



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **113275**

(13) **C2**

(51) МПК

**A61K 31/497** (2006.01)

**A61K 31/04** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

|   |                               |   |  |
|---|-------------------------------|---|--|
| <b>(21)</b> Номер заявки:   | <b>a 2012 14275</b>           | <b>(72)</b> Винахідник(и):                                      | <b>Гашерст Карен С. (US),<br/>Ян Дунлай (US),<br/>Роу Мелані (US),<br/>Шултайс Нейтан (US),<br/>Влагова Петинка (US),<br/>Сталтс Джефрі С. (US),<br/>Х'юстон Трейвіс Л. (US)</b>   |
| <b>(22)</b> Дата подання заявки:  | <b>25.02.2009</b>             | <b>(73)</b> Власник(и):   | <b>СЕЛІКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ЛТД.,<br/>1700 Perimeter Park Drive, Morrisville, NC<br/>27560, United States of America (US)</b>  |
| <b>(24)</b> Дата, з якої є чинними<br>права на винахід:   | <b>10.01.2017</b>             | <b>(74)</b> Представник:  | <b>Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр.<br/>№115</b>   |
| <b>(31)</b> Номер попередньої<br>заявки відповідно до<br>Паризької конвенції:                                   | <b>,<br/>61/031,329</b>       | <b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги<br>експертизою: | <b>WO 2009108730 (A2) 03.09.2009<br/>US 2010174064 (A1) 08.07.2010<br/>US 2009324736 (A1) 31.12.2009<br/>US 2006019986 (A1) 26.01.2006<br/>US 2009312357 (A1) 17.12.2009<br/>US 2008262232 (A1) 23.10.2008<br/>WO 2005044823 (A2) 19.05.2005<br/>WO 2006094662 (A1) 14.09.2006<br/>MY 144578 (A) 14.10.2011<br/>WO 2011153444 (A1) 08.12.2011<br/>WO 2011156897 (A2) 22.12.2011<br/>WO 2012109605 (A2) 16.08.2012<br/>Viscomi, G. et al., "Crystal Forms of Rifaximin<br/>and Their Effect on Pharmaceutical<br/>Properties," CrystEngComm, 2008, 10, 1074-<br/>1081</b> |
| <b>(32)</b> Дата подання<br>попередньої заявки<br>відповідно до<br>Паризької конвенції:                         | <b>,<br/>25.02.2008</b>       |   |  |
| <b>(33)</b> Код держави-учасниці<br>Паризької конвенції,<br>до якої подано<br>попередню заявку:                 | <b>,<br/>US</b>               |   |  |
| <b>(41)</b> Публікація відомостей<br>про заявку:  | <b>13.05.2013, Бюл.№ 9</b>    |   |  |
| <b>(46)</b> Публікація відомостей<br>про видачу патенту:  | <b>10.01.2017, Бюл.№ 1</b>    |   |  |
| <b>(62)</b> Номер та дата<br>подання попередньої<br>заявки, з якої виділено<br>заявку, позначену<br>кодом (21): | <b>a201011414, 25.02.2009</b> |   |  |

**(54)  $\zeta$ -ФОРМА РИФАКСИМІНУ І ЇЇ ЗАСТОСУВАННЯ**

**(57) Реферат:**

Даний винахід стосується поліморфних форм, форм солей, гідратів і аморфних форм, їх застосування в лікарських препаратах і терапевтичних способів з їх використанням.

UA 113275 C2



За даною заявкою вимагається пріоритет за попередньою заявкою США № 61/031329, поданою 25 лютого 2008 року, зміст якої включено в даний документ шляхом посилання в повному обсязі.

Рифаксимін (INN; див. The Merck Index, XIII Ed., 8304) являє собою антибіотик, який стосується рифаміцинового класу антибіотиків, прикладом якого є піридоімідазоририфаміцин. Рифаксимін виявляє широку антибактеріальну активність, наприклад, у шлунково-кишковому тракті проти локальних шлунково-кишкових бактерій, які викликають інфекційну діарею, синдром подразненої кишки, надлишковий ріст невеликих кишкових бактерій, хворобу Крона і/або недостатність підшлункової залози. Описано, що рифаксимін характеризується малим системним усмоктуванням внаслідок його 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)).

Рифаксимін описаний у патенті Італії IT 1154655 і в ЕР 0161534, які включені в даний документ шляхом посилань у повному обсязі для будь-яких цілей. У ЕР 0161534 описаний спосіб одержання рифаксими́ну з використанням рифаміцину О як вихідної речовини (The Merck Index, XIII Ed., 8301). У патенті США № 7045620 В1 і публікації PCT WO 2006/094662 А1 описані поліморфні форми рифаксими́ну.

Рифаксимін схвалений для лікування патологій, які викликаються неінвазивними штамми *Escherichia coli* - мікроорганізмом, що не здатний проникати в слизову оболонку шлунково-кишкового тракту і, таким чином, залишається в контакті зі шлунково-кишковими рідинами.

У даному документі описані раніше невідомі поліморфні й аморфні форми рифаксими́ну. У даному документі описані форма  $\zeta$ , форма  $\eta$ ,  $\alpha$ -суха форма, форма  $\iota$  і аморфні форми рифаксими́ну.

Також у даному документі описані поліморфні форми рифаксими́ну, включаючи  $\beta$ -1,  $\beta$ -2 і  $\varepsilon$ -суху форму.

У даному документі описана нова унікальна форма мезилатної солі рифаксими́ну.

Відповідно до одного аспекту поліморфна форма  $\zeta$  характеризується порошковою рентгенограмою, що має характеристичні піки, виражені в градусах  $2\theta$  ( $\pm 0,20$  градусів  $\theta$ ), на рівні 4,7 (дублет), 7,6 (дублет) і 9,5 градусів  $2-\theta$ ; або 4,7 (дублет), 7,3 і 8,2 градусів  $2-\theta$ ; або 7,6 (дублет), 8,6 і 10,5 градусів  $2-\theta$ ; або 8,2, 8,6 і 9,5 градусів  $2-\theta$ ; або 10,2 (триплет), 12,6 (квінтет) і 13,2 (дублет) градусів  $2-\theta$ ; або 7,3, 10,5 і 12,9 (дублет) градусів  $2-\theta$ ; або 7,3, 7,6 (дублет), 8,2, 8,6 градусів  $2-\theta$ ; або 4,7 (дублет), 7,3, 7,6 (дублет), 9,5 і 10,5 градусів  $2-\theta$ ; або 8,2, 8,6, 9,5, 10,2 (триплет) і 10,5 градусів  $2-\theta$ ; або 8,6, 9,5, 10,2 (триплет), 10,5 і 11,2 (дублет) градусів  $2-\theta$ ; або 4,7 (дублет), 6,3, 6,4, 7,3, 7,6 (дублет), 8,2, 8,6, 9,5, 10,2 (триплет), 10,5, 11,2 (дублет), 11,9 (дублет), 12,2 (слабкий), 12,6 (квінтет), 12,9 (дублет), 13,2 (дублет) градусів  $2-\theta$ .

Відповідно до одного аспекту поліморфна форма  $\zeta$  характеризується порошковою рентгенограмою, що має характеристичні піки, виражені в градусах  $2\theta$  ( $\pm 0,20$  градусів  $\theta$ ), на рівні 4,7 (дублет), 7,6 (дублет) і 9,5 градусів  $2-\theta$ ; або 4,7 (дублет), 7,3 і 8,2 градусів  $2-\theta$ .

Відповідно до одного аспекту поліморфна форма  $\zeta$  характеризується порошковою рентгенограмою, що має характеристичні піки, виражені в градусах  $2\theta$  ( $\pm 0,20$  градусів  $\theta$ ), на рівні 7,6 (дублет), 8,6 і 10,5 градусів  $2-\theta$ .

Відповідно до одного аспекту поліморфна форма  $\zeta$  характеризується порошковою рентгенограмою, що має характеристичні піки, виражені в градусах  $2\theta$  ( $\pm 0,20$  градусів  $\theta$ ), на рівні 8,2, 8,6 і 9,5 градусів  $2-\theta$ .

Відповідно до одного аспекту поліморфна форма  $\zeta$  характеризується порошковою рентгенограмою, що має характеристичні піки, виражені в градусах  $2\theta$  ( $\pm 0,20$  градусів  $\theta$ ), на рівні 10,2 (триплет), 12,6 (квінтет) і 13,2 (дублет) градусів  $2-\theta$ .

Відповідно до одного аспекту поліморфна форма  $\zeta$  характеризується порошковою рентгенограмою, що має характеристичні піки, виражені в градусах  $2\theta$  ( $\pm 0,20$  градусів  $\theta$ ), на рівні 7,3, 10,5 і 12,9 (дублет) градусів  $2-\theta$ .

Відповідно до одного аспекту поліморфна форма  $\zeta$  характеризується порошковою рентгенограмою, що має характеристичні піки, виражені в градусах  $2\theta$  ( $\pm 0,20$  градусів  $\theta$ ), на рівні 7,3, 7,6 (дублет), 8,2, 8,6 градусів  $2-\theta$ .

Відповідно до одного аспекту поліморфна форма  $\zeta$  характеризується порошковою рентгенограмою, що має характеристичні піки, виражені в градусах  $2\theta$  ( $\pm 0,20$  градусів  $\theta$ ), на рівні 4,7 (дублет), 7,3, 7,6 (дублет), 9,5 і 10,5 градусів  $2-\theta$ .

Відповідно до одного аспекту поліморфна форма  $\zeta$  характеризується порошковою рентгенограмою, що має характеристичні піки, виражені в градусах  $2\theta$  ( $\pm 0,20$  градусів  $\theta$ ), на рівні 8,2, 8,6, 9,5, 10,2 (триплет) і 10,5 градусів  $2-\theta$ .









В одному варіанті здійснення поліморфна форма виявляє при диференціальній скануючій калориметрії (DSC) широку ендотерму приблизно при 78 °C і другорядну ендотерму при 203 °C.

В одному варіанті здійснення поліморфні аморфні форми виявляють при модульованій диференціальній скануючій калориметрії (MDSC) температуру початку переходу в склоподібний стан ( $T_g$ ) приблизно 199 °C.

В одному варіанті здійснення загальний вміст домішок у формі  $\zeta$ , формі  $\eta$ ,  $\alpha$ -сухий формі, формі  $\iota$ , формі  $\beta$ -1, формі  $\beta$ -2,  $\epsilon$ -сухий формі, мезилатній формі або аморфних формах рифаксиміну складає менше 5 %.

В одному варіанті здійснення форма  $\zeta$ , форма  $\eta$ ,  $\alpha$ -суха форма, форма  $\iota$ , форма  $\beta$ -1, форма  $\beta$ -2,  $\epsilon$ -суха форма, мезилатна форма або аморфні форми рифаксиміну є щонайменше на 50 % чистими або щонайменше на 75 % чистими, або щонайменше на 80 % чистими, або щонайменше на 90 % чистими, або щонайменше на 95 % чистими, або щонайменше на 98 % чистими.

Відповідно до одного варіанта здійснення фармацевтична композиція містить одну або декілька з таких форм, як форма  $\zeta$ , форма  $\eta$ ,  $\alpha$ -суха форма, форма  $\iota$ , форма  $\beta$ -1, форма  $\beta$ -2,  $\epsilon$ -суха форма, мезилатна форма або аморфні форми рифаксиміну, і фармацевтично прийнятний носій.

В одному варіанті здійснення композиція додатково містить один або декілька фармацевтично прийнятних ексципієнтів. Ексципієнти можуть являти собою одну або декілька з таких речовин, як розріджувач, зв'язуюча речовина, мастильна речовина, дезінтегруюча речовина, барвник, смакова добавка або підсолоджувач.

Відповідно до одного варіанта здійснення фармацевтична композиція може бути одержана у вигляді покритих або непокритих таблеток, твердих або м'яких желатинових капсул, покритих цукром пігулок, пастилок, пластинок, гранул або порошків у герметичному упакуванні. У споріднених варіантах здійснення фармацевтична композиція також може бути одержана в готовій формі для місцевого застосування.

