Форма/опис	Аналіз	Результат (с)
(25:75) ГПМЦ-АС НГ	Оранжева тверда речовина, нерегулярні агрегати, немає В/Е	ХRPD	рентгеноаморф.
		мДСК	137°C (Т _с , середня точка); 0,4 Дж/г·°C (ΔC _p)
(50:50) ГПМЦ-АС НГ	Оранжева тверда речовина, нерегулярні агрегати, немає В/Е	ХRPD	рентгеноаморф.
		мДСК	154°C (Т _с , середня точка); 0,4 Дж/г·°C (ΔC _p)
(75:25) ГПМЦ-АС НГ	Оранжева тверда речовина, нерегулярні агрегати, немає В/Е	ХRPD	рентгеноаморф.
		мДСК	177°C (Т _с , середня точка); 0,3 Дж/г·°C (ΔC _p)

(a): приблизне відношення рифаксиміну до полімеру, по вазі;

(b): зразки після одержання зберігали в морозильній камері над вологопоглиначем.

Таблиця 4

Спроби одержання твердої дисперсії
рифаксиміну/ГПМЦ-АС МГ за допомогою сушіння розпиленням

Опис (a, b)	Форма/опис	Аналіз	Результат (с)
(25:75) ГПМЦ-АС МГ	Оранжева тверда речовина, нерегулярні агрегати, немає В/Е	ХRPD	рентгеноаморф.
		мДСК	140°C (Т _с , середня точка); 0,4 Дж/г·°C (ΔC _p)
(50:50) ГПМЦ-АС МГ	Оранжева тверда речовина, нерегулярні агрегати, немає В/Е	ХRPD	рентгеноаморф.
		мДСК	159°C (Т _с , середня точка); 0,4 Дж/г·°C (ΔC _p)
(75:25) ГПМЦ-АС МГ	Оранжева тверда речовина, нерегулярні агрегати, немає В/Е	ХRPD	рентгеноаморф.
		мДСК	177°C (Т _с , середня точка); 0,3 Дж/г·°C (ΔC _p)

(a): приблизне відношення рифаксиміну до полімеру, по вазі;

(b): зразки після одержання зберігали в морозильній камері над вологопоглиначем.

Таблиця 5

Спроби одержання твердої дисперсії
рифаксиміну/Eudragit L100-55 за допомогою сушіння розпиленням

Опис (a, b)	Форма/опис	Аналіз	Результат (с)
(25:75) Eudragit L100-55	Світло-оранжева тверда речовина, нерегулярні агрегати, немає В/Е	ХRPD	рентгеноаморф.
		мДСК	141°C (Т _с , середня точка); 0,5 Дж/г·°C (ΔC _p)
(50:50) Eudragit L100-55	Оранжева тверда речовина, нерегулярні агрегати, немає В/Е	ХRPD	рентгеноаморф.
		мДСК	159°C (Т _с , середня точка); 0,3 Дж/г·°C (ΔC _p)
(75:25) Eudragit L100-55	Оранжева тверда речовина, нерегулярні агрегати, немає В/Е	ХRPD	рентгеноаморф.
		мДСК	176°C (Т _с , середня точка); 0,2 Дж/г·°C (ΔC _p)

(a): приблизне відношення рифаксиміну до полімеру, по вазі;

(b): зразки після одержання зберігали в морозильній камері над вологопоглиначем.

Таблиця 6

Оцінка фізичної стабільності в 0,1н НСІ при 37°C рифаксиміну
і дисперсій рифаксиміну, приготовлених в метанолі за допомогою сушіння розпиленням

Опис (а)	Час (b)	Форма/опис	Аналіз	Результати
(100:0) Чистий рифаксимін	0	-	ПМ	агр., нерег., немає В/Е агр., нерег., немає В/Е
	6 год.	Оранжева тверда речовина, без залишку рідини	ПМ	агр., немає В/Е + небагато В/Е частинок чітко видні В/Е частинки
	24 год.	Оранжева тверда речовина, каламутний розчин	ПМ	агр., немає В/Е + небагато В/Е частинок
(25:75) ПВП К-90	0	-	ПМ	агр., нерег., немає В/Е агр., нерег., немає В/Е
	6 год.	Оранжева тверда речовина, розчин злегка жовтий	ПМ	агр., немає В/Е+В/Е частинки чітко видні В/Е частинки
	24 год.	Оранжева тверда речовина, розчин злегка жовтий	ПМ	агр., немає В/Е+В/Е частинки
(50:50) ПВП К-90	0	-	ПМ	агр., нерег., немає В/Е агр., нерег., немає В/Е
	6 год.	Оранжева тверда речовина, розчин злегка жовтий	ПМ	агр., немає В/Е + небагато В/Е частинок чітко видні В/Е частинки
	24 год.	Оранжева тверда речовина, залишилася невелика кількість рідини	ПМ	більшість агр., немає В/Е + небагато В/Е частинок чітко видні В/Е частинки
(75:25) ПВП К-90	0	-	ПМ	агр., нерег., немає В/Е агр., нерег., немає В/Е
	6 год.	Оранжева тверда речовина, розчин злегка жовтий	ПМ	агр., немає В/Е агр., немає В/Е
	24 год.	Оранжева тверда речовина, залишилася невелика кількість рідини	ПМ	агр., немає В/Е декілька В/Е частинок в полі зору
(25:75) ГПМЦ-Ф	0	-	ПМ	агр., нерег., немає В/Е агр., нерег., немає В/Е
	6 год.	Світло-оранжева тверда речовина, каламутна рідина	ПМ	агр., немає В/Е агр., немає В/Е
	24 год.	Оранжева тверда речовина, каламутна рідина	ПМ	агр., немає В/Е агр., немає В/Е
(50:50) ГПМЦ-Ф	0	-	ПМ	агр., нерег., немає В/Е агр., нерег., немає В/Е
	6 год.	Оранжева тверда речовина, каламутна рідина	ПМ	агр., немає В/Е агр., немає В/Е
	24 год.	Оранжева тверда речовина, розчин каламутний	ПМ	агр., немає В/Е агр., немає В/Е
(75:25) ГПМЦ-Ф	0	-	ПМ	агр., нерег., немає В/Е агр., нерег., немає В/Е
	6 год.	Оранжева тверда речовина, каламутна рідина	ПМ	агр., немає В/Е + небагато В/Е частинок чітко видні В/Е частинки
	24 год.	Оранжева тверда речовина, залишилася невелика кількість рідини	ПМ	спостерігаються В/Е частинки чітко видні В/Е частинки

Продовження таблиці 6

(25:75) ГПМЦ-АС НГ	0	-	ПМ	агр., нерег., немає В/Е
				агр., нерег., немає В/Е
	6 год.	Оранжева тверда речовина в каламутній рідині	ПМ	В/Е частинки не спостерігаються
	24 год.	Оранжева тверда речовина в каламутному розчині	ПМ	В/Е частинки не спостерігаються
(50:50) ГПМЦ-АС НГ	0	-	ПМ	агр., нерег., немає В/Е
				агр., нерег., немає В/Е
	6 год.	Оранжева тверда речовина, каламутна рідина	ПМ	В/Е частинки не спостерігаються
	24 год.	Оранжева тверда речовина в каламутному розчині	ПМ	В/Е частинки не спостерігаються
(75:25) ГПМЦ-АС НГ	0	-	ПМ	агр., нерег., немає В/Е
				агр., нерег., немає В/Е
	6 год.	Оранжева тверда речовина, каламутна рідина	ПМ	В/Е частинки не спостерігаються
	24 год.	Оранжева тверда речовина + каламутний розчин	ПМ	агр., немає В/Е
(25:75) ГПМЦ-АС МГ	0	-	ПМ	агр., нерег., немає В/Е
				агр., нерег., немає В/Е
	6 год.	Світло-оранжева тверда речовина в каламутній рідині	ПМ	В/Е частинки не спостерігаються
	24 год.	Оранжева тверда речовина, розчин злегка жовтий	ПМ	більшість агр., немає В/Е + небагато В/Е частинок
(50:50) ГПМЦ-АС МГ	0	-	ПМ	агр., нерег., немає В/Е
				агр., нерег., немає В/Е
	6 год.	Оранжева тверда речовина, рідина каламутна	ПМ	агр., немає В/Е + небагато В/Е частинок, імовірно через домішки сторонніх матеріалів
	24 год.	Оранжева тверда речовина в каламутному розчині	ПМ	В/Е частинки не спостерігаються
(75:25) ГПМЦ-АС МГ	0	-	ПМ	агр., нерег., немає В/Е
				агр., нерег., нет В/Е
	6 год.	Оранжева тверда речовина, рідина каламутна	ПМ	В/Е частинки не спостерігаються
	24 год.	Оранжева тверда речовина в каламутній рідині	ПМ	В/Е частинки не спостерігаються
(25:75) Eudragit L100-55	0	-	ПМ	агр., нерег., немає В/Е
				агр., нерег., немає В/Е
	6 год.	Світло-оранжева тверда речовина в каламутній рідині	ПМ	В/Е частинки не спостерігаються
	24 год.	Оранжева тверда речовина в каламутному розчині	ПМ	В/Е частинки не спостерігаються
(50:50) Eudragit L100-55	0	-	ПМ	агр., нерег., немає В/Е
				агр., нерег., немає В/Е
	6 год.	Оранжева тверда речовина в каламутній рідині	ПМ	В/Е частинки не спостерігаються за виключенням 2 частинок
	24 год.	Оранжева тверда речовина в каламутному розчині	ПМ	загалом немає В/Е, небагато В/Е частинок в центрі
				чітко видні В/Е частинки

Продовження таблиці 6

(75:25) Eudragit L100-55	0	-	ПМ	агр., нерег., немає В/Е
				агр., нерег., немає В/Е
	6 год.	Оранжева тверда речовина, рідина каламутна	ПМ	агр., немає В/Е
				агр., немає В/Е
	24 год.	Оранжева тверда речовина в каламутній рідині	ПМ	агр., немає В/Е

- (а): приблизне відношення рифаксими́ну до полімеру, по вазі;
(б): час є сукупним і приблизним; 100 мкл 0,1н розчину НСІ додавали в зразки при t=0;
(с): 100 мкл 0,1н розчину НСІ додавали в зразок після ПМ-аналізу в 6 годин.

Таблиця 7

Оцінка фізичної стабільності в умовах 40°C/75 % RH/7 днів для рифаксими́ну
і дисперсій рифаксими́ну, приготовлених в метанолі за допомогою сушіння розпиленням

Опис (а)	Форма/опис	Аналіз	Результати
(100:0) Чистий рифаксимін	Оранжева тверда речовина, суха	ПМ	агр., нерег., немає В/Е
(25:75) ПВП К-90	Темно-жовта тверда речовина, суха	ПМ	агр., нерег., немає В/Е
(50:50) ПВП К-90	Оранжева тверда речовина, суха	ПМ	агр., нерег., немає В/Е
(75:25) ПВП К-90	Оранжева тверда речовина, суха	ПМ	агр., нерег., немає В/Е
(25:75) ГПМЦ-Ф	Світло-оранжева тверда речовина, суха	ПМ мДСК	агр., нерег., нет В/Е 148°C (T _c , середня точка); 0,3 Дж/г·°C (ΔC _p)
(50:50) ГПМЦ-Ф	Оранжева тверда речовина, суха	ПМ	агр., нерег., немає В/Е
(75:25) ГПМЦ-Ф	Оранжева тверда речовина, суха	ПМ	агр., нерег., немає В/Е
(25:75) ГПМЦ-АС НГ	Світло-оранжева тверда речовина, суха	ПМ	агр., нерег., немає В/Е
(50:50) ГПМЦ-АС НГ	Оранжева тверда речовина, суха	ПМ	агр., нерег., немає В/Е
(75:25) ГПМЦ-АС НГ	Оранжева тверда речовина, суха	ПМ мДСК	агр., нерег., немає В/Е 177°C (T _c , середня точка); 0,5 Дж/г·°C (ΔC _p)
(25:75) ГПМЦ-АС МГ	Світло-оранжева тверда речовина, суха	ПМ	агр., нерег., немає В/Е
(50:50) ГПМЦ-АС МГ	Оранжева тверда речовина, суха	ПМ	агр., нерег., немає В/Е
(75:25) ГПМЦ-АС МГ	Оранжева тверда речовина, суха	ПМ мДСК	агр., нерег., немає В/Е 152°C (T _c , середня точка);
(25:75) Eudragit L100-55	Світло-оранжева тверда речовина, суха	ПМ мДСК	агр., нерег., немає В/Е 140°C (T _c , середня точка); 0,5 Дж/г·°C (ΔC _p)
(50:50) Eudragit L100-55	Оранжева тверда речовина, суха	ПМ	агр., нерег., немає В/Е
(75:25) Eudragit L100-55	Оранжева тверда речовина, суха	ПМ	агр., нерег., немає В/Е

- (а): приблизне відношення Рифаксими́ну до полімеру, по вазі;
(б): аналіз не обробляли згідно з cGMP.

Таблиця 8

Оцінка фізичної стабільності в умовах 60°C/сухості/7 днів для рифаксиміну і дисперсій рифаксиміну, приготовлених в метанолі за допомогою сушіння розпиленням

Опис (а)	Форма/опис	Аналіз	Результати
(100:0) Чистий рифаксимін	Оранжева тверда речовина	ПМ	агр., нерег., немає В/Е
(25:75) ПВП К-90	Оранжева тверда речовина	ПМ	агр., нерег., немає В/Е
(50:50) ПВП К-90	Оранжева тверда речовина	ПМ	агр., нерег., немає В/Е
(75:25) ПВП К-90	Оранжева тверда речовина	ПМ	агр., нерег., немає В/Е
(25:75) ГПМЦ-Ф	Світло-оранжева тверда речовина	ПМ	агр., нерег., немає В/Е
(50:50) ГПМЦ-Ф	Оранжева тверда речовина	ПМ	агр., нерег., немає В/Е
(75:25) ГПМЦ-Ф	Оранжева тверда речовина	ПМ	агр., нерег., немає В/Е
(25:75) ГПМЦ-АС HG	Світло-оранжева тверда речовина	ПМ	агр., нерег., немає В/Е
(50:50) ГПМЦ-АС HG	Оранжева тверда речовина	ПМ	агр., нерег., немає В/Е
(75:25) ГПМЦ-АС HG	Оранжева тверда речовина	ПМ	агр., нерег., немає В/Е
(25:75) ГПМЦ-АС MG	Світло-оранжева тверда речовина	ПМ	агр., нерег., немає В/Е
(50:50) ГПМЦ-АС MG	Оранжева тверда речовина	ПМ	агр., нерег., немає В/Е
(75:25) ГПМЦ-АС MG	Оранжева тверда речовина	ПМ	агр., нерег., немає В/Е
(25:75) Eudragit L100-55	Світло-оранжева тверда речовина	ПМ	агр., нерег., немає В/Е
(50:50) Eudragit L100-55	Оранжева тверда речовина	ПМ	агр., нерег., немає В/Е
(75:25) Eudragit L100-55	Оранжева тверда речовина	ПМ	агр., нерег., немає В/Е

(а): приблизне відношення Рифаксиміну до полімеру, по вазі.

Таблиця 9

Параметри для твердих дисперсій рифаксиміну при сушінні розпиленням

Опис (а)	Темп. на входе, (устан., °C)	Витяжка %	Насос %	Темп. на входе, (вимір., °C)	Темп. на виході, (вимір., °C)	Швидкість розпилення (b) мл/хв.
(50:50) ГПМЦ-АС MG, ~10 г об'єм	120	95	40-30	120-119	60-45	9,6
(25:75) ГПМЦ-Ф, ~10 г об'єм	120	95	45-30	120-119	55-43	9,7

(а): приблизне відношення Рифаксиміну до полімеру, по вазі;

(b): витрати оцінені в 30 %-му насосі.

Таблиця 10

Дослідження 50:50 (в/в) дисперсії рифаксими́ну/ГПМЦ-АС МГ, одержаної при сушінні розпиленням	
Аналіз	Результати
XRPD	рентгеноаморфна
мДСК	154°C (середня точка, T _c) 0,4 Дж/г·°C (ΔC _p)
ТГ-ІЧ	0,5 % ваг. (втрата до 100°C) 199°C (початок, помітне розклад.)
	вода, метанол і невідомі леткі речовини

Таблиця 11

Дослідження 25:75 (в/в) дисперсії рифаксими́ну/ГПМЦ-Ф, одержаної при сушінні розпиленням

Аналіз	Результати
XRPD	рентгеноаморфна
мДСК	152 °C (середня точка, T _c) 0,4 Дж/г·°C (ΔC _p)
ТГ-ІЧ	1,5 % ваг. (втрата до 100°C) 178°C (початок, помітне розклад.)
	вода, метанол

Таблиця 12

Дані зразків дисперсій рифаксими́ну для аналізу розчинення в буфері FaSSIF, pH 6,52, при 37°C

Опис (а)	ID зразка	Місткість для розчинення №	Маса твердих речовин (мг)	Об'єм буфера (мл)
(50:50) ГПМЦ-АС МГ	4042-97-01	1	122,1	300
		2	120,5	
		3	121,4	
(25:75) ГПМЦ-Ф	4103-01-01	4	242,5	300
		5	239,2	
		6	242,4	

(а): приблизне відношення рифаксими́ну до полімеру, по вазі.

Таблиця 13

Концентрації рифаксими́ну дисперсії 50:50
(в/в) рифаксими́ну/ГПМЦ-АС МГ в буфері FaSSIF, pH 6,52, при 37°C

Місткість для розчинення №	Час (хв.)	Розрідження (с)	Оптичне поглинання (d)	Концентрація (мкг/мл)
1	5	-	0,0159	0,34
	10	-	0,0346	2,53
	15	-	0,0569	5,13
	30	-	0,09655	9,75
	60	-	0,1626	17,46
	90	-	0,2216	24,35
	120	-	0,25625	28,39
	1440	4	0,4093	184,99

Продовження таблиці 13

2	5	2	0,02895	3,73
	10	-	0,0304	2,04
	15	-	0,04655	3,92
	30	-	0,104	10,62
	60	-	0,17755	19,21
	90	-	0,248	27,43
	120	-	0,3065	34,25
	1440	4	0,3944	178,04
3	5	-	0,0107	-0,26
	10	-	0,02555	1,47
	15	-	0,03975	3,13
	30	-	0,08735	8,68
	60	-	0,1766	19,10
	90	-	0,25815	28,61
	120	-	0,32055	35,89
	1440	4	0,4202	190,08

(с): деякі зразки розбавляли перед аналізом, щоб уникнути імовірності випадіння з лінійного діапазону приладу;

(d): дані оптичного поглинання менше 0,05 знаходилися нижче межі чутливості приладу і тому концентрація, обчислена по таких значеннях оптичного поглинання, є приблизним значенням.

Таблиця 14

Концентрації рифаксими́ну дисперсії 25:75 (в/в)
рифаксими́ну/ГПМЦ-Ф в буфері FaSSIF, pH 6,52, при 37°C

Місткість для розчинення №	Час (хв.)	Розрідження (d)	Оптичне поглинання (e)	Концентрація (мкг/мл)
4	5	-	0,01555	0,30
	10	-	0,03395	2,45
	15	-	0,0528	4,65
	30	-	0,12235	12,77
	60	-	0,2643	29,33
	90	-	0,37355	42,08
	120	-	0,455	51,58
	1440	4	0,39465	178,16
5	5	-	0,0329	2,33
	10	-	0,06805	6,43
	15	-	0,07905	7,71
	30	-	0,13745	14,53
	60	-	0,242	26,73
	90	-	0,32595	36,52
	120	-	0,40555	45,81
	1440	4	0,38525	173,77
6	5	-	0,0155	0,30
	10	-	0,057	5,14
	15	-	0,09415	9,47
	30	-	0,17145	18,49
	60	-	0,2724	30,27
	90	-	0,36815	41,45
	120	-	0,43155	48,84
	1440	4	0,3838	173,09

(d): деякі зразки розбавляли перед аналізом, щоб уникнути імовірності випадіння з лінійного діапазону приладу;

(e): дані оптичного поглинання менше 0,05 знаходилися нижче межі чутливості приладу і тому концентрація, обчислена по таких значеннях оптичного поглинання, є приблизним значенням.

Таблиця 15

Усереднені концентрації дисперсій 50:50 (в/в)
рифаксими́ну/ГПМЦ-АС MG в буфері FaSSIF, pH 6,52, при 37°C

Опис (a)	Місткість для розчинення №	Час (хв.)	Концентрація (мкг/мл)	Середня концентрація (мкг/мл)	Стандартне відхилення
(50:50) ГПМЦ-АС MG	1	5	0,34	1,27 ^b	2,154
	2		3,73		
	3		-0,26		
	1	10	2,53	2,01 ^b	0,5284
	2		2,04		
	3		1,47		
	1	15	5,13	4,06 ^b	1,008
	2		3,92		
	3		3,13		
	1	30	9,75	9,69	0,970
	2		10,62		
	3		8,68		
	1	60	17,46	18,59	0,977
	2		19,21		
	3		19,10		
	1	90	24,35	26,80	2,202
	2		27,43		
	3		28,61		
	1	120	28,39	32,85	3,945
	2		34,25		
	3		35,89		
	1	1440	184,99	184,37	6,0455
	2		178,04		
	3		190,08		

(a): приблизне відношення рифаксими́ну до полімеру, по вазі;

(b): дані оптичного поглинання менше 0,05 знаходилися нижче межі чутливості приладу і тому концентрація, обчислена по таких значеннях оптичного поглинання, є приблизним значенням.

Таблиця 16

Усереднені концентрації дисперсії 25:75
(в/в) рифаксими́ну/ГПМЦ-Ф в буфері FaSSIF, pH 6,52, при 37°C

Опис (a)	Місткість для розчинення №	Час (хв.)	Концентрація (мкг/мл)	Середня концентрація (мкг/мл)	Стандартне відхилення
(25:75) ГПМЦ-Ф	4	5	0,30	0,98 ^b	1,171
	5		2,33		
	6		0,30		
	4	10	2,45	4,67 ^b	2,030
	5		6,43		
	6		5,14		
	4	15	4,65	7,28	2,442
	5		7,71		
	6		9,47		

Продовження таблиці 16

(25:75) ГПМЦ-Ф	4	30	12,77	15,26	2,935
	5		14,53		
	6		18,49		
	4	60	29,33	28,78	1,840
	5		26,73		
	6		30,27		
	4	90	42,08	40,02	3,041
	5		36,52		
	6		41,45		
	4	120	51,58	48,75	2,886
	5		45,81		
	6		48,84		
	4	1440	178,16	175,01	2,749
	5		173,77		
	6		173,09		

(а): приблизне відношення рифаксиміну до полімеру, по вазі;

(b): дані оптичного поглинання менше 0,05 знаходилися нижче межі чутливості приладу і тому концентрація, обчислена по таких значеннях оптичного поглинання, є приблизним значенням.

Таблиця 17

Аналіз дисперсій рифаксиміну після аналізу розчинення в буфері FaSSiF, pH 6,52, при 37°C

Опис (а)	Місткість для розчинення №	Аналіз	Результати
(50:50) ГПМЦ-АС MG	1	ПМ	В/Е не спостерігали
			зміна поля зору, немає В/Е
	2	ПМ	В/Е не спостерігали
			зміна поля зору, немає В/Е
	3	ПМ	В/Е не спостерігали
			загалом В/Е немає, тільки 1 В/Е частинка в полі зору
(25:75) ГПМЦ-Ф	4	ПМ	В/Е пластівці і пластинки
	5	ПМ	не В/Е матеріалу + В/Е пластівці
	6	ПМ	не В/Е матеріалу + В/Е пластівці і пластинки

(а): приблизне відношення рифаксиміну до полімеру, по вазі.

Скорочення

Тип	Скорочення	Повна назва/опис
ПРИЛАДИ	XRPD	рентгенівська порошкова дифрактометрія
	мДСК	модульована диференційна скануюча калориметрія
	ТГ-ІЧ	термогравіметрія-ІЧ-спектроскопія
	ПМ	поляризаційна мікроскопія
	УФ	УФ-спектроскопія
ПОЛІМЕР	ГПМЦ-АС	ацетат сукцинат гідроксипропілметилцелюлози
	ГПМЦ-Ф	фталат гідроксипропілметилцелюлози
	Eudragit L100	аніонні полімери з метакриловою кислотою як функціональною групою, розчинення при pH>6,0
	ПВП K-90	полівінілпіролідон, сорт K-90

РЕЗУЛЬТАТИ	T _c	температура склування
	ΔC _p	зміна теплоємності
	рентгеноаморф.	аморфний
	агр.	агрегати
	нерег.	нерегулярний
	розклад.	розкладання
	B	подвійне променезаломлення
	E	екстинкція

Приклад 2. Потрійна дисперсія 50:50 (в/в) рифаксими́ну:ГПМЦ-АС MG

Потрійну дисперсію 50:50 (в/в) рифаксими́ну:ГПМЦ-АС MG з 5,9 % ваг. Pluronic F-127 приготували у великому об'ємі (що містить приблизно 110 г рифаксими́ну) за допомогою сушіння розпиленням. В даному описі розкриті аналітичні характеристики потрійної дисперсії рифаксими́ну в тому вигляді, в якому вона була одержана, і після стресу зразків при 70°C/75 % RH протягом 1 тижня і 3 тижнів, а також після стресу зразка при 40°C/75 % RH протягом 6 тижнів і 12 тижнів.

Дослідження потрійної дисперсії рифаксими́ну

Характеристики висушеної розпиленням потрійної дисперсії рифаксими́ну (50:50 (в/в) рифаксими́н:ГПМЦ-АС MG з 5,9 % ваг. Pluronic F-127) описані в таблиці 18.

Таблиця 18

Характеристики об'єднаної твердої фази
потрійних дисперсій рифаксими́ну - сушіння розпиленням

ID зразка	Аналіз	Результати (b)
4103-74-01a	XRPD	рентгеноаморфний
	мДСК	136°C (середня точка, T _c) 0,4 Дж/г·°C (ΔC _p)
	ТГ-ІЧ	0,7 % ваг. (втрата до 100°C)
		202 °C
		(початок, випаровування і помітне розклад.)
		метанол і, можливо, оцтова кислота
	ІЧ-НПВО	відповідає структурі
	Раман	відповідає структурі
	СЕМ	скупчення зруйнованих сфер
	ПМ	ізометричні частинки нерегулярної форми
4074-89-01 (c)	PSA	d10 (мкм): 3,627, d50 (мкм): 8,233, d90 (мкм): 17,530
	ДСП	0,13 % ваг. (втрата на 5 %RH)
		11,14 % ваг. (приріст 5-95 % RH)
		10,80 % ваг. (втрата 95-5 % RH)
	XRPD	рентгеноаморфний

(b): температури округляли до найближчого порядку; ΔC_p округляли до одного знака після коми і % ваг. округляли до одного знака після коми.

Одержували дифрактограму XRPD високого розрізнення, і матеріал був рентгеноаморфним (фіг. 46). За результатами мДСК (фіг. 47) спостерігали одну уявну T_c при різкій зворотній зміні сигналу теплового потоку приблизно при 136 °C із зміною теплоємності при T_c приблизно 0,4 Дж/г·°C.

Проводили термогравіметричний аналіз в поєднанні з ІЧ-спектроскопією (ТГ-ІЧ) для аналізу легких речовин, утворюваних при нагріванні. Повна втрата ваги зразка становила приблизно 0,7 % ваг. до 100 °C, при цьому різку зміну кута нахилу спостерігали приблизно при 202 °C (фіг. 48). Графік Грама-Шмідта відповідає повній ІЧ-інтенсивності, пов'язаній з леткими речовинами, що виходять із зразка при нагріванні з кроком 20 °C/хв. Згідно з Грамом-Шмідтом, незначне збільшення інтенсивності при нагріванні спостерігали до ~7 хвилин, з подальшим різким збільшенням інтенсивності з максимумом при ~11,8 хв. Каскадна діаграма (дані не показані)

даного зразка вказує на утворення летких речовин при нагріванні після ~7 хвилин (дані показані на фіг. 49, з використанням відповідного ІЧ-спектра в різні моменти часу, як приклад), при цьому леткі речовини ідентифікували як залишковий метанол з робочого розчинника при сушінні розпиленням і, можливо, оцтову кислоту з ГПМЦ-АС MG.

Методи коливальної спектроскопії, включаючи ІЧ і Раман, використовували для додаткового аналізу даної потрійної дисперсії. Накладення ІЧ-спектрів дисперсії і рентгеноаморфного рифаксими́ну показане на фіг. 50. Виходячи з візуального дослідження, два спектри є дуже схожими. Подібні спостереження можуть бути одержані при порівнянні Раман-аналізу (фіг. 51). Зразок складається зі скупчень зруйнованих сфер. Розміри сфер не однорідні і змінюються в межах від трохи більше до набагато менше ніж 10 мкм.

Одержували зображення PLM (ПМ) (дані не показані) твердих частинок, диспергованих в мінеральному маслі, які вказують, що зразок передусім складався з ізометричних частинок нерегулярної форми довжиною приблизно 5-15 мкм, причому деякі скупчення мали довжину 20-50 мкм. Аналіз розміру частинок (PSA) (фіг. 52) вказує, що 50 % частинок мають розмір менше 8,233 мкм і 90 % частинок мають розмір менше 17,530 мкм. Дані одержували в 2 % розчині (в./об.) лецитину в Isopar G.

Ізотерма ДСП твердої речовини показана на фіг. 53. Матеріал демонстрував втрату 0,13 % ваг. при зрівноваженні в умовах 5 % RH. Потім вага твердих речовин збільшувалася на 11,14 % ваг. від 5 % до 95 % RH, і спостерігалось деяке зменшення ваги на 10,80 % ваг. при десорбції з 95 % до 5 % RH. Аналіз XRPD твердих речовин, одержаних після завершення етапу десорбції, не виявив присутності чітких піків, характерних для кристалічної речовини (фіг. 54).

Оцінка фізичної стабільності потрійної дисперсії рифаксими́ну

Оцінка фізичної стабільності даної потрійної дисперсії рифаксими́ну відбувається в цей час шляхом витримування твердих речовин в різних умовах з підвищеною температурою/відносною вологістю, включаючи 25 °C/60 % RH, 40 °C/75 % RH і 70 °C/75 % RH, протягом тривалого періоду часу. У встановленому часовому інтервалі, наприклад через 1 тиждень, 3 тижні, 6 тижнів і 12 тижнів, вибрані зразки видаляли зі стресових умов для дослідження.

У таблиці 19 наведені результати дослідження зразків, які піддавали стресу в умовах 70 °C/75 % RH протягом 1 тижня і 3 тижнів, і зразка, який піддавали стресу в умовах 40 °C/75 % RH протягом 6 тижнів.

Таблиця 19

Оцінка фізичної стабільності потрійної дисперсії рифаксими́ну

Умови	Час	Форма/опис	Аналіз	Результати (а)
70°C/75 % RH	1 тиждень	Оранжева тверда речовина, агрегати, немає В/Е	XRPD	рентгеноаморфна
			мДСК	134°C (середня точка, T _c) 0,4 Дж/г·°C (ΔC _p)
			CEM	скупчення зруйнованих сфер
			KF	3,80 %
70°C/75 % RH	3 тижні	Темно-оранжева тверда речовина, агрегати, немає В/Е	XRPD	рентгеноаморфна
			мДСК	134 °C (середня точка, T _c) 0,4 Дж/г·°C (ΔC _p)
			CEM	скупчення зруйнованих сфер
			KF	3,19 %
40°C/75 % RH	6 тижнів	Оранжева тверда речовина, агрегати, немає В/Е	XRPD	рентгеноаморфна
			мДСК	133°C (середня точка, T _c) 0,4 Дж/г·°C (ΔC _p)
			CEM	скупчення зруйнованих сфер
			KF	4,05 %
40°C/75 % RH	12 тижнів	Оранжева тверда речовина, агрегати, немає В/Е	XRPD	рентгеноаморфна
			мДСК	132°C (середня точка, T _c) 0,5 Дж/г·°C (ΔC _p)
			CEM	скупчення зруйнованих сфер
			KF	3,37 %

(а): температури округляли до найближчого порядку; ΔC_p округляли до одного знака після коми.

Що стосується зразка, який піддавали стресу при 70 °C/75 % RH протягом 1 тижня, тверді частинки залишалися рентгеноаморфними згідно з XRPD (фіг. 55). Спостерігали одну T_c приблизно при 134 °C по помітній різкій зворотній зміні сигналу теплового потоку в мДСК із зміною теплоємності 0,4 Дж/г·°C, що вказує на те, що компоненти кожної дисперсії залишалися повністю змішуваними після стресу (фіг. 56). Необоротний ендотерм спостерігали приблизно при 54 °C, що ймовірно було зумовлено присутністю залишків розчинника після сушіння розпиленням і вологістю, яку матеріали поглинали під час стресу, що підтверджували аналізом KF, згідно з яким зразок містив 3,80 % ваг. води (аналіз KF потрібної дисперсії рифаксими́ну після 70 °C/75 % RH протягом 1 тижня; 1,2855 г - $R1=3,72$ і 0,988 г - $R1=3,87$ %). Зразок складався зі скупчень зруйнованих сфер, причому розміри сфер не були однорідними, що аналогічно свіжоодержаному матеріалу.

Відносно зразка, який піддавали стресу при 70 °C/75 % RH протягом 3 тижнів, хоч колір матеріалу здавався більш темним, ніж у 1-тижневого зразка, результати аналізу 3-тижневого зразка були аналогічні результатам 1-тижневого зразка. Тверда(и) речовина(и) також була (були) рентгеноаморфною(ими) згідно з XRPD (фіг. 55) і демонструвала(и) одну T_c приблизно при 134 °C за даними мДСК (фіг. 57). Аналіз KF вказував, що вона містить 3,19 % ваг. води (аналіз KF потрібної дисперсії рифаксими́ну після 70 °C/75 % RH протягом 3 тижнів; 1,2254 г - $R1=3,45$ і 1,1313 г - $R1=2,93$). Згідно з результатами CEM (дані не показані), матеріал мав морфологію, подібну щойно приготуваній дисперсії і зразку після 1-тижневого стресу, і складався зі скупчень зруйнованих сфер, при цьому розміри сфер не були однорідними.

Що стосується зразка, який піддавали стресу при 40 °C/75 % RH протягом 6 тижнів, тверді частинки залишалися рентгеноаморфними згідно з XRPD (фіг. 55). Він мав одну T_c приблизно при 133 °C згідно з мДСК із зміною теплоємності 0,4 Дж/г·°C (фіг. 58). Він містив 4,05 % ваг. води за даними KF (аналіз KF потрібної дисперсії рифаксими́ну після 40 °C/75 % RH протягом 6 тижнів; 1,0947 г - $R1=3,47$ і 1,2030 г - $R1=4,63$). Згідно з результатами CEM (дані не показані), зразок складався зі скупчень зруйнованих сфер, при цьому розміри сфер не були однорідними, що аналогічно свіжоприготованому матеріалу.

Відносно зразка, який піддавали стресу при 40 °C/75 % RH протягом 12 тижнів, тверда(и) речовина(и) була (були) рентгеноаморфною(ими) (фіг. 55) і демонструвала(и) одну T_c приблизно при 132 °C із зміною теплоємності 0,5 Дж/г·°C (фіг. 59). Він містив 3,37 % ваг. води згідно з KF (аналіз KF потрібної дисперсії рифаксими́ну після 40 °C/75 % RH протягом 12 тижнів; 1,3687 г - $R1=3,06$ і 1,1630 г - $R1=3,67$). Аналіз CEM (дані не показані) вказував, що зразок складався зі скупчень зруйнованих сфер, при цьому розміри сфер не були однорідними, що аналогічно свіжоприготованому матеріалу.

Приклад 3. Склад твердої дисперсії рифаксими́ну і процедури

Компоненти потрібної дисперсії рифаксими́ну

Потрібну дисперсію рифаксими́ну (50:50 (в/в) рифаксими́н:ГПМЦ-АС MG з 5,9 % ваг. Pluronic F-127) приготувляли з метанолу з використанням сушіння розпиленням в замкненому режимі, придатному для роботи з органічними розчинниками. Компоненти перераховані нижче в таблиці 20.

Таблиця 20

Компоненти твердої дисперсії рифаксими́ну

Компонент	мг/г	Призначення
Рифаксими́н	472	Діюча фармацевтична речовина
Гідроксипропілметилцелюлози ацетат сукцинат (ГПМЦ-АС), тип MG	472	Стабілізатор
Pluronic F-127	56	Змочувальна речовина
Метанол	-	Летка речовина; видаляється в ході процесу

Процедури розпилювального сушіння

Потрібну дисперсію рифаксими́ну приготувляли за допомогою сушіння розпиленням в малому об'ємі (~1 г діючої речовини (API)) і у великому об'ємі (>34 г API в одній партії).

Для зразка малого об'єму рифаксими́н і потім метанол додавали в колбу. Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом ~5 хв. з утворенням прозорого розчину. ГПМЦ-АС MG і Pluronic F-127 додавали послідовно і перемішували зразок протягом ~1 год. Одержували оранжевий розчин.

Для зразків великого об'єму розчин приготувляли при $\sim 40^\circ\text{C}$. Рифаксимін і потім метанол додавали в колбу і перемішували суміш при $\sim 40^\circ\text{C}$ протягом ~ 5 хв. до прояснення. ГПМЦ-АС MG і потім Pluronic F-127 додавали в розчин рифаксиміну при перемішуванні при $\sim 40^\circ\text{C}$. Зразок продовжували перемішувати протягом $\sim 1,5$ -2 годин при вказаній температурі. Одержували темно-червоний розчин. Зразок знімали з нагрівальної плити і залишали при умовах навколишнього середовища для охолодження.

Експериментальні умови для приготування потрібних розчинів рифаксиміну наведені в таблиці 21 нижче.

Таблиця 21

Експериментальні умови для приготування потрібних розчинів рифаксиміну

Розчинник	Вага (API/ГПМЦ-АС MG/Pluronic F127, г)	Температура	Концентрація (г/л)
метанол, 100 мл	1,0535/1,0529/0,1249	навколишня	22,3
метанол, 1000 мл	34,07/34,07/4,02	$\sim 40^\circ\text{C}$	72,2
метанол, 1250 мл	50,34/50,32/5,94	$\sim 40^\circ\text{C}$	85,3
метанол, 1250 мл	50,16/50,14/5,92	$\sim 40^\circ\text{C}$	85
метанол, 1250 мл	50,05/50,06/5,91	$\sim 40^\circ\text{C}$	85

В ході процесу розпилювального сушіння потрібні розчини рифаксиміну малого і великого об'єму зберігали при температурі навколишнього середовища. % насоса зменшений в ході процесу для регулювання температури на виході на рівні вище 40°C . Робочі параметри, використовувані для обробки, представлені в таблиці 22 нижче.