Відповідно до іншого аспекту в даному документі представлені способи лікування, попередження або пом'якшення пов'язаного з кишечником розладу, які включають введення суб'єкту, що потребує цього, ефективного кількості однієї або декількох з таких форм, як форма  $\zeta$ , форма  $\eta$ ,  $\alpha$ -суха форма, форма  $\iota$ , форма  $\beta$ -1, форма  $\beta$ -2,  $\epsilon$ -суха форма, мезилатна форма або аморфні форми рифаксиміну.

В одному варіанті здійснення суб'єкт страждає щонайменше одним пов'язаним з кишечником розладом, вибраним із групи, що складається з синдрому подразненої кишки, діареї мандрівників, надлишкового росту невеликих бактерій кишечника, хвороби Крона, хронічного панкреатиту, недостатності підшлункової залози, ентериту і коліту.

В одному аспекті в даному документі представлені способи одержання форми  $\zeta$  рифаксиміну, які включають утворення суспензії в EtOH вихідної  $\alpha$ -сухої форми рифаксиміну при температурі навколишнього середовища і кристалізацію рифаксиміну із суспензії. В одному варіанті здійснення спосіб додатково включає швидке охолодження суспензії перед кристалізацією.

В іншому варіанті здійснення суспензія в EtOH включає суспензію в суміші EtOH /H<sub>2</sub>O у співвідношенні від 1 до 0,02-0,45.

Відповідно до одного аспекту в даному документі представлені способи одержання суміші поліморфів  $\zeta$  і  $\gamma$ , які включають зволоження форми  $\zeta$ .

Відповідно до одного аспекту в даному документі представлені способи одержання форми  $\eta$  рифаксиміну, які включають висушування форми  $\zeta$ .

Відповідно до одного аспекту в даному документі представлені способи одержання аморфного рифаксиміну, які включають подрібнення форми  $\gamma$  або суміші форми  $\gamma$  і форми  $\eta$  рифаксиміну.

Відповідно до одного аспекту в даному документі представлені способи одержання аморфного рифаксиміну, які включають швидке осадження із суміші етилацетату і гептану.

В одному варіанті здійснення спосіб додатково включає подрібнення одержаного аморфного рифаксиміну.

Відповідно до одного аспекту в даному документі представлені способи одержання аморфного рифаксиміну, які включають ліофілізацію в суміші п-діоксан:вода 1:1 і швидке випарювання з ацетону.

В одному варіанті здійснення спосіб додатково включає подрібнення одержаного аморфного рифаксиміну.

Відповідно до одного аспекту в даному документі представлені способи одержання аморфного рифаксиміну, які включають осадження з ацетону.



В одному варіанті здійснення способів додатково включає подрібнення одержаного аморфного рифаксиміну.

Відповідно до одного аспекту в даному документі представлені способи одержання форми  $\beta$ -2, які включають осадження  $\alpha$ -сухої форми в суміші EtOH /H<sub>2</sub>O (1/1).

Відповідно до одного аспекту в даному документі представлені способи одержання форми  $\zeta$  і сумішей форми  $\zeta$  і форми  $\gamma$  осадженням вихідних форм рифаксиміну так, як зазначено в таблиці 15.

Відповідно до одного аспекту в даному документі представлені способи одержання сумішей форми  $\gamma$ , включаючи, але не обмежуючись ними, суміші форми  $\gamma$  і форми  $\eta$  і суміші форми  $\gamma$  і форми  $\zeta$ , де спосіб включає осадження вихідних форм так, як зазначено в таблиці 14.

Відповідно до одного аспекту в даному документі представлені способи одержання сумішей форми  $\gamma$ -1( $\zeta$ ), включаючи, але не обмежуючись ними, суміші форми  $\gamma$ -1 ( $\zeta$ ) і форми  $\beta$ , які включають осадження вихідних форм так, як зазначено в таблиці 13.

Відповідно до одного аспекту в даному документі представлені способи одержання форм рифаксиміну  $\beta$ ,  $\alpha$  і сумішей рифаксиміну  $\alpha$  і  $\beta$ , які включають осадження вихідних форм так, як зазначено в таблицях 10 і 11.

Відповідно до одного аспекту в даному документі представлені способи одержання  $\varepsilon$ -сухої форми рифаксиміну, які включають осадження вихідних форм рифаксиміну так, як зазначено в таблиці 16.

Відповідно до одного аспекту в даному документі представлені способи одержання форми рифаксиміну  $\eta$  і сумішей форм рифаксиміну  $\eta$  і  $\gamma$ , які включають осадження вихідних форм рифаксиміну так, як зазначено в таблиці 17.

Відповідно до одного аспекту в даному документі представлені способи одержання аморфного рифаксиміну, які включають осадження вихідних форм рифаксиміну так, як зазначено в таблиці 18.

Відповідно до одного аспекту в даному документі представлені способи одержання форми  $\zeta$ , форми  $\beta$ -1, форми  $\beta$ -2, сумішей форми  $\alpha$  і форми  $\beta$ , і форми  $\zeta$ -1 рифаксиміну, які включають осадження вихідних форм так, як зазначено в таблиці 19.

Відповідно до одного аспекту в даному документі представлені способи одержання  $\alpha$ -сухої форми, форми  $\alpha$ ,  $\varepsilon$ -сухої форми, форми  $\eta$ ,  $\varepsilon$ -сухої форми, форми  $\zeta$ , форми  $\gamma$ , аморфної форми, сумішей форми  $\gamma$ -1( $\zeta$ ) і форми  $\beta$ , сумішей форми  $\zeta$  і форми  $\gamma$  і сумішей форми  $\gamma$  і форми  $\eta$  рифаксиміну, які включають осадження вихідних форм так, як зазначено в таблицях 20-22.

Відповідно до одного аспекту в даному документі представлені способи одержання мезилатної форми рифаксиміну, які включають умови, зазначені в таблиці 26.

Відповідно до одного аспекту в даному документі представлені способи одержання форми  $i$ , які включають умови, зазначені в таблиці 27.

Відповідно до одного аспекту в даному документі представлені набори для лікування розладу кишечника в суб'єкта, які містять одну або декілька з таких форм, як форма  $\zeta$ , форма  $\eta$ ,  $\alpha$ -суха форма, форма  $i$ , форма  $\beta$ -1, форма  $\beta$ -2,  $\varepsilon$ -суха форма, мезилатна форма або аморфні форми рифаксиміну, і інструкції із застосування.

Відповідно до одного аспекту в даному документі представлені упаковані композиції, які містять терапевтично ефективну кількість однієї або декількох з таких форм, як форма  $\zeta$ , форма  $\eta$ ,  $\alpha$ -суха форма, форма  $i$  форма  $\beta$ -1, форма  $\beta$ -2,  $\varepsilon$ -суха форма, мезилатна форма або аморфні форми рифаксиміну, і фармацевтично прийнятний носій або розріджувач, де композиція одержана в готовій формі для лікування суб'єкта, який страждає розладом кишечника або схильний до нього, і упакована разом з інструкціями з лікування суб'єкта, який страждає розладом кишечника або схильний до нього.

В одному аспекті представлена фармацевтична композиція, яка містить одну або декілька з таких форм, як форма  $\zeta$ , форма  $\eta$ ,  $\alpha$ -суха форма, форма  $i$  форма  $\beta$ -1, форма  $\beta$ -2,  $\varepsilon$ -суха форма, мезилатна форма або аморфні форми рифаксиміну, і фармацевтично прийнятний носій.

В одному варіанті здійснення фармацевтична композиція додатково містить ексципієнти.

Відповідно до іншого варіанта здійснення ексципієнти являють собою одну або декілька з таких речовин, як розріджувач, зв'язуюча речовина, мастильна речовина, дезінтегруюча речовина, барвник, смакова добавка або підсолоджувач.

В іншому варіанті здійснення композиція одержана для вибраних покритих і непокритих таблеток, твердих або м'яких желатинових капсул, покритих цукром пігулок, пастилок, пластинок, гранул і порошків у герметичних упаковках.

В одному варіанті здійснення композиція одержана в готовій формі для місцевого застосування.

Відповідно до одного аспекту в даному документі представлені способи лікування, попередження або пом'якшення пов'язаного з кишечником розладу, які включають введення суб'єкту, що потребує цього, клітини, інфікованої вірусом, з ефективною кількістю однієї або декількох з таких форм, як форма  $\zeta$ , форма  $\eta$ ,  $\alpha$ -суха форма, форма  $\iota$ , форма  $\beta$ -1, форма  $\beta$ -2,  $\beta$ -суха форма, мезилатна форма або аморфні форми рифаксиміну.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, пов'язаний з кишечником розлад являє собою один або декілька з таких розладів, як синдром подразненої кишки, діарея мандрівників, надлишковий ріст невеликих кишкових бактерій, хвороба Крона, хронічний панкреатит, недостатність підшлункової залози або коліт.

Відповідно до одного аспекту в даному документі представлені способи оцінки ефективності лікування пов'язаного з кишечником розладу у суб'єкта, моніторингу динаміки у суб'єкта, який піддається лікуванню від пов'язаного з кишечником розладу, або спосіб вибору суб'єкта для лікування розладу кишечника, які включають:

- визначення рівня надлишкового росту бактерій до лікування;

- введення терапевтично ефективної кількості однієї або декількох з таких форм, як форма  $\zeta$ , форма  $\eta$ ,  $\alpha$ -суха форма, форма  $\iota$ , форма  $\beta$ -1, форма  $\beta$ -2,  $\epsilon$ -суха форма, мезилатна форма або аморфні форми рифаксиміну, суб'єкту; і визначення рівня надлишкового росту бактерій після початкового періоду лікування однією або декількома формами, вибраними з форми  $\zeta$ , форми  $\eta$ ,  $\alpha$ -сухої форми, форми  $\iota$ , форми  $\beta$ -1, форми  $\beta$ -2,  $\epsilon$ -сухої форми, мезилатної форми або аморфних форм рифаксиміну.

В одному варіанті здійснення модулювання рівня надлишкового росту бактерій вказує на ефективність лікування.

В іншому варіанті здійснення зниження надлишкового росту бактерій вказує на те, що лікування є ефективним.

В іншому варіанті здійснення модулювання надлишкового росту бактерій є ознакою того, що суб'єкт, імовірно, має сприятливу клінічну відповідь на лікування.

Відповідно до одного аспекту в даному документі представлені набори для лікування розладу кишечника у суб'єкта, застосування яких включає одну або декілька дій.

Також відповідно до одного аспекту в даному документі представлені упаковані композиції, які містять терапевтично ефективну кількість однієї або декількох з таких форм, як форма  $\zeta$ , форма  $\eta$ ,  $\alpha$ -суха форма, форма  $\iota$ , форма  $\beta$ -1, форма  $\beta$ -2,  $\epsilon$ -суха форма, мезилатна форма або аморфні форми рифаксиміну, і фармацевтично прийнятний носій або розріджувачі, де композиція одержана в готовій формі для лікування суб'єкта, який страждає розладом кишечника або схильний до нього, і упакована разом з інструкціями з лікування суб'єкта, який страждає розладом кишечника або схильний до нього.

У даному документі описане застосування форми  $\zeta$  рифаксиміну як лікарського засобу.

Також у даному документі описане застосування форми  $\eta$  рифаксиміну як лікарського засобу.

Також у даному документі описане застосування  $\alpha$ -сухої форми рифаксиміну як лікарського засобу.

Також у даному документі описане застосування форми  $\iota$  рифаксиміну як лікарського засобу.

Також у даному документі описане застосування однієї або декількох аморфних форм рифаксиміну як лікарського засобу.

Також у даному документі описане застосування форми  $\beta$ -1 рифаксиміну як лікарського засобу.

Також у даному документі описане застосування форми  $\beta$ -2 рифаксиміну як лікарського засобу.

Також у даному документі описане застосування  $\epsilon$ -сухої форми рифаксиміну як лікарського засобу.

Також у даному документі описане застосування мезилатної форми рифаксиміну як лікарського засобу.

Відповідно до іншого аспекту в даному документі представлені способи одержання однієї або декількох з таких форм, як форма  $\zeta$ , форма  $\eta$ ,  $\alpha$ -суха форма, форма  $\iota$ , форма  $\beta$ -1, форма  $\beta$ -2,  $\epsilon$ -суха форма, мезилатна форма або аморфні форми рифаксиміну.

Відповідно до іншого аспекту в даному документі представлена форма  $\gamma$ -1( $\zeta$ ), що характеризується рентгенограмою XRPD, по суті подібною з фіг. 1.