Таблиця 22

Робочі параметри, використовувані для обробки рифаксиміну SD

Опис (а)	Темп. на вході (установ., $^\circ\text{C}$)	Витяжка %	Насос %	Темп. на вході, (вимір., $^\circ\text{C}$)	Темп. на виході, (вимір., $^\circ\text{C}$)	Швидкість розпилення (b) мл/хв.
50:50 рифаксимін:ГПМЦ- АС MG 5,9 % ваг. Pluronic F-127	120	95	35	120	60-55	10,4
	120	95	65-30	120-119	61-42	23
	120	95	50-30	120-119	67-43	16
	120	95	50-30	120-119	65-43	16
	120	95	50-30	120-119	67-43	16
(а): 50:50 - приблизне відношення рифаксиміну до полімеру, по вазі; 5,9 % ваг. Pluronic - вагова фракція відносно дисперсії 50:50 рифаксиміну:ГПМЦ-АС MG. (b): Значення витрати розрахункові. Витрату для 4103-41-01 вимірювали при насосі 35 %; для 4103-56-01 вимірювали при насосі 65 %, тоді як для інших вимірювали при насосі 50 %.						

Тверді матеріали, одержані після розпилювального сушіння, сушили при 40°C у вакуумі протягом 24 годин і потім зберігали при температурах, які нижче температур навколишнього середовища, над осушником.

Параметри процесу розпилювального сушіння:

- розпилювальна сушарка - PSD 1,
- форсунка Niro для двох потоків текучої середовища,
- сопло форсунки - 1 мм,
- температура газу на вході - $125 \pm 5^\circ\text{C}$,
- потік робочого газу (мм H_2O) - 44,
- тиск розпилювального газу - 0,7-1 бар,
- швидкість подачі - 4,7 кг/год.,
- температура на виході - $55 \pm 3^\circ\text{C}$,
- температура розчину - 36°C ,
- сушіння у вакуумі після розпилювального сушіння при 40°C протягом 48 год.

Приклад 4

Зразкові лікарські форми для мікронізованої, API, аморфної, твердої дисперсії і мікронізованих капсул представлені нижче в таблиці 23. Вказані капсули використовували в дослідженні на собаках в прикладі 5.

Таблиця 23

Склад капсульованої форми (капсули з твердою дисперсією (SD))

Компоненти	Мікронізо-вані капсули		API капсули		Аморфні капсули		SD капсули		Мікронізо-вані таблетки	
	%	г/доза	%	г/доза	%	г/доза	%	г/доза	%	г/доза
Рифаксимін	95,5	2,2	47,2	2,2	51,7	2,2	42,47	2,2	50	2,2
Ac-di-sol	4,5	0,1	5	0,23	5	0,21	10,02	0,52	7,5	0,33
Маніт 160C			47,8	2,23	43,3	1,84				
Pluronic 188							5,04	0,26		
ГПМЦ-AC							42,47	2,2		
Avicel 113									26	1,14
Avicel 112									15	0,66
Стеарат магнію									1	0,04
Cab-o-sil									0,5	0,02
Avicel CL-611										
Маніт 160C										
Усього	100	2,3	100	4,66	100	4,26	100	5,18	100	4,4

5

Таблиця 24

Виготовлення 275 мг капсул рифаксиміну/ГПМЦ-AC/Pluronic

Компонент	% формула	мг/капс.	Теор. к-ть (г)	Фактична к-ть (г)
Рифаксимін	42,47	275	113,7	113,7
ГПМЦ-AC (тип MG)	42,47	275	113,7	113,7
Pluronic F-127	5,04	32,63	13,49	13,49
Натрію кроскармелоза	10,02	64,87	26,82	26,82
Тверда желатинова капсула (розмір 000), прозора	1	N/A	300	300
Усього	100	647,5	267,7 г	

Процедура змішування/інкапсулювання

Для одержання капсул натрію кроскармелозу додавали в місткість з дисперсією рифаксиміну SD і струшували суміш протягом 1 хвилини, а потім матеріал додавали в V-подібний змішувач і перемішували протягом 10 хвилин при 24 об./хв.

Потім матеріал вивантажували в місткість з нержавіючої сталі і реестрували висоту шару матеріалу в місткості. Порожні капсули зрівнювали з використанням аналітичних ваг, потім капсули наповнювали, занурюючи їх в шар матеріалу. Вагу регулювали в межах + або - 5 % цільової ваги наповнювача 647,5 мг (допустимий діапазон ваги наповнювача 615,13-679,88 мг).

На фіг. 61-63 показані капсули з твердою дисперсією рифаксиміну (SD) в різних буферах; з і без SDS; і в порівнянні з аморфним рифаксиміном. На фіг. 61 показані результати досліджень розчинення капсул рифаксиміну SD в кислотній фазі: 0,1н HCl із змінною тривалістю обробки в буфері, що містить 0,45 % SDS, при pH 6,8. На фіг. 62 показані результати досліджень розчинення капсул рифаксиміну SD протягом 2 годин в кислотній фазі, що містить буфер, pH 6,8, з і без SDS. На фіг. 63 показані результати досліджень розчинення капсул рифаксиміну SD в кислотній фазі з фосфатним буфером при pH 6,8 з 0,45 % SDS, в порівнянні з аморфним рифаксиміном. Як показано на фіг. 61-63, в системі з 0,45 % SDS досягалося приблизно 100 % розчинення рифаксиміну SD, при цьому форма SD розчинялася повільніше, ніж аморфний рифаксимін.

Приклад 5. Фармакокінетичні (PK) дослідження твердої дисперсії в капсулах

У даній заявці представлені дослідження фармакокінетики (PK) на собаках, в яких порівнювали різні форми рифаксиміну. Досліджували PK після введення рифаксиміну API в

капсулі, мікронізованого API в капсулі, нанокристалів API в капсулі (що містить поверхнево-активну речовину), аморфного в капсулі і твердої дисперсії (SD) в капсулі.

У лікарській формі SD використовували полімер ГПМЦ-АС зі співвідношенням лікарської речовини і полімеру 50:50. Лікарська форма також включала Pluronic F127 і натрію кроскармелозу (див. приклад 4).

Коротка схема дослідження: самці собак породи бігль (N=6, приблизно 10 кг) одержували 2200 мг рифаксиміну в лікарських формах, описаних вище, у вигляді разової дози (капсули, 275 мг, 8 капсул швидко вводили послідовно), в перехресній схемі з однотижневим періодом вимивання між фазами. Кров забирали у встановлені інтервали протягом 24 год. після введення дози, і плазму забирали для аналізу РХ-МС/МС. Середні концентрації показані на фіг. 60.

У таблиці 25 показані параметри РК. З таблиці можна побачити, що системна дія твердої дисперсної лікарської форми більше, ніж у аморфної або кристалічної форми (API) рифаксиміну.

Таблиця 25

РК-параметри API, аморфної і твердої дисперсії у собак

ID	Період напівви-ведення*	T _{max}	C _{max}	AUC _{last}	AUC _{inf obs}	AUC ₀₋₂₄
	год.	год.	нг/мл	год.·нг/мл	год.·нг/мл	год.·нг/мл
901_API	16,76	0,5	65,5	101	118	101
902_API	9,41	1	3,83	25	29	25
903_API	10,03	1	197	344	360	344
904_API	3,56	1	1,21	5	6	6
905_API	2,94	1	1,53	5	6	6
906_API		24	0,52	7		7
середнє	6,98	1	44,93	81	104	82
SD		[0,5-24]	78,75	134	150	134
901_аморф.	5,38	1	536	1407	1421	1407
902_аморф.	5,93	2	4100	12258	12762	12258
903_аморф.	6,25	2	1050	3375	3523	3375
904_аморф.	4,77	2	763	2291	2306	2291
905_аморф.	7,72	1	1200	2041	2059	2041
906_аморф.	5,63	2	704	2076	2090	2076
середнє	5,88	2	1392,17	3908	4027	3908
SD		[1-2]	1348,24	4141	4334	4141
901_SD аморф.	6,66	2	491	1354	1394	1354
902_SD аморф.	2,04	2	6550	25140	25149	25140
903_SD аморф.	2,8	4	2410	10490	10508	10490
904_SD аморф.	2,24	1	1410	6343	6350	6343
905_SD аморф.	3,97	2	2860	7885	7895	7885
906_SD аморф.	4,89	2	1900	4532	4558	4532
середнє	3,01	2	3026	10878	10892	10878
SD		[1-4]	2043,58	8267	8264	8267

*геометричне середнє;

**середнє значення і діапазон.

Експозиції API були низькими, відповідно до того, що раніше спостерігали для рифаксиміну. Навпаки, середні експозиції (AUC_{inf}) після введення аморфного і SD рифаксиміну були суттєво вищими, з ~40- і ~100-кратним перевищенням експозиції, відповідно, в порівнянні з API. Варіація була високою у всіх трьох групах дозування. Загалом, форми всіх трьох профілів були аналогічними, що вказує на вплив лікарських форм на біодоступність без впливу на кліренс або об'єм розподілу.

Приклад 6. Клінічні дослідження на людях

Лікарську форму рифаксиміну SDD з 10 % CS використовували в клінічних дослідженнях на людях. На фіг. 65 показана кінетична розчинність гранул рифаксиміну SD з 10 % ваг. CS FaSSiF або 10 % по вазі CS FeSSiF (a) і профілі розчинення таблетки SDD 10 % CS в 0,2 % SLS при pH 4,5, 5,5 і 7,4. Як показано на фіг. 65, для рифаксиміну SDD досягалося 100 % або приблизно 100 % розчинення в 0,2 % SLS при pH 4,5, 5,5 і 7,4. На фіг. 66 показано, що вивільнення може бути уповільнене до двох годин і пролонговане до трьох годин.

Приклад 7. Вплив pH середовища на розчинення

На фіг. 67-70 показаний вплив pH середовища на розчинення таблетки SDD рифаксиміну при різних рівнях CS: 0, 2,5, 5 і 10 % CS. На фіг. 67 і 68 показані профілі розчинення таблетки SDD з 0, 2,5, 5 або 10 % CS в 0,2 % SDS протягом 2 годин при pH 2,0, pH 4,5, 0,2 % SDS, pH 5,5, або 0,2 % SDS, pH 7,4. На фіг. 69 і 70 показані профілі розчинення таблетки SDD 2,5 % CS, 0 % CS, 10 % CS і 5 % CS в 0,2 % SLS, pH 4,5, 0,2 % SLS, pH 5,5, і 0,2 % SLS, pH 7,4. На фіг. 71 показаний механізм вивільнення CS.

Приклад 8

У даній заявці описане приготування і дослідження четверної дисперсії рифаксиміну з антиоксидантами. Застосовуваними антиоксидантами були бутильований гідроксіанізол (BHA), бутильований гідрокситолуол (BHT) і пропілгалат (PG).

Приготування і дослідження зразків

Три четверних зразки рифаксиміну приготували за допомогою сушіння розпиленням з метанолу. Параметри розпилювального сушіння наведені в таблиці 26.

Таблиця 26

Параметри зразків, приготованих сушінням розпиленням

ID зразка	Темп. на вході (устан., °C)	Витяжка %	Насос %	Темп. на вході, (вимір., °C)	Темп. на виході, (вимір., °C)	Швидкість розпилення (a) мл/хв.
0,063 % ваг. BHA в дисперсії	120	95	45-35	120-124	61-49	19
0,063 % ваг. BHT в дисперсії	120	95	45-35	120-121	60-50	20
0,094 % ваг. пропілгалату в дисперсії	120	95	45-35	119-120	60-48	20

(a): значення витрати обчислені на основі початкового % насоса 45 %.

Таблиця 27

Дослідження четверних зразків рифаксиміну

Форма/опис	Аналіз	Результати (b)
Оранжева тверда речовина, нерегулярні агрегати, немає В/Е	XRPD	Рентгеноаморфна
	мДСК	133°C (середня точка, T _c) 0,3 Дж/г·°C (ΔC _p)
Оранжева тверда речовина, нерегулярні агрегати, немає В/Е	XRPD	Рентгеноаморфна
	мДСК	133°C (середня точка, T _c) 0,4 Дж/г·°C (ΔC _p)
Оранжева тверда речовина, нерегулярні агрегати, немає В/Е	XRPD	Рентгеноаморфное
	мДСК	134°C (середня точка, T _c) 0,4 Дж/г·°C (ΔC _p)

Невелику частину партії кожного з висушених розпиленням матеріалів візуально досліджували за допомогою ПМ, а потім аналізували за допомогою XRPD і мДСК. Результати досліджень наведені в таблиці 27.

Приготовані матеріали є рентгеноаморфними, згідно з показаним на фіг. 72 накладенням дифрактограм XRPD, що узгоджується з відповідними спостереженнями ПМ (PLM).

У мДСК, кожний матеріал показував одну уявну T_c при зворотній зміні сигналу теплового потоку приблизно при 133 °C (фіг. 73, з 0,063 % ваг. BHA), 133 °C (фіг. 74, з 0,063 % ваг. BHT) і

134 °C (фіг. 75, з 0,094 % ваг. PG), що відповідає T_c висушеної розпиленням потрійної дисперсії рифаксиміну 47,2:47,2:5,6 в/в/рифаксимін/ГПМЦ-АС MG/Pluronic F-127 (135 або 136 °C).

Приклад 9. Тверді дисперсії рифаксиміну

У даному прикладі описані зразкові мікрогранули рифаксиміну і фармацевтичні композиції, які їх включають.

Висушена розпиленням дисперсія (SDD), тверда дисперсія, аморфна тверда дисперсія використовуються в даному описі навперемінно і належать до лікарських форм рифаксиміну.

Повний виклад компонентів і кількісний склад лікарської форми твердої дисперсії рифаксиміну (проміжної) наведений в таблиці 28.

Таблиця 28

Склад лікарської форми твердої дисперсії рифаксиміну

Компонент	Кількість (%)	Функція
Лікарська речовина рифаксимін	42,48	Діюча речовина
Ацетат сукцинат гіпромелози (ГПМЦ-АС)	42,48	Підсилювач розчинності
Полоксамер 407	5,04	Поверхнево-активна речовина
Натрію кроскармелоза	10,00	Прискорювач розчинення

Склад капсули IR з твердою дисперсією рифаксиміну

Таблиця 29

Склад твердої дисперсії рифаксиміну в капсулі IR

Компонент	Кількість	Функція
Тверда дисперсія рифаксиміну (аморфна)	75-275 мг*	Діюча речовина
Тверді желатинові капсули Coni-Snap, розмір 000, прозорі	1 штука	Капсула

*Еквівалентна доза рифаксиміну.

Опис процесу виробництва і керування процесом
Процес виробництва лікарської форми твердої дисперсії рифаксиміну
У таблиці 30 описане виготовлення мікрогранул твердої дисперсії рифаксиміну

Таблиця 30

Компонент	Процес
Метанол Рифаксимін ГПМЦ-АС Poloxamer 407	Розчинення рифаксиміну, ГПМЦ-АС і полоксамеру в метанолі при перемішуванні. Це - живильний розчин
Живильний розчин	Сушіння розпиленням живильного розчину з використанням розпилювальної сушарки
	Вакуумне сушіння висушеного розпиленням матеріалу протягом 48 годин Це - тверда дисперсія рифаксиміну
Натрію кроскармелоза	Змішування твердої дисперсії рифаксиміну з натрію кроскармелозою. Просіювання суміші через сито #12 меш і перемішування

Ущільнення просіяної суміші роликом і вібраційне просіювання через сито #14 меш. Це - лікарська форма твердої дисперсії рифаксими́ну
↓
Поміщення лікарської форми твердої дисперсії рифаксими́ну в необхідний контейнер

Процес виробництва твердої дисперсії рифаксими́ну в капсулах IR

Процес виробництва твердої дисперсії рифаксими́ну в капсулах IR наведений в таблиці 31.

Таблиця 31

Виробництво мікрогранул твердої дисперсії рифаксими́ну в капсулах IR

Компонент	Процес
Лікарська форма твердої дисперсії рифаксими́ну	Перенесення необхідної кількості лікарської форми твердої дисперсії рифаксими́ну в кожену капсулу і закривання капсули
	↓
	Упаковування кожної капсули окремо в придатний контейнер

5

Зразкові процеси сушіння розпиленням наведені в таблиці 32.

Таблиця 32

Процес сушіння розпиленням:

<ul style="list-style-type: none"> - Розпилювальна сушарка - PSD 1 - Форсунка Ni90 для двох потоків текучого середовища - Сопло форсунки - 1 мм - Температура газу на вході - 125±3°C - Потік робочого газу (мм Н₂O) - 44 - Тиск розпилювального газу - 1 бар - Швидкість подачі - 4,7 кг/год. - Температура на виході - 55±3°C - Температура розчину - 36°C - Вакуумне сушіння після сушіння розпиленням: при 40°C протягом 48 год.

Компоненти	Мікронізо-вані капсули		API капсули		Аморфні капсули		Аморфні SD капсули		Мікронізо-вані таблетки	
	%	г/дозу	%	г/дозу	%	г/дозу	%	г/дозу	%	г/дозу
Рифаксимін	95,5	2,2	47,2	2,2	51,7	2,2	42,47	2,2	50	2,2
Ac-di-sol	4,5	0,1	5	0,23	5	0,21	10,02	0,52	7,5	0,33
Маніт 160C			47,8	2,23	43,3	1,84				
Pluronic 188							5,04	0,26		
ГПМЦ-АС							42,47	2,2		
Avicel 113									26	1,14
Avicel 112									15	0,66
Стеарат магнію									1	0,04
Cab-o-sil									0,5	0,02
Avicel CL-611										
Маніт 160C										
Всього	100	2,3	100	4,66	100	4,26	100	5,18	100	4,4

Приклад 10. Дослідження зразків лікарського продукту, що містять тверду дисперсію рифаксими́ну

10

У даній заявці розкриті дані розчинення ущільнених роликом матеріалів твердої дисперсії рифаксиміну з різними рівнями (0, 2,5 %, 5 % і 10 %) натрію кроскармелози.

Тестували розчинення ущільненого трьома роликами матеріалу аморфної твердої дисперсії рифаксиміну з різними рівнями (0, 2,5 %, 5 %) натрію кроскармелози. Результати порівнювали з розчиненням гранул рифаксиміну з 10 % натрію кроскармелози.

Дослідження розчинення методом USP з використанням лопатевої мішалки

Тести розчинення проводили на ущільнених роликом матеріалах твердої дисперсії рифаксиміну з 0, 2,5 % ваг. і 5 % ваг. натрію кроскармелози в тому вигляді, в якому вони були одержані. Порошки твердих частинок безпосередньо додавали в буфер FaSSiF, pH 6,5, з м'яким перемішуванням середовища (лопатева мішалка 50 об./хв.) при 37 °C протягом 24 годин.

У певні моменти часу 5, 10, 20, 30, 60, 90, 120, 240 і 1440 хвилин з кожного зразка відбирали аліквоти. Аналіз даних вказує, що збільшення концентрації рифаксиміну помітне при підвищенні рівня натрію кроскармелози в матеріалах, особливо на ранній стадії розчинення. Через 24 години концентрація рифаксиміну з гранул, що містять 5 % ваг. натрію кроскармелози, стає такою ж, як у випадку гранул з 10 % ваг. натрію кроскармелози.

Приклад 11. Дослідження порошку твердої дисперсії рифаксиміну 42,48 % в/в

У даній заявці описане дослідження порошку твердої дисперсії рифаксиміну 42,48 % в/в. Аналіз розчинення також проводили на матеріалі в FaSSiF з pH 6,5 при 37 °C.

Зразок потрібної дисперсії рифаксиміну аналізували за допомогою XRPD, мДСК, ТГ-ІЧ, СЕМ і КФ.

Аналіз порошку твердої дисперсії рифаксиміну 42,48 % в/в проводили за допомогою методу рентгенівської порошкової дифракції (XRPD, РПД). Дифрактограма XRPD при візуальному дослідженні була рентгеноаморфною без різких піків (фіг. 76). За результатами мДСК спостерігали одну уявну T_c при різкій зворотній зміні сигналу теплового потоку приблизно при 134 °C із зміною теплоємності при T_c приблизно 0,36 Дж/г·°C.

Термогравіметричний аналіз в поєднанні з ІЧ-спектроскопією (ТГ-ІЧ) проводили з метою аналізу летких речовин, утворюваних при нагріванні. Повна втрата ваги зразка становила приблизно 0,4 % ваг. до 100 °C, при цьому різку зміну кута нахилу спостерігали приблизно при 190 °C, що ймовірно було зумовлено розкладанням. Графік Грама-Шмідта відповідає повній ІЧ-інтенсивності, пов'язаній з леткими речовинами, утворюваними із зразка при нагріванні з кроком 20 °C/хв. Грам-Шмідт вказує, що леткі речовини виділялися при нагріванні через ~8 хв., при цьому леткі речовини ідентифікували як залишковий метанол з робочого розчинника при сушінні розпиленням і можливо оцтову кислоту з ГПМЦ-АС MG.

Аналіз КФ вказує, що матеріал містить 1,07 % ваг. води $[(1,00+1,13)/2=1,07 \text{ \%}]$.

Приклад 12. Способи розпилювального сушіння потрібної дисперсії рифаксиміну (50:50 (в/в) рифаксимін:ГПМЦ-АС MG з 5,9 % ваг. Pluronic F-127)

У даному описі представлені методики розпилювального сушіння потрібної дисперсії рифаксиміну (50:50 (в/в) рифаксимін:ГПМЦ-АС MG з 5,9 % ваг. Pluronic F-127).

Потрібну дисперсію рифаксиміну (50:50 (в/в) рифаксимін:ГПМЦ-АС MG з 5,9 % ваг. Pluronic F-127) приготувляли з метанолу з використанням розпилювальної міні-сушарки Büchi B-290 в замкнутому режимі, придатному для роботи з органічними розчинниками. Компоненти перераховані в таблиці 33 нижче.

Таблиця 33

№	Компонент	мг/г	Призначення
1	Рифаксимін	472	Діюча фармацевтична речовина
2	Ацетат сукцинат гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ-АС), тип MG	472	Стабілізатор
3	Pluronic F-127	56	Змочувальна речовина
4	Метанол	--	Летка речовина; видаляється в ході процесу

Потрібну дисперсію рифаксиміну приготувляли за допомогою розпилювального сушіння в малому об'ємі (~1 г API) і великому об'ємі (≥ 34 г API в одній партії).

Для зразка малого об'єму рифаксимін і потім метанол додавали в чисту колбу. Суміш перемішували при умовах навколишнього середовища протягом ~5 хв. з одержанням прозорого розчину. ГПМЦ-АС MG і Pluronic F-127 додавали послідовно і перемішували зразок протягом ~1 год. Одержували оранжевий розчин.

Для зразка великого об'єму розчин приготувляли при ~40 °C. Рифаксимін і потім метанол додавали в чисту колбу і перемішували суміш при ~40 °C протягом ~5 хв. до прояснення. ГПМЦ-АС MG і потім Pluronic F-127 додавали в розчин рифаксими́ну при перемішуванні при ~40 °C. Зразок залишали з перемішуванням протягом ~1,5-2 годин при вказаній температурі.

5

Одержували темно-червоний розчин. Зразок знімали з нагрівальної плити і залишали при умовах навколишнього середовища для охолодження.

Експериментальні умови приготування потрібних розчинів рифаксими́ну наведені в таблиці 34 нижче.

Таблиця 34

Розчинник	Вага (API/ГПМЦ-АС MG/Pluronic F127, г)	Температура	Концентрація (г/л)
Метанол, 100 мл	1,0535/1,0529/0,1249	Навколишня	22,3
Метанол, 1000 мл	34,07/34,07/4,02	~40 °C	72,2
Метанол, 1250 мл	50,34/50,32/5,94	~40 °C	85,3
Метанол, 1250 мл	50,16/50,14/5,92	~40 °C	85,0
Метанол, 1250 мл	50,05/50,06/5,91	~40 °C	85,0

10

У ході процесу розпилювального сушіння потрібні розчини рифаксими́ну і малого, і великого об'єму зберігали при температурі навколишнього середовища. % насоса зменшували в ході процесу для регулювання температури на виході на рівні вище 40 °C. Робочі параметри, використовувані для обробки, представлені в таблиці 35 нижче.

15

Таблиця 35

Опис (а)	Темп. на вході (встан., °C)	Витяжка %	Насос %	Темп. на вході, (вимір., °C)	Темп. на виході, (вимір., °C)	Швидкість розпилення (b) мл/хв.
50:50 Рифаксимін:ГПМЦ- АС MG 5,9 % ваг. Pluronic F-127	120	95	35	120	60-55	10,4
	120	95	65-30	120-119	61-42	23
	120	95	50-30	120-119	67-43	16
	120	95	50-30	120-119	65-43	16
	120	95	50-30	120-119	67-43	16

(а): 50:50 - приблизне відношення рифаксими́ну до полімеру, по вазі; 5,9 % ваг. Pluronic - вагова фракція відносно 50:50 дисперсії рифаксими́ну:ГПМЦ-АС MG.

(b): Значення витрати теоретичні. Витрату для 4103-41-01 вимірювали при насосі 35 %; для 4103-56-01 вимірювали при насосі 65 %, тоді як для інших вимірювали при насосі 50 %.

Тверді речовини, одержані після розпилювального сушіння, сушили при 40 °C у вакуумі протягом 24 годин, а потім зберігали при температурі, яка нижче температури навколишнього середовища (морозильник), над осушником.

20

Приклад 13. Неклінічні дані - порівняння форм/лікарських форм і підбір діапазону доз на собаках

У даній заявці описані неклінічні дані, порівняння форм/лікарських форм на собаках і підбір діапазону доз SDD на собаках. На фіг. 77 показані результати двох досліджень, проведених з цілями дослідження фармакокінетики рифаксими́ну після введення різних форм і лікарських форм у вигляді разової пероральної дози. Проби крові забирали в певні інтервали через 24 год. після введення разової дози (сумарна доза 2200 мг в кожному випадку) і обробляли для виділення плазми з метою аналізу концентрацій рифаксими́ну. Параметри РК оцінювали за допомогою некомпартментних методів. Результати показані на фіг. 77. Зі всіх показаних форм/лікарських форм висушена розпиленням дисперсія показала найбільш високу експозицію і тому найбільш високу біодоступність, забезпечувані внаслідок введення лікарської форми SDD (що дозується у вигляді SDD порошку в желатинових капсулах). У порядку зменшення експозиції форми, дозовані у вигляді лікарської форми в желатинових капсулах, розташовуються таким чином: SDD>аморфний>йота>мікронізована>ця>існуюча на даний момент кристалічна API. Найбільш низьку системну експозицію показала лікарська форма у

25

30

вигляді мікронізованої суспензії (порошок для приготування пероральної суспензії) і існуюча на даний момент таблетка ксифаксан (Xifaxan) 550 мг. У таблиці 36, нижче, показані параметри РК для форм на собаках.

Таблиця 36

HL_Lambda_z	T _{max} год.	C _{max} год.	AUC _{all} нг/мл	AUC _{INF_obs} год.·нг/мл	год.·нг/мл
Ця	9,70	1,5	162,28	434,14	608,14
Йота	6,56	2	276,50	718,23	739,94
Аморфна	5,82	2	1392,17	3907,84	4026,86
API капсули	5,64	1	44,93	81,20	103,83
SDD	3,16	2	2603,50	9290,71	9308,83
Мікронізовані капсули	8,10	1	473,43	894,65	905,97
Мікронізована суспензія	5,22	3	0,68	5,11	8,41
Мікронізовані таблетки	4,77	5	0,83	6,81	10,20
Нанокристалічні капсули	5,01	5	0,99	9,05	8,70

5

На фіг. 78 показані результати підвищення дози на собаках, де собаки одержували разові дози лікарської форми SDD в капсулах, в дозах від 150 мг до 2200 мг. Результати показують практично лінійне підвищення дози (збільшення експозиції, яке є приблизно пропорційним збільшенню дози), до 550 мг, з подальшим, перевищуючим пропорційне збільшенням при 1100 мг і 2200 мг. У лінійному діапазоні дуже незвичайно, що для існуючої кристалічної форми рифаксиміну доза не підвищується, і взагалі, експозиція не підвищується суттєво при збільшенні дози. Перевищуюче дозопропорційне збільшення при збільшенні дози також примітне і дозволяє передбачити, що при більш високих дозах рифаксимін насичує кишковий Р-глікопротеїновий транспорт, який в інших випадках обмежує системну абсорбцію, забезпечуючи, таким чином, збільшену абсорбцію.

15

Приклад 14. Дослідження на людях

У даній заявці описані клінічні дослідження, які проводили на десяти пацієнтах чоловічої статі. На фіг. 79 представлена схема багатофакторного дослідження з підвищенням дози рифаксиміну SDD. На фіг. 80 показане дослідження з підвищенням дози/дослідження місцевої абсорбції, підвищенням дози/підбором дози. На фіг. 81 і 82 показані дані репрезентативних пацієнтів із зразкового дослідження з підвищенням дози. Усереднені дані (лінійна шкала і логарифмічна шкала) показані на фіг. 83 і 84, відповідно. Середні профілі, логарифмічна шкала. Кінцеві фази паралельні, в механізмах виведення. Показані результати підвищення дози рифаксиміну SDD вказують, що, найвірогідніше, яке-небудь насичення, метаболічне або системне, відсутнє, фіг. 85. На закінчення, при збільшенні дози присутні приблизно пропорційні дозі збільшення експозиції (C_{max} і AUC), як показано значенням C_{max} і AUC декількох стовпців. T_{max} не уповільнюється при збільшенні дози, що також вказує на наявність вікна ранньої абсорбції (підтверджене даними місцевої абсорбції). Процент дози в сечі примітний тим, що він залишається низьким, приблизно 0,2 % або менше від дози, виведеної за 24 год. Даний результат є несподіваним, оскільки це дуже низьке значення, незважаючи на суттєве збільшення системної абсорбції в порівнянні з кристалічною лікарською формою. У сукупності, результати вказують на значно підвищену розчинність, яка, мабуть, приводить до збільшення локально/люменально розчинного рифаксиміну, з супутнім збільшенням системної експозиції, але без суттєвого збільшення виведення з сечею, що відображає процент абсорбованої дози рифаксиміну.

35

Порівняння дози/лікарських форм показане на фіг. 86 і 87. У таблицях порівнюється SDD при збільшуваних дозах з існуючою кристалічною формою відносно системної РК. Як відмічено на фіг. 87, в порівнянні з РК рифаксиміну існуючої лікарської форми, лікарська форма SDD при такій же дозі показує приблизно 6,4-кратне збільшення C_{max} і приблизного 8,9-кратне збільшення AUC. Проте, такі експозиції менше, ніж спостережувані у будь-якого пацієнта з порушенням функції печінки у випадку існуючої лікарської форми в таблетках.

40

Приклад 15. Зразкові лікарські форми в таблетках

Згідно з деякими прикладами здійснення, мікрогранули, суміші і таблетки приготовані в формах, наведених в таблиці 37, нижче.

45

Таблиця 37

Гранули рифаксиміну SDD

Компонент	Функція	% в/в (0 % CS)	% в/в (2,5 % CS)	% в/в (5 % CS)	% в/в (10 % CS)
Рифаксимін	Лікарська речовина	47,2	46,02	44,84	42,48
ГПМЦ-АС	Полімер	47,2	46,02	44,84	42,48
Pluronic F-127	Змочувальна речовина	5,6	5,46	5,32	5,04
Кроскармелоза Na (CS)	Регуляція швидкості	0	2,5	5	10
	Усього	100	100	100	100

Суміш гранул		мг/таб	мг/таб	мг/таб	мг/таб
Ущільнені роликом гранули	Гранули	635,59	652,34	669,05	706,21
Avicel PH102	Наповнювач	166	149,18	132,52	95,38
Кроскармелоза Na (поза гранулами)	Розпушувач	42,5	42,5	42,5	42,5
Cab-O-Sil	Ковзна речовина	1,7	1,7	1,7	1,7
Стеарат магнію	Мастильна речовина	4,25	4,25	4,25	4,25
	Усього	850,04	849,97	850,02	850,04

Повна композиція таблетки рифаксиміну

Компонент	Функція	% в/в (0 % CS)	% в/в (2,5 % CS)	% в/в (5 % CS)	% в/в (10 % CS)
Рифаксимін	Лікарська речовина	35,29	35,32	35,29	35,29
ГПМЦ-АС	Полімер	35,29	35,32	35,29	35,29
Pluronic F-127	Змочувальна речовина	4,19	4,19	4,19	4,19
Кроскармелоза Na (в гранулах)	Регуляція швидкості	0,00	1,92	3,94	8,31
Avicel PH102	Наповнювач	19,53	17,55	15,59	11,22
Кроскармелоза Na (поза гранулами)	Розпушувач	5,00	5,0	5,00	5,00
Cab-O-Sil	Ковзна речовина	0,20	0,20	0,20	0,20
Стеарат магнію	Мастильна речовина	0,50	0,50	0,50	0,50
	Усього	100	100	100	100

5

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Тверда дисперсна форма рифаксиміну, що включає рифаксимін і один або більше полімерів, які вибрані з фталату гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ-Ф), ацетату сукцинату гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ-АС) або поліметакрилату (Eudragit® L100-55), де вагове співвідношення рифаксиміну до полімеру знаходиться в інтервалі від 10:90 до 90:10.
2. Тверда дисперсна форма рифаксиміну за п. 1, де ацетат сукцинату гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ-АС) включає один або більше сортів HG і MG.
3. Тверда дисперсна форма рифаксиміну за п. 1, де фталат гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ-Ф) включає сорт 55.
4. Тверда дисперсна форма рифаксиміну за п. 3, яка додатково включає полоксамер.
5. Тверда дисперсна форма рифаксиміну за п. 4, де полоксамер включає полоксамер 407 або плуронік F-127.

6. Тверда дисперсна форма рифаксими́ну за п. 1, яка додатково включає полівінілпіролідон (ПВП) сорту К-90.
7. Тверда дисперсна форма рифаксими́ну за п. 1, де вагове співвідношення рифаксими́ну до полімеру знаходиться в інтервалі від 15:85 до 85:15.
- 5 8. Тверда дисперсна форма рифаксими́ну за п. 7, де вагове співвідношення рифаксими́ну до полімеру знаходиться в інтервалі від 25:75 до 75:25.
9. Тверда дисперсна форма рифаксими́ну за п. 8, де вагове співвідношення рифаксими́ну до полімеру знаходиться в інтервалі від 40:60 до 60:40.
- 10 10. Тверда дисперсна форма рифаксими́ну за п. 1, де вагове співвідношення рифаксими́ну до полімеру знаходиться в інтервалі від 50:50.
11. Тверда дисперсна форма рифаксими́ну за п. 1, де тверда дисперсна форма характеризується наявністю однієї температури склування (T_c).
12. Тверда дисперсна форма рифаксими́ну за п. 1, де T_c форми збільшується при збільшенні концентрації рифаксими́ну.
- 15 13. Мікрогранула, яка включає тверду дисперсну форму рифаксими́ну, як описано в будь-якому з попередніх пунктів.
14. Мікрогранула за п. 13, яка додатково включає внутрішньогранулярну речовину, регулюючу вивільнення.
15. Мікрогранула за п. 14, де внутрішньогранулярна речовина, регулююча вивільнення, складає від приблизно 2 % ваг. до приблизно 40 % ваг. мікрогранули.
- 20 16. Мікрогранула за п. 15, де внутрішньогранулярна речовина, регулююча вивільнення, складає від приблизно 5 % ваг. до приблизно 20 % ваг. мікрогранули.
17. Мікрогранула за п. 16, де внутрішньогранулярна речовина, регулююча вивільнення, становить приблизно 10 % ваг. лікарської форми.
- 25 18. Мікрогранула за п. 14, де внутрішньогранулярна речовина, регулююча вивільнення, включає фармацевтично прийнятну допоміжну речовину і/або розпушувач.
19. Мікрогранула за п. 18, де фармацевтично прийнятний розпушувач вибирають з групи, яка складається з кросповідону, натрію крохмальгліколяту, кукурудзяного крохмалю, мікрокристалічної целюлози, похідних целюлози, бікарбонату натрію і альгілату натрію.
- 30 20. Мікрогранула за п. 13, яка додатково включає поверхнево-активну речовину.
21. Мікрогранула за п. 20, де поверхнево-активна речовина є неіонною.
22. Мікрогранула за п. 21, де неіонна поверхнево-активна речовина складає від приблизно 2 % ваг. до приблизно 10 % ваг. мікрогранули.
23. Мікрогранула за п. 22, де неіонна поверхнево-активна речовина складає від приблизно 4 % ваг. до приблизно 8 % ваг. мікрогранули.
- 35 24. Мікрогранула за п. 23, де неіонна поверхнево-активна речовина становить приблизно 5,0 % ваг. мікрогранули.
25. Мікрогранула за п. 20, де неіонна поверхнево-активна речовина містить полоксамер.
26. Мікрогранула за п. 25, де полоксамер містить полоксамер 407.
- 40 27. Мікрогранула за п. 13, яка додатково містить антиоксидант.
28. Мікрогранула за п. 27, де антиоксидант вибраний з групи, що складається з бутильованого гідроксіанізоли (ВНА), бутильованого гідрокситолуолу (ВНТ) і пропілгалату (PG).
29. Мікрогранула за п. 27, де антиоксидант складає від приблизно 0,1 % ваг. до приблизно 3 % ваг. мікрогранули.
- 45 30. Мікрогранула за п. 27, де антиоксидант складає від приблизно 0,5 % ваг. до приблизно 1 % ваг. мікрогранули.
31. Фармацевтична композиція, яка включає мікрогранулу за будь-яким з пп. 13-30.
32. Фармацевтична композиція за п. 31, яка додатково включає одну або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин.
- 50 33. Фармацевтична композиція за п. 31, де композиція знаходиться в формі таблетки або капсули.
34. Фармацевтична композиція за п. 33, де фармацевтична композиція включає розпушувач.
35. Фармацевтична композиція, яка включає тверду дисперсну форму рифаксими́ну за п. 1 і щонайменше одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.
- 55 36. Фармацевтична композиція за п. 35, яка включає тверду дисперсну форму рифаксими́ну, полімер, поверхнево-активну речовину і речовину, регулюючу вивільнення.
37. Фармацевтична композиція за п. 36, яка включає рифаксими́н SD, ГПМЦ-АС, полоксамер і кроскармелозу Na (CS).
38. Фармацевтична композиція за п. 36, де фармацевтичні композиції є таблетками або пілюлями.
- 60

39. Фармацевтична композиція за п. 36, яка додатково включає наповнювачі, ковзні речовини або мастильні речовини.

40. Спосіб одержання твердої дисперсії рифаксиміну, за яким одержують суспензію метанолу і рифаксиміну;

5 суспензію перемішують при температурі навколишнього середовища протягом приблизно 5 хв. з одержанням прозорого розчину;

додають ГПМЦ-АС MG і полоксамер 407, зразок перемішують протягом приблизно 1 год.; і зразок сушать розпиленням, причому ГПМЦ-АС MG і полоксамер 407 необов'язково додають при перемішуванні при температурі приблизно $\sim 40^{\circ}\text{C}$ і перемішують при цій температурі
10 протягом приблизно 1,5-2 год.

41. Фармацевтична композиція за п. 31, придатна для запобігання або лікування бактеріальної інфекції.