Відповідно до іншого аспекту в даному документі представлена форма  $\zeta$  рифаксиміну, що характеризується рентгенограмою XRPD, по суті подібною з фіг. 2.

Відповідно до іншого аспекту в даному документі представлена форма η рифаксиміну, що характеризується рентенограмою XRPD, по суті подібною з фіг. 3.

Відповідно до іншого аспекту, в даному документі представлена аморфна форма рифаксиміну, що характеризується рентенограмою XRPD, по суті подібною з фіг. 4.

Відповідно до іншого аспекту в даному документі представлена аморфна форма рифаксиміну, що характеризується TGA і DSC, по суті подібними з фіг. 5.

Відповідно до іншого аспекту в даному документі представлена форма  $\zeta$  рифаксими́ну, що характеризується рентенограмою XRPD, по суті подібною з фіг. 8.

Відповідно до іншого аспекту в даному документі представлена форма η рифаксими́ну, що характеризується рентгенограмою XRPD, по суті подібною з фіг. 9.

Відповідно до іншого аспекту в даному документі представлена аморфна форма рифаксиміну, що характеризується рентенограмою XRPD, по суті подібною з фіг. 10.

Відповідно до іншого аспекту в даному документі представлена форма і рифаксиміну, що характеризується рентенограмою XRPD, по суті подібною з фіг. 11.

15 Відповідно до іншого аспекту в даному документі представлена мезитатна форма рифаксиміну, що характеризується рентгенограмою XRPD, по суті подібною з фіг. 15.

Відповідно до іншого аспекту в даному документі представлена аморфна форма рифаксиміну, що характеризується DSC, по суті подібною з фіг. 20.

Відповідно до іншого аспекту в даному документі представлена аморфна форма рифаксими́ну, що характеризується циклічною DSC, по суті подібною з фіг. 21.

Відповідно до іншого аспекту в даному документі представлена аморфна форма рифаксиміну, що характеризується TG, по суті подібного з фіг. 22.

Відповідно до іншого аспекту в даному документі представлена аморфна форма рифаксиміну, що характеризується циклічною DSC, по суті подібною з фіг. 24.

25 Відповідно до іншого аспекту в даному документі представлена аморфна форма рифаксиміну, що характеризується TG, по суті подібного з фіг. 25.

Відповідно до іншого аспекту в даному документі представлена аморфна форма рифаксиміну, що характеризується циклічною DSC, по суті подібною з фіг. 27.

Відповідно до іншого аспекту в даному документі представлена аморфна форма рифаксиміну, що характеризується TG, по суті подібного з фіг. 28.

Відповідно до іншого аспекту в даному документі представлена аморфна форма рифаксиміну, що характеризується модульованою DSC, по суті подібною з фіг. 29.

Відповідно до іншого аспекту в даному документі представлена аморфна форма рифаксими́ду, що характеризується модульованою DSC, по суті подібною з фіг. 30.

35 Відповідно до іншого аспекту в даному документі представлена форма 1, що характеризується термальними даними, по суті подібними з фіг. 31.

Відповідно до іншого аспекту в даному документі представлена форма 1, що характеризується протонним спектром ЯМР, по суті подібним з фіг. 34.

Відповідно до іншого аспекту в даному документі представлена  $\alpha$ -суха форма, що характеризується TGA і/або DSC, по суті подібними до фіг. 37.

Відповідно до іншого аспекту в даному документі представлена форма  $\beta$ -1 рифаксиміну, що характеризується XRPD, по суті подібною з фіг. 38.

Відповідно до іншого аспекту в даному документі представлена форма β-2 рифаксими́ну, що характеризується XRPD, по суті подібною з фіг. 38.

45 Відповідно до іншого аспекту в даному документі представлена форма  $\beta$ -2 рифаксиміну, що характеризується TGA і/або DSC, по суті подібними з фіг. 39.

Відповідно до іншого аспекту в даному документі представлена  $\varepsilon$ -суха форма, що характеризується TGA і/або DSC, по суті подібними з фіг. 40.

Відповідно до іншого аспекту в даному документі представлена ε-суха форма, що характеризується рентгенограмою XRPD, по суті подібною з фіг. 41.

Інші варіанти здійснення й аспекти винаходу описані нижче.

На фіг. 1 представлена ілюстративна рентгенограма XRPD форми  $\gamma$ -1( $\zeta$ ) рифаксиміну.

На фіг. 2 представлена ілюстративна рентгенограма XRPD форми  $\zeta$  рифаксими́ну.

На фіг. 3 представлена ілюстративна рентгенограма XRPD форми η рифаксиміну.

55 На фіг. 4 представлена ілюстративна рентгенограма XRPD аморфної форми рифаксиміну.

На фіг. 5 представлені ілюстративні TGA і DSC аморфної форми рифаксиміну.

На фіг. 6 представлена ілюстративна MDSC аморфної форми рифаксиміну.

На фіг. 7 представлені результати TGA і DSC форми  $\beta$ -2 рифаксими́ну.

На фіг. 8 представлена ілюстративна рентгенограма XRPD форми  $\zeta$  рифаксиміну.

60 На фіг. 9 представлена ілюстративна рентгенограма XRPD форми η рифаксиміну.

На фіг. 10 представлена ілюстративна рентгенограма XRPD аморфної форми рифаксими́ну.

На фіг. 11 представлена ілюстративна рентгенограма XRPD форми  $\alpha$  рифаксими́ну.

На фіг. 12 представлена ілюстративна рентгенограма XRPD форми  $\alpha$  рифаксими́ну, одержана при вирахуванні фону.

5 На фіг. 13 наведений перелік спостережуваних піків для форми  $\alpha$  рифаксими́ну. Слід зазначити, що пікові мітки позначені для допомоги при перегляді. Див. фіг. 14 для точних положень 2 $\theta$ .

На фіг. 14A представлені піки для форми  $\alpha$  рифаксими́ну і на фіг. 14B показані виступаючі піки для форми  $\alpha$  рифаксими́ну.

10 На фіг. 15 представлена рентгенограма XRPD для мезилатної форми рифаксими́ну.

На фіг. 16 представлена ілюстративна рентгенограма XRPD мезилатної солі рифаксими́ну, XRPD, одержана при вирахуванні фону.

15 На фіг. 17 наведений перелік спостережуваних піків для мезилатної солі рифаксими́ну. Слід зазначити, що пікові мітки позначені для допомоги при перегляді. Див. фіг. 18 для точних положень 2 $\theta$ .

На фіг. 18A представлені спостережувані піки для мезилатної солі рифаксими́ну і на фіг. 18B показані виступаючі піки для мезилатної солі рифаксими́ну.

На фіг. 19 представлені ілюстративні спроби накладення XRPD аморфного рифаксими́ну.

20 На фіг. 20 представлена ілюстративна DSC аморфного рифаксими́ну (швидке осадження із суміші етилацетату і гептану).

На фіг. 21 представлені ілюстративні результати циклічної DSC аморфного рифаксими́ну (швидке осадження із суміші етилацетату і гептану).

На фіг. 22 представлені ілюстративні результати TG аморфного рифаксими́ну (швидке осадження із суміші етилацетату і гептану).

25 На фіг. 23 представлено ілюстративне накладення XRPD аморфного рифаксими́ну (зверху вниз): аморфний (швидке осадження із суміші етилацетату і гептану) і ймовірно аморфний.

На фіг. 24 представлені ілюстративні результати циклічної DSC аморфного рифаксими́ну (ліофілізація в суміші п-діоксан:вода 1:1).

30 На фіг. 25 представлені ілюстративні результати TG аморфного рифаксими́ну (ліофілізація в суміші п-діоксан:вода 1:1).

На фіг. 26 представлена ілюстративна XRPD аморфного рифаксими́ну (зверху вниз): аморфний (ліофілізація в суміші п-діоксан:вода 1:1) і ймовірно аморфний.

На фіг. 27 представлені ілюстративні результати циклічної DSC аморфного рифаксими́ну (швидке випарювання з ацетону).

35 На фіг. 28 представлені ілюстративні результати TG аморфного рифаксими́ну (швидке випарювання з ацетону).

На фіг. 29 представлені ілюстративні результати модульованої DSC аморфного рифаксими́ну (швидке осадження із суміші етилацетату і гептану).

40 На фіг. 30 представлені ілюстративні результати модульованої DSC аморфного рифаксими́ну (швидке осадження із суміші етилацетату і гептану).

На фіг. 31 представлені ілюстративні результати термальних даних для форми  $\alpha$  рифаксими́ну.

На фігурах 32A і 32B представлені ілюстративні результати високотемпературної мікроскопії форми  $\alpha$  рифаксими́ну.

45 На фіг. 33 представлений результат для спектра FT-IR форми  $\alpha$  рифаксими́ну.

На фігурах 34A-E представлені ілюстративні результати протонного ЯМР-спектра форми  $\alpha$  рифаксими́ну.

50 На фіг. 35 представлено ілюстративне накладення спектрів FT-IR рифаксими́ну на протязі від 3730 до 2663  $\text{cm}^{-1}$  для: перша - форма  $\alpha$ ; друга –  $\alpha$ -суха форма; третя – форма  $\beta$ ; четверта – форма  $\gamma$ ; п'ята – форма  $\delta$ ; шоста – форма  $\epsilon$ ; і сьома – аморфна форма.

На фіг. 36 представлено ілюстративне порівняння рентгенограм XRPD  $\alpha$ -сухої форми (зверху), форми  $\alpha$  (середина) і еталонної форми  $\alpha$  (знизу).

На фіг. 37 представлені ілюстративні результати TGA і DSC для  $\alpha$ -сухої форми рифаксими́ну.

55 На фіг. 38 представлено порівняння XRPD форм  $\beta$ -1,  $\beta$ -2,  $\beta$  і еталонної форми  $\beta$  рифаксими́ну: (зверху вниз): перша - форма  $\beta$ -1 рифаксими́ну; друга - форма  $\beta$ -2 рифаксими́ну; третя - форма  $\beta$  рифаксими́ну; і четверта - еталонна форма  $\beta$  рифаксими́ну (патентна заявка США US 2005/0272754 A1).

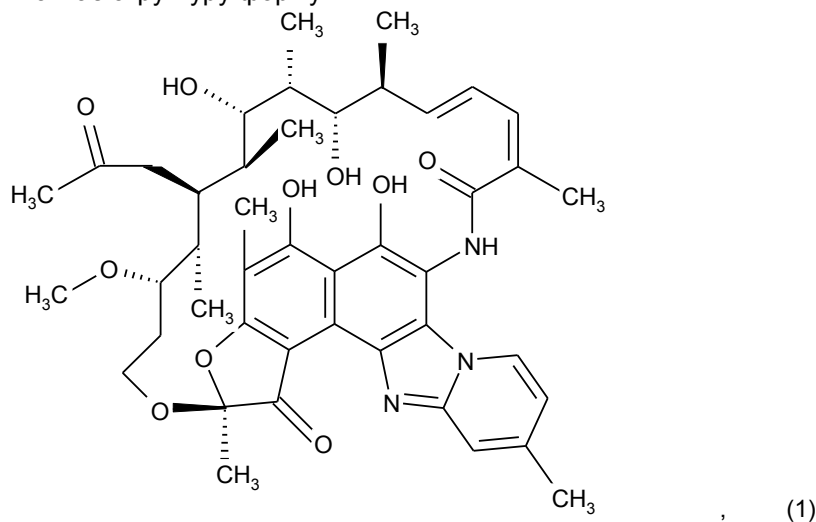
На фіг. 39 представлені ілюстративні результати TGA і DSC форми  $\beta$ -2 рифаксими́ну.

На фіг. 40 представлені результати TGA і DSC ε-сухої форми рифаксими́ну.

На фіг. 41 представлено ілюстративне порівняння рентгенограм XRPD ε-сухої форми рифаксими́ну й еталонної рентгенограми ε: (зверху вниз): перша - ε-суха форма; друга - форма ε; і третя - еталонна форма ε, Європейська патентна заявка № 05004695.2, датована 3 березня 2005 року.