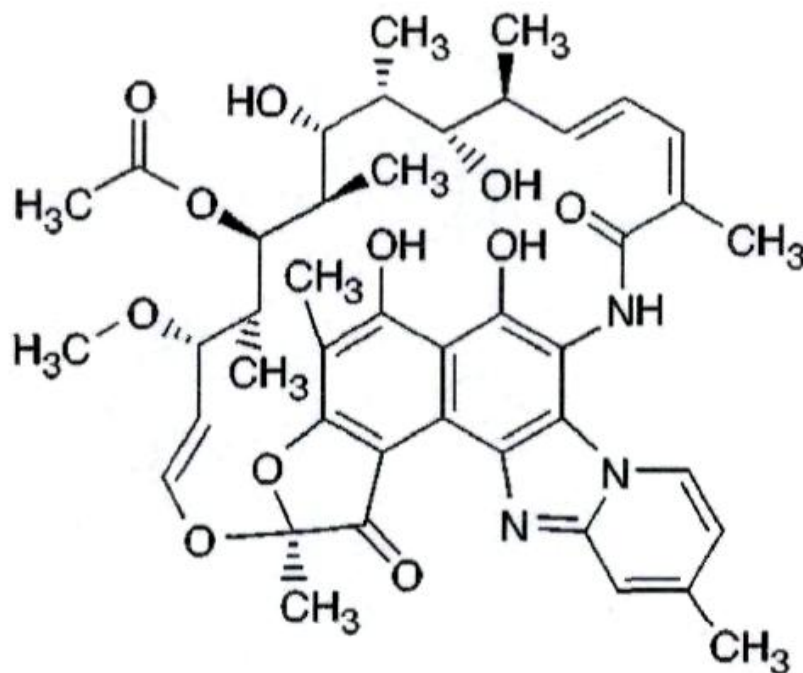
42. Фармацевтична композиція за п. 31, придатна для запобігання або лікування захворювання кишечника.

15 43. Фармацевтична композиція за п. 42, де захворювання кишечника включає синдром подразненого кишечника, діарею, інфекційну діарею, діарею, викликану *Clostridium difficile*, діарею мандрівників, надмірний ріст бактерій в тонкому кишечнику, хворобу Крона, дивертикульоз, хронічний панкреатит, недостатність підшлункової залози, ентерит, коліт, печінкову енцефалопатію, мінімальну печінкову енцефалопатію або паучит.

20 44. Фармацевтична композиція за п. 42, де захворювання кишечника являє собою печінкову енцефалопатію.

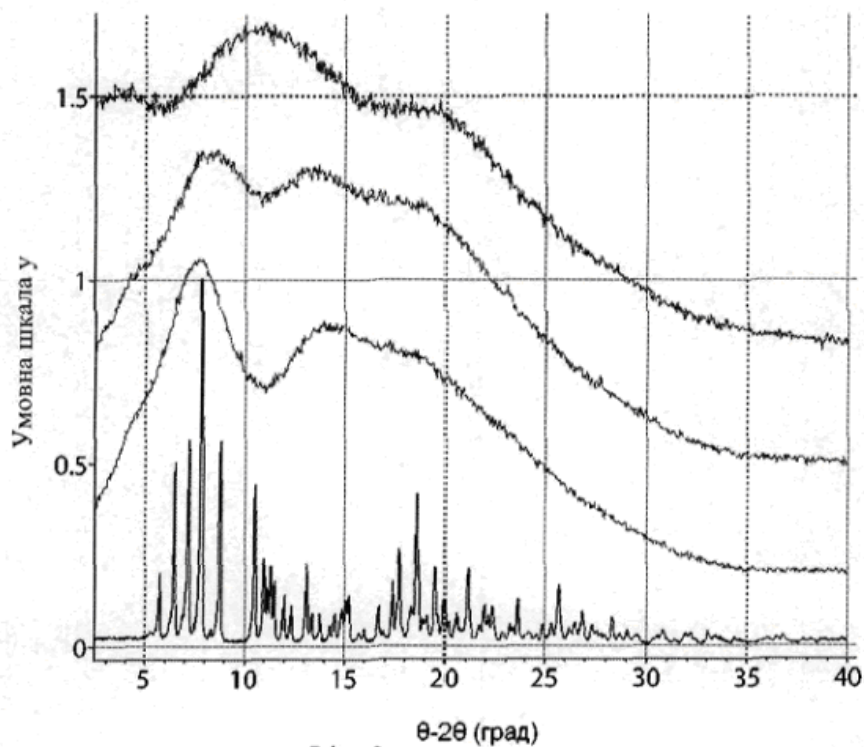
45. Фармацевтична композиція за п. 42, де захворювання кишечника являє собою синдром подразненого кишечника.

25 46. Фармацевтична композиція за п. 42, де захворювання кишечника являє собою хворобу Крона.



Фіг. 1

Зверху вниз: 25:75 (в/в) рифаксимін/ПВП К-90
 50:75 (в/в) рифаксимін/ПВП К-90
 75:25 (в/в) рифаксимін/ПВП К-90
 Кристалічний рифаксимін без обробки

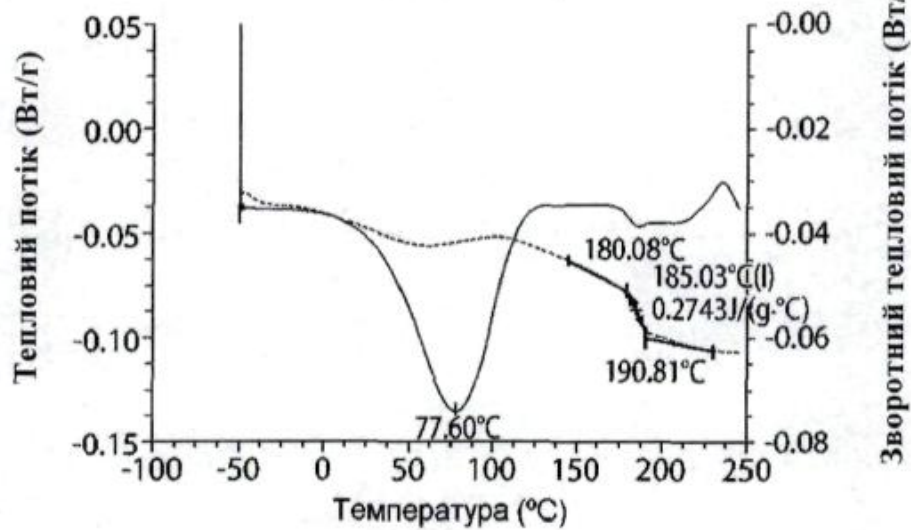


Фіг. 2

Термограма мДСК дисперсії 25:75 (в/в) рифаксиміну/ПВП К-90, одержаної з метанолу за допомогою сушіння розпиленням

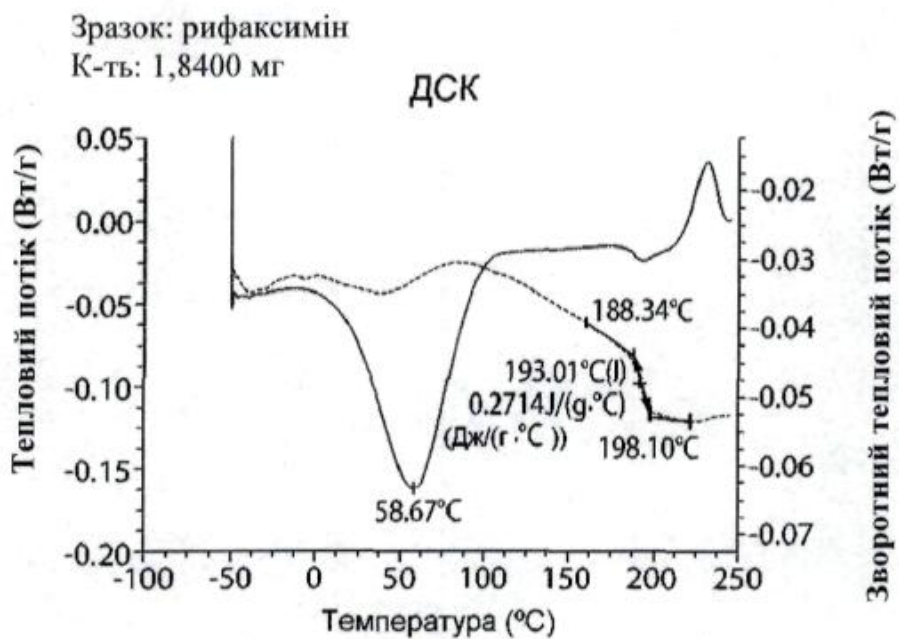
Зразок: рифаксимін
 К-ть: 3,9200 мг

ДСК



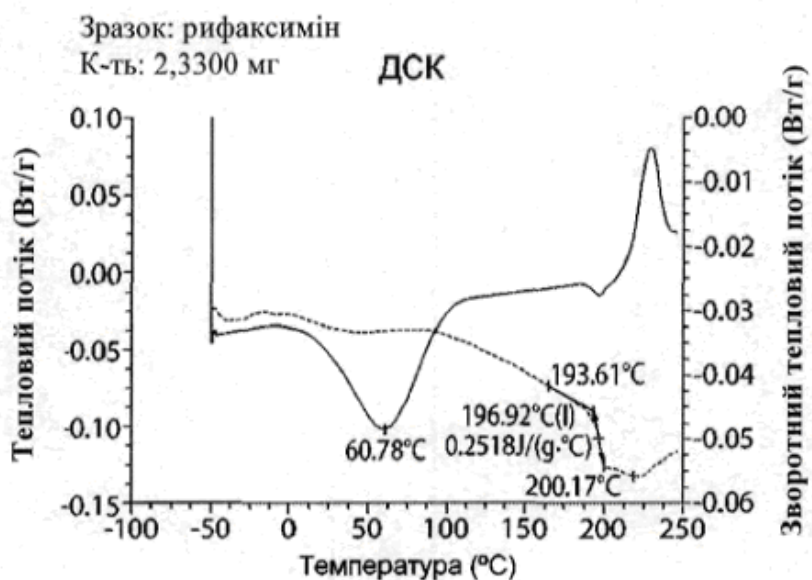
Фіг. 3

**Термограма мДСК дисперсії 50:50 (в/в) рифаксиміну/ПВП К-90,
одержаної з метанолу за допомогою сушіння розпиленням**



Фіг. 4

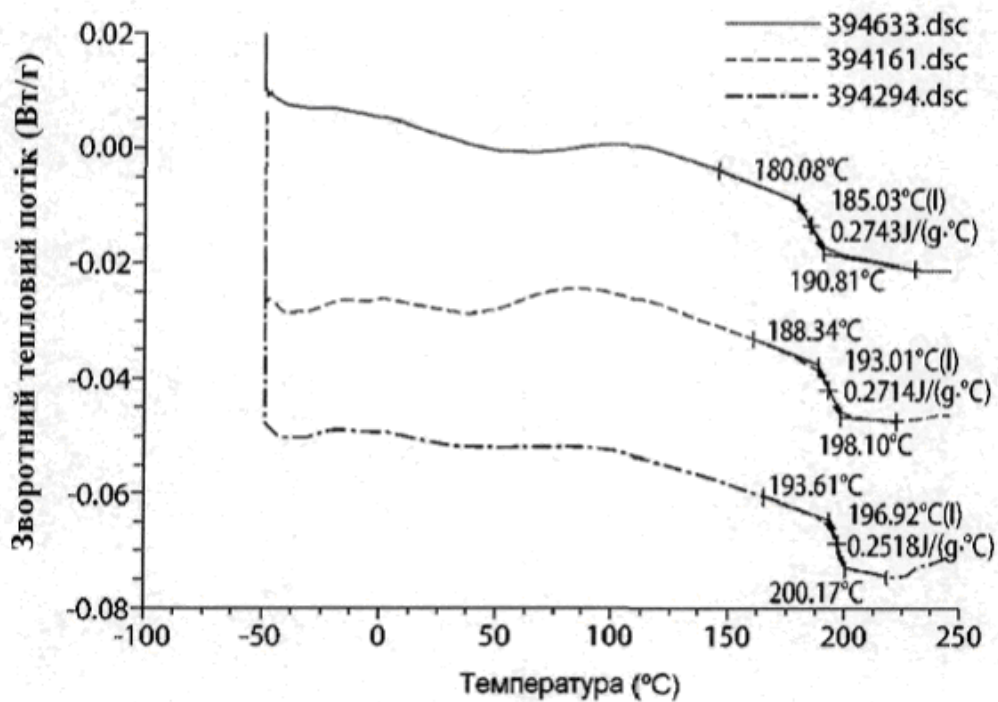
**Термограма мДСК дисперсії 75:25 (в/в) рифаксиміну/ПВП К-90,
одержаної з метанолу за допомогою сушіння розпиленням**



Фіг. 5

Накладення мДСК-термограми дисперсій рифаксими́ну/ПВП К-90, одержаних з метанолу за допомогою сушіння розпиленням

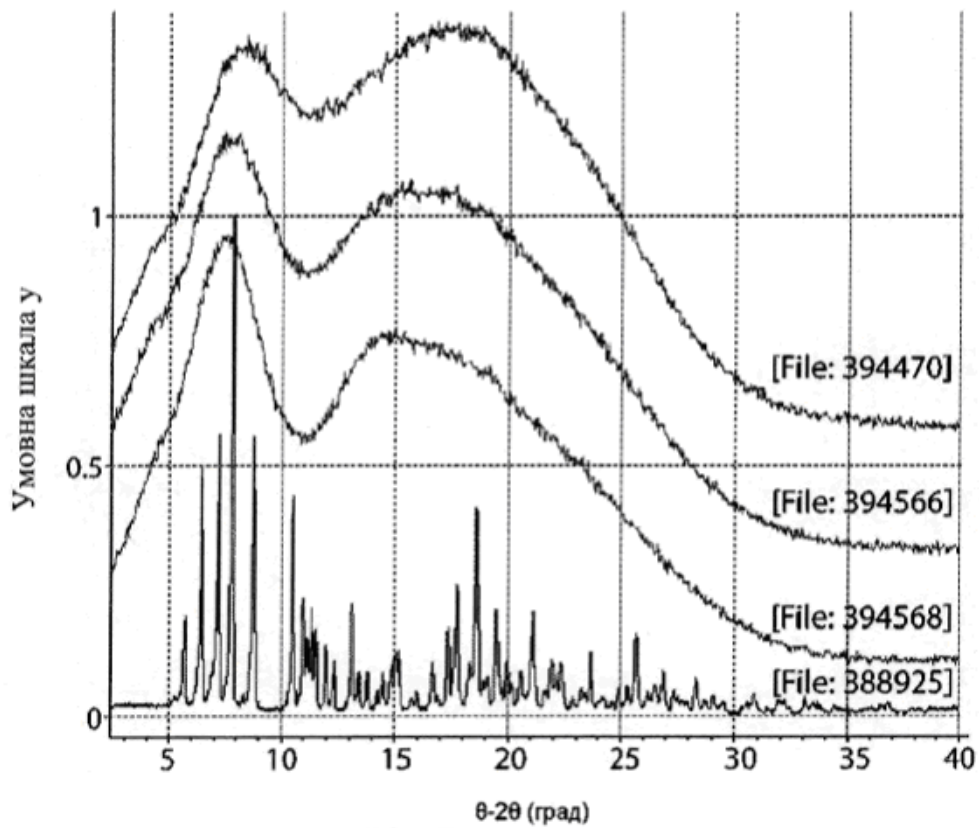
Зверху вниз: 25:75 (в/в) рифаксимін/ПВП К-90
 50:75 (в/в) рифаксимін/ПВП К-90
 75:25 (в/в) рифаксимін/ПВП К-90



Фіг. 6

Накладення дифрактограм XRPD дисперсій рифаксими́ну/ГПМЦ-Ф, одержаних з метанолу за допомогою сушіння розпиленням

Зверху вниз: 25:75 (в/в) рифаксимін/ГПМЦ-Ф
 50:75 (в/в) рифаксимін/ГПМЦ-Ф
 75:25 (в/в) рифаксимін/ГПМЦ-Ф
 Кристалічний рифаксимін без обробки

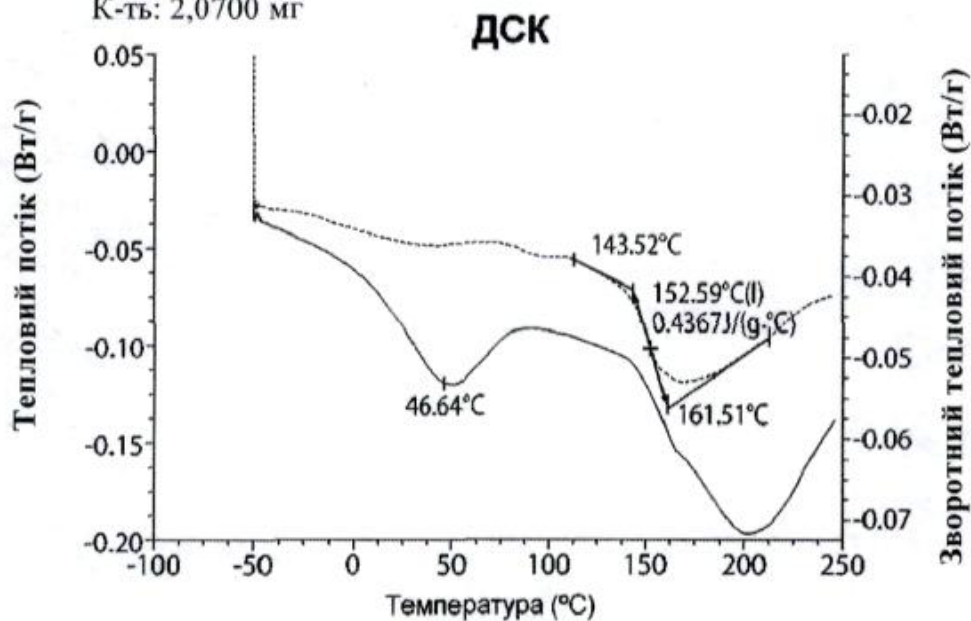


Фіг. 7

Термограма мДСК дисперсії 25:75 (в/в) рифаксиміну/ГПМЦ-Ф,
одержаної з метанолу за допомогою сушіння розпиленням

Зразок: рифаксимін

К-ть: 2,0700 мг

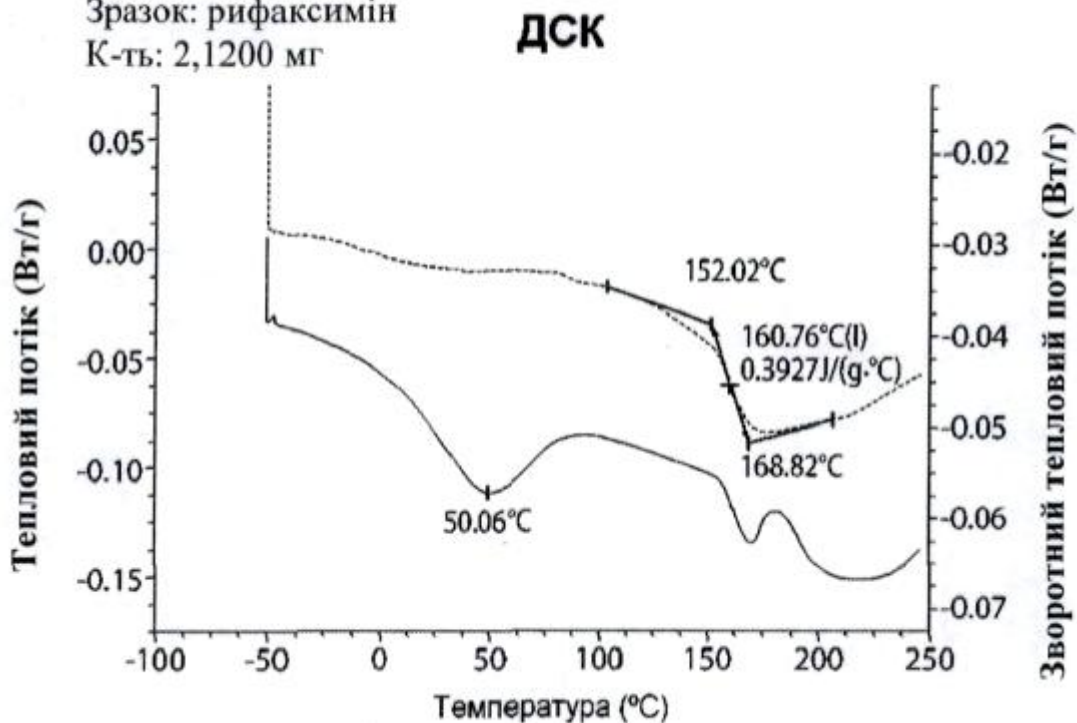


Фіг. 8

Термограма мДСК дисперсії 50:50 (в/в) рифаксиміну/ГПМЦ-Ф,
одержаної з метанолу за допомогою сушіння розпиленням

Зразок: рифаксимін

К-ть: 2,1200 мг



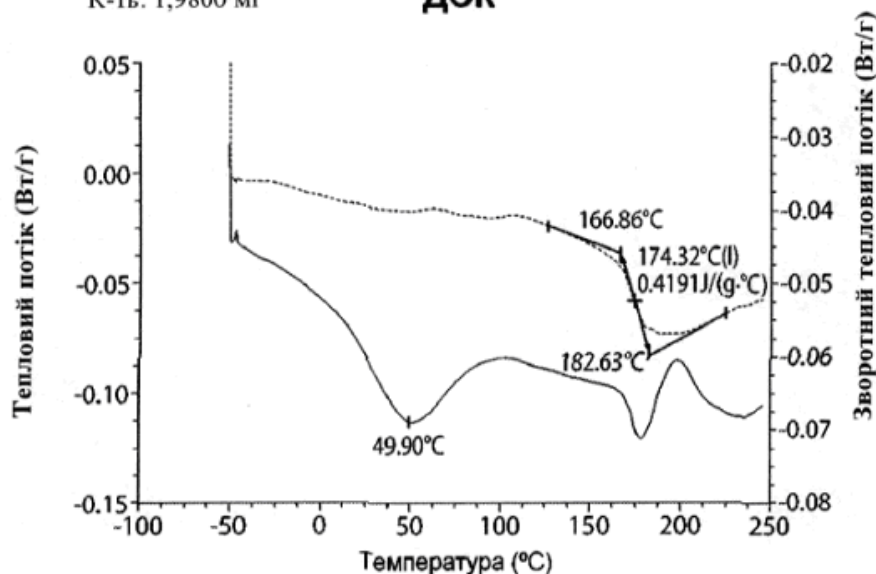
Фіг. 9

**Термограма мДСК дисперсії 75:25 (в/в) рифаксими́ну/ГПМЦ-Ф,
одержаної з метанолу за допомогою сушіння розпиленням**

Зразок: рифаксимін

К-ть: 1,9800 мг

ДСК



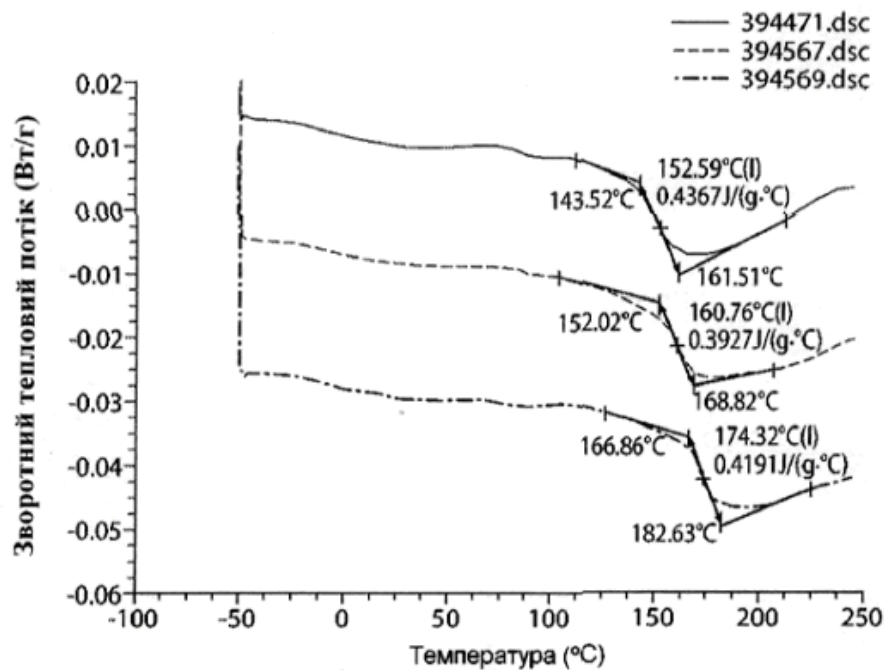
Фіг. 10

**Накладення мДСК-термограми дисперсій рифаксими́ну/ГПМЦ-Ф
К-90, одержаних з метанолу за допомогою сушіння розпиленням**

Зверху вниз: 25:75 (в/в) рифаксимін/ГПМЦ-Ф

50:75 (в/в) рифаксимін/ГПМЦ-Ф

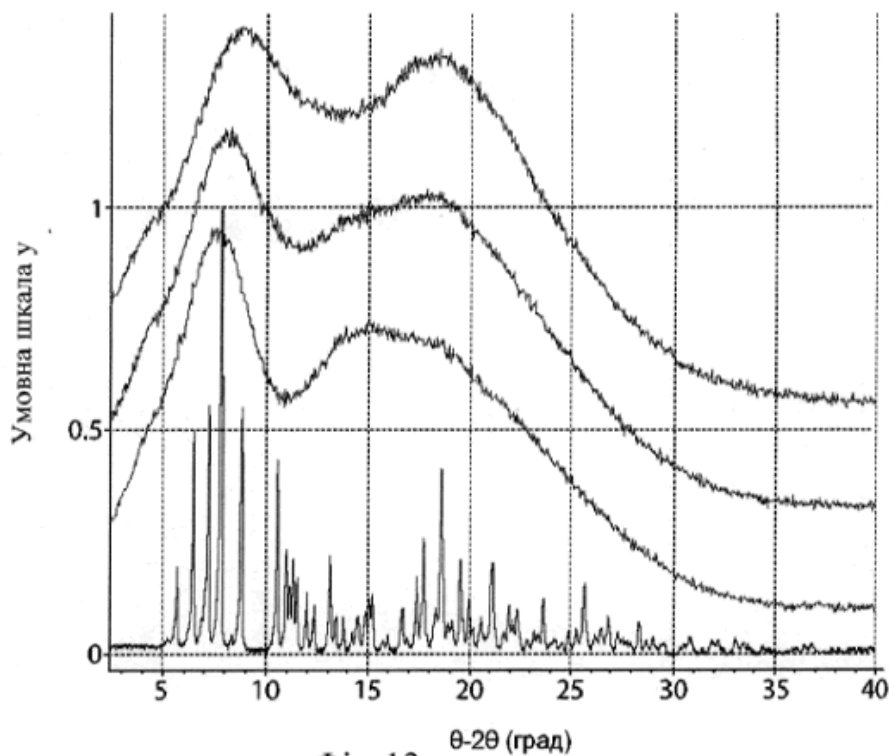
75:25 (в/в) рифаксимін/ГПМЦ-Ф



Фіг. 11

**Накладення дифрактограм XRPD дисперсій рифаксими́ну/ГПМЦ-АС
НГ, одержаних з метанолу за допомогою сушіння розпиленням**

Зверху вниз: 25:75 (в/в) рифаксимін/ГПМЦ-АС НГ
50:75 (в/в) рифаксимін/ГПМЦ-АС НГ
75:25 (в/в) рифаксимін/ГПМЦ-АС НГ
Кристалічний рифаксимін без обробки

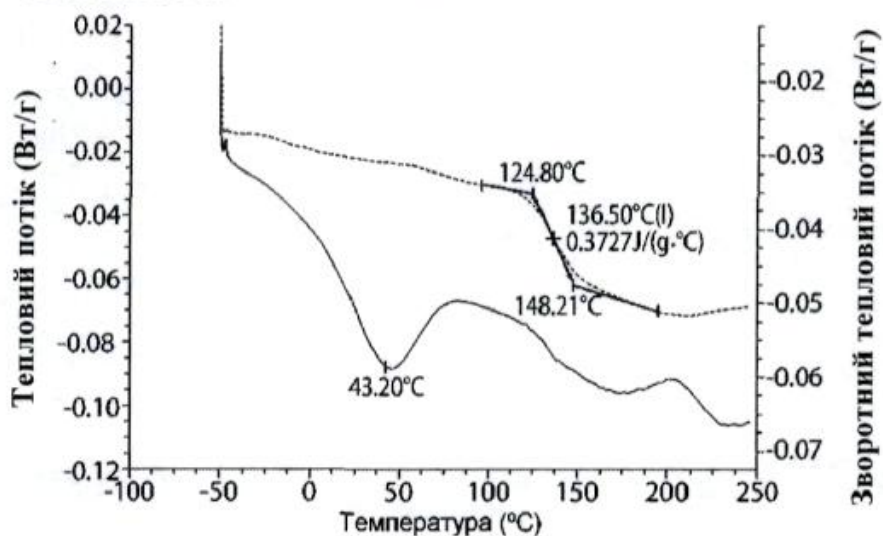


Фіг. 12

**Термограма мДСК дисперсії 25:75 (в/в) рифаксими́ну/ГПМЦ-АС НГ,
одержаної з метанолу за допомогою сушіння розпиленням**

Зразок: рифаксимін
К-ть: 2,0800 мг

ДСК



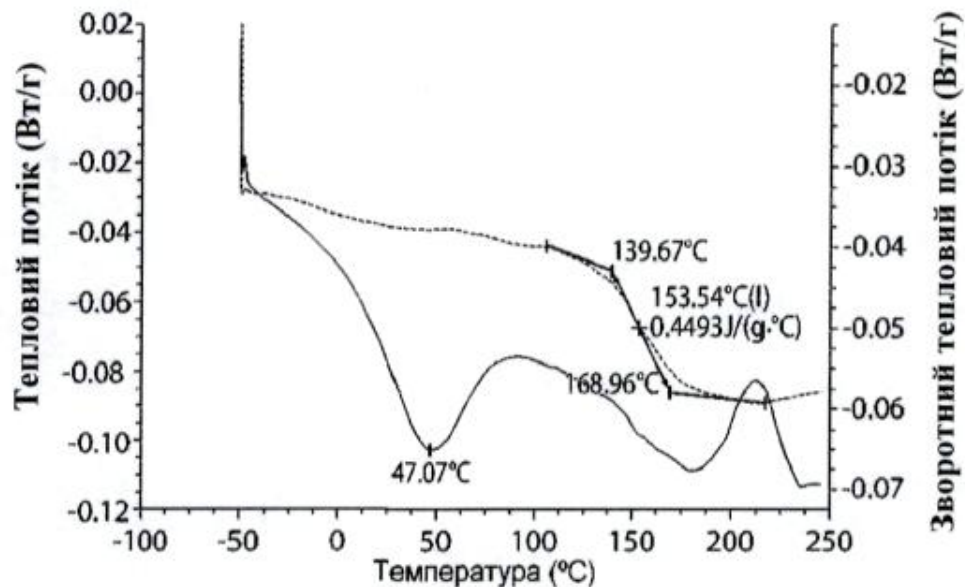
Фіг. 13

**Термограма мДСК дисперсії 50:50 (в/в) рифаксиміну/ГПМЦ-АС НГ,
одержаної з метанолу за допомогою сушіння розпиленням**

Зразок: рифаксимін

К-ть: 2,2300 мг

ДСК



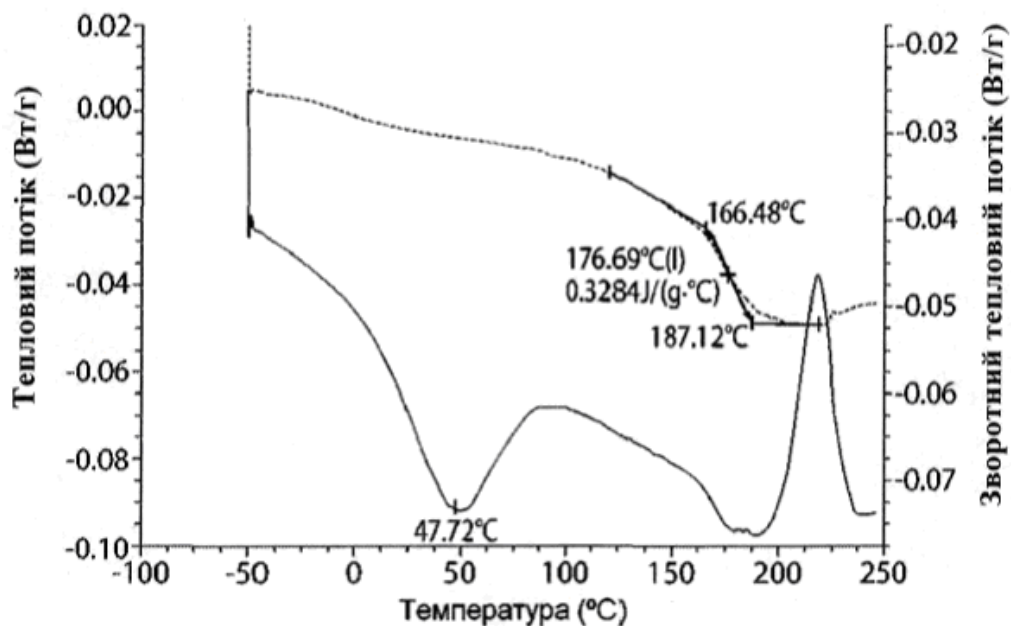
Фіг. 14

**Термограма мДСК дисперсії 75:25 (в/в) рифаксиміну/ГПМЦ-АС НГ,
одержаної з метанолу за допомогою сушіння розпиленням**

Зразок: рифаксимін

К-ть: 2,6800 мг

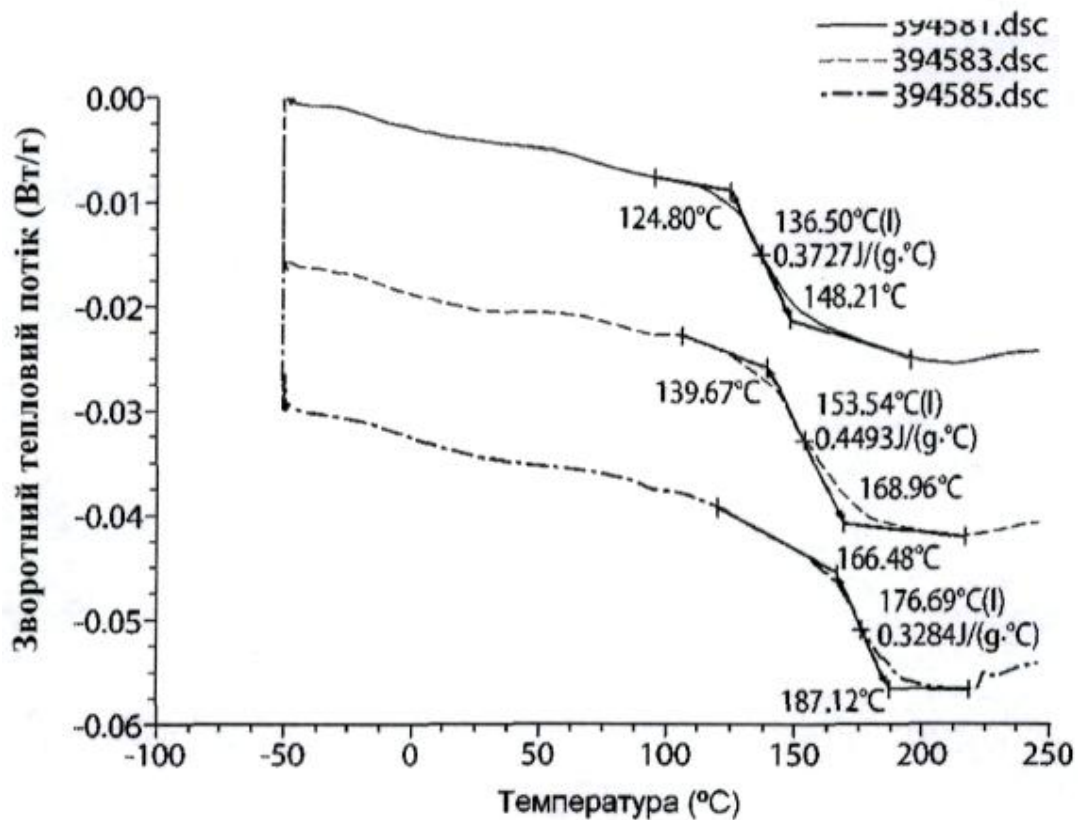
ДСК



Фіг. 15

**Накладення мДСК-термограми дисперсій рифаксиміну/ГПМЦ-АС
НГ, одержаних з метанолу за допомогою сушіння розпиленням**

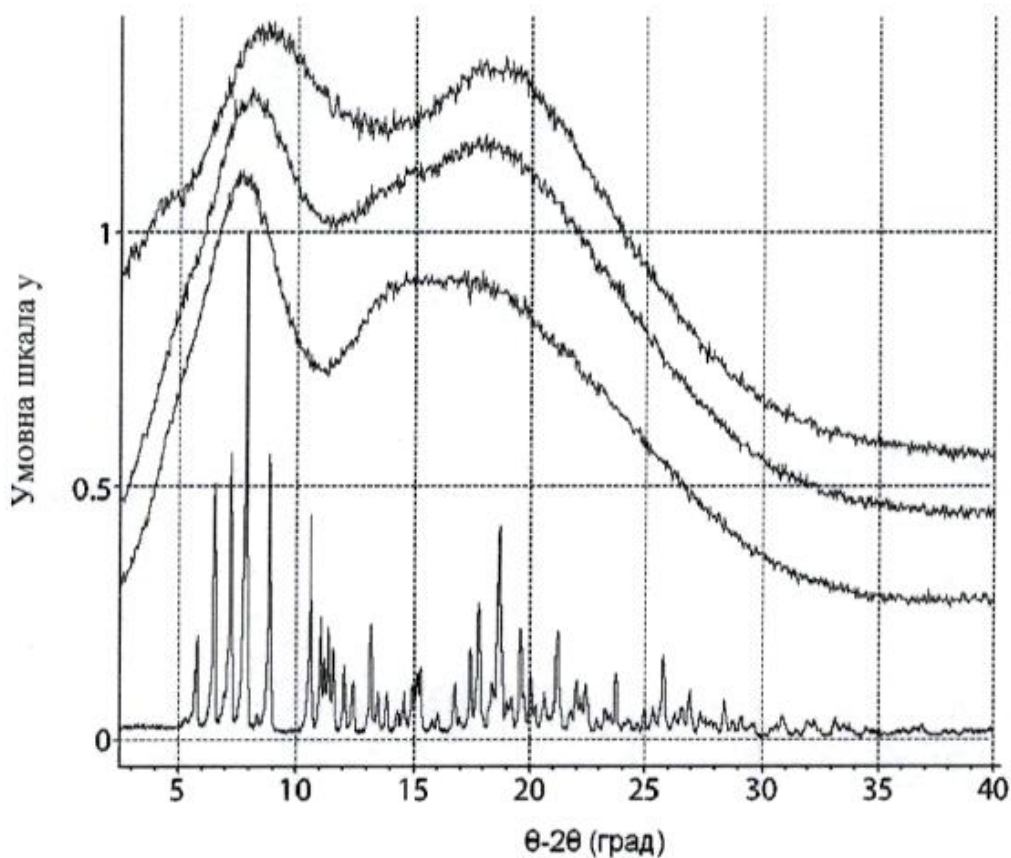
Зверху вниз: 25:75 (в/в) рифаксимін/ГПМЦ-АС НГ
50:75 (в/в) рифаксимін/ГПМЦ-АС НГ
75:25 (в/в) рифаксимін/ГПМЦ-АС НГ



Фіг. 16

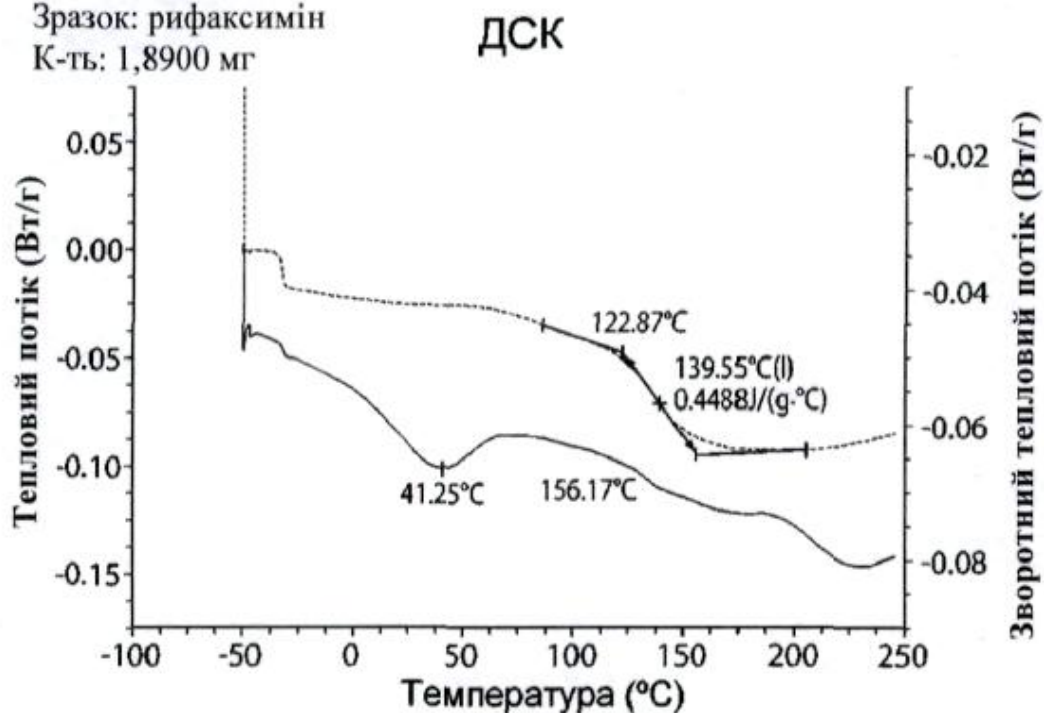
**Накладення дифрактограм XRPD дисперсій рифаксими́ну/ГПМЦ-АС
MG, одержаних з метанолу за допомогою сушіння розпиленням**

Зверху вниз: 25:75 (в/в) рифаксимін/ГПМЦ-АС MG
50:75 (в/в) рифаксимін/ГПМЦ-АС MG
75:25 (в/в) рифаксимін/ГПМЦ-АС MG
Кристалічний рифаксимін без обробки



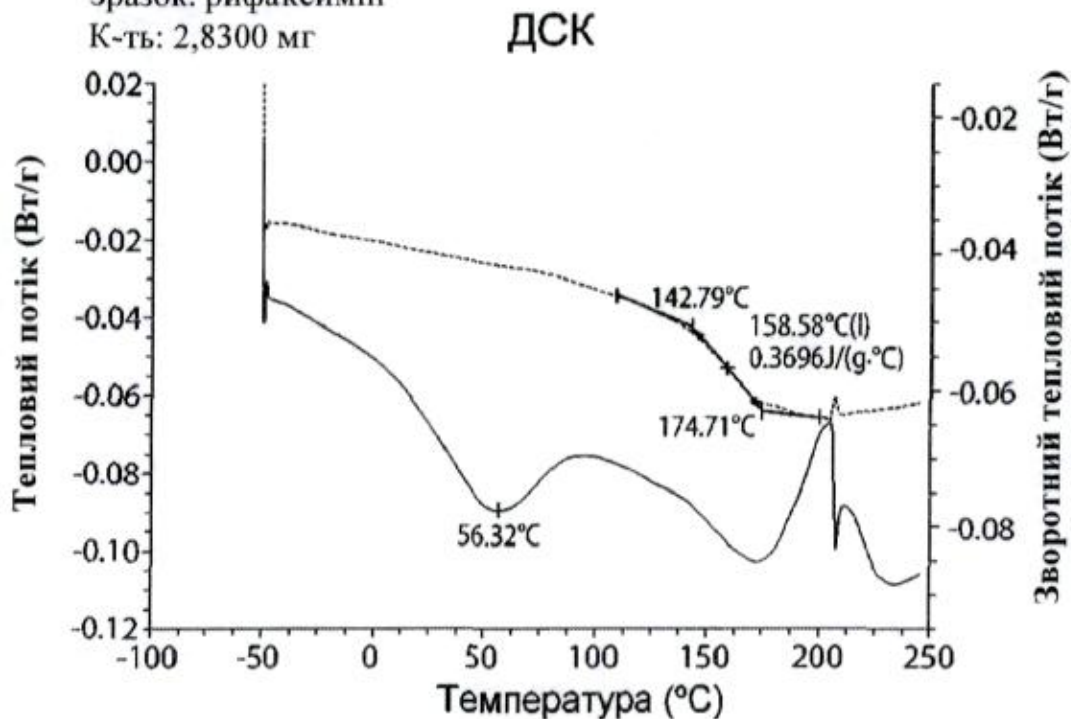
Фіг. 17

**Термограма мДСК дисперсії 25:75 (в/в) рифаксиміну/ГПМЦ-АС
MG, одержаної з метанолу за допомогою сушіння розпиленням**
Зразок: рифаксимін
К-ть: 1,8900 мг



Фіг. 18

**Термограма мДСК дисперсії 50:50 (в/в) рифаксиміну/ГПМЦ-АС
MG, одержаної з метанолу за допомогою сушіння розпиленням**
Зразок: рифаксимін
К-ть: 2,8300 мг

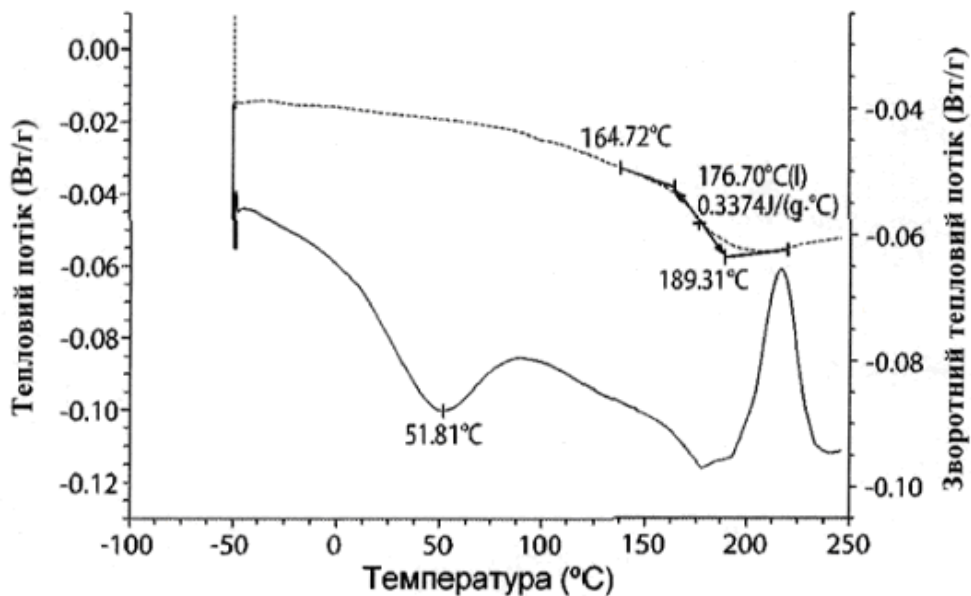


Фіг. 19

Термограма мДСК дисперсії 75:25 (в/в) рифаксиміну/ГПМЦ-АС
MG, одержаної з метанолу за допомогою сушіння розпиленням

Зразок: рифаксимін
К-ть: 1,9900 мг

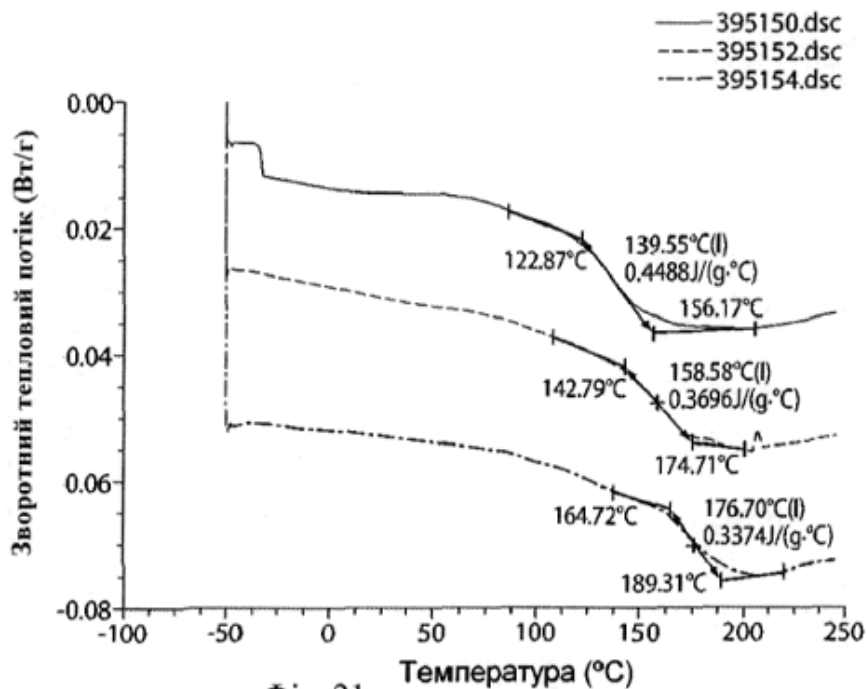
ДСК



Фіг. 20

Накладення дифрактограм мДСК дисперсій рифаксиміну/ГПМЦ-АС MG,
одержаних з метанолу за допомогою сушіння розпиленням

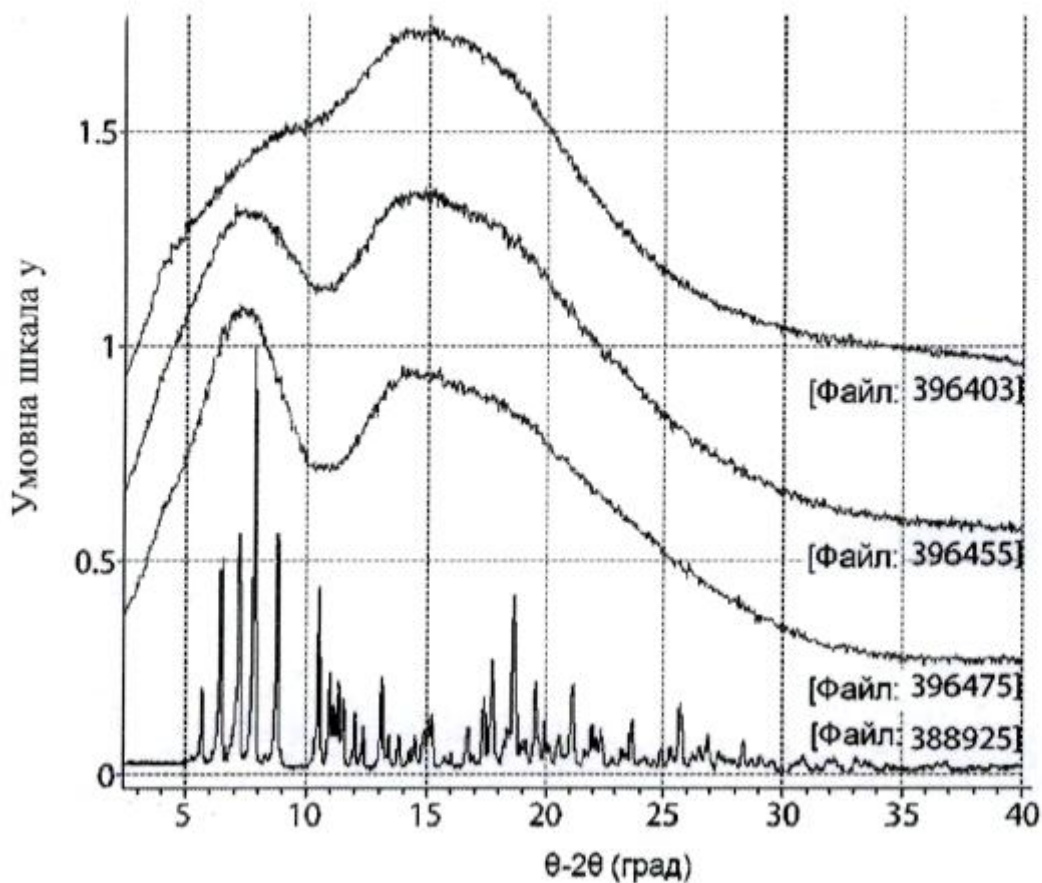
Зверху вниз: 25:75 (в/в) рифаксимін/ГПМЦ-АС MG
50:75 (в/в) рифаксимін/ГПМЦ-АС MG
75:25 (в/в) рифаксимін/ГПМЦ-АС. MG



Фіг. 21

Накладення дифрактограм XRPD дисперсій рифаксиміну/Eudragit L100-55, одержаних з метанолу за допомогою сушіння розпиленням

Зверху вниз: 25:75 (в/в) рифаксимін/Eudragit L100-55
 50:75 (в/в) рифаксимін/Eudragit L100-55
 75:25 (в/в) рифаксимін/Eudragit L100-55
 Кристалічний рифаксимін без обробки

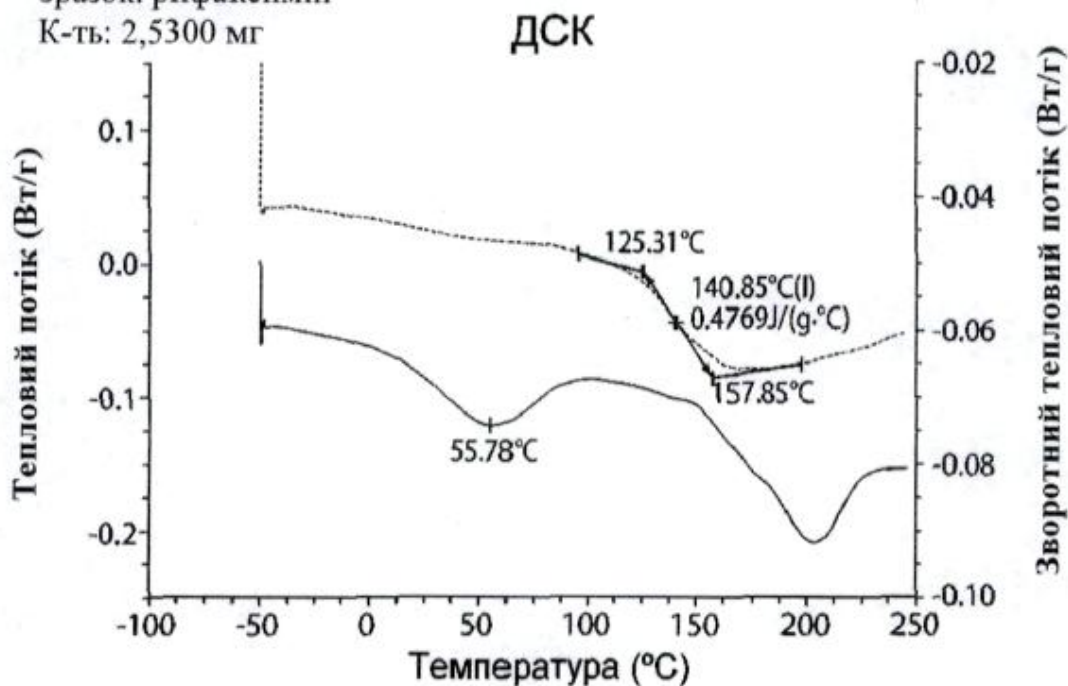


Фіг. 22

Термограма мДСК дисперсії 25:75 (в/в) рифаксиміну/Eudragit L100-55, одержаної з метанолу за допомогою сушіння розпиленням

Зразок: рифаксимін

К-ть: 2,5300 мг

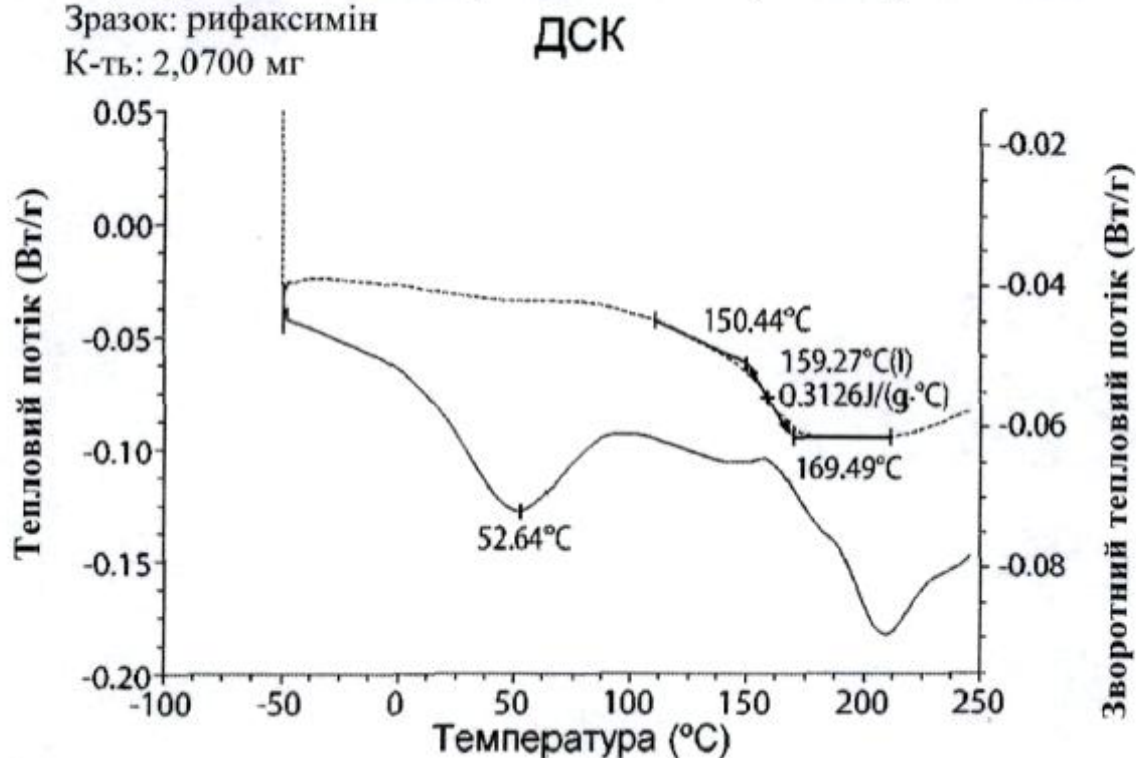


Фіг. 23

Термограма мДСК дисперсії 50:50 (в/в) рифаксиміну/Eudragit L100-55, одержаної з метанолу за допомогою сушіння розпиленням

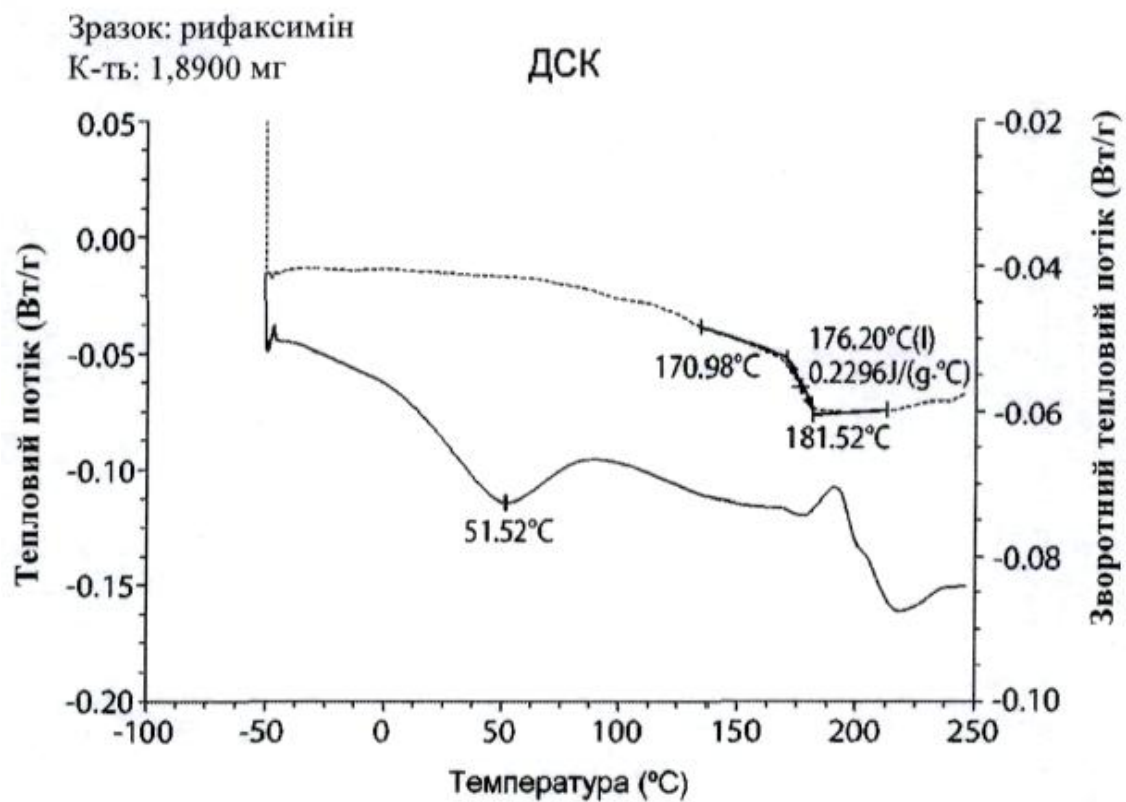
Зразок: рифаксимін

К-ть: 2,0700 мг



Фіг. 24

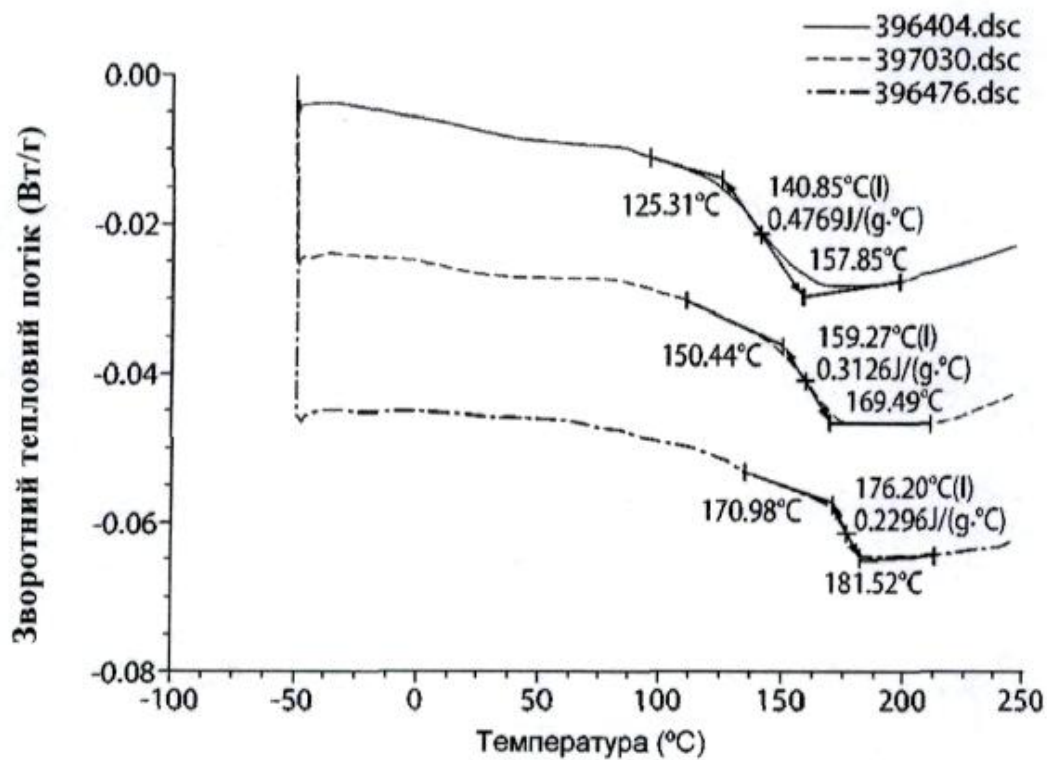
Термограма мДСК дисперсії 75:25 (в/в) рифаксиміну/Eudragit L100-55, одержаної з метанолу за допомогою сушіння розпиленням



Фіг. 25

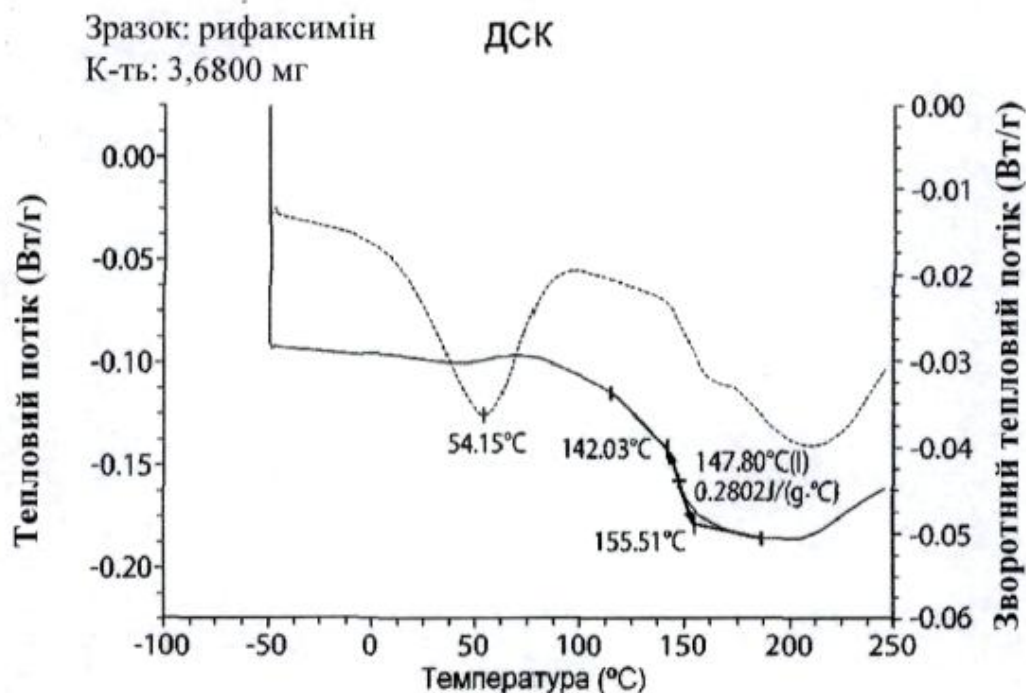
**Накладення мДСК-термограми дисперсій рифаксиміну/Eudragit L100-55,
одержаних з метанолу за допомогою сушіння розпиленням**

Зверху вниз: 25:75 (в/в) рифаксимін/Eudragit L100-55
50:75 (в/в) рифаксимін/Eudragit L100-55
75:25 (в/в) рифаксимін/Eudragit L100-55



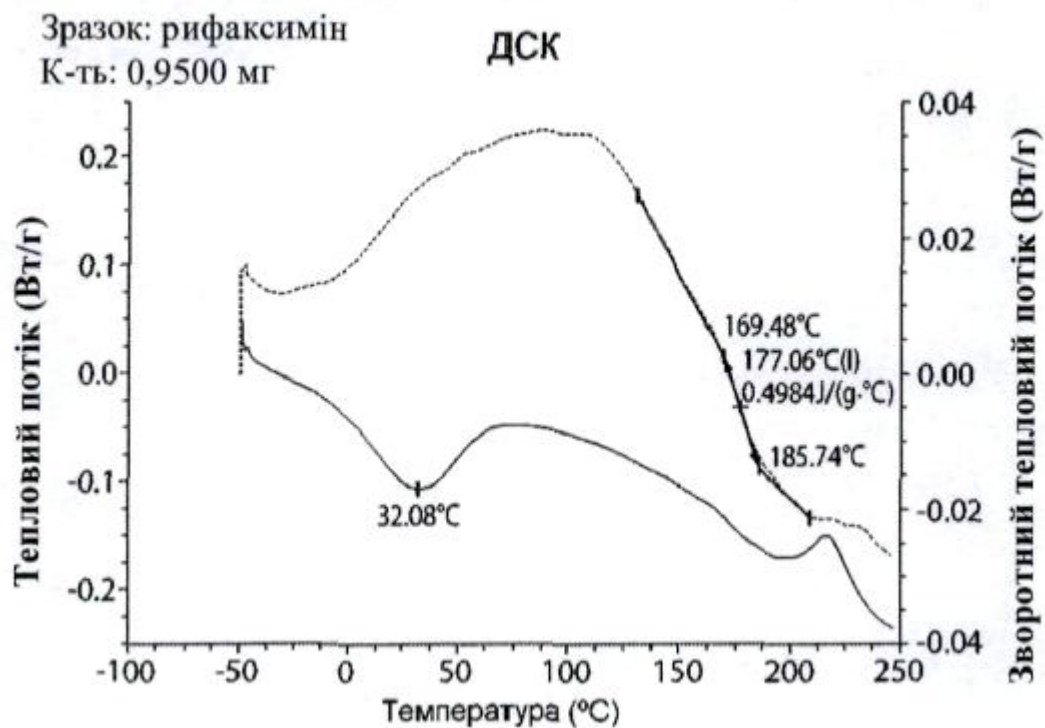
Фіг. 26

Термограма мДСК дисперсії 25:75 (в/в) рифаксиміну/ГПМЦ-Ф після стресу при 40°C/75% RH протягом 7 днів



Фіг. 27

Термограма мДСК дисперсії 75:25 (в/в) рифаксиміну/ГПМЦ-АС НГ після стресу при 40°C/75% RH протягом 7 днів