Варіанти здійснення винаходу стосуються відкриття нових поліморфних форм рифаксими́ну і застосування цих форм як антибіотиків. В одному варіанті здійснення передбачається застосування форми ζ (фіг. 1, 2 і 8), форми η (фіг. 3 і 9), α-сухої форми (фіг. 35-37), форми ι (фіг. 11-14, 31-34), форми β-1 (фіг. 38), форми β-2 (фіг. 7, 38 і 39), ε-сухої форми (фіг. 40 і 41), мезилатної форми (фіг. 15-18) або аморфних форм (фіг. 4-6, 10, 19-30 і 35) антибіотика, відомого як рифаксимін (INN), для одержання лікарських препаратів, призначених для перорального або місцевого шляху введення. Варіанти здійснення винаходу також стосуються введення таких лікарських препаратів суб'єкту, який потребує лікування антибіотиками.

Рифаксимін являє собою сполуку рифаміцинового класу антибіотиків. Рифаксимін являє собою сполуку, яка має структуру формули I:



Таблиця 1

Короткий опис деяких форм рифаксими́ну

| Форма <sup>a</sup> |                        | моль H <sub>2</sub> O <sup>b</sup> |         | EtOH<br>(моно-<br>кристал) | висушений<br>вакуумним<br>сушінням | RH-стійкість <sup>c</sup>     |            |                |            |                  |            |
|--------------------|------------------------|------------------------------------|---------|----------------------------|------------------------------------|-------------------------------|------------|----------------|------------|------------------|------------|
|                    |                        | Моно-<br>кристал                   | TG<br>A |                            |                                    | p <sub>2</sub> O <sub>5</sub> | 11 %<br>RH | 33 %<br>RH     | 58 %<br>RH | 75 %<br>RH       | 94 %<br>RH |
| α-суха             | (моногідрат)           | -                                  | 1       | -                          | α-суха                             | -                             | -          | A              | β          | β                | β          |
| β-1                | тригідрат/<br>етанолат | 3                                  | -       | 0,8                        | -                                  | -                             | -          | B              | β+pk       | β                | β          |
| β-2                | (тригідрат)            | -                                  | 3       | -                          | α-суха                             | -                             | -          | α <sup>d</sup> | -          | -                | -          |
| γ-1(ζ)             | (мезофаза)             | -                                  | -       | -                          | -                                  | -                             | -          | -              | -          | -                | -          |
| ε-суха             | (напівгідрат)          | -                                  | 0,5     | -                          | -                                  | -                             | -          | -              | -          | -                | -          |
| ζ                  | (проміжна<br>фаза)     | -                                  | -       | -                          | η або γ+η                          | -                             | -          | -              | -          | ζ+γ <sup>e</sup> | -          |
| η                  | (мезофаза)             | -                                  | -       | -                          | η                                  | -                             | -          | -              | -          | -                | -          |
| аморфний           |                        | -                                  | -       | -                          | -                                  | -                             | -          | -              | ам         | ам               | -          |

а) Гідрат, або визначений за даними монокристала, або наближено оцінений на основі даних TGA по зменшенню маси конкретного аналізованого зразка (в дужках). Оскільки структура монокристала вказує на присутність води в шарах, в одній и тій же кристалічній формі можуть бути присутніми різні кількості води. Мезофазу визначали по рентгенограмах XRPD.

б. Кількість моль води на моль рифаксими́ну, або визначена за даними монокристала, або оцінена по зменшенню маси методом TGA.

с. Зміна твердої форми після впливу на зразки визначених умов RH, ам=аморфний.

д. Цей зразок досліджували при 20 % RH.

е. Цей зразок піддавали впливу 75 % RH при 40 °C протягом 1 доби.

Використовувані в даному документі терміни "рифаксимін форми  $\zeta$ ", "форма  $\zeta$ ", "форма  $\zeta$  рифаксими́ну", "поліморф  $\zeta$ " і "рифаксимін  $\zeta$ " застосовують взаємозамінно для позначення поліморфної форми рифаксими́ну, як далі описано в цьому документі, по, наприклад, одному або декількох піках рентгенівської дифрактограми, даних диференціальної скануючої калориметрії (фіг. 1 і 2). Форма  $\zeta$  характеризується положеннями піка в порошковій рентгенограмі на рівні приблизно 4,7 (дублет), 7,6 (дублет) і 9,5 градусів 2- $\theta$ ; або на рівні приблизно 4,7 (дублет), 7,3 і 8,2 градусів 2- $\theta$ ; або на рівні приблизно 7,6 (дублет), 8,6 і 10,5 градусів 2- $\theta$ ; або на рівні приблизно 8,2, 8,6 і 9,5 градусів 2- $\theta$ ; або на рівні приблизно 10,2 (триплет), 12,6 (квінтет) і 13,2 (дублет) градусів 2- $\theta$ ; або на рівні приблизно 7,3, 10,5 і 12,9 (дублет) градусів 2- $\theta$ ; або на рівні приблизно 7,3, 7,6 (дублет), 8,2, 8,6 градусів 2- $\theta$  або на рівні приблизно 4,7 (дублет), 7,3, 7,6 (дублет), 9,5 і 10,5 градусів 2- $\theta$ ; або на рівні приблизно 8,2, 8,6, 9,5, 10,2 (триплет) і 10,5 градусів 2- $\theta$ ; або на рівні приблизно 8,6, 9,5, 10,2 (триплет), 10,5 і 11,2 (дублет) градусів 2- $\theta$ ; або на рівні приблизно 4,7 (дублет), 6,3, 6,4, 7,3, 7,6 (дублет), 8,2, 8,6, 9,5, 10,2 (триплет), 10,5, 11,2 (дублет), 11,9 (дублет), 12,2 (слабкий), 12,6 (квінтет), 12,9 (дублет), 13,2 (дублет) градусів 2- $\theta$ . Форму  $\zeta$  можна ідентифікувати і охарактеризувати по одному або декількох з цих параметрів і/або по одному або декількох з піків або точок в діапазонах.

Використовувані в цьому документі терміни "рифаксимін форми  $\eta$ ", "форма  $\eta$ ", "поліморф  $\eta$ ", "форма  $\eta$  рифаксими́ну" і "рифаксимін  $\eta$ " застосовують взаємозамінно для позначення поліморфної форми рифаксими́ну, як описано в цьому документі далі, по, наприклад, одному або декількох піках рентгенівської дифрактограми (фіг. 3) і способах одержання такої форми. Форма  $\eta$  характеризується положеннями піків в порошковій рентгенограмі на рівні приблизно 6,1, 7,3 і 7,5 градусів 2- $\theta$ ; або 6,1, 7,3 і 7,9 градусів 2- $\theta$ ; або 6,1, 7,3 і 8,8 градусів 2- $\theta$ ; або 6,1, 7,3 і 12,7 градусів 2- $\theta$ ; або 6,1, 7,5 і 8,8 градусів 2- $\theta$ ; або 6,1, 7,5 і 7,9 градусів 2- $\theta$ ; або 5,3, 6,1 і 7,3 градусів 2- $\theta$ ; або 5,3, 6,1 і 7,9 градусів 2- $\theta$ ; або 5,3, 6,1 і 12,7 градусів 2- $\theta$ ; або 5,3, 6,1 і 7,5 градусів 2- $\theta$ ; або 5,3, 6,1 і 8,8 градусів 2- $\theta$ ; або 6,1, 7,3, 7,5, 7,9, 8,8 і 12,7 градусів 2- $\theta$ ; або 5,3, 6,1, 7,3, 7,5, 7,9, 8,8, 12,7 градусів 2- $\theta$ ; або 5,3, 6,1, 7,3, 7,9, 8,8 і 12,7 градусів 2- $\theta$ ; або 5,3, 6,1, 7,3, 7,5, 8,8 і 12,7 градусів 2- $\theta$ . Форму  $\eta$  можна ідентифікувати і охарактеризувати по одному або декількох з цих параметрів і/або по одному або декількох з піків або точок в діапазонах.

Використовувані в цьому документі терміни "рифаксимін форми  $\iota$ ", "форма  $\iota$ ", "поліморф  $\iota$ ", "форма  $\iota$  рифаксими́ну" і "рифаксимін  $\iota$ " застосовують взаємозамінно для позначення поліморфної форми рифаксими́ну, як описано в цьому документі далі, по, наприклад, одному або декількох піках рентгенівської дифрактограми, даних ЯМР, термальних даних або даних високотемпературної мікроскопії (фіг. 11-14 і 31-34) і способах одержання такої форми. Форма  $\iota$  характеризується положеннями піків в порошковій рентгенограмі, описаними вище. Форму  $\iota$  можна ідентифікувати і охарактеризувати по одному або декількох з цих параметрів і/або по одному або декількох з піків або точок в діапазонах.

Використовувані в цьому документі терміни "рифаксимін мезилатної форми", "форма мезилату", "поліморф мезилату", "мезилатна форма рифаксими́ну" і "мезилат рифаксими́ну" застосовують взаємозамінно для позначення поліморфної форми рифаксими́ну, як описано в цьому документі далі, по, наприклад, одному або декількох піках рентгенівської дифрактограми (фіг. 15-18) і способах одержання такої форми. Мезилатна форма характеризується положеннями піків в порошковій рентгенограмі, описаними вище. Мезилатну форму можна ідентифікувати і охарактеризувати по одному або декількох з цих параметрів і/або по одному або декількох з піків або точок в діапазонах.

Використовувані в цьому документі терміни "рифаксимін аморфної форми", "аморфна форма" і "аморфний рифаксимін" застосовують взаємозамінно для позначення аморфних форм рифаксими́ну, утворених при механічному руйнуванні поліморфних форм рифаксими́ну, як описано в цьому документі далі, по, наприклад, одному або декількох піках рентгенівської дифрактограми, включаючи 7,3 (приблизний максимум ореола), 11,3-17,8 (діапазон аморфного ореола) і 15,8 (приблизний максимум ореола) градусів 2- $\theta$ ; або 5,1-10,1 (діапазон аморфного ореола), 11,3-17,8 (діапазон аморфного ореола) і 15,8 (приблизний максимум ореола) градусів 2- $\theta$ ; або 5,1-10,1 (діапазон аморфного ореола), 7,3 (приблизний максимум ореола) і 11,3-17,8 (діапазон аморфного ореола) градусів 2- $\theta$ ; або 5,1-10,1 (діапазон аморфного ореола), 7,3 (приблизний максимум ореола) і 15,8 (приблизний максимум ореола) градусів 2- $\theta$ ; або 5,1-10,1 (діапазон аморфного ореола), 7,3 (приблизний максимум ореола), 11,3-17,8 (діапазон аморфного ореола), 15,8 (приблизний максимум ореола) градусів 2- $\theta$ ; (фіг. 4) за даними розчинення або диференціальної скануючої калориметрії (фіг. 5 і 11-14). Аморфну форму можна ідентифікувати і охарактеризувати по одному або декількох з цих параметрів і/або по

одному або декількох піках або точках в діапазонах. Аморфна форма, як використовують в цьому документі, охоплюється загальними указаннями на поліморфи рифаксиміну або поліморфні форми рифаксиміну. Аморфні форми можна ідентифікувати, наприклад, методами XRPD, TG, DSC, модульованої DSC або FT-IR (фіг. 4, 6, 10 і 19-30).

5 Використовуваний в цьому документі термін "поліморф" іноді застосовують як загальний термін при указанні на форми рифаксиміну і він включає, в цьому контексті, форми солі, гідрату, поліморфні і аморфні форми рифаксиміну, описані в цьому документі. Це застосування залежить від контексту і буде очевидне фахівцю в даній галузі.

10 Використовуваний в цьому документі термін "приблизно", коли його застосовують відносно положень піків порошкової рентгенограми, стосується внутрішньої варіабельності піків залежно, наприклад, від калібрування використововуваного обладнання, способу, використововуваного для одержання поліморфу, віку кристалізованого матеріалу і т. п., залежно від використововуваного обладнання. У цьому випадку показник варіабельності обладнання становив приблизно  $\pm 0,2$  градуси 2- $\theta$ . Фахівцю в даній галузі, який одержує користь від даного винаходу, повинно бути зрозуміло використання терміну "приблизно" в цьому контексті. Термін "приблизно" відносно інших визначених параметрів, наприклад вмісту води,  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ , AUC, власних швидкостей розчинення, температури і часу, вказує на внутрішню варіабельність, наприклад, при вимірюванні параметра або досягненні параметра. Фахівцю в даній галузі, який одержує користь від даного винаходу, зрозуміла варіабельність параметра, що мається на увазі при використанні слова "приблизно".

20 Поліморфізм, як використовують в цьому документі, стосується наявності різних кристалічних форм однієї сполуки в різних гідратних станах, наприклад, він є властивістю деяких сполук і комплексів. Таким чином, поліморфи являють собою різні тверді речовини, що мають одну і ту ж молекулярну формулу, причому кожний поліморф може мати відмінні фізичні властивості. Таким чином, одна сполука може дати початок різним поліморфним формам, де  
25 кожна форма має різні і індивідуальні фізичні властивості, такі як профілі розчинності, температура плавлення, гігроскопічність, форма частинок, густина, текучість, ущільнюваність і/або піки при рентгенодифракції. Розчинність кожного поліморфу може варіювати, таким чином ідентифікація існування фармацевтичних поліморфів необхідна для розробки фармацевтичних засобів з передбачуваними профілями розчинності. Бажано дослідити всі тверді форми лікарського засобу, включаючи всі поліморфні форми, і визначити стабільність, властивості розчинення і реологічні властивості кожної поліморфної форми. Поліморфні форми сполуки можна розрізнити в лабораторії рентгенодифракційною спектроскопією і іншими способами, такими як інфрачервона спектрометрія. Для загального огляду поліморфів і фармацевтичних сфер застосування поліморфів див. G. M. Wall, Pharm Manuf. 3, 33 (1986); J. K. Haleblan and Sci., 58, 911 (1969); і J. K. Haleblan, J. Pharm. Sci., 64, 1269 (1975), які включені в цей документ шляхом посилання.

30 Як використовують в цьому документі, "суб'єкт" включає організми, які можуть страждати розладом кишечника або іншим розладом, що піддається лікуванню рифаксиміном, або які можуть одержувати іншу користь від введення рифаксиміну, як описано в цьому документі, такі як людина і тварини, що не є людиною. Переважні тварини, що є людиною, включають як суб'єкт людину. Термін "тварини, що не є людиною", за винаходом включає всіх хребетних, наприклад ссавців, наприклад гризунів, наприклад мишей, і нессавців, таких як примати, що не є людиною, а також овець, собак, корів, курей, земноводних, плазунів і т. д. Вираз "схильний до розладу кишечника" включає суб'єктів з ризиком розвитку інфекційного розладу кишечника, тобто суб'єктів, страждаючих імунodefіцитом, суб'єктів, які взаємодіють з іншими суб'єктами з бактеріальною інфекцією, терапевтів, медичних сестер, суб'єктів, що мандрують у віддалені області, в яких, як відомо, існують бактерії, які викликають діарею мандрівників, і т.д.

45 Вираз "профілактично ефективна кількість" сполуки стосується кількості сполуки за винаходом формули (I) або іншої сполуки, описаної в цьому документі, яка є ефективною, при однократному або багаторазовому введенні дози суб'єкту, відносно попередження або лікування бактеріальної інфекції.

50 Вираз "терапевтично ефективна кількість" сполуки за винаходом стосується кількості засобу, яка є ефективною, при однократному або багаторазовому введенні дози суб'єкту, для забезпечення терапевтичної користі у суб'єкта. У одному варіанті здійснення терапевтична користь являє собою інгібування вірусу або продовження здатності до виживання суб'єкта з такою вірусною інфекцією. У іншому варіанті здійснення терапевтична користь являє собою інгібування бактеріальної інфекції або продовження виживання суб'єкта з такою бактеріальною інфекцією зверх очікуваного за відсутності такого лікування.

Рифаксимін виявляє широку антибактеріальну активність в шлунково-кишковому тракті проти локалізованих шлунково-кишкових бактерій, які викликають інфекційну діарею, включаючи анаеробні штами. Було описано, що рифаксимін характеризується незначним системним всмоктуванням внаслідок його хімічних і фізичних характеристик (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 несприятливих явищ, пов'язаних з терапевтичним застосуванням рифаксиміну, особливе значення має індукція стійкості бактерій до антибіотиків.

З цієї точки зору, будь-які відмінності в системному всмоктуванні  $\zeta$ ,  $\eta$  або аморфних форм рифаксиміну можуть мати значення, оскільки було показано, що при субінгібіторній концентрації рифаксиміну, такий як в діапазоні від 0,1 до 1 мкг/мл, можлива селекція стійких мутантів (Marchese A. et al. In vitro activity of rifamixin, 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)).

Було виявлено, що поліморфи рифаксиміну мають відмінні властивості біодоступності in vivo. Таким чином, поліморфи, описані в цьому документі, можуть бути придатні для одержання фармацевтичних препаратів з різними характеристиками для лікування інфекцій. Це може забезпечити можливість одержання препаратів рифаксиміну, які мають суттєво відмінні рівні всмоктування зі значеннями  $C_{max}$  приблизно від 0,0 нг/мл до 5,0 мкг/мл. Це приводить до одержання композицій рифаксиміну, які всмоктуються у суб'єктів, що піддаються лікуванню, на рівні від незначного до суттєвого. Один варіант здійснення винаходу являє собою модулювання терапевтичної дії рифаксиміну шляхом вибору належної поліморфної форми, або суміші форм, для лікування пацієнта. Наприклад, у випадку інвазивних бактерій, з поліморфних форм, описаних в цьому документі, можна вибрати поліморфну форму, яка має найбільшу біодоступність, в той час як, у випадку неінвазивних патогенів, можна вибрати менш всмоктувані форми рифаксиміну, оскільки вони можуть бути безпечніше для суб'єкта, що піддається лікуванню.

Вказані вище  $\zeta$ ,  $\eta$ ,  $\iota$ ,  $\alpha$ -суха,  $\beta$ -1,  $\beta$ -2,  $\epsilon$ -суха, мезилатна або аморфні форми переважно можна використовувати як чисті і гомогенні продукти для виготовлення лікарських препаратів, що містять рифаксимін.

Деякі ознаки поліморфної форми  $\zeta$  включають, наприклад: форма  $\zeta$  була виявлена при аналізі XRPD твердих речовин в розчині (фіг. 1 і 2). Ці тверді речовини виділяли і піддавали впливу різних умов відносної вологості (RH). Аналіз XRPD через три доби показав перетворення форми  $\gamma$  при 43 % RH; форми  $\gamma$ -1( $\zeta$ ) при 58 і 75 % RH і форми  $\beta$ + $\gamma$ -1( $\zeta$ ) при 94 % RH, хоч перетворення, ймовірно, починалося при виділенні твердих речовин з розчину. Деякі ознаки поліморфної форми  $\eta$  включають, наприклад: форма  $\eta$  була одержана при висушуванні форми  $\zeta$  у вакуумі протягом однієї доби (фіг. 3). Продукт форми  $\zeta$  (після утворення) залишався незмінним при висушуванні у вакуумі при 40 °C протягом однієї доби.

Деякі ознаки аморфних форм рифаксиміну включають, наприклад: аморфний рифаксимін (фіг. 4-6) одержували подрібненням форми  $\gamma$  або форми  $\gamma$ + $\eta$  при температурі навколишнього середовища. Аморфний рифаксимін був фізично стабільним при різній відносній вологості і мав високу температуру початку переходу в склоподібний стан, що становить 199 °C.

У випадку аналізу XRPD, точність і ретельність, пов'язані з вимірюваннями третьою особою на незалежно одержаних зразках і на різному обладнанні, можуть привести до варіабельності, яка перевищує  $\pm 0,1^\circ 2\theta$ . Для піків d-відстаней, довжина хвилі, використовувана для обчислення d-відстаней, становила 1,541874 Å-середньозважене значення довжин хвиль Cu-K $\alpha$ 1 і Cu-K $\alpha$ 2. Варіабельність, пов'язану з оцінками d-відстаней, обчислювали для кожної d-відстані згідно з рекомендацією USP, і вона представлена у відповідних таблицях даних і списках піків.

Термогравіметричний (TG) аналіз аморфного рифаксиміну показав 1,5 % зменшення маси при 100 °C, що супроводжується широкою ендотермою при 78 °C в записі DSC, вказуючи на те, що продукт містить залишковий розчинник. Також в записі DSC спостерігали другорядну ендотерму при 203 °C. Для висушування зразка і для визначення  $T_d$  проводили циклічну DSC, однак з цих даних не можна було визначити температуру переходу в склоподібний стан. Модульована диференціальна скануюча калориметрія показала, що температура початку переходу в склоподібний стан ( $T_d$ ) становить приблизно 199 °C (фіг. 5). Аморфний рифаксимін був гігроскопічним із 11,6 % збільшенням маси при 95 % RH. Збільшена маса втрачалася в ході циклу десорбції. Рівноважна рентгенограма XRPD після зволоження була аморфною.

Також досліджували поведінку аморфного рифаксиміну при різній відносній вологості. Аморфний продукт зберігали при 43 % RH протягом 5 діб, при 58 % RH протягом 8 діб і при 75 % RH протягом 2 діб. Продукт залишався аморфним при аналізі XRPD.



Аморфний рифаксимін також можна одержувати розпилювальним сушінням, подрібненням в псевдозрідженому шарі і в кульовому млині, як додатково описано нижче.

#### Способи лікування

У даному документі представлені способи лікування, попередження або пом'якшення пов'язаних з кишечником розладів, які включають введення суб'єкту, потребуючому цього, ефективної кількості однієї або декількох з таких форм, як форма  $\zeta$ , форма  $\eta$ ,  $\alpha$ -суха форма, форма  $\iota$ , форма  $\beta$ -1, форма  $\beta$ -2,  $\varepsilon$ -суха форма, мезилатна форма або аморфні форми поліморфу рифаксиміну. Пов'язані з кишечником розлади включають один або декілька з таких розладів, як синдром подразненої кишки, діарея, асоційована з мікроорганізмами діарея, асоційована з *Clostridium difficile* діарея, діарея мандрівників, надмірний ріст невеликих кишкових бактерій, хвороба Крона, хронічний панкреатит, недостатність підшлункової залози, ентерит, коліт, печінкова енцефалопатія або поухіт.

Тривалість лікування конкретного розладу кишечника частково залежить від розладу. Наприклад, діарея мандрівників може вимагати тривалості лікування тільки від 12 до приблизно 72 годин, а хвороба Крона може вимагати тривалості лікування від приблизно 2 діб до 3 місяців. Дози рифаксиміну також варіюють залежно від хворобливого стану. Належні діапазони доз представлені в цьому документі нижче.

У цьому документі представлені способи лікування або попередження патології у суб'єкта, передбачувано підданого впливу біологічної зброї.

Ідентифікація суб'єктів, потребуючих профілактичного лікування розладу кишечника, знаходиться в межах здатності і знань фахівця в даній галузі. У медичній галузі є визнаними деякі зі способів ідентифікації суб'єктів, які мають ризик розвитку розладу кишечника, який можна лікувати способом, що розглядається, такі як сімейний анамнез, анамнез подорожей і заплановані подорожі, наявність факторів ризику, асоційованих з розвитком цього хворобливого стану у суб'єкта. Кваліфікований лікар може легко ідентифікувати таких суб'єктів-кандидатів з використанням, наприклад, клінічних тестів, фізичного обстеження і медичного/сімейного/пов'язаного з подорожами анамнезу.

Спосіб оцінки ефективності лікування у суб'єкта включає визначення рівня надмірного росту бактерій в кишечнику до лікування способами, добре відомими в даній галузі (наприклад, тестування дихання за допомогою водню, біопсія, взяття зразків кишкових бактерій і т. д.), а потім введення терапевтично ефективної кількості поліморфу рифаксиміну суб'єкту. Після відповідного періоду часу (наприклад, після початкового періоду лікування) від введення сполуки, наприклад 2 годин, 4 годин, 8 годин, 12 годин або 72 годин, знов визначають рівень надмірного росту бактерій. Модулювання рівня бактерій вказує на ефективність лікування. Рівень надмірного росту бактерій можна періодично визначати протягом лікування. Наприклад, надмірний ріст бактерій можна перевіряти кожні декілька годин, діб або тижнів для оцінки подальшої ефективності лікування. Зниження надмірного росту бактерій вказує на те, що лікування є ефективним. Описаний спосіб можна використовувати для скринінгу або відбору суб'єктів, для яким може бути корисним лікування поліморфом рифаксиміну.