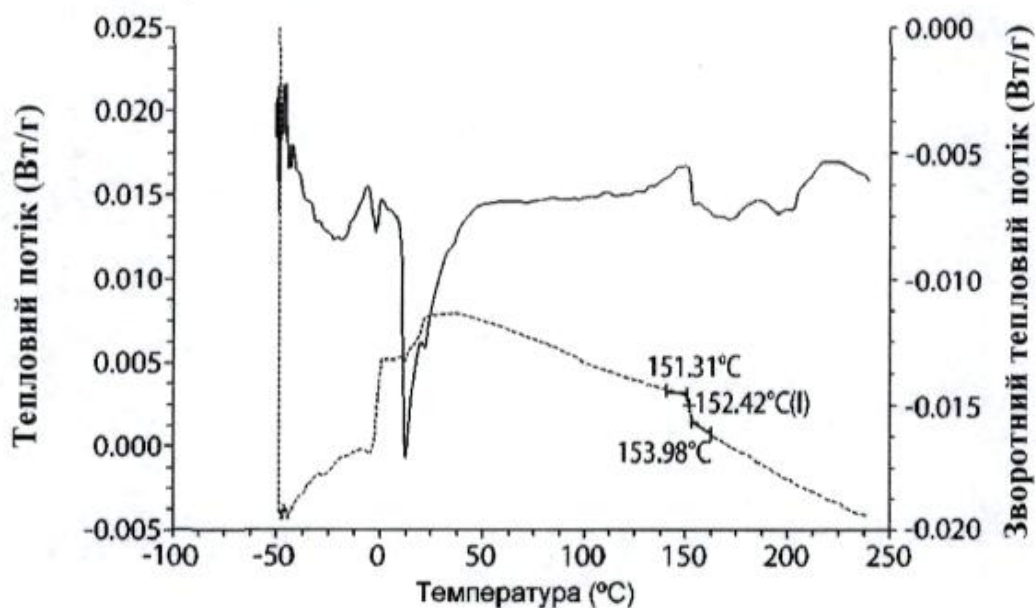


Фіг. 28

**Термограма мДСК дисперсії 75:25 (в/в) рифаксими́ну/ГПМЦ-АС MG
після стресу при 40°C/75% RH протягом 7 днів**

Зразок: рифаксимін
К-ть: 2,4700 мг

ДСК

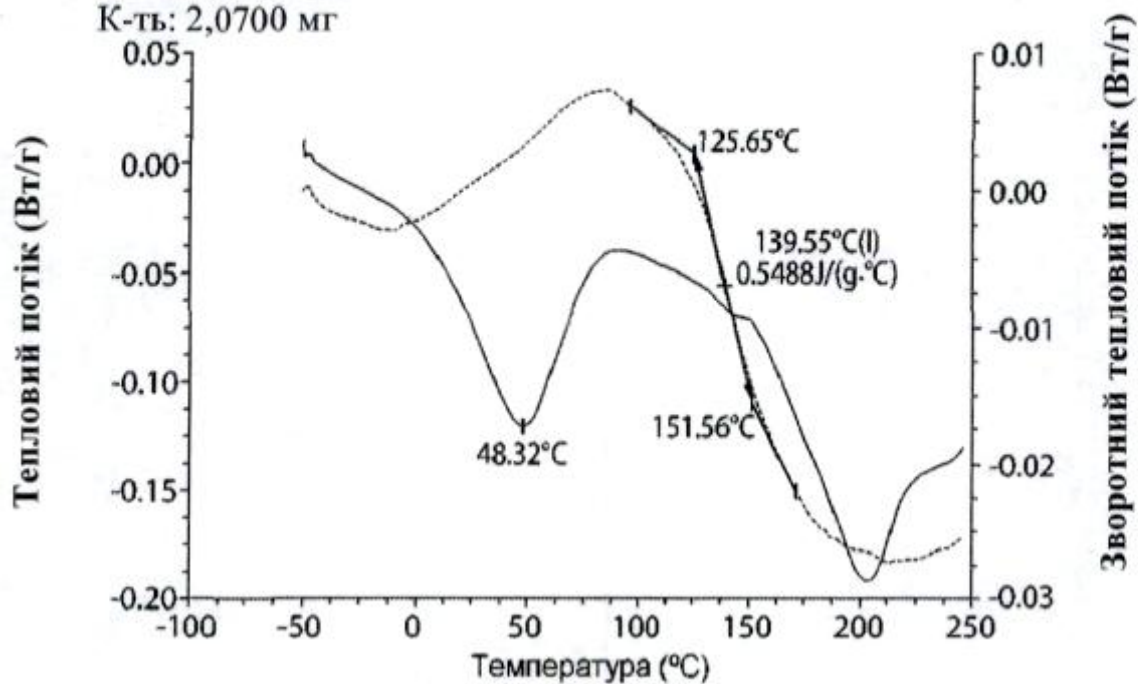


Фіг. 29

**Термограма мДСК дисперсії 25:75 (в/в) рифаксими́ну/Eudragit L100-
55 після стресу при 40°C/75% RH протягом 7 днів**

Зразок: рифаксимін
К-ть: 2,0700 мг

ДСК

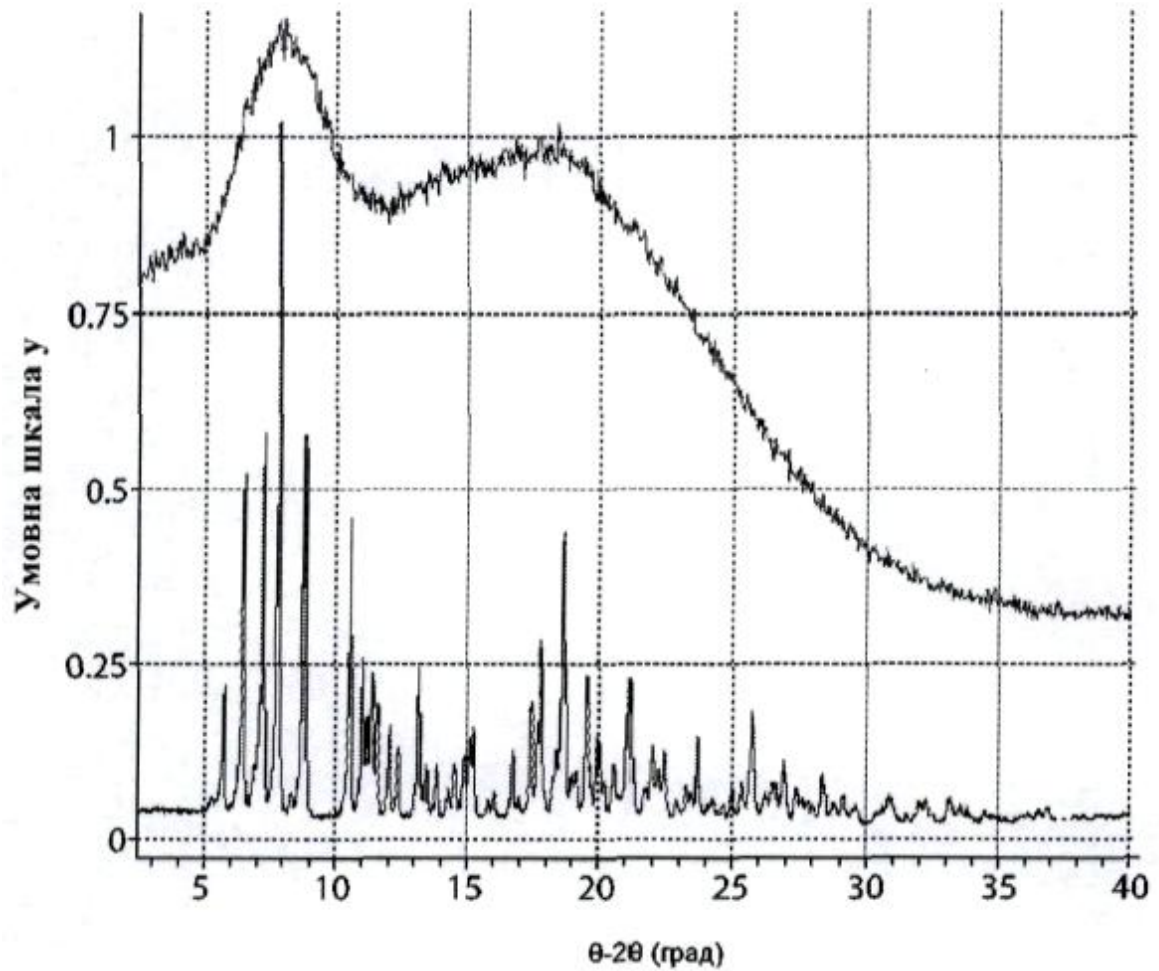


Фіг. 30

Дифрактограма XPRD дисперсії 50:50 (в/в) рифаксиміну/ГПМЦ-АС MG

Зверху: 50:50 (в/в) рифаксимін/ГПМЦ-АС MG

Знизу: кристалічний рифаксимін без обробки

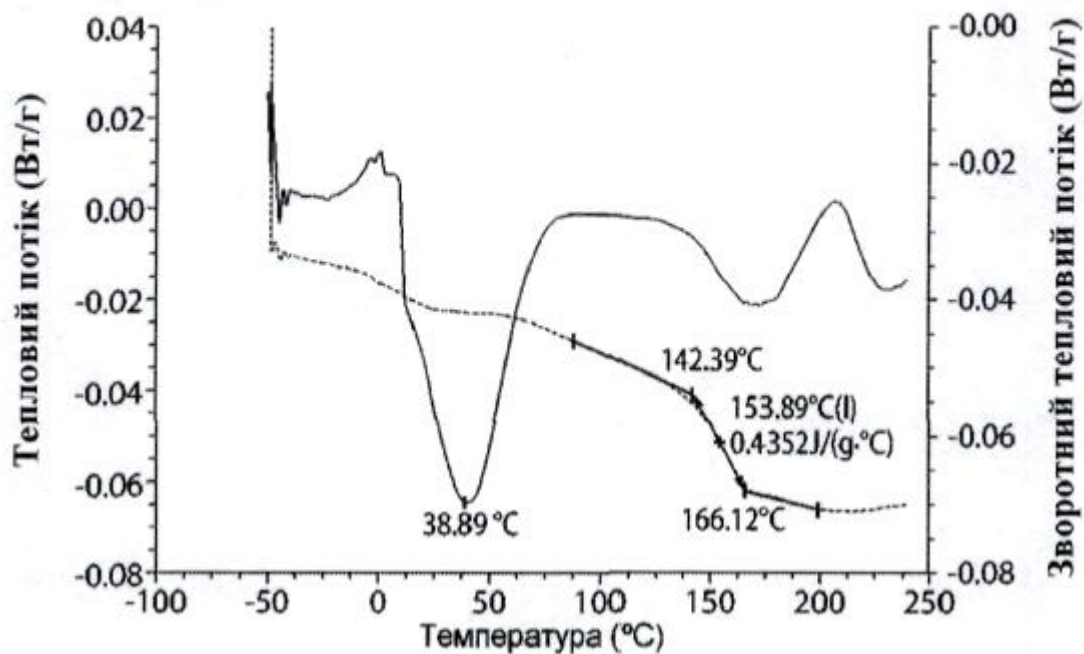


Фіг. 31

**Модульовані ДСК-термограми дисперсії 50:50 (в/в)
рифаксими́ну/ГПМЦ-АС МГ**

Зразок: рифаксимін
К-ть: 2,2500 мг

ДСК

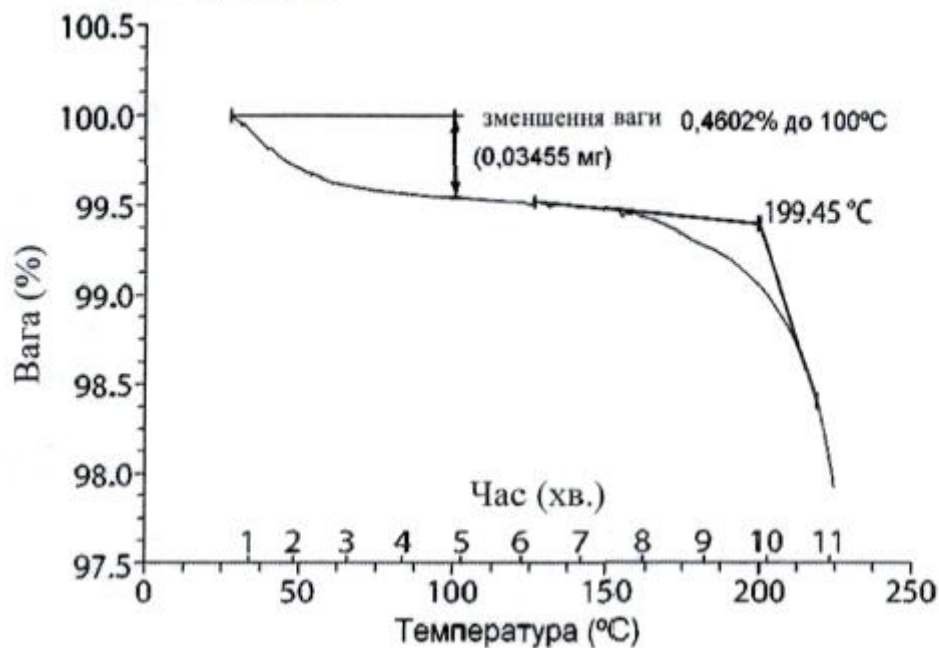


Фіг. 32

**ТГ-ІЧ-аналіз дисперсії 50:50 (в/в) рифаксими́ну/ГПМЦ-АС МГ - дані
ТГА**

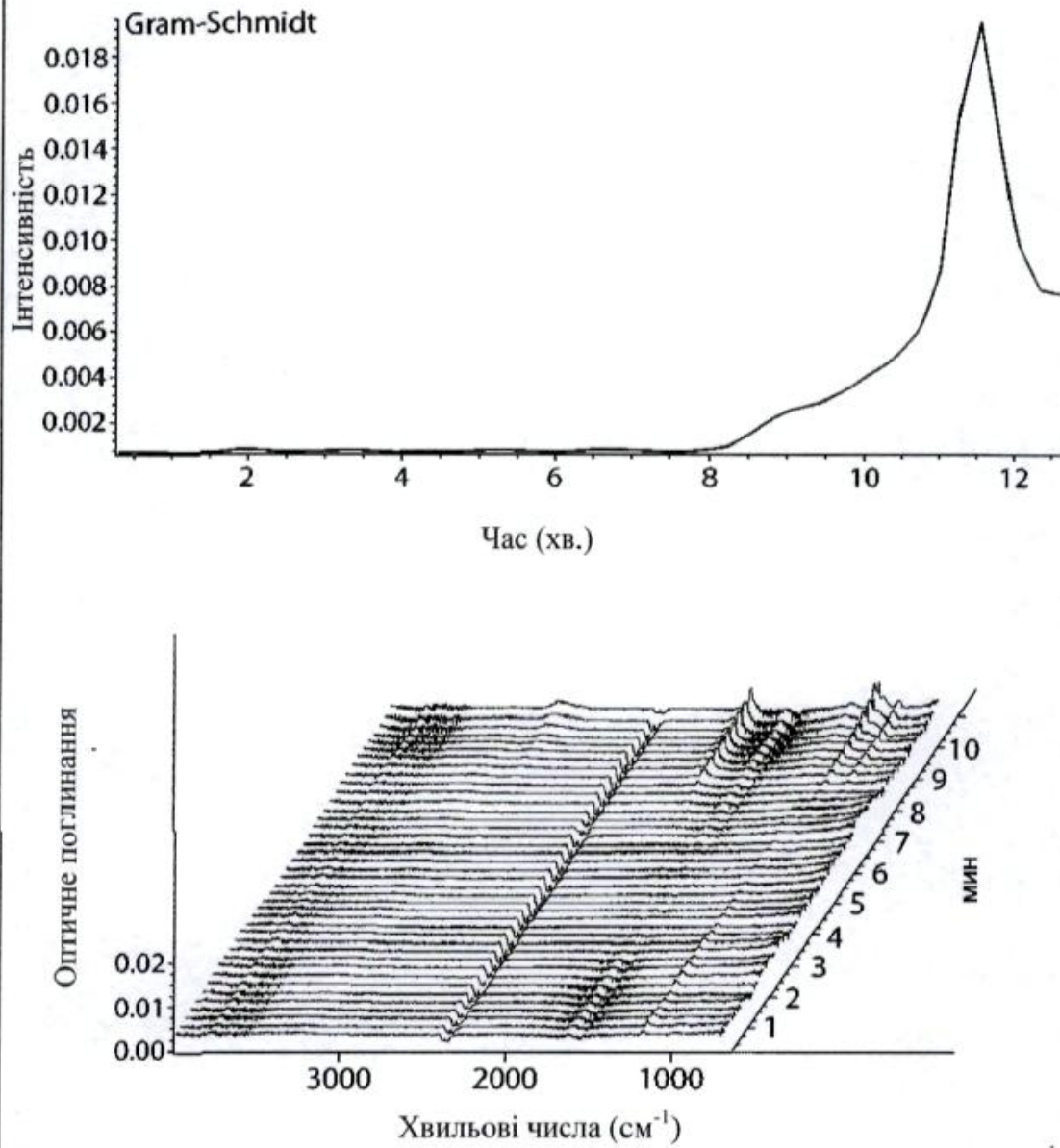
Зразок: рифаксимін
К-ть: 7,5090 мг

TSA

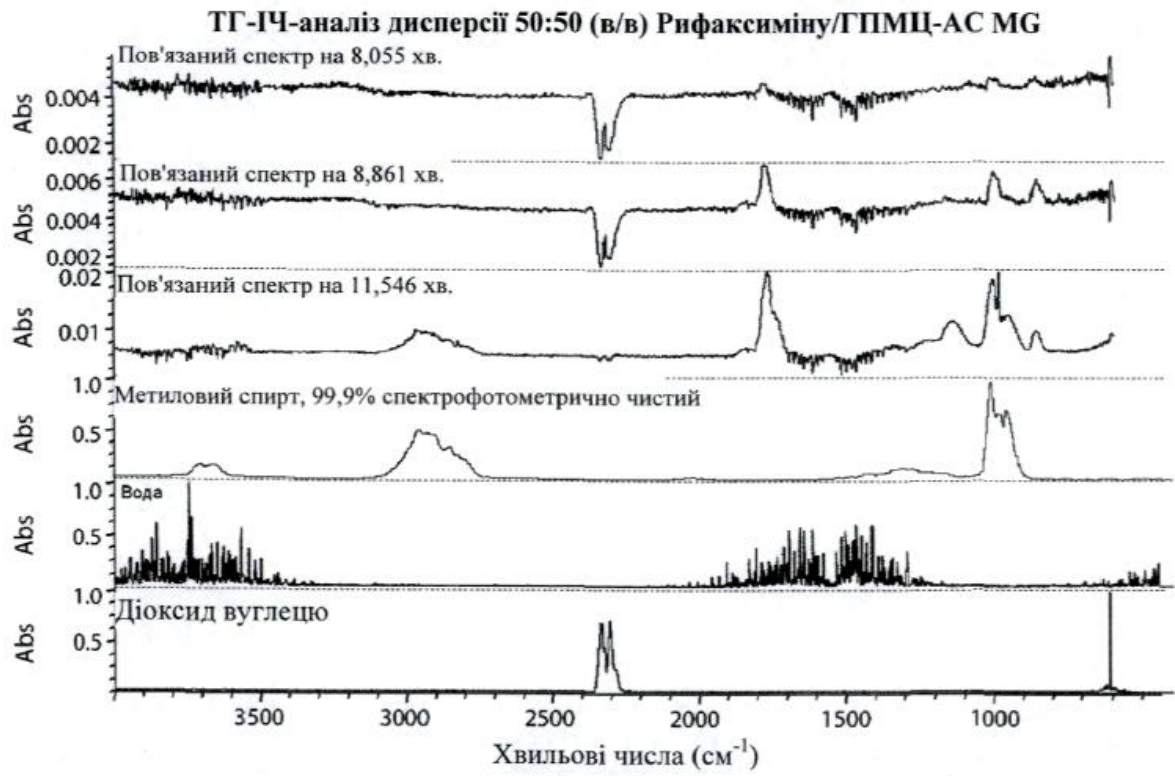


Фіг. 33

ТГ-ІЧ-аналіз дисперсії 50:50 (в/в) рифаксиміну/ГПМЦ-
АС MG - графік Грама-Шмідта і каскадна діаграма



Фіг. 34

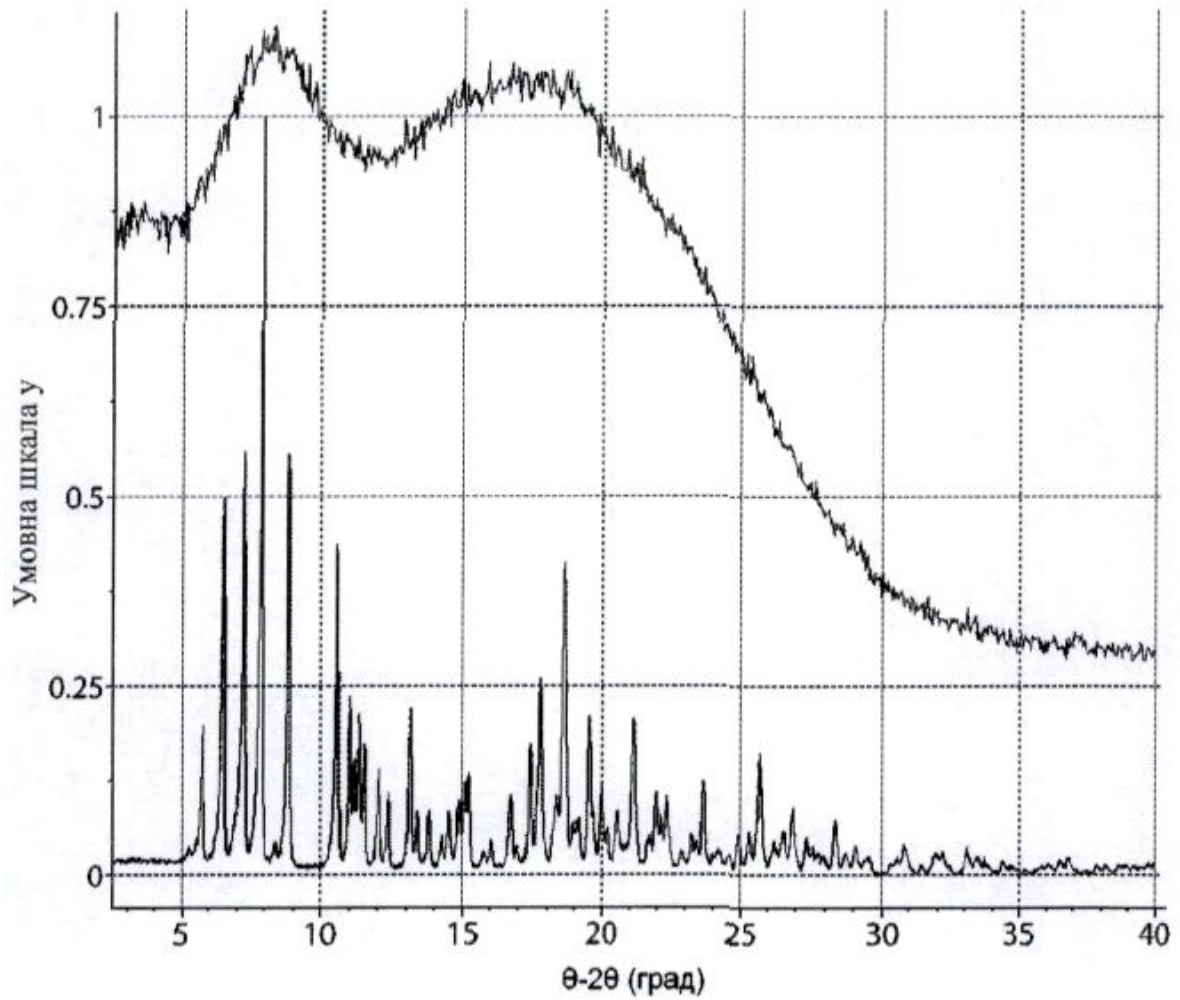


Фіг. 35

Дифрактограма XRPD дисперсії 25:75 (в/в) рифаксими́ну/ГПМЦ-Ф

Зверху: 25:75 (в/в) рифаксими́н/ГПМЦ-Ф

Знизу: кристалічний рифаксими́н без обробки



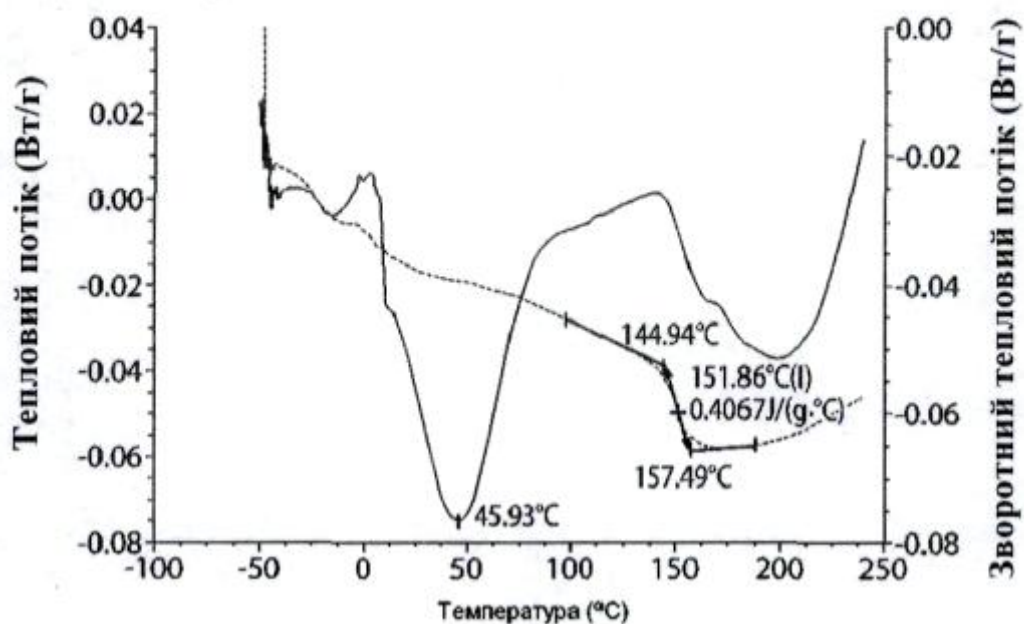
Фіг. 36

Модульовані ДСК-термограми дисперсії 25:75 (в/в)
рифаксими́ну/ГПМЦ-Ф

Зразок: рифаксимін

К-ть: 2,4700 мг

ДСК



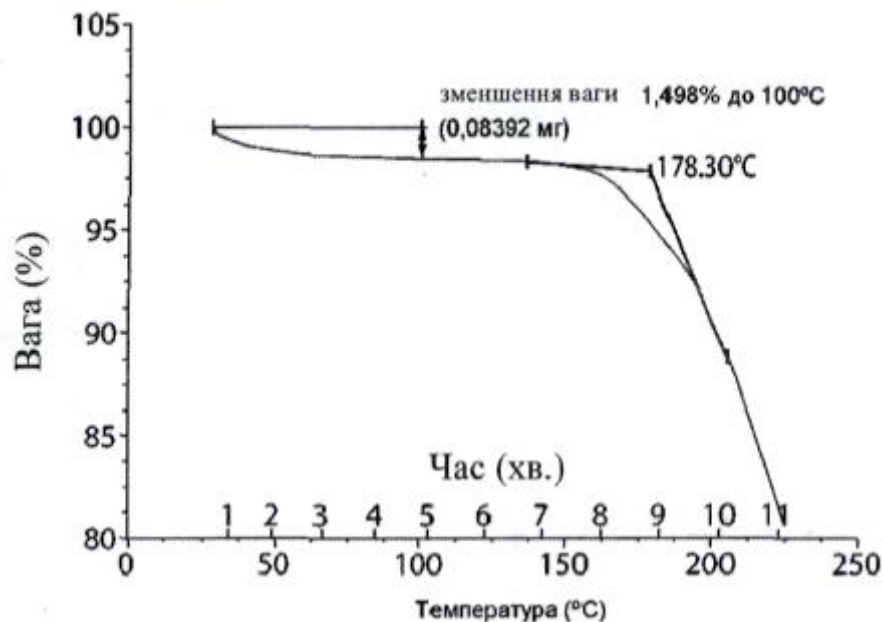
Фіг. 37

Аналіз ТГ-ІЧ дисперсії 25:75 (в/в) рифаксими́ну/ГПМЦ-Ф - дані ТГА

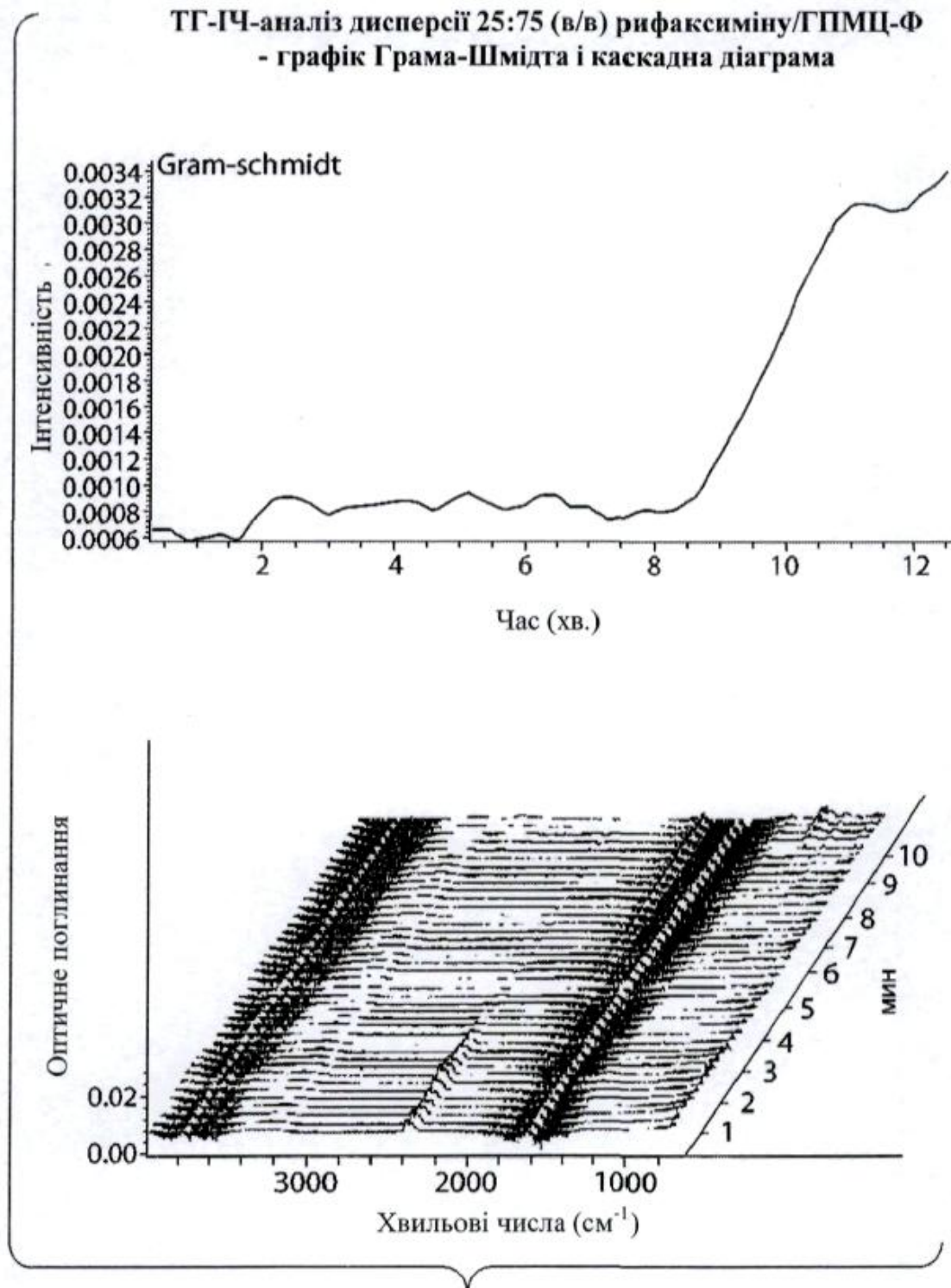
Зразок: рифаксимін

К-ть: 5,6040 мг

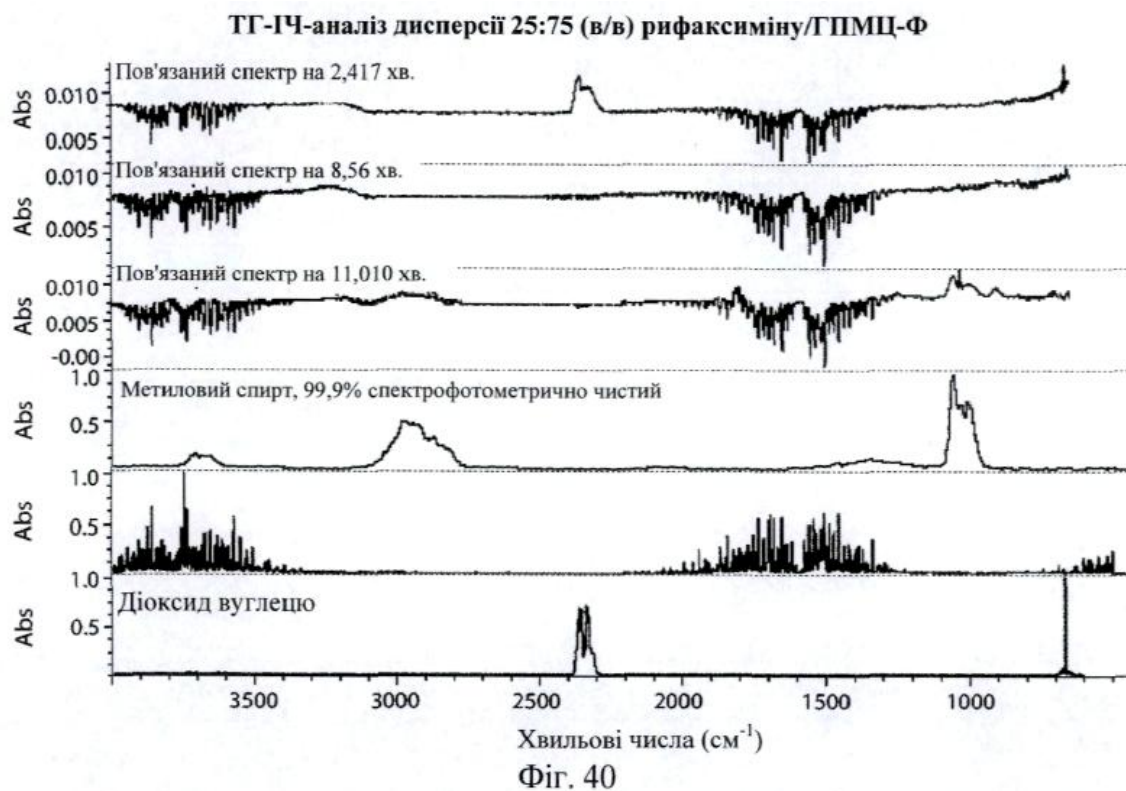
ТГА



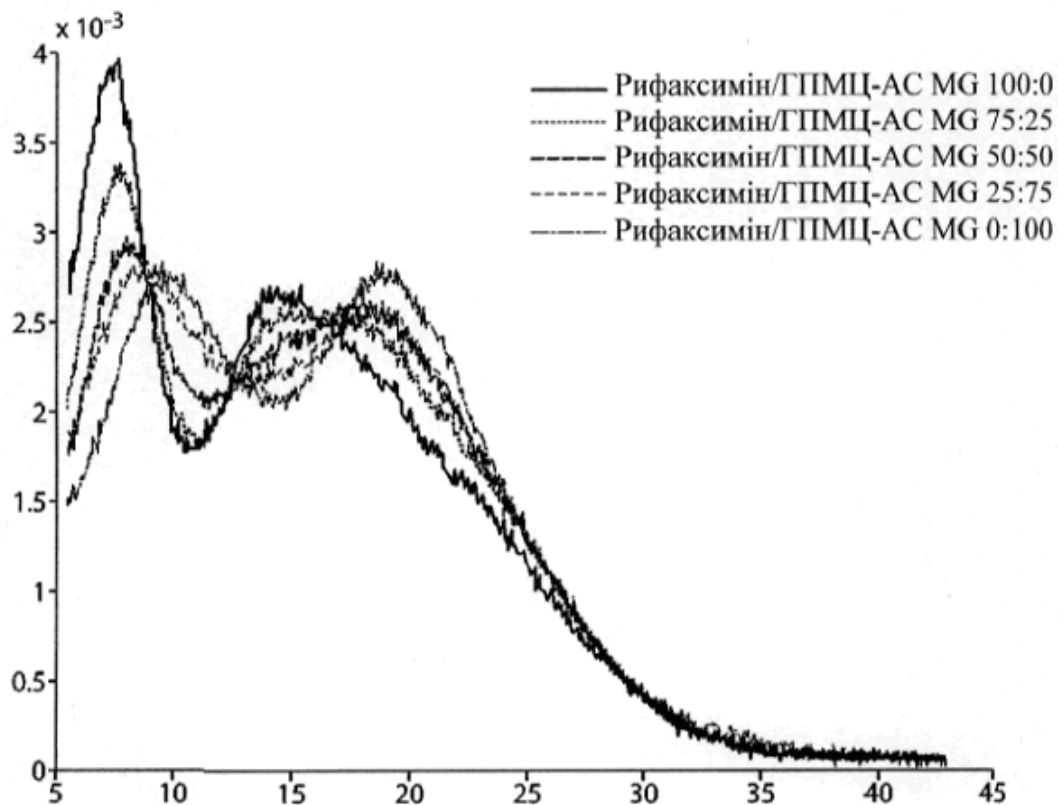
Фіг. 38



Фіг. 39



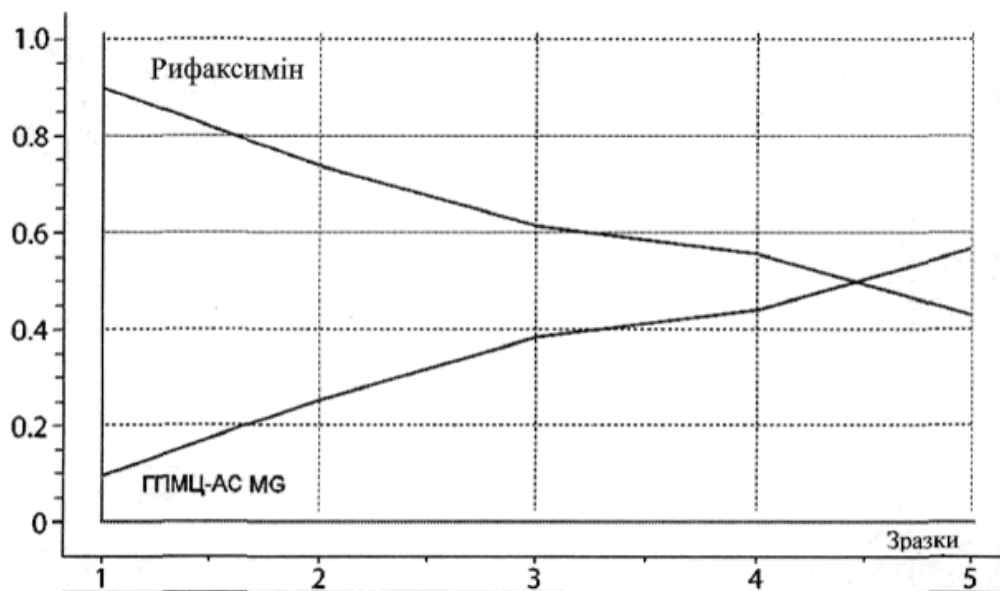
Накладення попередньо оброблених дифрактограм XRPD в багатовимірному аналізі суміші



Фіг. 41

Теоретичні концентрації рифаксиміну і ГПМЦ-АС MG із застосуванням MCR-аналізу Unscrambler

Теоретичні концентрації

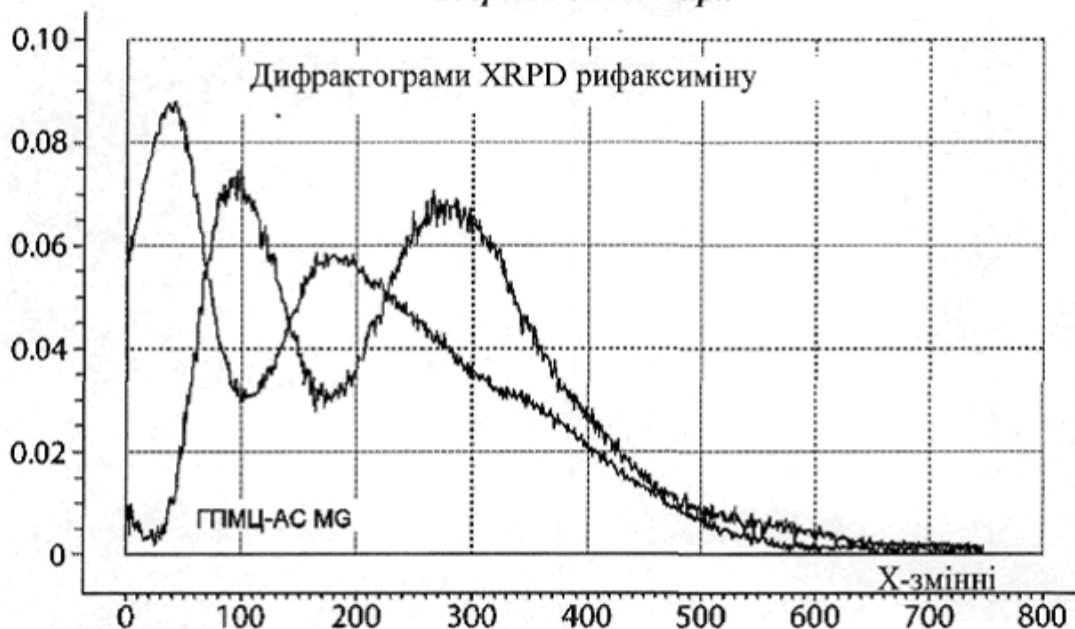


Результат2,(2) 1 2

Фіг. 42

Теоретичні дифрактограми XRPD рифаксиміну і ГПМЦ-АС MG із застосуванням MCR-аналізу Unscrambler

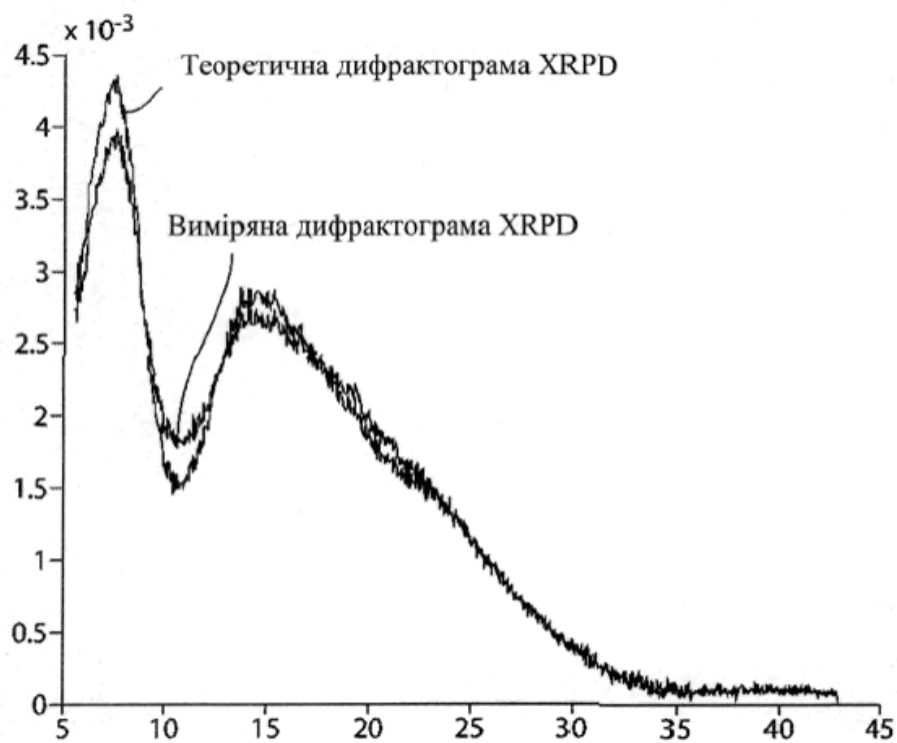
Теоретичні спектри



Результат2,(2) 1 2

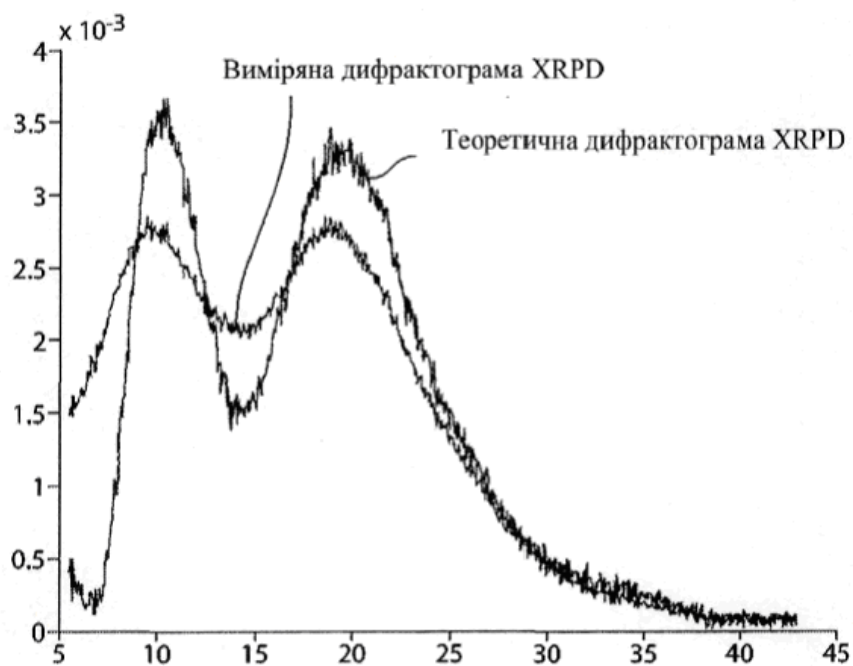
Фіг. 43

**Накладення теоретичної дифрактограми XRPD чистого рифаксими́ну
з використанням MCR і виміряної XRPD-дифрактограми 100%
рифаксими́ну**



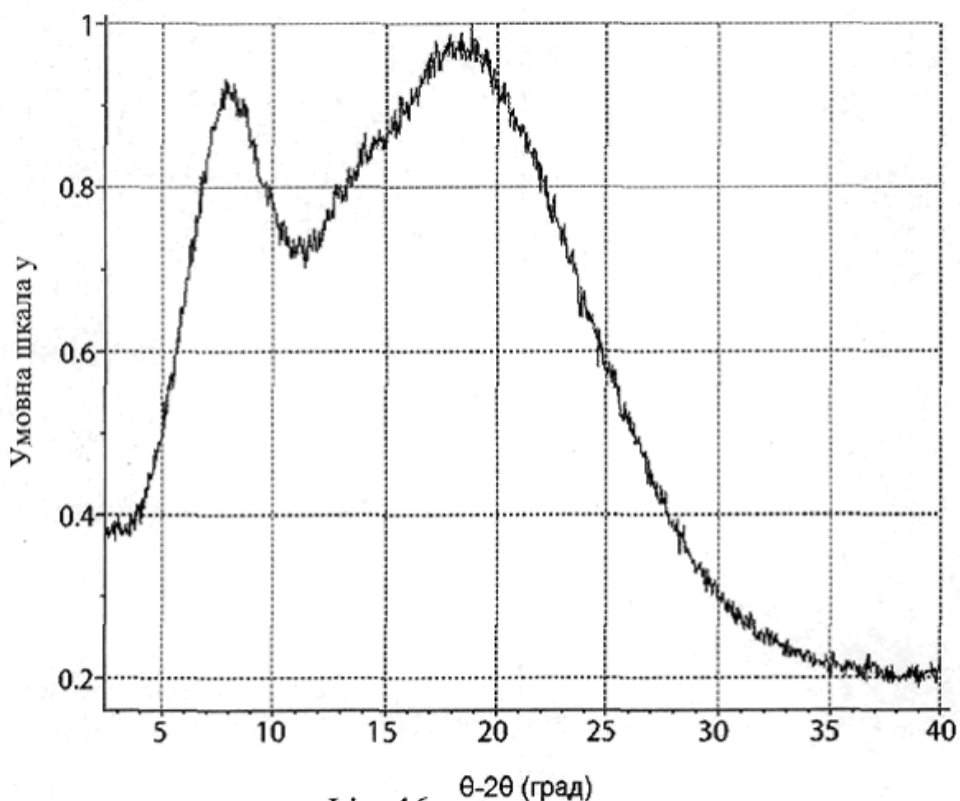
Фіг. 44

**Накладення теоретичної дифрактограми XRPD чистого ГПМЦ-АС
MG з використанням MCR і виміряної XRPD-дифрактограми 100%
ГПМЦ-АС MG**



Фіг. 45

Дифрактограма XRPD для об'єднаної твердої фази потрійної дисперсії
рифаксиміну/ГПМЦ-АС MG/Pluronic зі спроб масштабування



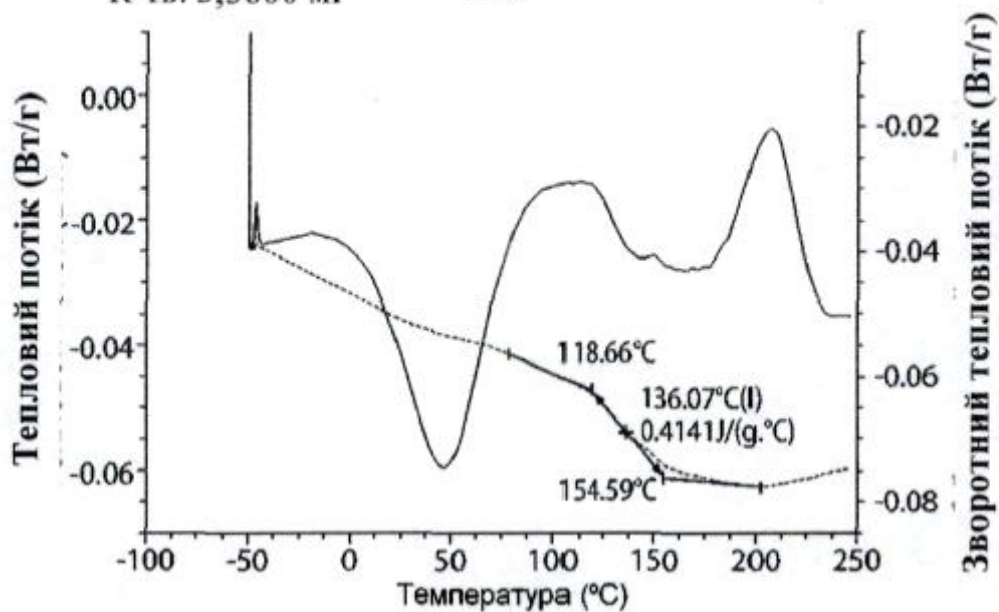
Фіг. 46

Модульована ДСК термограма для об'єднаної твердої фази
потрійної дисперсії рифаксиміну/ГПМЦ-АС MG/Pluronic

Зразок: рифаксимін

К-ть: 3,3600 мг

ДСК



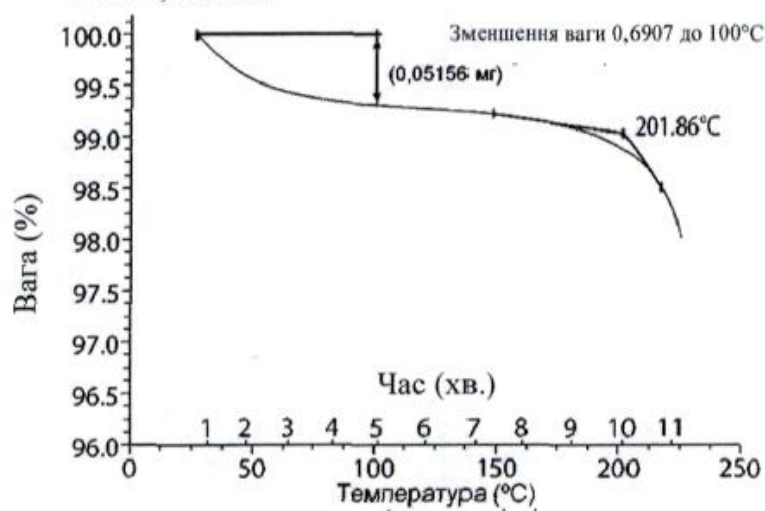
Фіг. 47

Аналіз ТГ-ІЧ для об'єднаної твердої фази потрійної дисперсії рифаксими́ну/ГПМЦ-АС MG/Pluronic зі спроб масштабування - ТГА-термограма

Зразок: рифаксимін

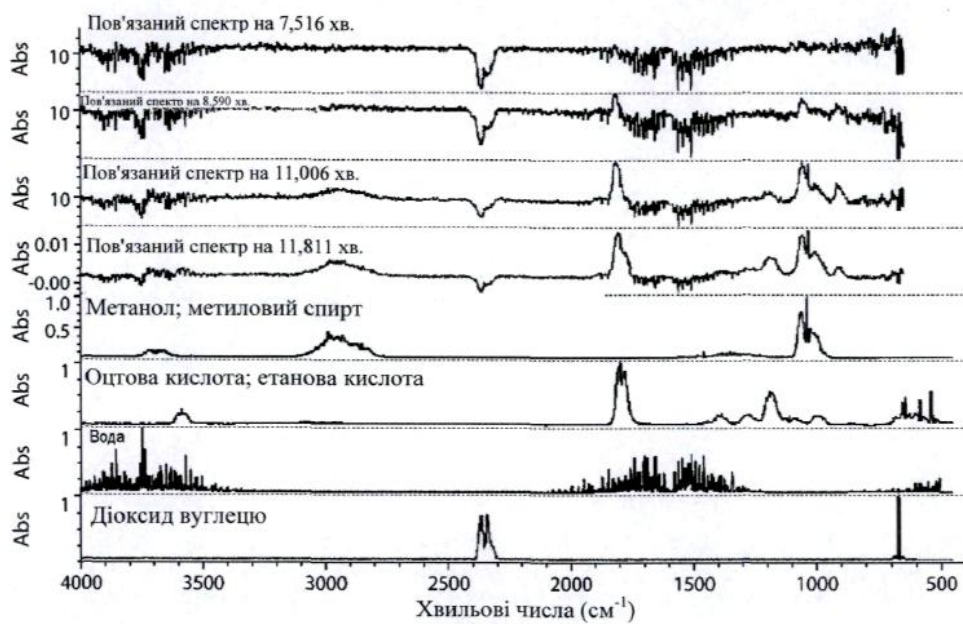
ТГА

К-ть: 7,4650 мг



Фіг. 48

Зразковий аналіз ТГ-ІЧ для об'єднаної твердої фази потрійної дисперсії рифаксими́ну/ГПМЦ-АС MG/Pluronic

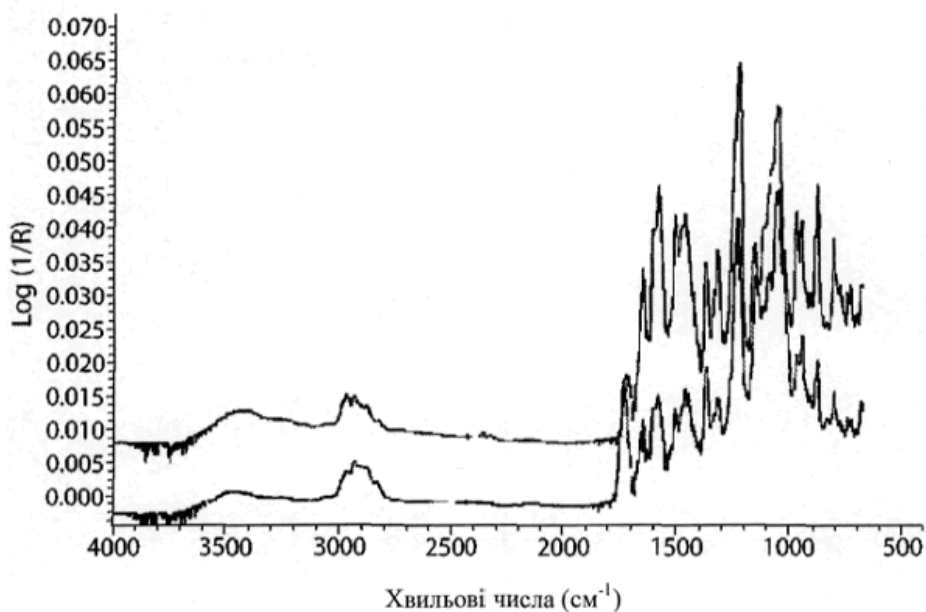


Фіг. 49

Накладення ІЧ-спектрів рентгеноаморфного рифаксими́ну і об'єднаної твердої фази потрійної дисперсії рифаксими́ну/ГПМЦ-АС MG/Pluronic

Зверху: рентгеноаморфний рифаксимін

Знизу: потрійна дисперсія рифаксими́ну/ГПМЦ-АС MG/Pluronic

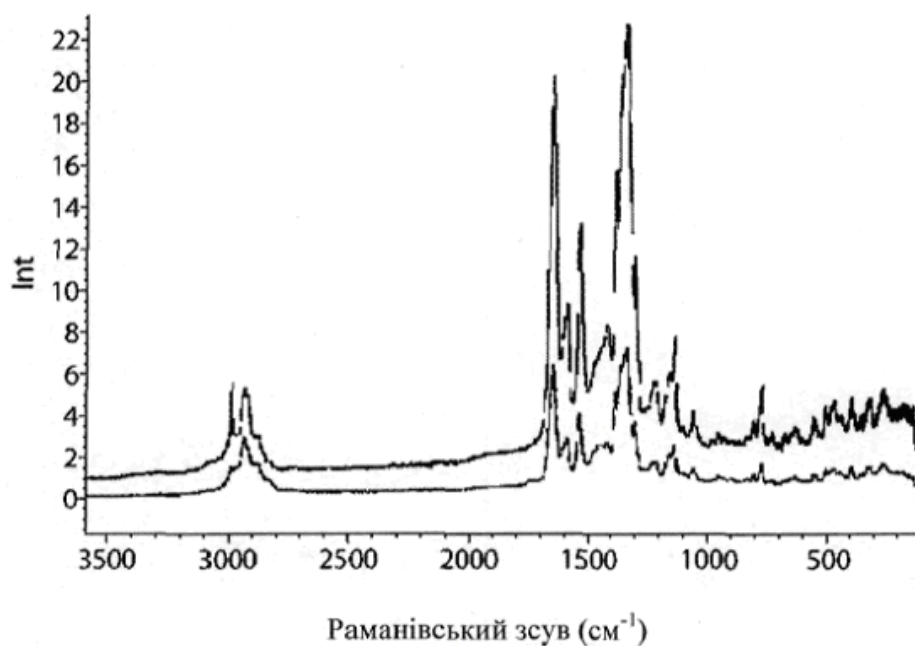


Фіг. 50

Накладення раманівських спектрів рентгеноаморфного рифаксими́ну і об'єднаної твердої фази потрійної дисперсії рифаксими́ну/ГПМЦ-АС MG/Pluronic

Зверху: рентгеноаморфний рифаксимін

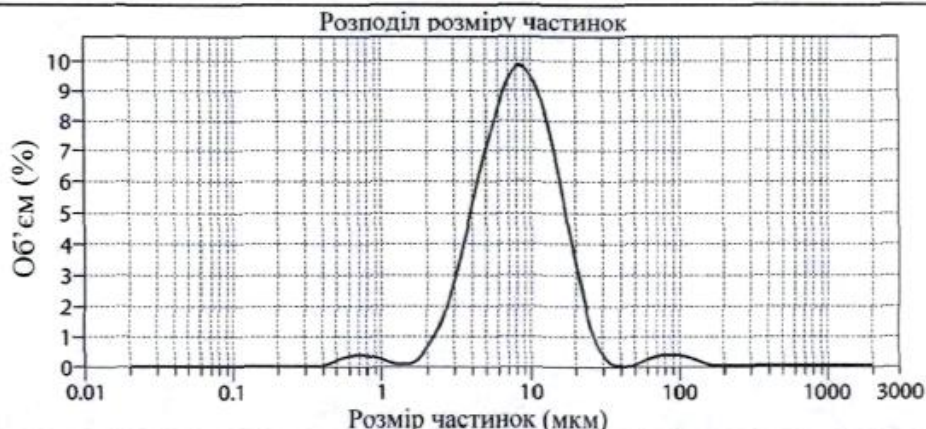
Знизу: потрійна дисперсія рифаксими́ну/ГПМЦ-АС MG/Pluronic



Фіг. 51

Аналіз розміру частинок для об'єднаної твердої фази потрійної дисперсії рифаксими́ну/ГПМЦ-АС MG/Pluronic

Назва частинки: Рифаксимін SDD	Назва дисперсantu: 2% (в/об.) лецитин в Isopar G	Модель аналізу: універсальна	Зважена нев'язка: 0,478%
RI частки: 1,560	RI дисперсantu: 1,420	Чутливість: стандартна	Затемнення: 12,32%
Поглинання: 0,01	Діапазон розмірів: 0,020-2000,000 мкм	Режим нерег. форми: ввімкнений	Одержані одиниці: Об'єм
Швидкість мішалки: 0 об./хв.	Швидкість насоса: 1600 об./хв.	Тиск розпилювача: 0 бар	Швидкість подачі: 0%
Середньозважене значення D[4,3]:			
10,910 мкм		d(0,95): 21,598 мкм	
d(0,1): 3,627 мкм		d(0,5): 8,233 мкм	d(0,9): 17,530 мкм

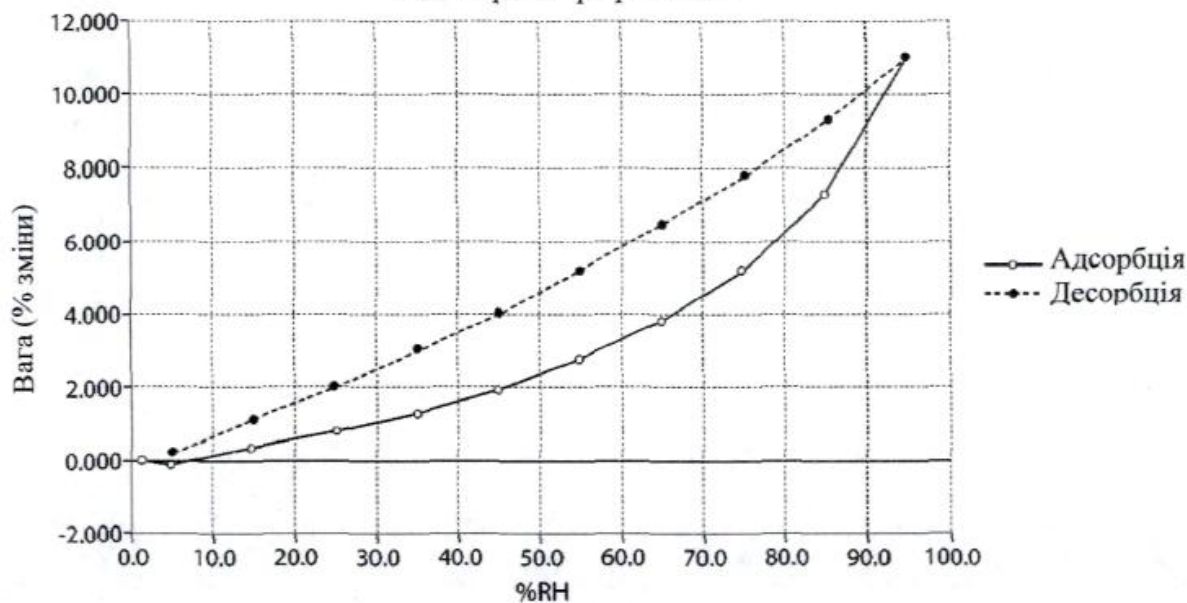


Фіг. 52

Аналіз динамічної сорбції парів (ДСП) для об'єднаної твердої фази потрійної дисперсії рифаксими́ну/ГПМЦ-АС MG/Pluronic

% ваги залежно від відносної вологості

Назва зразка: рифаксимін

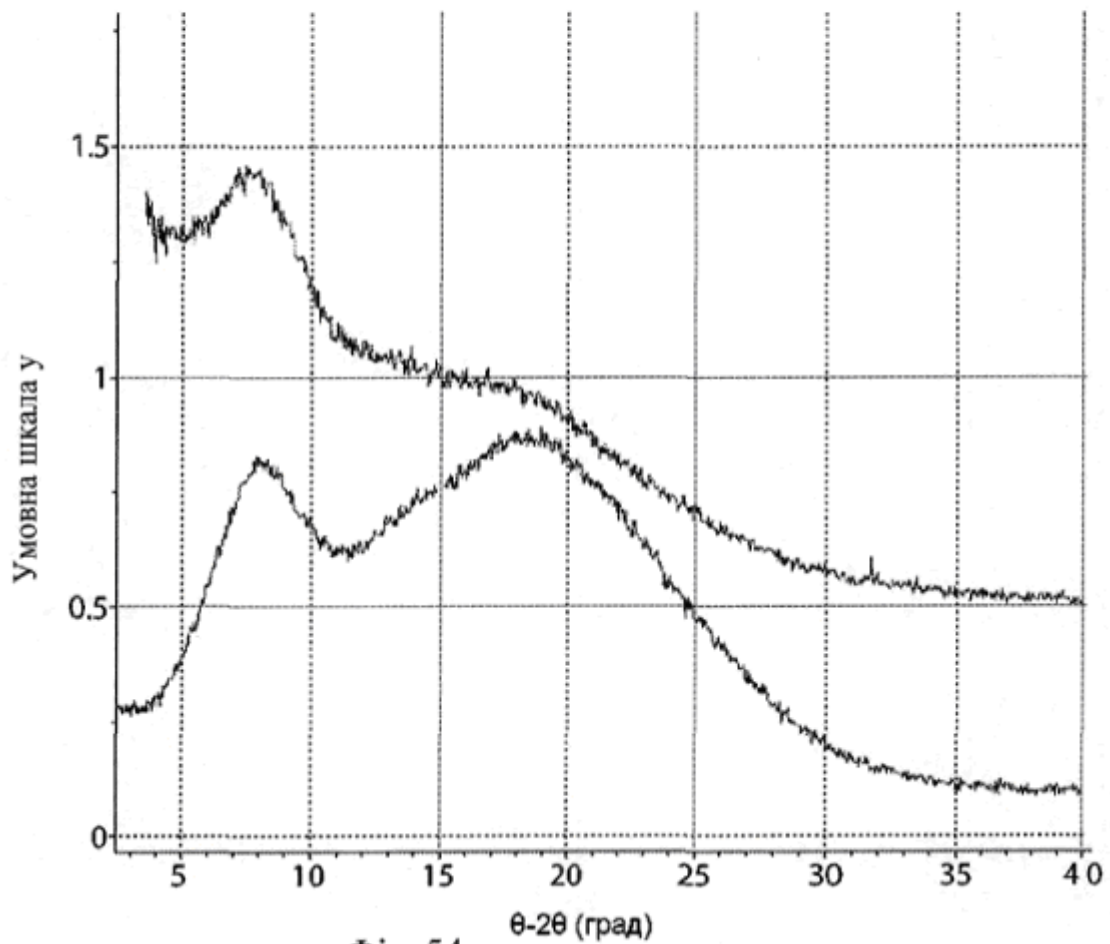


Фіг. 53

**Накладення дифрактограм XRPD для твердої фази потрійної дисперсії
рифаксими́ну/ГПМЦ-АС MG/Pluronic після ДСП і твердої фази без
обробки**

Зверху: тверда речовина потрійної дисперсії рифаксими́ну/ГПМЦ-АС MG/Pluronic
після ДСП

Знизу: потрійна дисперсія рифаксими́ну/ГПМЦ-АС MG/Pluronic без обробки



Фіг. 54

**Накладення дифрактограм XRPD для зразків потрійної дисперсії
рифаксими́ну після стресу і зразка без обробки**

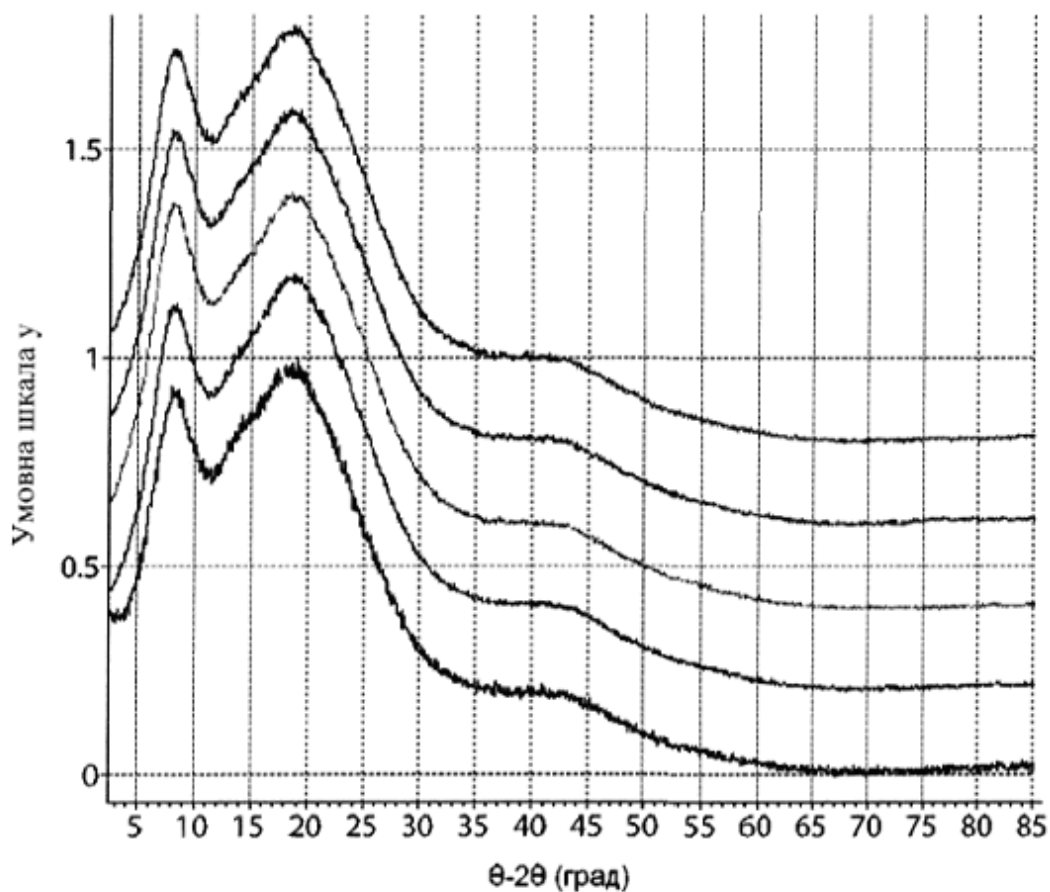
зверху: потрійна дисперсія рифаксими́ну після стресу при 40°C/75% RH протягом 12 тижнів

другий: потрійна дисперсія рифаксими́ну після стресу при 40°C/75% RH протягом 6 тижнів

третій: потрійна дисперсія рифаксими́ну після стресу при 70°C/75% RH протягом 3 тижнів

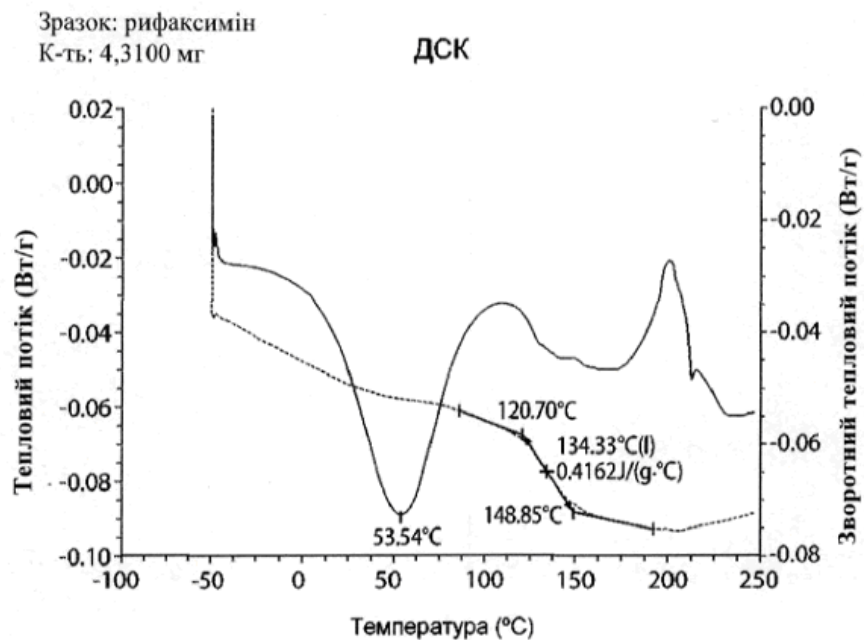
четвертий: потрійна дисперсія рифаксими́ну після стресу при 70°C/75% RH протягом 1 тижня

знизу: потрійна дисперсія рифаксими́ну без обробки



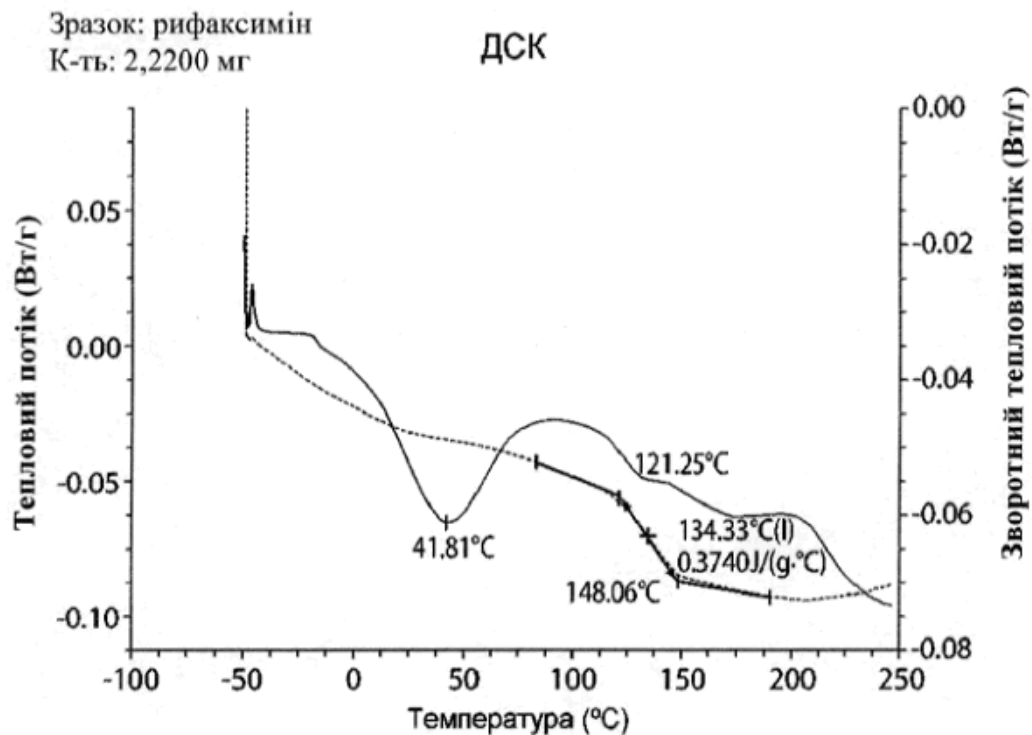
Фіг. 55

Термограма мДСК потрібної дисперсії рифаксими́ну через 1 тиждень
при 70°C/75% RH



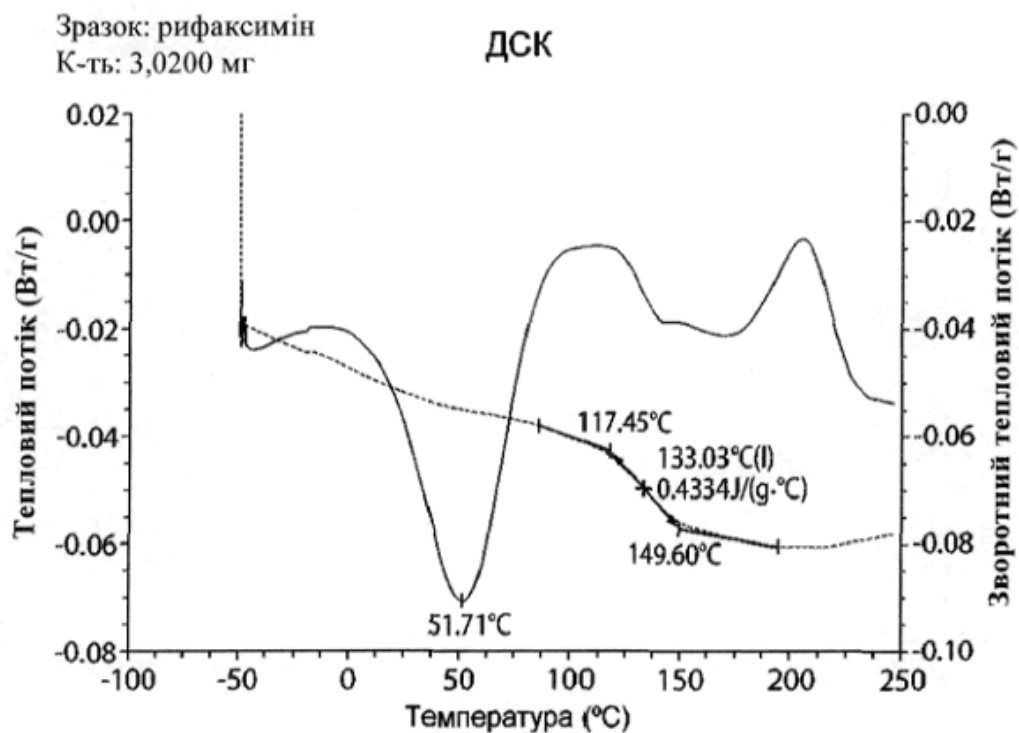
Фіг. 56

Термограма мДСК потрібної дисперсії рифаксими́ну через 1 тиждень
при 70°C/75% RH



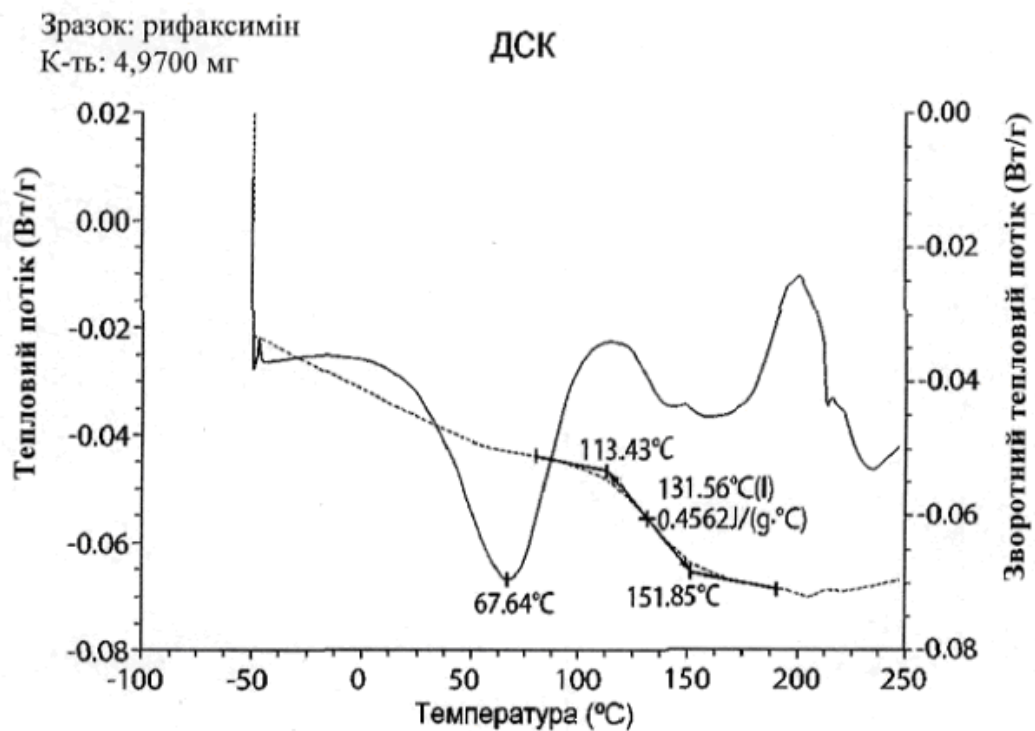
Фіг. 57

Термограма мДСК потрійної дисперсії рифаксими́ну через 6 тижнів
при 40°C/75% RH

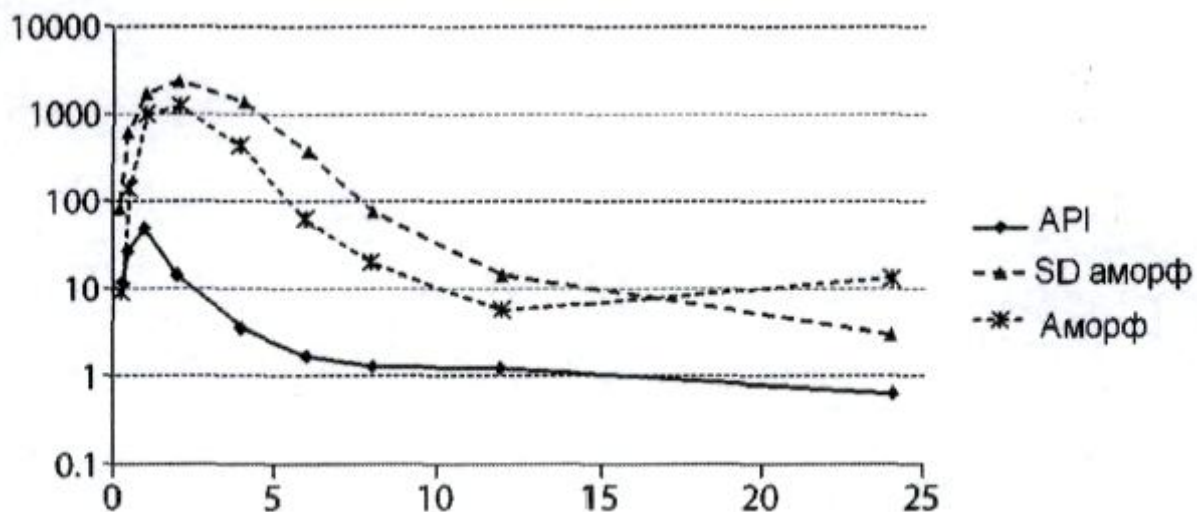


Фіг. 58

Термограма мДСК потрійної дисперсії рифаксими́ну через 12 тижнів
при 40°C/75% RH

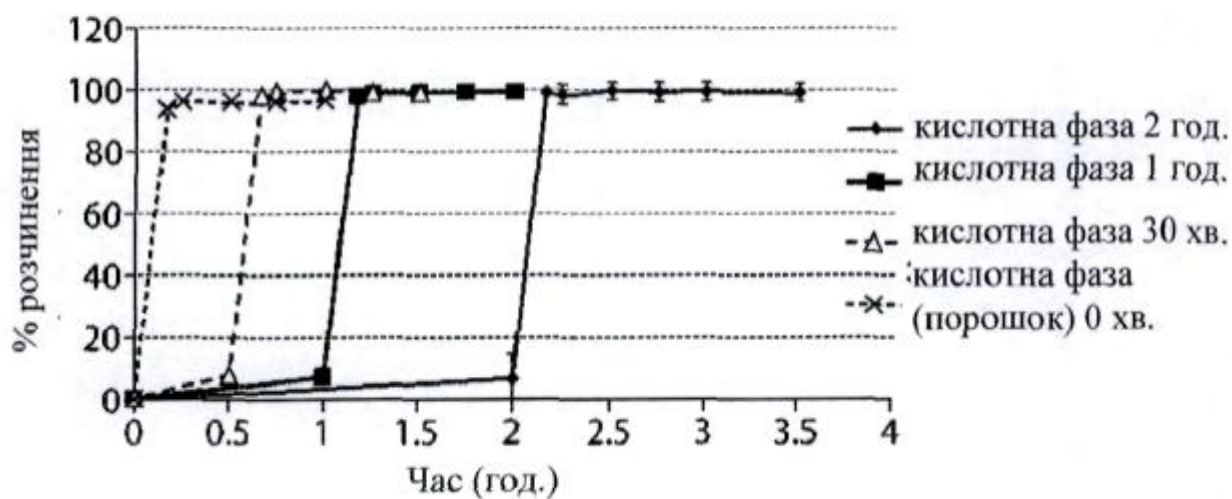


Фіг. 59



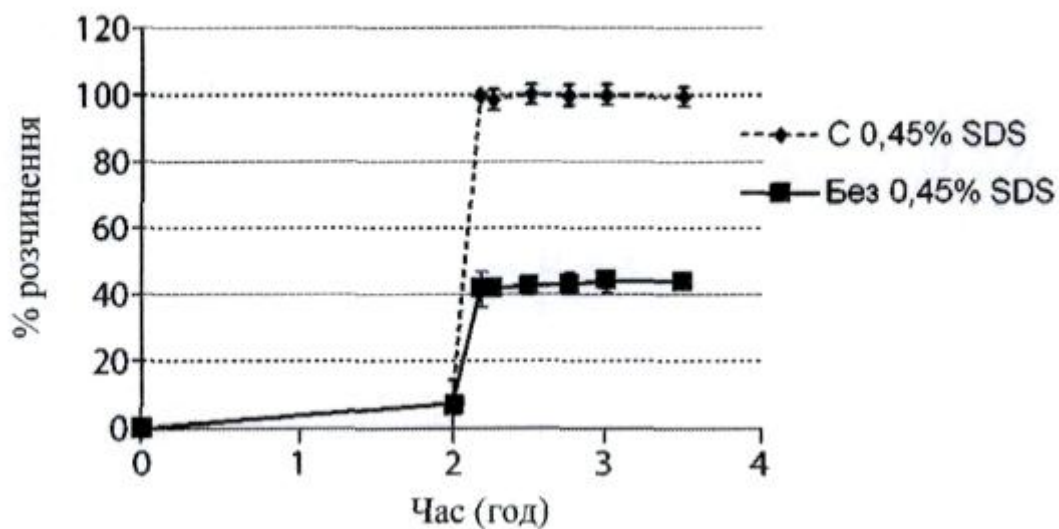
Фіг. 60

Розчинення капсул твердої дисперсії рифаксими́ну в кислотній фазі: 0,1н НСІ із змінною тривалістю обробки, буферна фаза: ф. буфер рН 6,8/0,45% SDS