У іншому аспекті спосіб лікування суб'єкта, який страждає розладом кишечника або схильний до нього, включає введення суб'єкту, потребуючому цього, терапевтично ефективної кількості поліморфу рифаксиміну, описаного в цьому документі, для лікування, тим самим, суб'єкта. При ідентифікації суб'єкта, який страждає розладом кишечника, наприклад IBS, або схильний до нього, вводять один або декілька поліморфів рифаксиміну.

У одному аспекті способи оцінки ефективності лікування поліморфом рифаксиміну суб'єкта включають визначення рівня надмірного росту бактерій до лікування, введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості поліморфу рифаксиміну і визначення надмірного росту бактерій після початкового періоду лікування поліморфом рифаксиміну, де модулювання надмірного росту бактерій вказує на ефективність антибактеріального лікування.

Ефективність лікування можна визначити, наприклад, як зниження надмірного росту бактерій. Також ефективність можна виміряти з точки зору зниження симптомів, асоційованих з розладом кишечника, стабілізації симптомів або припинення симптомів, асоційованих з розладом кишечника, наприклад зниження нудоти, здуття живота, діареї і т. п.

У одному аспекті способи моніторингу прогресування росту бактерій у суб'єкта, що піддається лікуванню поліморфом рифаксиміну, включають визначення рівня надмірного росту бактерій до лікування, введення терапевтично ефективної кількості поліморфу рифаксиміну суб'єкту і визначення надмірного росту бактерій після початкового періоду лікування поліморфом рифаксиміну, де модулювання надмірного росту бактерій вказує на ефективність антибактеріального лікування.

#### Фармацевтичні препарати

Варіанти здійснення винаходу також передбачають фармацевтичні композиції, що містять ефективну кількість поліморфу рифаксиміну (наприклад, форми  $\zeta$ , форми  $\eta$ ,  $\alpha$ -сухої форми, форми  $\iota$ , форми  $\beta$ -1, форми  $\beta$ -2,  $\epsilon$ -сухої форми, мезилатної форми або аморфних форм), описаного в цьому документі, і фармацевтично прийнятний носій. В наступному варіанті здійснення ефективна кількість є ефективною для лікування бактеріальної інфекції, наприклад, надмірного росту невеликих кишкових бактерій, хвороби Крона, печінкової енцефалопатії, асоційованого з антибіотиками коліту і/або дивертикульозу.

Для прикладів застосування рифаксиміну для лікування діареї мандрівників див. Infante RM, Ericsson CD., Zhi-Dong J., Ke S, Steffen R, Riopel L., Sack DA, DuPont, HL Enteraggregative Escherichia coli Diarrhea in Travelers: Response to Rifaximin Therapy. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2004; 2:135-138; і Steffen R, M.D., Sack DA, M.D., Riopel L., Ph.D., Zhi-Dong J., Ph.D., Sturchler M, M.D., Ericsson CD, M.D., Lowe B., M. Phil., Waiyaki P., Ph.D., White M., Ph.D., DuPont HL, M.D. Therapy of Travelers' Diarrhea With Rifaximin on Various Continents. The American Journal of Gastroenterology. May 2003, Volume 98, Number 5, які включені в цей документ шляхом посилання в повному обсязі.

Варіанти здійснення винаходу також передбачають фармацевтичні композиції, які містять одну або декілька з таких форм, як форма  $\zeta$ , форма  $\eta$ ,  $\alpha$ -суха форма, форми  $\iota$ , форма  $\beta$ -1, форма  $\beta$ -2,  $\epsilon$ -суха форма, мезилатна форма або аморфні форми рифаксиміну, і фармацевтично прийнятний носій. Таким чином, готові лікарські форми можуть містити тільки один поліморф або можуть містити суміш більше ніж одного поліморфу. Суміші можуть бути вибрані, наприклад, виходячи з бажаних величин системного всмоктування, профілю розчинення, бажаної ділянки в травному тракті, що підлягає лікуванню, і т. п. Варіанти здійснення фармацевтичної композиції додатково містять ексципієнти, наприклад один або декілька з таких ексципієнтів, як розріджувач, зв'язуюча речовина, мастильна речовина, дезінтегруюча речовина, барвник, смакова добавка або підсолоджувач. Одна з композицій може бути одержана для вибраних покритих і непокритих таблеток, твердих і м'яких желатинових капсул, покритих цукром пілюль, пастилок, пластинок, гранул і порошків в герметичній упаковці. Наприклад, композиції можуть бути одержані у вигляді готової форми для місцевого застосування, наприклад у формі мазей, помад, кремів, гелів і лосьйонів.

У одному варіанті здійснення поліморф рифаксиміну вводять суб'єкту з використанням фармацевтично прийнятної лікарської форми, наприклад фармацевтично прийнятної лікарської форми, яка забезпечує уповільнену доставку поліморфу рифаксиміну суб'єкту протягом щонайменше 12 годин, 24 годин, 36 годин, 48 годин, одного тижня, двох тижнів, трьох тижнів або чотирьох тижнів після введення суб'єкту фармацевтично прийнятної лікарської форми.

У певних варіантах здійснення ці фармацевтичні композиції придатні для місцевого або перорального введення суб'єкту. У інших варіантах здійснення, як детально описано нижче, фармацевтичні композиції за даним винаходом можуть бути спеціально виготовлені для введення в твердій або рідкій формі, включаючи форми, адаптовані для наступного: (1) пероральне введення, наприклад, рідини (водні або неводні розчини або суспензії), таблетки, болюси, порошки, гранули, пасти; (2) парентеральне введення, наприклад, за допомогою підшкірної, внутрішньом'язової або внутрішньовенної ін'єкції, наприклад, стерильного розчину або суспензії; (3) місцеве застосування, наприклад, у вигляді крему, мазі або спрею, що наноситься на шкіру; (4) внутрішньовагінальне або введення всередину прямої кишки, наприклад, у вигляді песарію, крему або піни; або (5) аерозоль, наприклад, у вигляді водного аерозолю, ліпосомальний препарат або тверді частинки, що містять сполуку.

Вираз "фармацевтично прийнятний" стосується поліморфів рифаксиміну за даним винаходом, композицій, що містять такі сполуки, і/або дозованих форм, які, згідно з лікарською думкою, є придатними для застосування в контакт з тканинами людей і тварин без надмірної токсичності, подразнення, алергічної реакції або іншої проблеми або ускладнення, порівнянних з придатним відношенням користь/ризик.

Вираз "фармацевтично прийнятний носій" включає фармацевтично прийнятний продукт, композицію або носій, такий як рідкий або твердий наповнювач, розріджувач, ексципієнт, розчинник або інкапсулююча речовина, що бере участь в перенесенні або транспортуванні хімічної речовини, що розглядається, від одного органа або частини організму до іншого органа або частини організму. Кожний носій переважно є "прийнятним" в тому значенні, що він є сумісним з іншими інгредієнтами лікарської форми і не є шкідливим для суб'єкта. Деякі приклади речовин, 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 карбоксиметилцелюлоза натрію, етилцелюлоза і ацетат целюлози; (4) порошковий трагакант; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) ексципієнти,

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) поліюлі, такі як гліцерин, сорбіт, маніт і поліетиленгліколь; (12) складні ефіри, такі як етилолеат і етиллаурат; (13) агар; (14) буферні засоби, такі як гідроксид магнію і гідроксид алюмінію; (15) альгінову кислоту; (16) воду, що не містить пірогенів; (17) ізотонічний сольовий розчин; (18) розчин Рінгера; (19) етиловий спирт; (20) фосфатні буферні розчини; і (21) інші нетоксичні сумісні речовини, використовувані в фармацевтичних лікарських формах.

Також в композиції можуть бути присутніми змочувальні речовини, емульгатори і мастильні речовини, такі як лаурилсульфат натрію і стеарат магнію, а також барвники, що забезпечують вивільнення засобу, речовини для покриття, підсолоджувачі, смакові добавки і віддушки, консерванти і антиоксиданти.

Приклади фармацевтично прийнятних антиоксидантів включають: (1) розчинні у воді антиоксиданти, такі як аскорбінова кислота, гідрохлорид цистеїну, бісульфат натрію, метабісульфіт натрію, сульфат натрію і т. п.; (2) розчинні в маслі антиоксиданти, такі як аскорбілпальмітат, бутилований гідроксіанізол (BHA), бутилований гідрокситолуол (BHT), лецитин, пропілгалат, альфа-токоферол і т. п.; і (3) металхелатуючі агенти, такі як лимонна кислота, етилендіамінтетраоцтова кислота (ЕДТА), сорбіт, винна кислота, фосфорна кислота і т. п.

Композиції, що містять форми рифаксиміну, описані в цьому документі, включають форми, придатні для перорального, назального, місцевого (включаючи букальне і сублінгвальне), ректального, вагінального введення, введення у формі аерозолу і/або парентерального введення. Композиції можуть бути зручним чином представлені в дозованій лікарській формі і можуть бути одержані будь-якими способами, добре відомими в галузі фармацевтики. Кількість активного інгредієнта, яку можна об'єднувати з матеріалом носія для одержання одиної дозованої форми, може варіювати залежно від хазяїна, що піддається лікуванню, конкретного способу введення. Кількість активного інгредієнта, яку можна об'єднувати з матеріалом носія для одержання одиної дозованої форми, звичайно може являти собою кількість сполуки, яка надає терапевтичну дію. Як правило, зі 100 %, ця кількість може знаходитися в діапазоні від приблизно 1 % до приблизно 99 % активного інгредієнта, переважно від приблизно 5 % до приблизно 70 %, найбільш переважно від приблизно 10 % до приблизно 30 %.

Способи одержання цих композицій включають стадію об'єднання поліморфу(ів) рифаксиміну з носієм і, необов'язково, одним або декількома допоміжними інгредієнтами. Як правило, готові лікарські форми одержують рівномірним і однорідним змішуванням поліморфу рифаксиміну з рідкими носіями або тонкоподрібненими твердими носіями, або обома з них, а потім, якщо необхідно, наданням продукту форми.

Композиції, придатні для перорального введення, можуть знаходитися у формі капсул, крохмальних капсул, пілюль, таблеток, пастилок (з використанням смакової основи, особливо сахарози і гуміарабіку або трагаканту), порошоків, гранул або у вигляді розчину або суспензії у водній або неводній рідині, або у вигляді рідкої емульсії типу "масло-у-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 засобів для полоскання порожнини рота і т. п., кожний з яких містить задану кількість поліморфу(ів) рифаксиміну як активного інгредієнта. Також сполуку можна вводити у вигляді болюсу, електуарію або пасти.

Форма  $\zeta$ , форма  $\eta$ ,  $\alpha$ -суха форма, форма  $\iota$ , форма  $\beta$ -1, форма  $\beta$ -2,  $\varepsilon$ -суха форма, мезилатна форма або аморфні форми переважно можуть використовуватися для одержання лікарських препаратів, що мають антибіотичну активність, які містять рифаксимін, як для перорального, так і для місцевого застосування. Лікарські препарати для перорального застосування можуть містити форму  $\zeta$ , форму  $\eta$ ,  $\alpha$ -суху форму, форму  $\iota$ , форму  $\beta$ -1, форму  $\beta$ -2,  $\varepsilon$ -суху форму, мезилатну форму або аморфні форми рифаксиміну разом із загальноприйнятими ексципієнтами, наприклад, розріджувачами, такими як маніт, лактоза і сорбіт; зв'язуючими речовинами, такими як крохмалі, желатини, цукри, похідні целюлози, природні камеді і полівінілпіролідон; мастильними речовинами, такими як тальк, стеарати, гідровані рослинні олії, поліетиленгліколь і колоїдний діоксид кремнію; дезінтегруючими речовинами, такими як крохмалі, целюлози, альгірати, камеді і сітчасті полімери; барвниками, смаковими добавками і підсолоджувачами.

Варіанти здійснення винаходу включають тверді препарати, що вводяться пероральним шляхом, наприклад, покриті і непокриті таблетки, м'які і тверді желатинові капсули, покриті цукром пілюлі, пастилки, пластинки, гранули і порошки в герметичних упаковках або інших контейнерах.