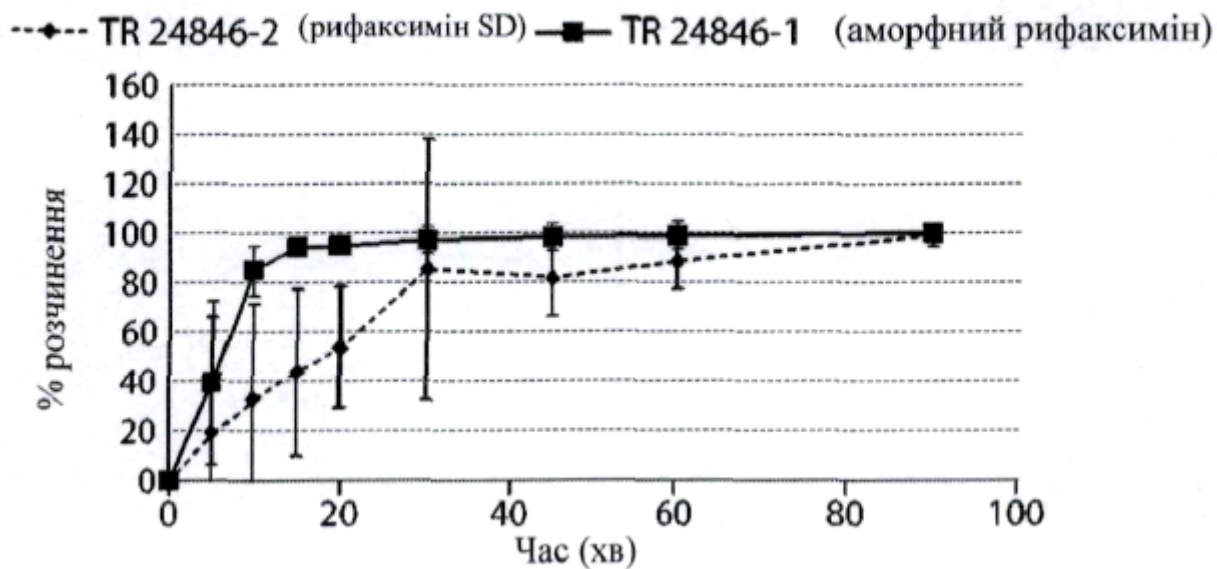
Фіг. 61

Розчинення капсул рифаксиміну SD, кислотна фаза: 2 години; буферна фаза: ф. буфер, pH 6,8



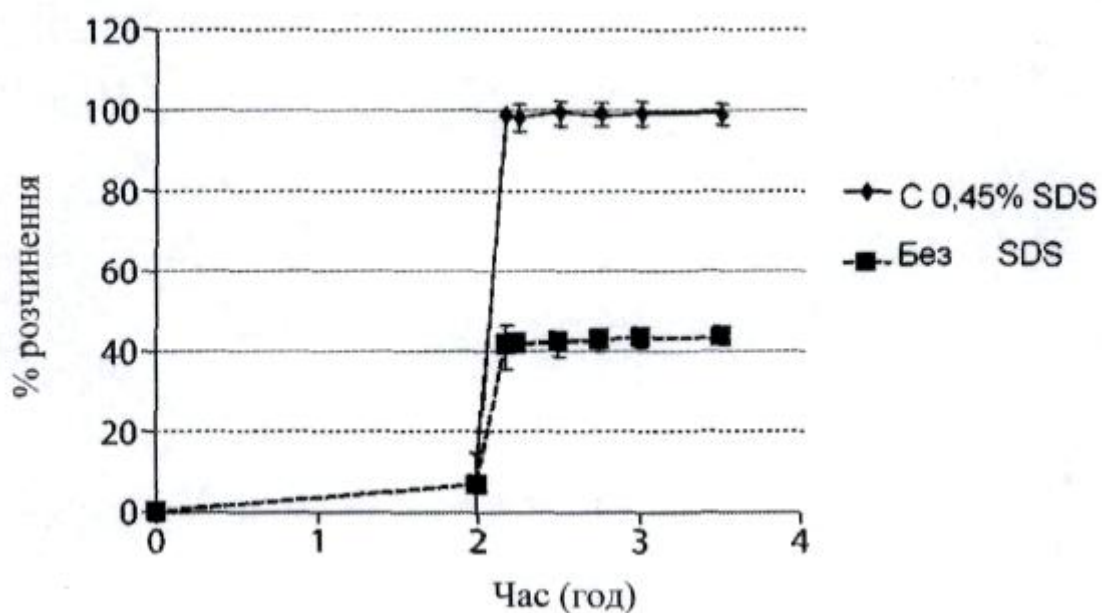
Фіг. 62

Розчинення капсул рифаксиміну, фосфатний буфер pH 6,8 з 0,45% SDS



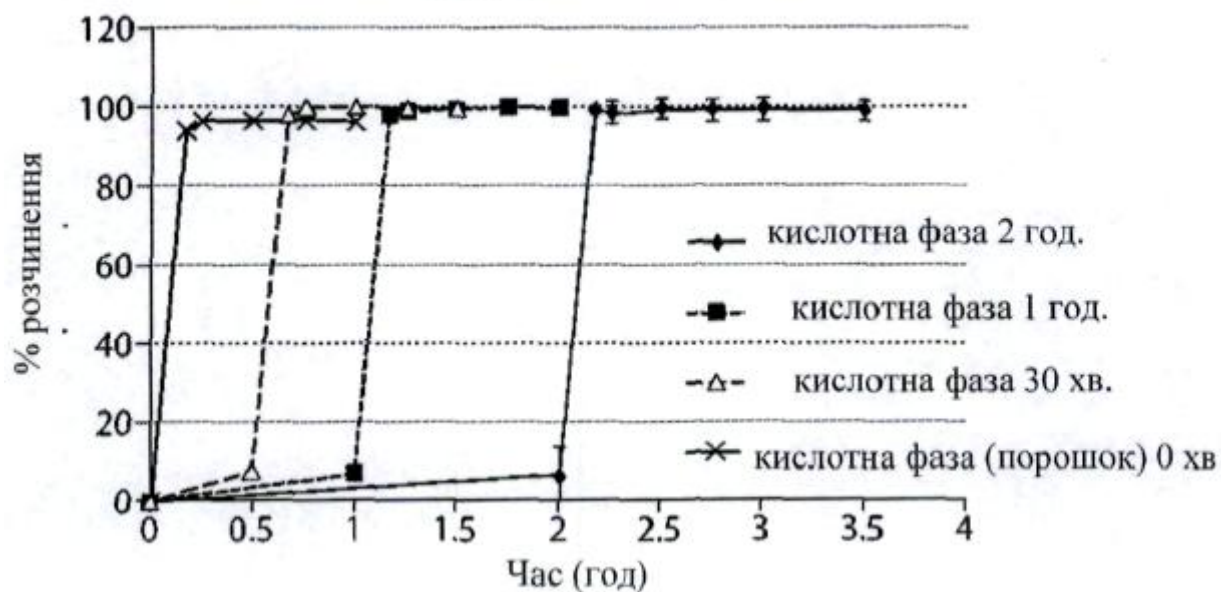
Фіг. 63

Розчинення капсул рифаксиміну SDD, кислотна фаза: 2 години; буферна фаза: ф. буфер, pH 7,4

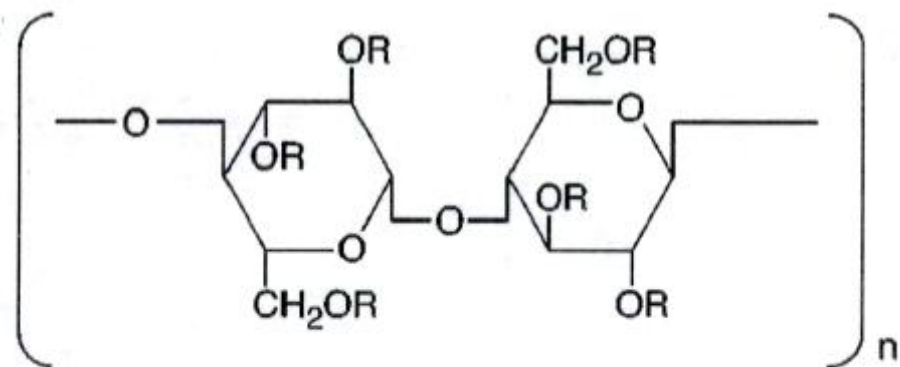


Фіг. 64А

Розчинення капсул рифаксиміну SDD, кислотна фаза: 0,1н HCl з різною тривалістю обробки; буферна фаза: ф. буфер, pH 7,4 з 0,45% SD



Фіг. 64В



ГПМЦ-АС

Fig. 64C

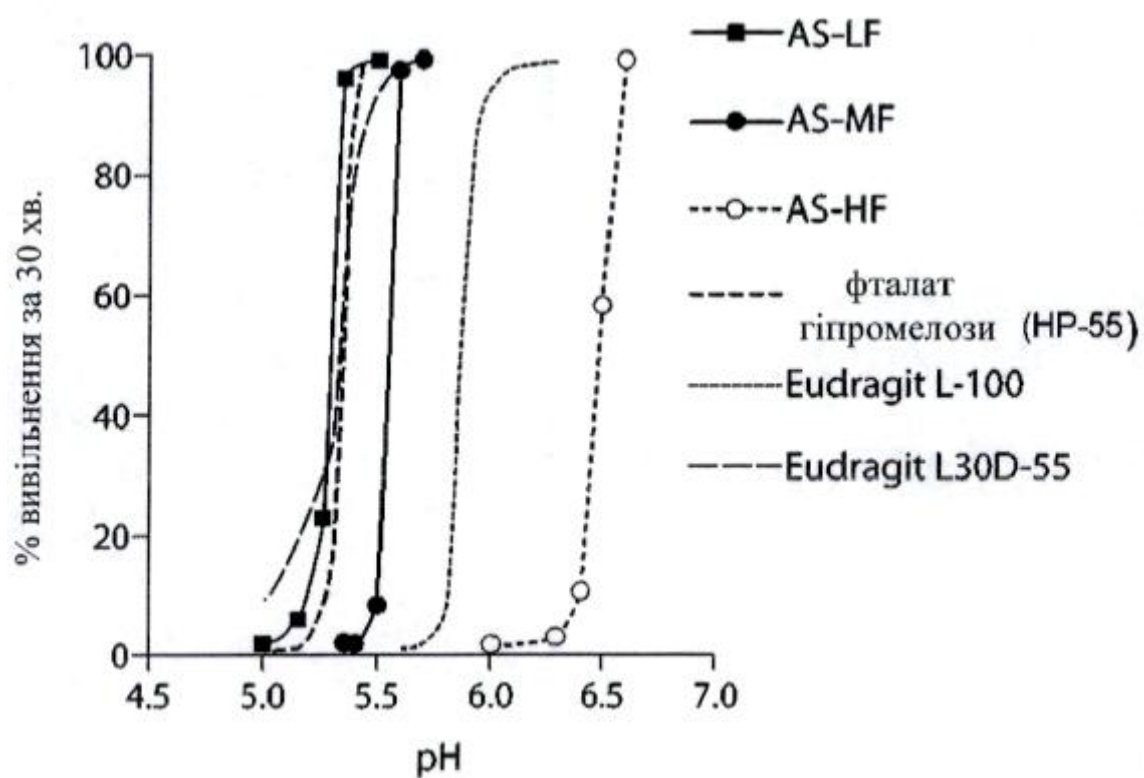
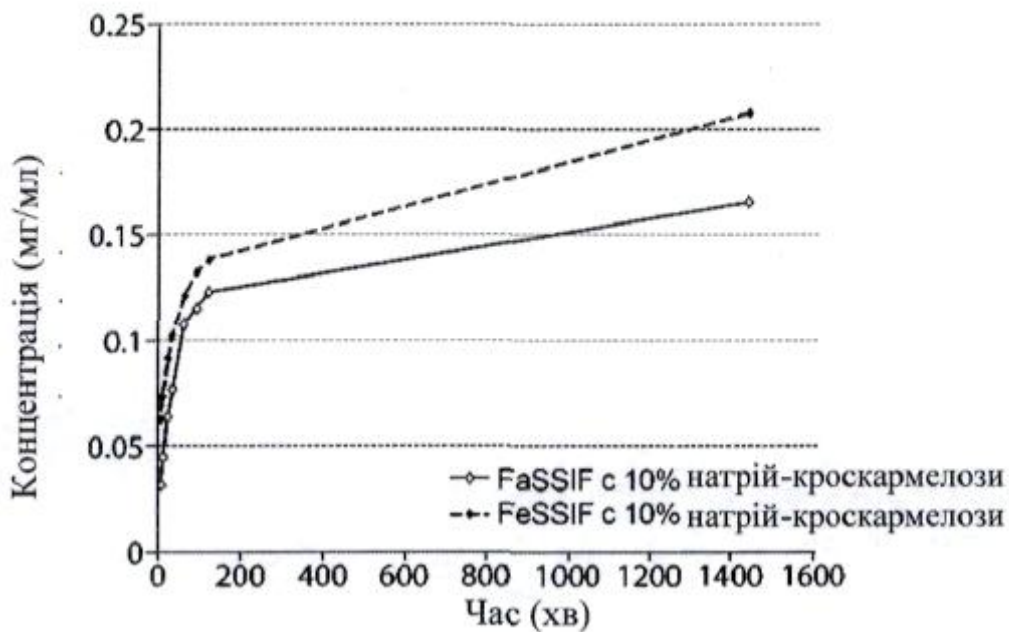


Fig. 64D

**Лікарська форма рифаксиміну SDD з 10% CS,
використана в клінічних дослідженнях на людях**

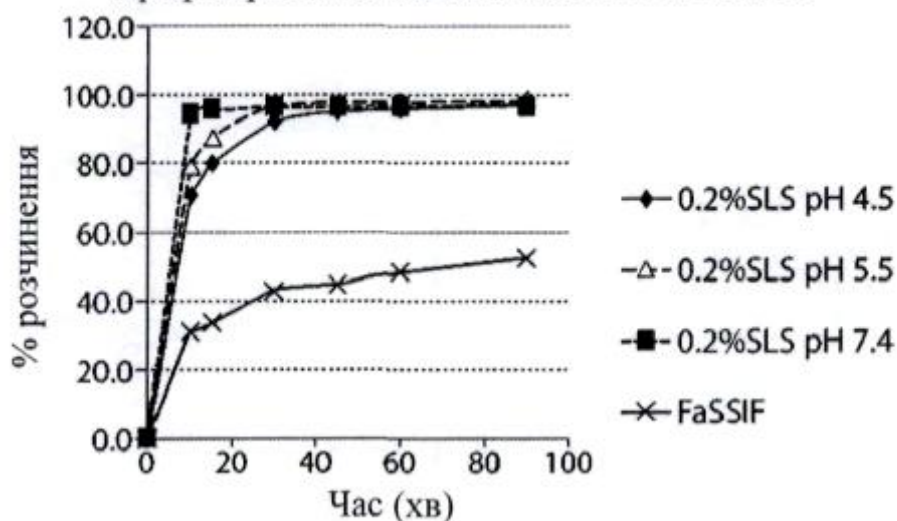
Кінетична розчинність гранул рифаксиміну SD



Фіг. 65А

**Лікарська форма рифаксиміну SDD з 10% CS,
використана в клінічних дослідженнях на людях**

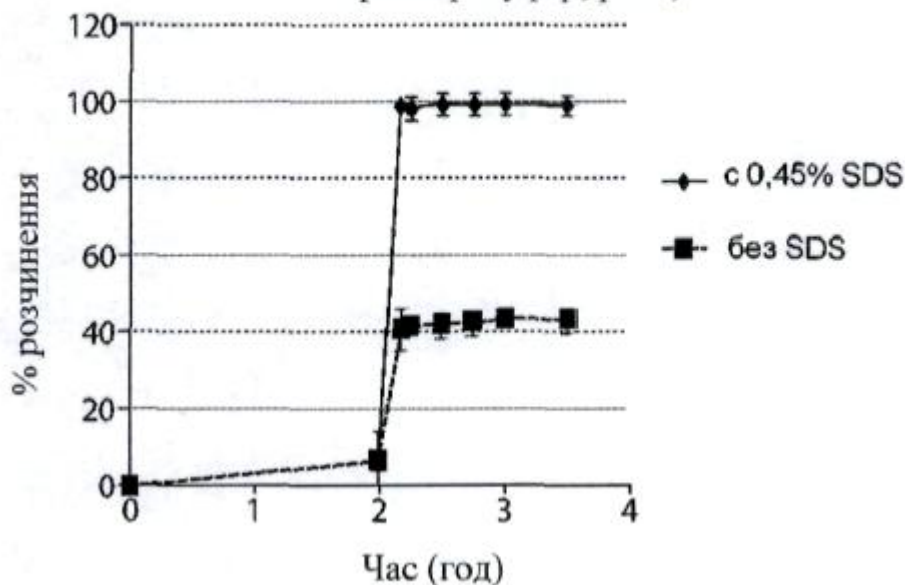
Профілі розчинення таблетки SDD з 10% CS



Фіг. 65В

**Лікарська форма рифаксиміну SDD з 10% CS,
використана в клінічних дослідженнях на людях**

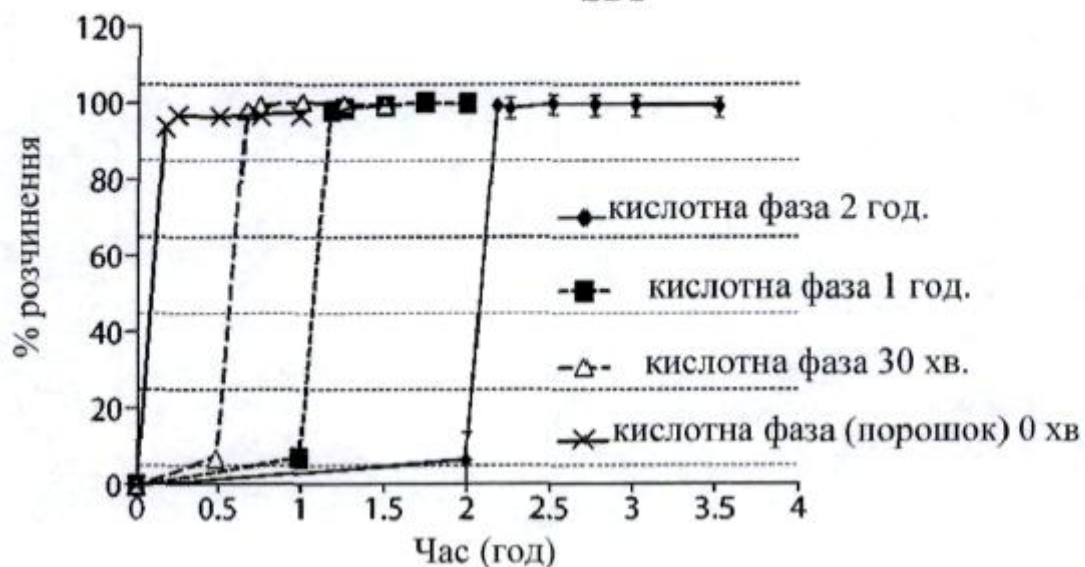
Розчинення капсул рифаксиміну SDD: кислотна фаза 2 години; буферна фаза: ф. буфер, pH 7,4



Фіг. 66А

**Лікарська форма рифаксиміну SDD з 10% CS,
використана в клінічних дослідженнях на людях**

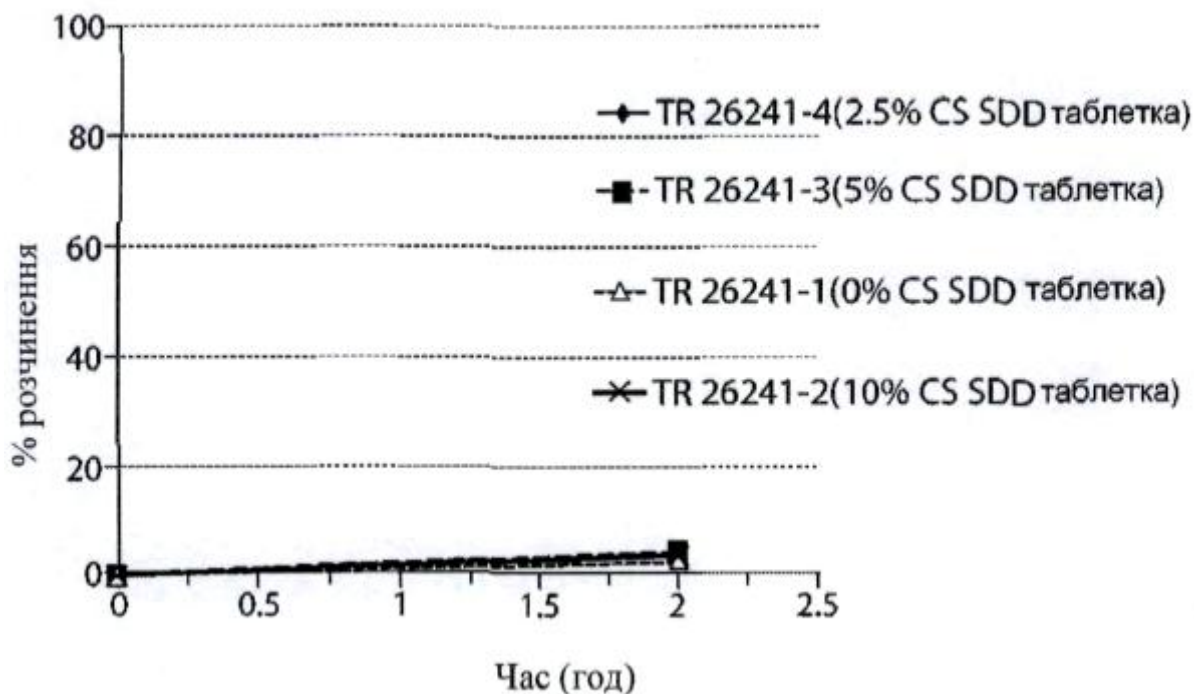
Розчинення капсул рифаксиміну SDD: кислотна фаза: 0,1н HCl із змінною тривалістю обробки; буферна фаза: ф. буфер pH 7,4/0,45% SDS



Фіг. 66В

Вплив рН середовища на розчинення

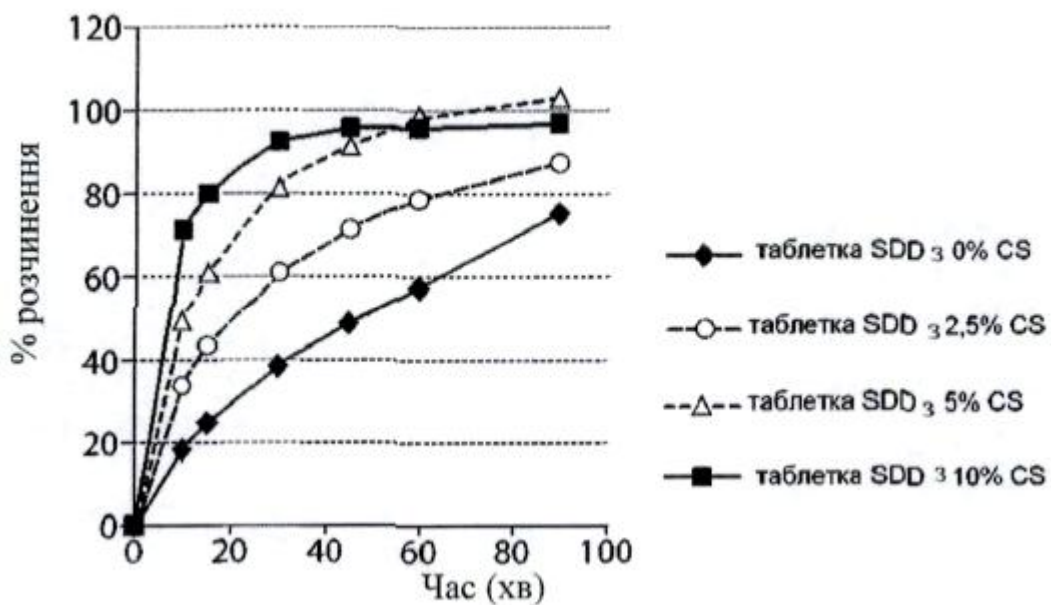
Розчинення таблетки рифаксиміну SDD, кислотна фаза: 2 години, рН 2,0



Фіг. 67A

Вплив рН середовища на розчинення

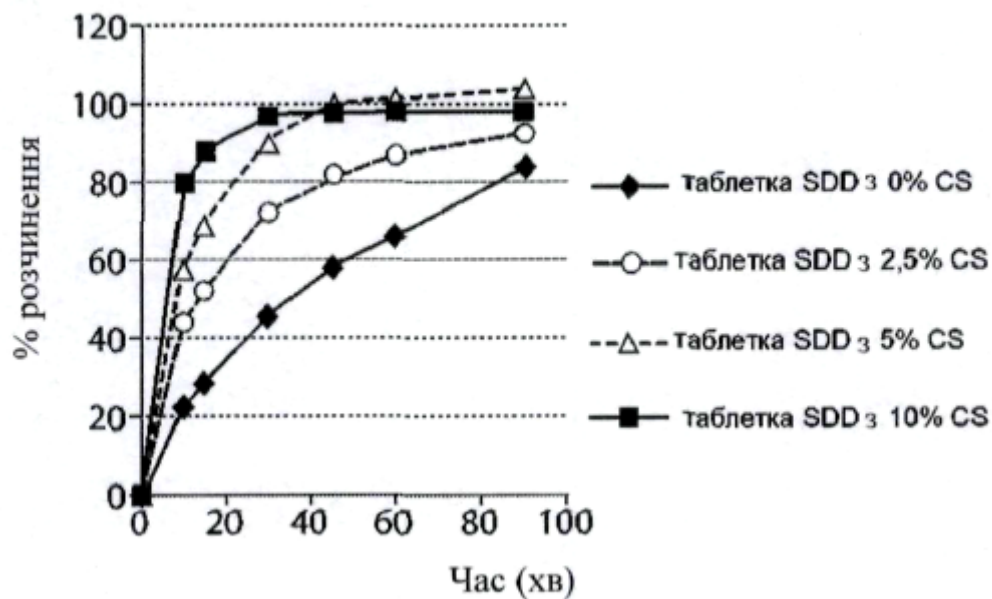
Профілі розчинення 0,2% SDS при рН 4,5



Фіг. 67B

Вплив рН середовища на розчинення

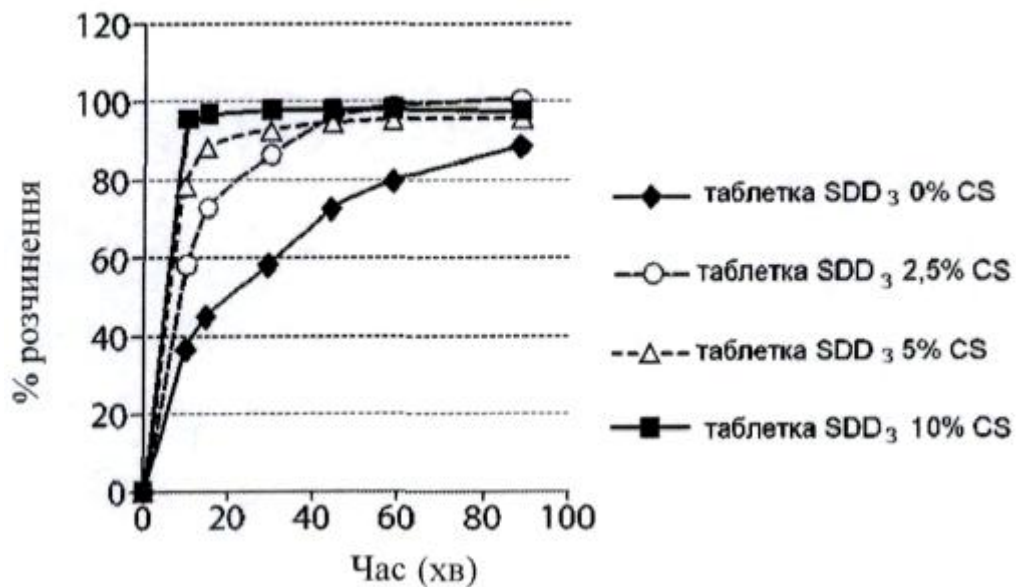
Профілі розчинення 0,2% SDS при рН 5,5



Фіг. 68А

Вплив рН середовища на розчинення

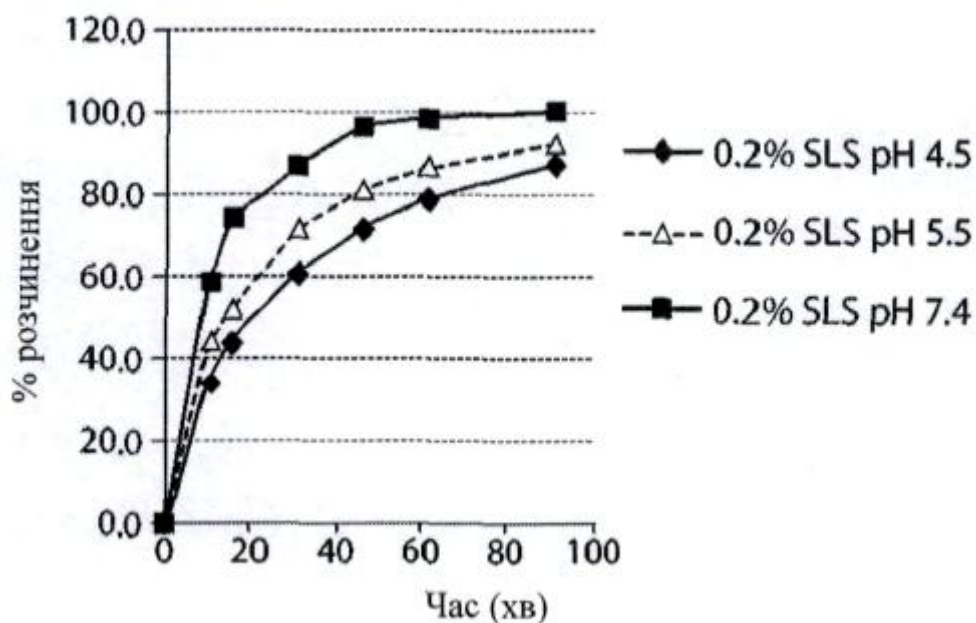
Профілі розчинення 0,2% SDS при рН 7,4



Фіг. 68В

Вплив pH середовища на розчинення

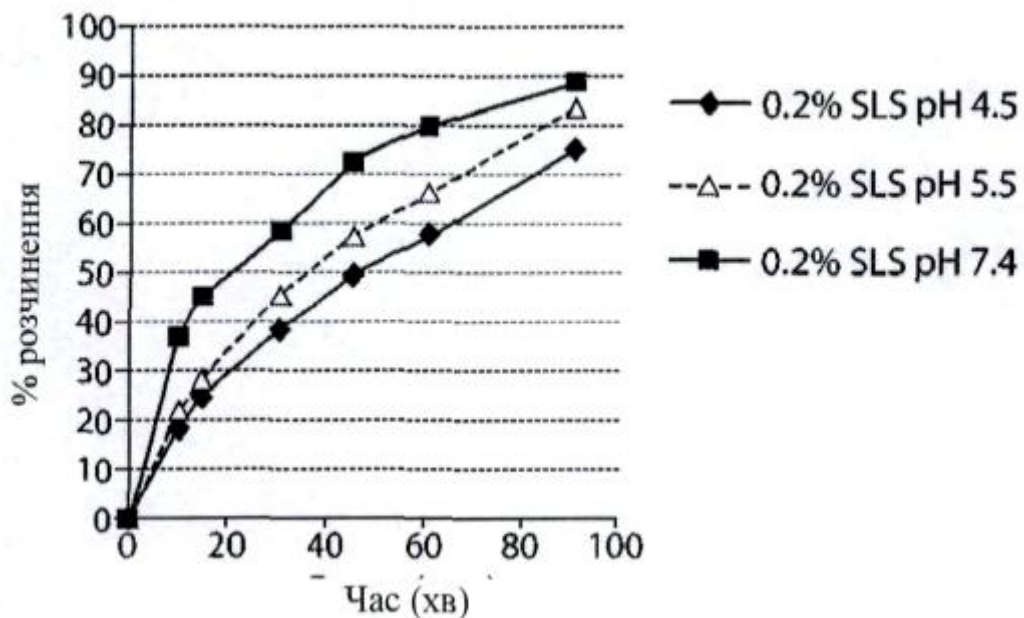
Профілі розчинення таблетки SDD з 2,5% CS



Фіг. 69А

Вплив pH середовища на розчинення

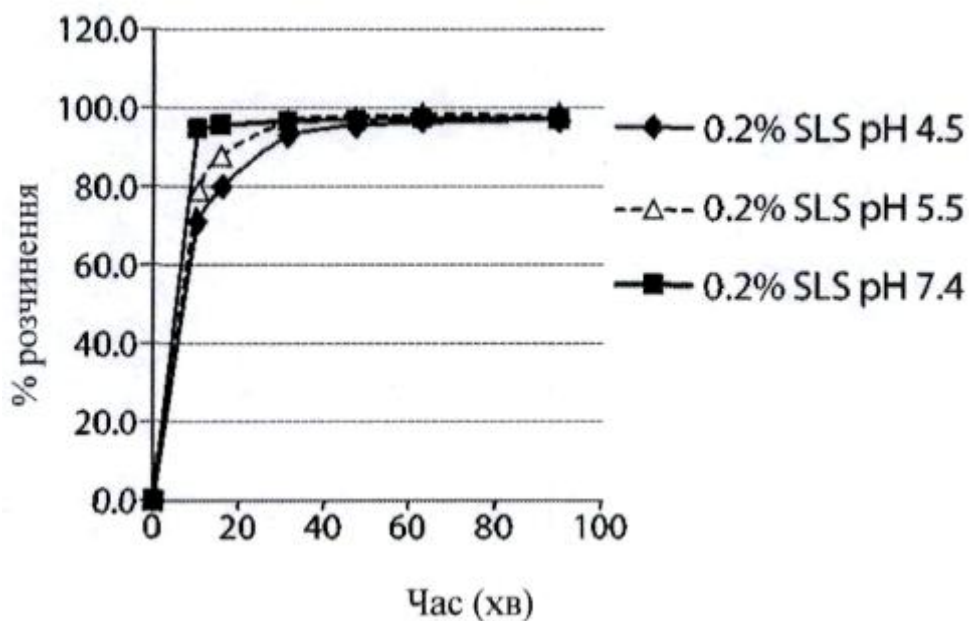
Профілі розчинення таблетки SDD з 0% CS



Фіг. 69В

Вплив рН середовища на розчинення

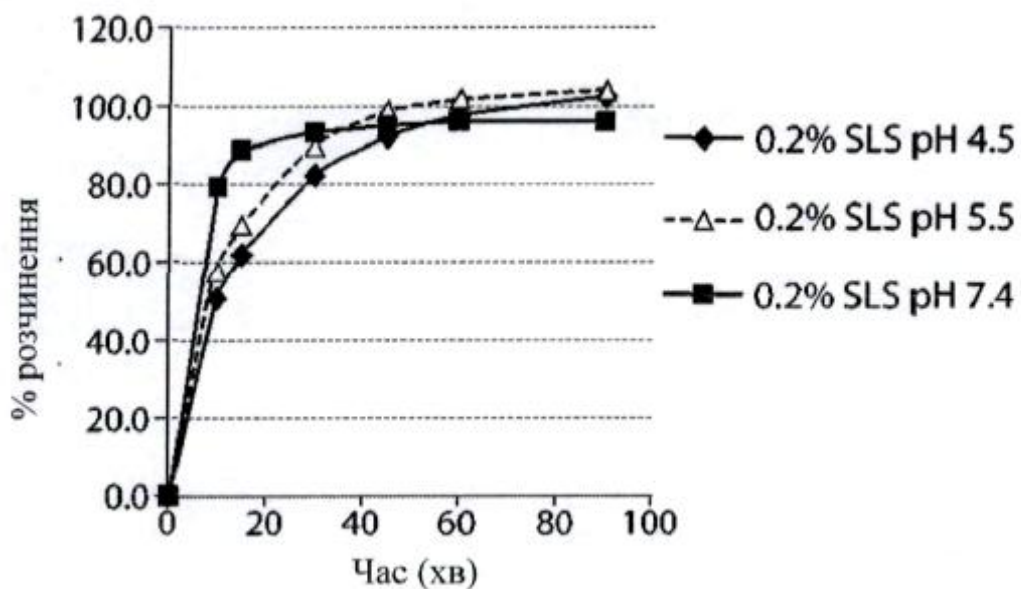
Профілі розчинення таблетки SDD з 10% CS



Фіг. 70А

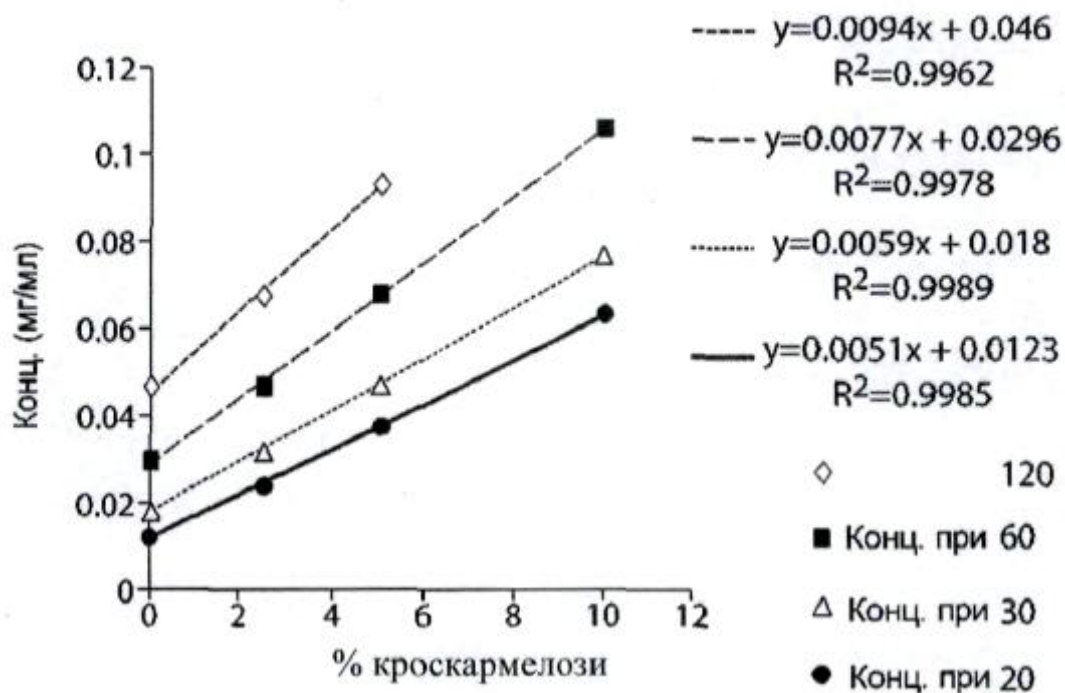
Вплив рН середовища на розчинення

Профілі розчинення таблетки SDD з 5% CS



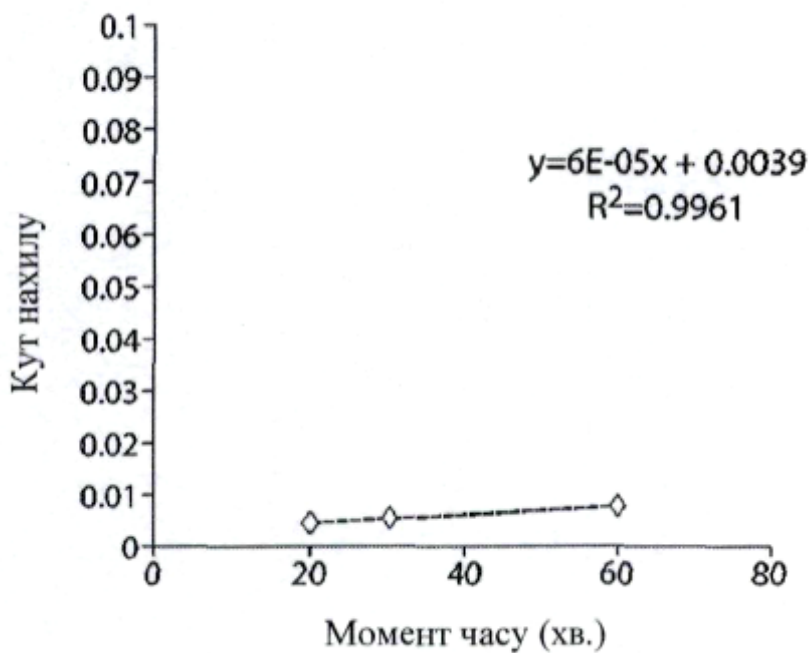
Фіг. 70В

Механізм вивільнення CS, кінетична розчинність в середовищі FaSSIF, pH 6,5 при T_{120} , T_{60} , T_{30} і T_{20}



Фіг. 71А

Механізм вивільнення CS, кут нахилу залежно від моменту часу



Фіг. 71В

**Накладення дифрактограм XRPD четверних зразків
рифаксими́ну, висушених розпиленням з метанолу**

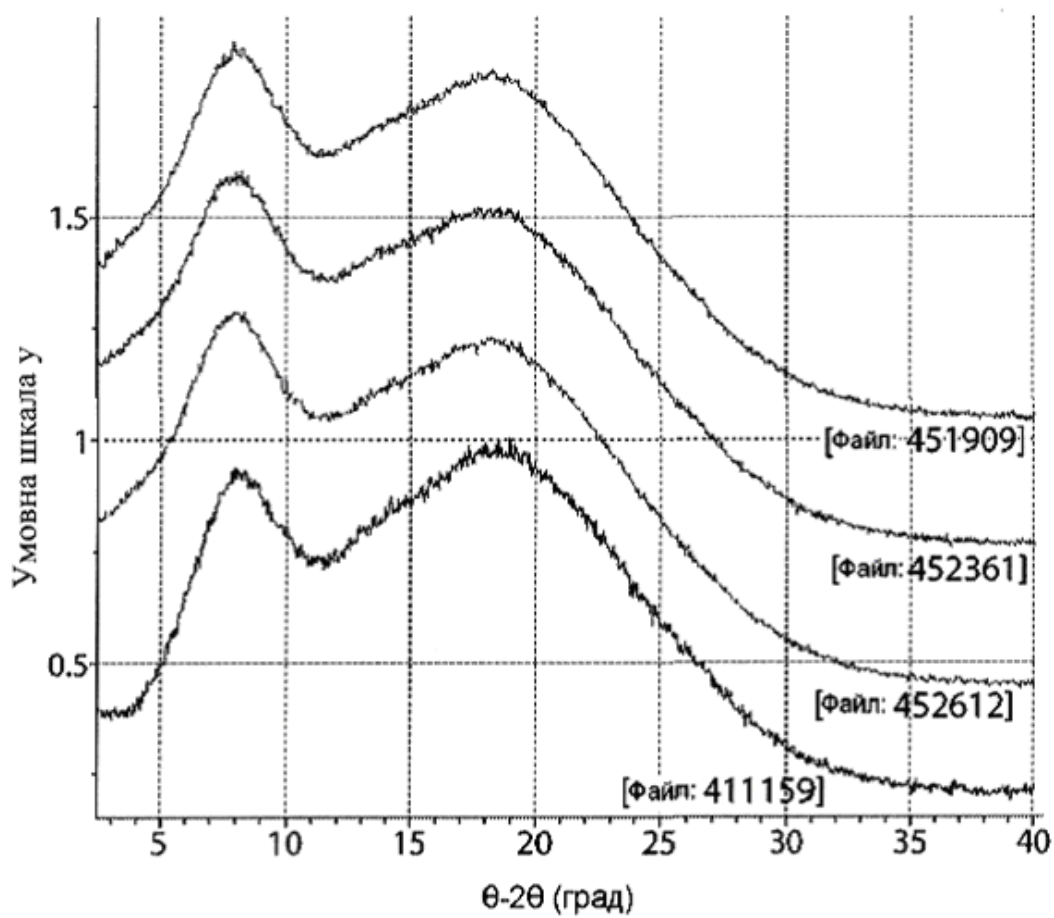


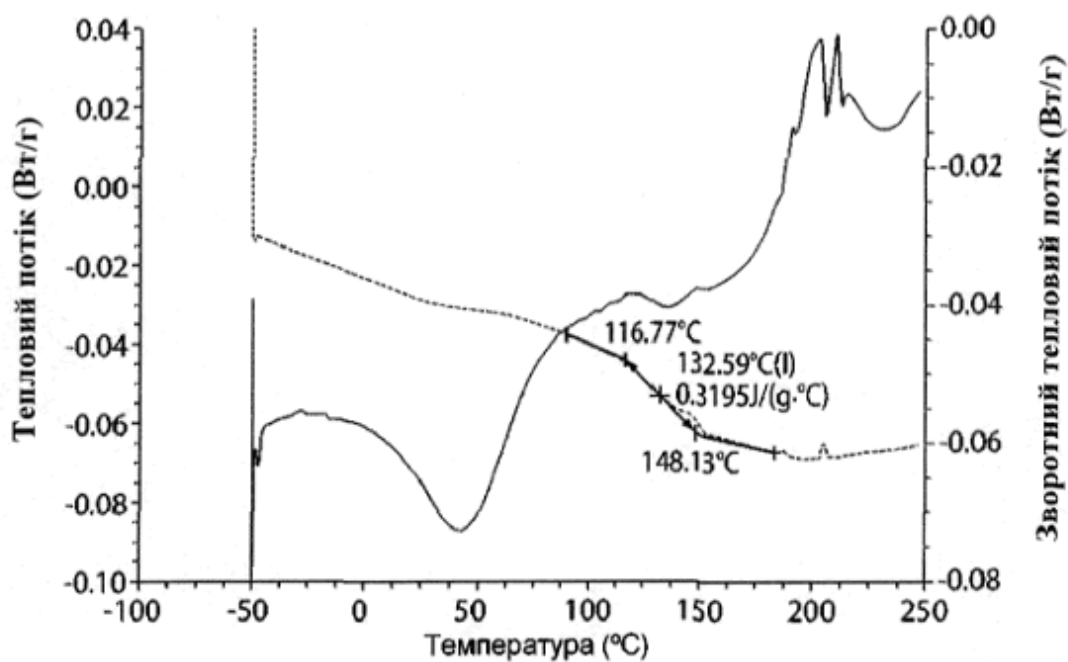
Fig. 72

**Термограма мДСК четверного зразка рифаксиміну, що містить
0,063% ваг. ВНА**

ДСК

Зразок: рифаксимін
К-ть: 3,4400 мг
Метод: стандартна мДСК
Коментарі: 260396, 4375-52-02, 2°C/хв., С, R1, P1

Файл: J:\EP20110397\Дані\DSC\451911.dsc
Оператор: KEL
Дата проведення: 21 березня 2011 17:13
Прилад: DSC Q2000 V23.10 Build 79



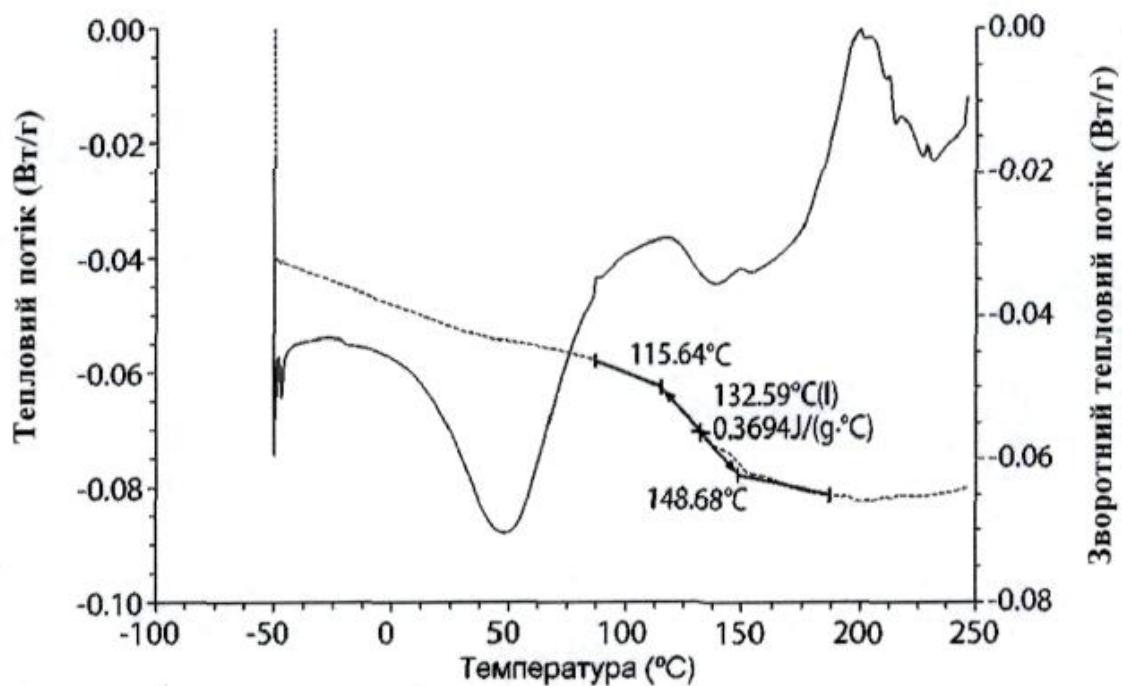
Фіг. 73

**Термограма мДСК четверного зразка рифаксиміну, що містить
0,063% ваг. ВНТ**

ДСК

Зразок: рифаксимін
К-ть: 4,6700 мг
Метод: стандартна мДСК
Коментарі: 260544, 4375-52-0,1, 2°C/хв., C, R1, P1

Файл: I:\LIMS\EP20110397\DSC\452362.dsc
Оператор: KEL
Дата проведення: 22 березня 2011 16:14
Прилад: DSC Q2000 V23.10 Build 79



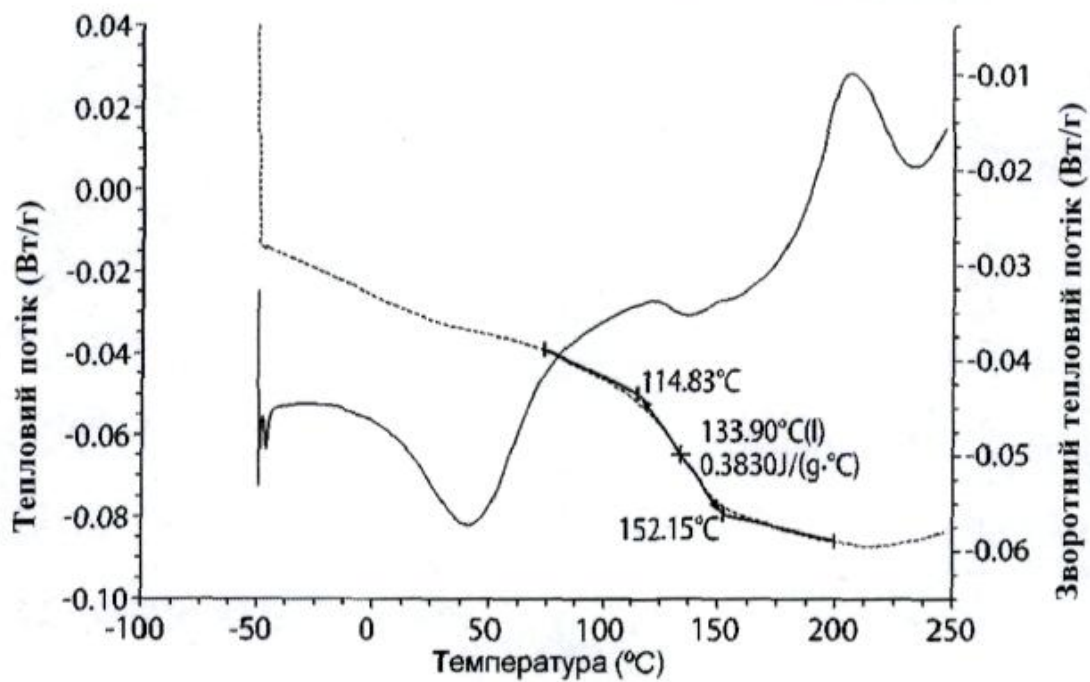
Фіг. 74

**Термограма мДСК четверного зразка рифаксиміну, що містить
0,094% ваг. РГ**

ДСК

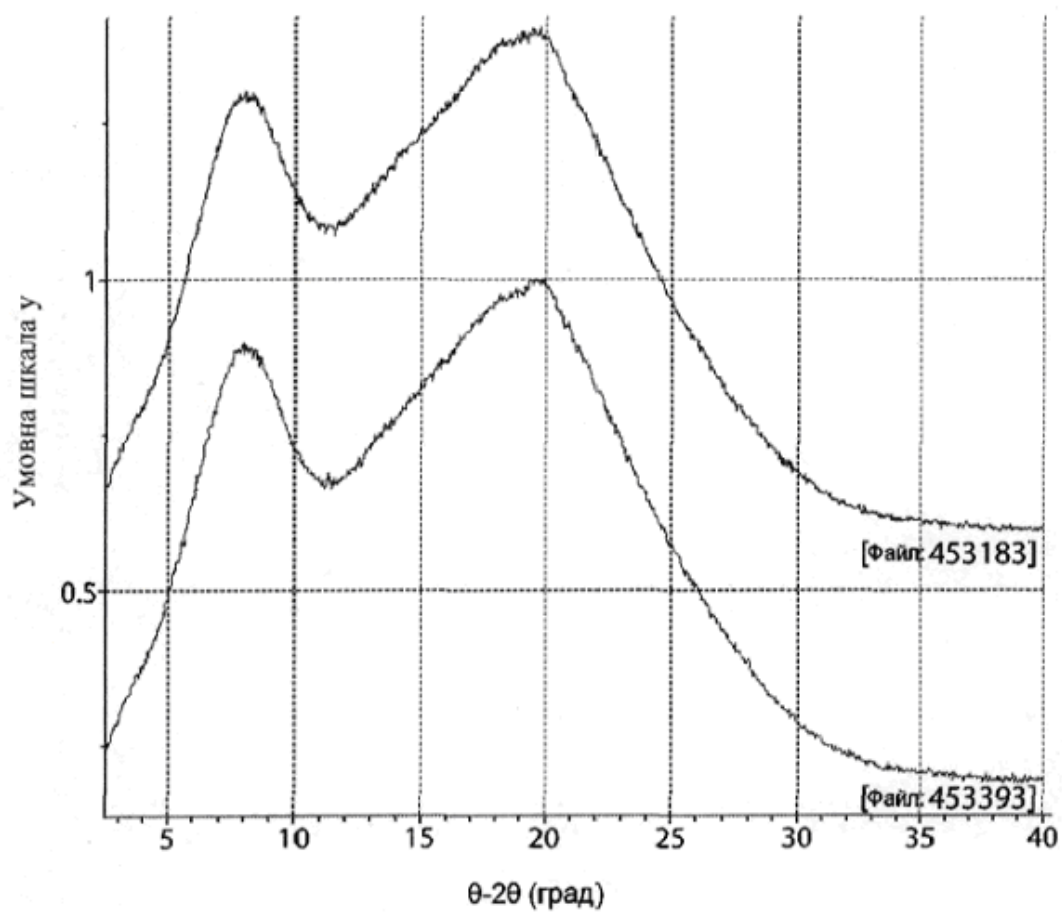
Зразок: рифаксимін
К-ть: 3,9700 мг
Метод: стандартна мДСК
Коментарі: 260658, 4375-54-01, 2°C/хв., С, R1, P1

Файл: I:\LIMS\EP20110397\DSC\452613.dsc
Оператор: KEL
Дата проведення: 23 березня 2011 15:46
Прилад: DSC Q2000 V23.10 Build 79



Фіг. 75

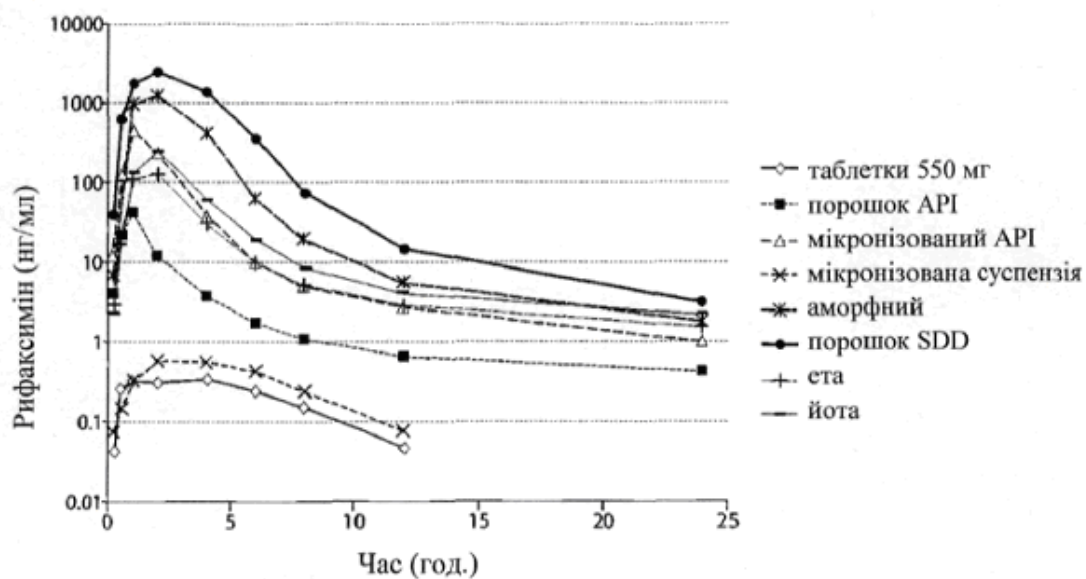
**Порівняння дифрактограми XRPD порошку твердої дисперсії
рифаксиміну 42,48% в/в з ущільненим роликом матеріалом**



Фіг. 76

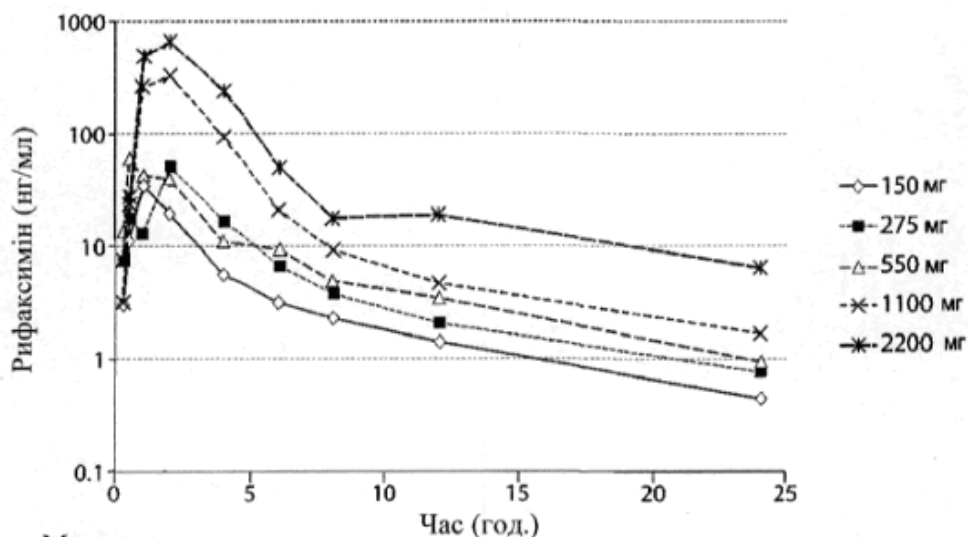
Рифаксимін наступного покоління: неклінічні дані

Разова доза рифаксими́ну 2200 мг на собаках



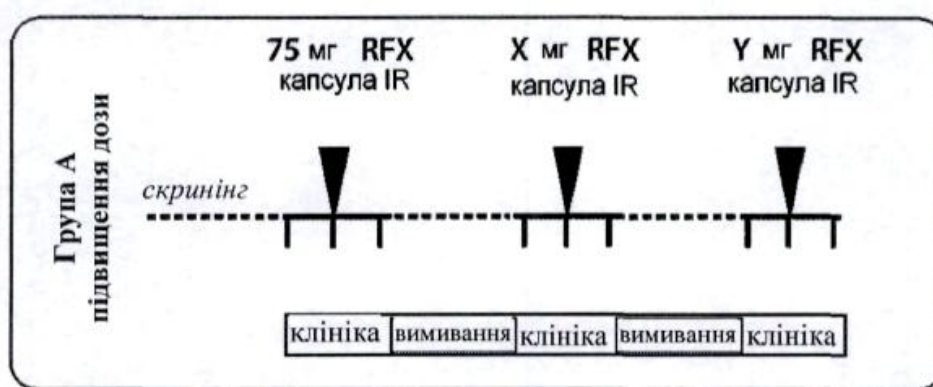
Рифаксимін SDD на собаках

Рифаксимін SDD: діапазон доз на собаках



Доза SDD (мг)	Множник дози	$T_{1/2}$ (ч)	T_{max} (ч)	C_{max} (нг/мл)	C_{max} множник	AUC_{0-24} (нг·ч/мл)	AUC множник
150	1	6.1	1	35.2	1	95.2	1
275	1.8	7	1.5	59	1.7	169.1	1.8
550	3.7	5.1	0.75	80.9	2.3	200.0	2.1
1100	7.3	4.3	1.5	431	12.2	983.7	10.3
2200	14.7	5.3	2	700	19.9	2165.8	22.75

Фіг. 78



Фіг. 79

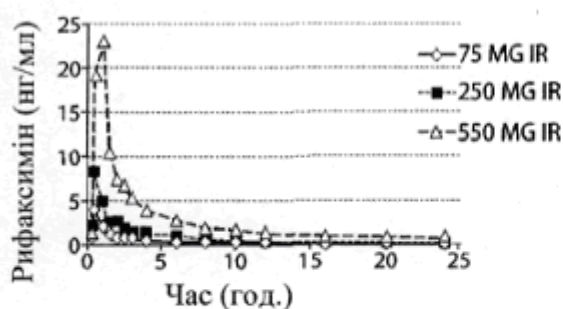
Частина А підвищення дози/підбір дози

- N = 10 пацієнтів чоловічої статі
- 3 підвищені разові дози (порошок SDD в капсулі)
- заплановано 75, 250, 550 мг
- Проби плазми для аналізу РК збирали протягом 24 год.
- Сечу і кал збирали протягом 24 год.
- ~7-денна перерва між прийомом доз
- Дані безпеки, переносимість і РК в плазмі розглядали при кожному прийнятті рішення для вибору наступної дози

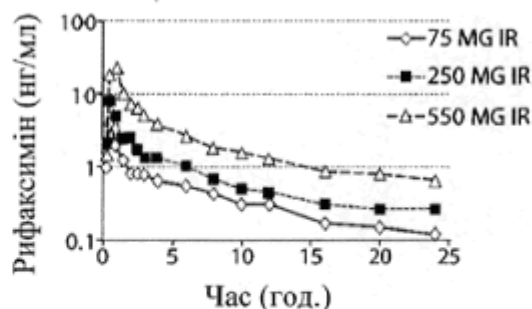
Фіг. 80

Приклад підвищення дози SDD: пацієнт 001

Рифаксимін SDD IR: пацієнт 1382-001



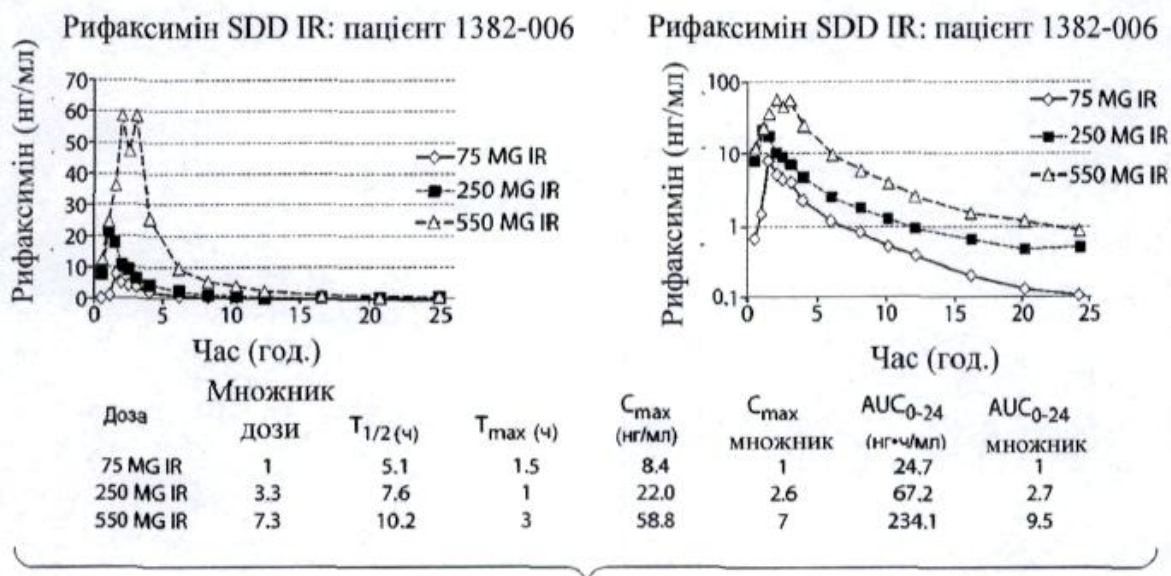
Рифаксимін SDD IR: пацієнт 1382-001



Доза	Множник ДОЗИ	$T_{1/2}$ (ч)	T_{max} (ч)	C_{max} (нг/мл)	C_{max} МНОЖНИК	AUC_{0-24} (нг·ч/мл)	AUC_{0-24} МНОЖНИК
75 MG IR	1	15.7	0.5	4.1	1.0	11.2	1.0
250 MG IR	3.3	7.6	0.5	8.2	2.0	21.7	1.9
550 MG IR	7.3	10.6	1	23.1	5.7	66.4	5.9

Фіг. 81

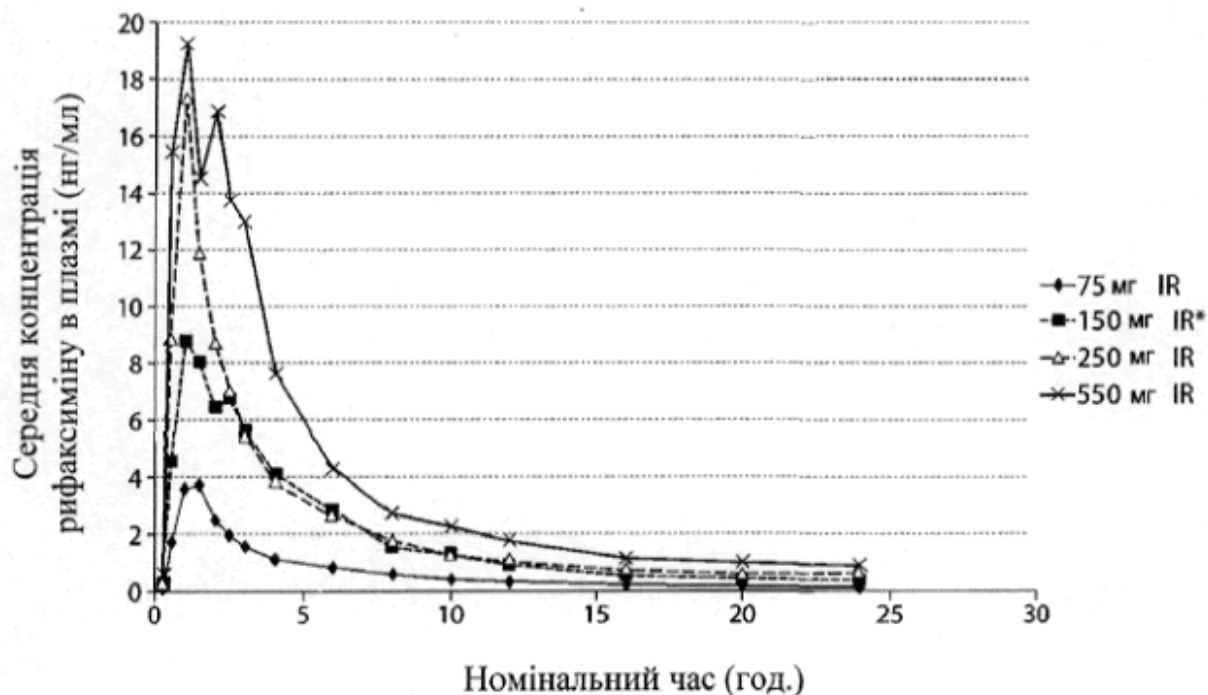
Приклад підвищення дози SDD: пацієнт 006



Фіг. 82

Середні дані підвищення дози (лінійна шкала)

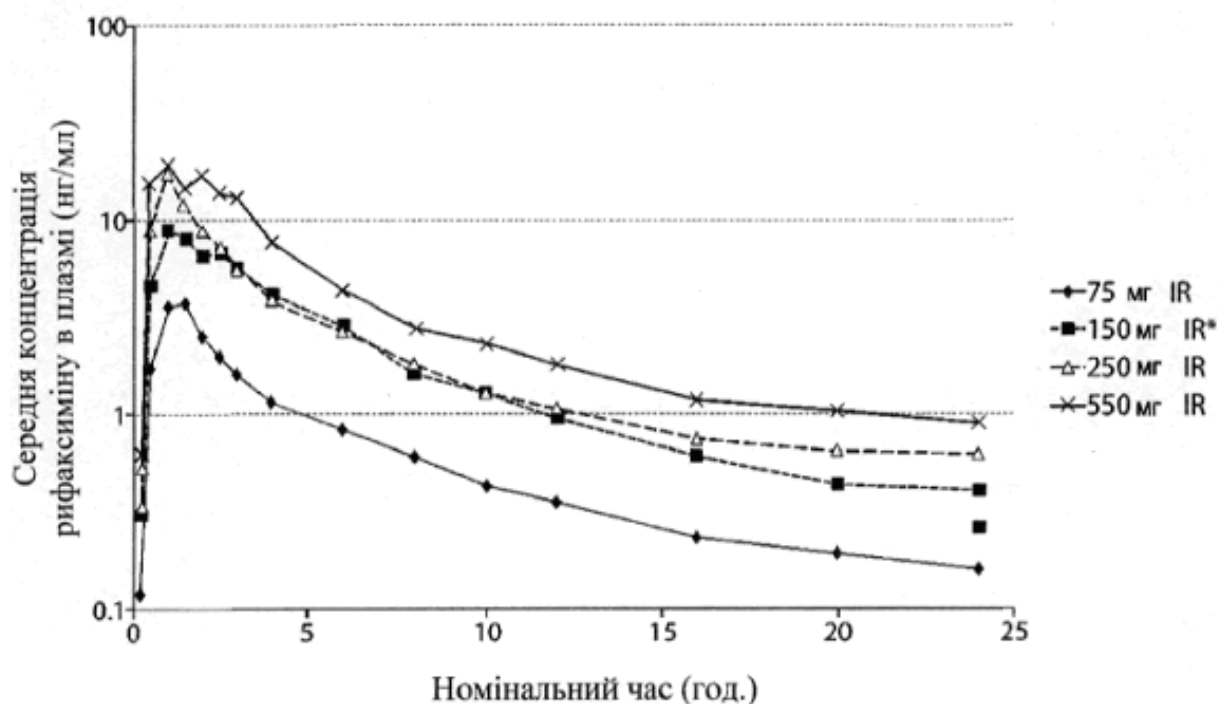
Капсули рифаксими́ну SDD: підвищення дози



Фіг. 83

Середні дані підвищення дози (логарифмічна шкала)

Капсули рифаксиміну SDD: підвищення дози

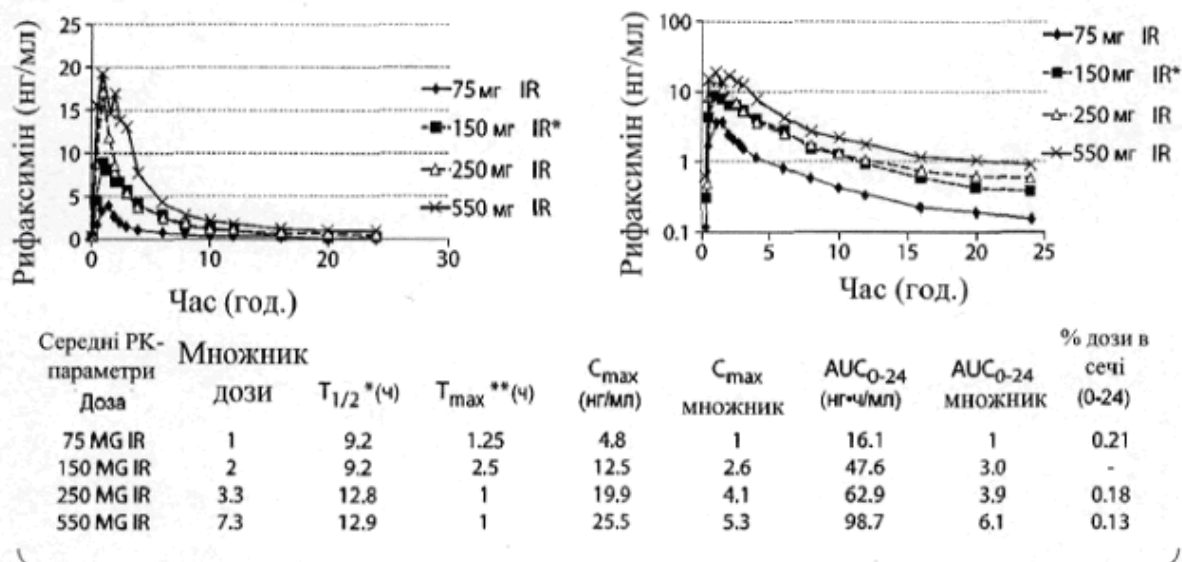


Фіг. 84

Результати підвищення дози рифаксиміну SDD

Капсули рифаксиміну SDD: підвищення дози

Капсули рифаксиміну SDD: підвищення дози



Фіг. 85

Середні PK-параметри:

Лікарські форми і умови	Доза	$T_{1/2}^*$ (ч)	T_{max}^{**} (ч)	C_{max} (нг/мл)	AUC_{0-24} (нг·ч/мл)
SDD в желатинових капсулах, здорові	75 MG	9.2	1.25	4.8	16.1
	150 MG	9.2	2.5	12.5	47.6
	250 MG	12.8	1	19.9	62.9
	550 MG	12.9	1	25.5	98.7
Таблетка, доступна на ринку, здорові (RFPK1007)	550 MG	1.8	0.75	4.0	11.1*
Таблетка, доступна на ринку, IBS	550 MG	3.1	0.775	3.5	9.7§
Таблетка, доступна на ринку, C-PA	550 MG	8.1	1	19.5	118§
Таблетка, доступна на ринку, C-P B	550 MG	10.5	1	25.1	161§
Таблетка, доступна на ринку, C-P C	550 MG	6.6	1	35.5	246§

*Середнє геометричне; **Серединне; §AUC(0-12 год.); =AUC (0-)

Фіг. 86

Порівняння дози/лікарської форми

Середні PK-параметри:

6,4-кратна відмінність по C_{max}

~8,9-кратна відмінність по AUC

Лікарські форми і умови	Доза	$T_{1/2}^*$ (ч)	T_{max}^{**} (ч)	C_{max} (нг/мл)	AUC_{0-24} (нг·ч/мл)
SDD в желатинових капсулах, здорові	75	9.2	1.25	4.8	16.1
	150	9.2	2.5	12.5	47.6
	250	12.8	1	19.9	62.9
	550	12.9	1	25.5	98.7
Таблетка, доступна на ринку, здорові (RFPK1007)	550	1.8	0.75	4.0	11.1*
Таблетка, доступна на ринку, IBS	550	3.1	0.775	3.5	9.7§
Таблетка, доступна на ринку, C-PA	550	8.1	1	19.5	118§
Таблетка, доступна на ринку, C-P B	550	10.5	1	25.1	161§
Таблетка, доступна на ринку, C-P C	550	6.6	1	35.5	246§

*Середнє геометричне; **Серединне; §AUC(0-12 год.); =AUC (0-)

Фіг. 87

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

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