Лікарські препарати для місцевого застосування можуть містити форму  $\zeta$ , форму  $\eta$ ,  $\alpha$ -суху форму, форму  $\iota$ , форму  $\beta$ -1, форму  $\beta$ -2,  $\varepsilon$ -суху форму, мезилатну форму або аморфні форми рифаксиміну разом із загальноприйнятими ексципієнтами, такими як білий вазелін, білий віск, ланолін і його похідні, стеариловий спирт, пропіленгліколь, лаурилсульфат натрію, прості ефіри жирних поліоксіетиленових спиртів, складні ефіри жирних поліоксіетиленових кислот, моностеарат сорбітану, гліцерилмоностеарат, моностеарат пропіленгліколю, поліетиленгліколі, метилцелюлоза, гідроксиметилпропілцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза натрію, колоїдний алюміній і силікат магнію, альгінат натрію.

Варіанти здійснення винаходу стосуються всіх препаратів для місцевого застосування, наприклад мазей, помад, кремів, гелів і лосьйонів.

У твердих дозованих формах рифаксиміну для перорального введення (капсули, таблетки, пілюлі, драже, порошки, гранули і т. п.) активний інгредієнт, як правило, змішують з одним або декількома фармацевтично прийнятними носіями, такими як цитрат натрію або дикальційфосфат, і/або будь-якими з наступних компонентів: (1) наповнювачі або сухі розріджувачі, такі як крохмаль, лактоза, сахароза, глюкоза, маніт і/або кремнієва кислота; (2) зв'язуючі речовини, наприклад, такі як карбоксиметилцелюлоза, альгірати, желатин, полівінілпіролідон, сахароза і/або гуміарабік; (3) зволожувачі, такі як гліцерин; (4) дезінтегруючі речовини, такі як агар-агар, карбонат кальцію, картопляний або маніоковий крохмаль, альгінова кислота, деякі силікати і карбонат натрію; (5) речовини, що уповільнюють розчинення, такі як парафін; (6) засоби, що прискорюють всмоктування, такі як четвертинні сполуки амонію; (7) змочувальні речовини, наприклад, такі як ацетиловий спирт і моностеарат гліцерину; (8) абсорбенти, такі як каолін і бентонітова глина; (9) мастильні речовини, такі як тальк, стеарат кальцію, стеарат магнію, тверді поліетиленгліколі, лаурилсульфат натрію і їх суміші; і (10) барвники. У випадку капсул, таблеток і пілюль, фармацевтичні композиції також можуть містити буферні засоби. Тверді композиції аналогічного типу також можна використовувати як наповнювачі в м'яких і заповнених твердих желатинових капсулах з використанням таких ексципієнтів, як лактоза або молочні цукри, а також високомолекулярні поліетиленгліколі і т. п.

Таблетка може бути виготовлена пресуванням або формуванням, необов'язково з одним або декількома допоміжними інгредієнтами. Пресовані таблетки можуть бути одержані з використанням зв'язуючої речовини (наприклад, желатину або гідроксипропілметилцелюлози), мастильної речовини, інертного розріджувача, консерванту, дезінтегруючої речовини (наприклад, натрієвого гліколяту крохмалю або поперечношитої карбоксиметилцелюлози натрію), поверхнево-активної або диспергуючої речовини. Формовані таблетки можуть бути виготовлені формуванням у придатному пристрої суміші порошкового активного інгредієнта, зволоженого інертним рідким розріджувачем.

Таблетки і інші тверді дозовані форми фармацевтичних композицій, описаних в цьому документі, такі як драже, капсули, пілюлі і гранули, необов'язково можуть бути відмічені борозенками або одержані з покриттями і оболонками, такими як ентєросолубільні покриття і інші покриття, добре відомі в галузі виготовлення фармацевтичних препаратів. Також їх можна виготовляти так, щоб забезпечити повільне або контрольоване вивільнення з них активного інгредієнта, з використанням, наприклад, гідроксипропілметилцелюлози в різних співвідношеннях для забезпечення бажаного профілю вивільнення, інших полімерних матриць, ліпосом і/або мікросфер. Їх можна стерилізувати, наприклад, фільтруванням через фільтр, що затримує бактерії, або шляхом включення стерилізуючих агентів у формі стерильних твердих композицій, які можна розчиняти в стерильній воді або якому-небудь іншому стерильному ін'єктованому середовищі безпосередньо перед застосуванням. Ці композиції також необов'язково можуть містити замутнювальні речовини, і вони можуть мати такий склад, щоб вивільняти активний інгредієнт(и) тільки, або переважно, в певній частині шлунково-кишкового тракту, необов'язково, уповільненим чином. Приклади композицій, в які здійснюють занурення і які можуть бути використані, включають полімерні речовини і віск. Активний інгредієнт також може бути в мікроінкапсульованій формі, при необхідності, з одним або декількома з вказаних вище ексципієнтів.

Рідкі дозовані форми для перорального введення поліморфу(ів) рифаксиміну включають фармацевтично прийнятні емульсії, мікроемульсії, розчини, суспензії, сиропи і еліксири. На доповнення до активного інгредієнта, рідкі дозовані форми можуть містити інертні розріджувачі, звичайно використовувані в даній галузі, наприклад, такі як вода або інші розчинники, солюбілізуючі речовини і емульгатори, такі як етиловий спирт, ізопропіловий спирт, етилкарбонат, етилацетат, бензиловий спирт, бензилбензоат, пропіленгліколь, 1,3-бутиленгліколь, олії (зокрема, бавовняна, арахісова, кукурудзяна олія, олія зародків пшениці,

оливкова олія, касторова олія і кунжутна олія), гліцерин, тетрагідрофуриловий спирт, поліетиленгліколі і складні ефіри жирних кислот і сорбітану, і їх суміші.

На доповнення до інертних розріджувачів, пероральні композиції можуть включати ад'юванти, такі як змочувальні речовини, емульгуючі і суспендуючі речовини, підсолоджувачі, смакові добавки, барвники, віддушки і консерванти.

Суспензії, на доповнення до активного поліморфу(ів) рифаксиміну можуть містити суспендуючі речовини, як, наприклад, етоксировані ізостеарилові спирти, поліоксіетиленсорбіт і складні ефіри сорбітану, мікрокристалічна целюлоза, метагідроксид алюмінію, бентоніт, агар-агар і трагакант, і їх суміші.

Фармацевтичні композиції для ректального або вагінального введення можуть бути представлені у вигляді супозиторія, який може бути одержаний змішуванням одного або декількох поліморфів рифаксиміну з одним або декількома приданими ексципієнтами або носіями, що не викликають подразнення, які містять, наприклад, масло какао, поліетиленгліколь, віск для супозиторія або саліцилат, і який є твердим при кімнатній температурі, але рідким при температурі тіла і, таким чином, він може плавитися в порожнині прямої кишки або піхви і вивільняти активну речовину.

Композиції, які є придатними для вагінального введення, також включають песарії, тампони, креми, гелі, пасти, піни або склади спреїв, що містять такі носії, які відомі в даній галузі як придатні.

Дозовані форми для місцевого або трансдермального введення поліморфу(ів) рифаксиміну включають порошки, спреї, мазі, пасти, креми, лосьйони, гелі, розчини, пластири і засоби для інгаляції. Активний(і) поліморф(и) рифаксиміну можна змішувати в стерильних умовах з фармацевтично прийнятним носієм і з будь-якими консервантами, буферами або пропелентами, які можуть бути потрібні.

Мазі, пасти, креми і гелі можуть містити, на доповнення до поліморфу(ів) рифаксиміну, ексципієнти, такі як тваринні і рослинні жири, масла, воски, парафіни, крохмаль, трагакант, похідні целюлози, поліетиленгліколі, силікони, бентоніти, кремнієва кислота, тальк і оксид цинку або їх суміші.

Порошки і спреї можуть містити, на доповнення до поліморфу(ів) рифаксиміну, ексципієнти, такі як лактоза, тальк, кремнієва кислота, гідроксид алюмінію, силікати кальцію і поліамідний порошок або суміші цих речовин. Спреї можуть додатково містити загальноприйняті пропеленти, такі як хлорфторвуглеводні і леткі незаміщені вуглеводні, такі як бутан і пропан.

Поліморфи рифаксиміну можуть бути альтернативно введені за допомогою аерозолі. Це здійснюють шляхом одержання водного аерозолі, ліпосомального препарату або твердих частинок, що містять сполуку. Можна використовувати неводну (наприклад, фторвуглецевий пропелент) суспензію. Ультразвукові небулайзери є переважними, оскільки вони мінімізують вплив на засіб напруження зсуву, який може привести до деградації сполуки.

Водний аерозоль одержують, наприклад, приготуванням водного розчину або суспензії засобу разом із загальноприйнятими фармацевтично прийнятними носіями і стабілізаторами. Носії і стабілізатори варіюють залежно від вимог для конкретної сполуки, однак, як правило, вони включають неіонні поверхнево-активні речовини (Tween, Pluronic або поліетиленгліколь), безпечні білки, такі як сироватковий альбумін, складні ефіри сорбітану, олеїнова кислота, лецитин, амінокислоти, такі як гліцин, буфери, солі, цукри або спирти цукрів. Аерозолі, як правило, одержують з ізотонічних розчинів.

Трансдермальні пластири мають додаткову перевагу, яка полягає в забезпеченні контрольованої доставки поліморфу(ів) рифаксиміну в організм. Такі дозовані форми можуть бути одержані розчиненням або диспергуванням засобу в належному середовищі. Для підвищення проходження активного інгредієнта через шкіру також можна використовувати підсилювачі всмоктування. Швидкість такого проходження можна контролювати або створенням контролюючої швидкості мембрани, або диспергуванням активного інгредієнта в полімерній матриці або гелі.

Офтальмічні склади, очні мазі, порошки, розчини і т. п. також розглядаються як такі, що входять в обсяг винаходу.

Фармацевтичні композиції, придатні для парентерального введення, можуть містити один або декілька поліморфів рифаксиміну в комбінації з одним або декількома фармацевтично прийнятними стерильними ізотонічними водними або неводними розчинами, дисперсіями, суспензіями або емульсіями, або стерильними порошками, які можна розчиняти в стерильних ін'єктованих розчинах або дисперсіях безпосередньо перед застосуванням і які можуть містити антиоксиданти, буфери, бактеріостати, розчинені речовини, які надають складу ізотонічність з кров'ю передбачуваного реципієнта, або суспендуючі засоби, або загусники.

Приклади придатних водних і неводних носіїв, які можуть бути використані в фармацевтичних композиціях, включають воду, етанол, поліолі (такі як гліцерин, пропіленгліколь, поліетиленгліколь і т. п.) і їх придатні суміші, рослинні олії, такі як оливкова олія, і ін'єктовані органічні складні ефіри, такі як етилолеат. Належну текучість можна підтримувати, наприклад, з використанням речовин, призначених для покриття, таких як лецитин, шляхом підтримання необхідного розміру частинок у випадку дисперсій і шляхом використання поверхнево-активних речовин.

Ці композиції можуть також містити ад'юванти, такі як консерванти, змочувальні речовини, емульгатори і диспергуючі речовини. Попередження дії мікроорганізмів може бути забезпечене включенням різних антибактеріальних і протигрибкових засобів, наприклад, парабену, хлорбутанолу, фенолсорбінової кислоти і т. п. Також може бути бажаним включення в композиції засобів, що забезпечують ізотонічність, таких як цукри, хлорид натрію і т. п. Крім того, тривале всмоктування ін'єктованої фармацевтичної форми можна забезпечити шляхом включення засобів, які сповільнюють всмоктування, таких як моностеарат алюмінію і желатин.

У деяких випадках, для продовження дії лікарського засобу, бажано змінювати всмоктування лікарського засобу. Цього можна досягати шляхом використання рідкої суспензії кристалічної речовини, речовини у формі солі або аморфної речовини, що має слабку розчинність у воді. Швидкість всмоктування лікарського засобу може залежати від швидкості його розчинення, яка, в свою чергу, може залежати від розміру кристала і форми кристала. Альтернативно, уповільненого всмоктування лікарського засобу досягають розчиненням або суспендуванням лікарського засобу в масляному носії.

Ін'єктовані депо-форми виготовляють шляхом утворення матриксів для мікроінкапсулювання поліморфу(ів) рифаксими́ну в біодеградуємих полімерах, таких як полілактид-полігліколід. Залежно від співвідношення лікарського засобу і полімеру і структури конкретного використовуваного полімеру можна контролювати швидкість вивільнення лікарського засобу. Приклади інших біодеградуємих полімерів включають складні полі(ортоефіри) і полі(ангідриди). Ін'єктовані депо-препарати одержують, поміщуючи лікарський засіб в ліпосоми або мікроемульсії, які сумісні з тканиною організму.

Коли поліморф(и) рифаксими́ну вводять як фармацевтичні засоби людині і тваринам, їх можна вводити безпосередньо або у вигляді фармацевтичної композиції, що містить, наприклад, від 0,1 до 99,5 % (більш переважно від 0,5 до 90 %) активного інгредієнта в комбінації з фармацевтично прийнятним носієм.

Незалежно від вибраного шляху введення, поліморф(и) рифаксими́ну, який можна використовувати у придатній гідратованій формі, і/або фармацевтичні композиції за даним винаходом одержують у вигляді фармацевтично прийнятних дозованих форм способами, відомими фахівцям в даній галузі.

Істинні рівні доз і час введення активних інгредієнтів в фармацевтичних композиціях можна варіювати, щоб одержати кількість активного інгредієнта, яка є ефективною для досягнення бажаної терапевтичної відповіді для конкретного суб'єкта, композиції і способу введення і не є токсичною для суб'єкта. Типовий діапазон дози складає від 25 до 3000 мг на добу.

Переважаючою дозою поліморфу рифаксими́ну за даним винаходом є максимальна доза, яку суб'єкт може перенести без важких побічних ефектів. Переважно, поліморф рифаксими́ну за даним винаходом вводять в концентрації від приблизно 1 мг до приблизно 200 мг на кілограм маси тіла, приблизно 10 - приблизно 100 мг/кг або приблизно 40 мг - приблизно 80 мг/кг маси тіла. Також включені проміжні діапазони для вказаних вище значень.

При комбінованій терапії, як сполуки за даним винаходом, так і інший лікарський засіб(и), вводять ссавцем (наприклад, людині (чоловіку або жінці) загальноприйнятими способами. Засоби можна вводити в одиничній дозованій формі або в розділених дозованих формах. Ефективні кількості інших лікарських засобів добре відомі фахівцям в даній галузі. Однак фахівець в даній галузі може визначити інший оптимально ефективний діапазон кількостей лікарського засобу. В одному варіанті здійснення, в якому тварині вводять інший лікарський засіб, ефективну кількість сполуки за даним винаходом менше, ніж її ефективна кількість у випадку, коли інший лікарський засіб не вводять. В іншому варіанті здійснення ефективна кількість загальноприйнятого засобу менше, ніж його ефективна кількість у випадку, коли сполуку за даним винаходом не вводять. В цьому випадку небажані побічні ефекти, асоційовані з високими дозами будь-якого засобу, можуть бути мінімізовані. Інші потенційні переваги (включаючи, але не обмежуючись ними, поліпшені режими дозування і/або знижена вартість лікарського засобу) будуть очевидні фахівцям в даній галузі.

У різних варіантах здійснення лікарські засоби (наприклад, профілактичні або терапевтичні засоби) вводять з перервою менше 5 хвилин, менше 30 хвилин, 1 година, приблизно 1 година,

від приблизно 1 до приблизно 2 годин, від приблизно 2 годин до приблизно 3 годин, від приблизно 3 годин до приблизно 4 годин, від приблизно 4 годин до приблизно 5 годин, від приблизно 5 годин до приблизно 6 годин, від приблизно 6 годин до приблизно 7 годин, від приблизно 7 годин до приблизно 8 годин, від приблизно 8 годин до приблизно 9 годин, від приблизно 9 годин до приблизно 10 годин, від приблизно 10 годин до приблизно 11 годин, від приблизно 11 годин до приблизно 12 годин, від приблизно 12 годин до 18 годин, від 18 годин до 24 годин, від 24 годин до 36 годин, від 36 годин до 48 годин, від 48 годин до 52 годин, від 52 годин до 60 годин, від 60 годин до 72 годин, від 72 годин до 84 годин, від 84 годин до 96 годин або від 96 годин до 120 годин. У переважних варіантах здійснення два або більше лікарських засобів вводять за одне відвідування суб'єкта.

У певних варіантах здійснення одну або декілька сполук і один або декілька інших лікарських засобів (наприклад, профілактичних або терапевтичних засобів) вводять циклічно. Циклічна терапія включає введення першого лікарського засобу (наприклад, першого профілактичного або терапевтичного засобу) протягом деякого періоду часу, потім введення другого лікарського засобу (наприклад, другого профілактичного або терапевтичного засобу) протягом деякого періоду часу, необов'язково, з подальшим введенням третього лікарського засобу (наприклад, профілактичного або терапевтичного засобу) протягом деякого періоду часу і т. д., і повторення такого послідовного введення, тобто циклу, для зниження розвитку стійкості до одного з лікарських засобів для уникнення або зниження побічних ефектів одного з лікарських засобів і/або для підвищення ефективності лікарських засобів.

У певних варіантах здійснення введення одних і тих же сполук може повторюватися і введення можуть бути розділені щонайменше на 1 добу, 2 доби, 3 доби, 5 діб, 10 діб, 15 діб, 30 діб, 45 діб, 2 місяці, 75 діб, 3 місяці або щонайменше 6 місяців. У інших варіантах здійснення введення одного і того ж лікарського засобу (наприклад, профілактичного або терапевтичного засобу), відмінного від поліморфу рифаксиміну, можна повторювати і введення можуть бути розділені щонайменше на 1 добу, 2 доби, 3 доби, 5 діб, 10 діб, 15 діб, 30 діб, 45 діб, 2 місяці, 75 діб, 3 місяці або щонайменше 6 місяців.

Певні показання можуть вимагати більш тривалого часу лікування. Наприклад, лікування діареї мандрівників може тривати тільки від приблизно 12 годин до приблизно 72 годин, в той час як лікування хвороби Крона може продовжуватися від приблизно 1 доби до приблизно 3 місяців. Лікування печінкової енцефалопатії може тривати, наприклад, все подальше життя суб'єкта. Лікування IBS може бути періодичним протягом тижнів або місяців або воно може тривати все подальше життя суб'єкта.

Готовий виріб

Інший варіант здійснення включає готові вироби, які містять, наприклад, контейнер, що містить фармацевтичну композицію, придатну для перорального або місцевого введення рифаксиміну, разом з надрукованими на ярлику інструкціями, в яких надані відомості про те, коли конкретну дозу потрібно вводити з їжею і коли її потрібно приймати на порожній шлунок. Типові дозовані форми і протоколи введення описані нижче. Композиція може бути поміщена в будь-який придатний контейнер, який може містити і розподіляти дозовану форму і який не буде значною мірою взаємодіяти з композицією і, крім того, буде фізично сполучений з відповідним ярликом. Інструкції на ярлику можуть відповідати способам лікування, як описано в цьому документі вище. Ярлик може бути сполучений з контейнером будь-якими засобами, які підтримують їх фізично близьке знаходження, як необмежувальний приклад, вони обидва можуть знаходитися в пакувальному матеріалі, такому як коробка або пласмасова плівкова оболонка, або ярлик може бути об'єднаний з інструкціями, прикріпленими до контейнера, наприклад, клеєм, який не приховує інструкцію на ярлику, або за допомогою інших засобів для прикріплення або утримання.

Інший аспект являє собою готовий виріб, який включає контейнер, в якому знаходиться фармацевтична композиція, що містить рифаксимін, де контейнер переважно містить композицію рифаксиміну в дозованій лікарській формі і супроводжується надрукованими на ярлику інструкціями, на яких указано, що всмоктування відрізняється, коли фармацевтичну композицію приймають разом з їжею і без неї.

Також передбачені упаковані композиції, і вони можуть містити терапевтично ефективну кількість рифаксиміну і фармацевтично прийнятний носій або розріджувач, де композиція представлена в готовій формі для лікування суб'єкта, який страждає розладом кишечника або схильний до нього, і упакована з інструкціями по лікуванню суб'єкта, який страждає розладом кишечника або схильний до нього.

Також в цьому документі представлені набори, наприклад, набори для лікування розладу кишечника у суб'єкта. Набори можуть містити, наприклад, одну або декілька з таких форм, як

форма  $\zeta$ , форма  $\eta$ ,  $\alpha$ -суха форма, форма  $\iota$ , форма  $\beta$ -1, форма  $\beta$ -2,  $\varepsilon$ -суха форма, мезилатна форма або аморфні форми рифаксими́ну, і інструкції по застосуванню. Інструкції по застосуванню можуть містити інформацію про призначення, інформацію про дозування, інформацію про зберігання і т. п.

5 Також передбачені упаковані композиції, і вони можуть містити терапевтично ефективну кількість одного або декількох поліморфів рифаксими́ну і фармацевтично прийнятний носій або розріджувач, де композиція представлена в готовій формі для лікування суб'єкта, який страждає розладом кишечника або схильний до нього, і упакована з інструкціями по лікуванню суб'єкта, який страждає розладом кишечника або схильний до нього.

#### 10 ПРИКЛАДИ

##### Матеріали

Рифаксимін зберігали в екзикаторі при температурі навколишнього середовища.

##### Характеризація форм

15 Деякі з гідратованих, сольових і аморфних форм рифаксими́ну характеризували за допомогою одного або декількох з таких методів, як XRPD, термальний аналіз, FT-IR, FT-Raman,  $^{13}\text{C}$ -ЯМР. Висушені продукти, одержані вакуумним сушінням або нагріванням гідратів, позначали як "сухі". Ці продукти характеризувалися рентгенограмами XRPD, які були зміщені або містили один або два додаткових невеликих піки в порівнянні з невисушеним продуктом.

##### Форма $\gamma$

20 Форма  $\gamma$  являє собою гігроскопічну кристалічну мезофазу. Ця форма демонструє 1,2-3,8 % зменшення маси при TGA і плавиться приблизно при 203 °C (таблиця 4).

Форму  $\gamma$  рифаксими́ну одержували з розчину в сумішах етанол/вода. Тверді форми одержували швидким охолодженням розчину етанол/вода (1/0,45) на льодяній бані і сушінням повітрям протягом 45 хвилин, а також з суспензії форми  $\alpha$  в розчині етанол/вода (1/0,5). Аналіз TG показав 1,2-3,8 % зменшення маси, відповідне широкій ендотермі при 89 °C на кривий DSC. Другорядна ендотерма, спостережувана в обох зразках, при 203 °C властива розплаву. Рівноважна сорбція/десорбція при зволоженні показала 2,4 % зменшення маси при рівновазі при 5 % RH. Продукт є гігроскопічним, що дає збільшення маси на 10,8 % при 95 % RH. Ця маса (11,7 %) втрачалася при десорбції до 5 % RH. Тривалі дослідження відносної вологості форми  $\gamma$  показали відсутність перетворення форми при впливі відносної вологості від 11 до 94 % протягом двох діб. Форма залишалася незміненою при аналізі XRPD після висушування у вакуумі при температурі навколишнього середовища протягом однієї доби. Інші способи описані нижче, наприклад, в таблицях, які представлені далі.

##### Форма $\gamma$ -1( $\zeta$ )

35 Форма  $\gamma$ -1( $\zeta$ ) являє собою кристалічну мезофазу (фіг. 1). Продукт одержували суспендуванням  $\alpha$ -сухої форми в розчині етанол/вода (1/0,45 при 0 °C і 1/1 при температурі навколишнього середовища) протягом двох діб (0 і 0). Виділеним твердим речовинам давали висохнути на повітрі і зберігали в умовах навколишнього середовища протягом трьох діб. Форма  $\gamma$ -1( $\zeta$ ) також утворювалася при зберіганні форми  $\zeta$  при 58 і 75 % RH протягом трьох діб. Інші способи описані нижче, наприклад, в таблицях, які представлені далі.

##### Форма $\zeta$

40 Форма  $\zeta$  була виявлена при аналізі XRPD твердих речовин в розчині (фіг. 2). Ці тверді речовини видаляли і піддавали навантаженню при різних умовах RH. Аналіз XRPD через три доби показав перетворення форми  $\gamma$  при 43 % RH; форми  $\gamma$ -1( $\zeta$ ) при 58 і 75 % RH і форми  $\beta$ + $\gamma$ -1( $\zeta$ ) при 94 % RH, хоч перетворення форми, ймовірно, починалося при витяганні твердих речовин з розчину. Інші способи описані нижче, наприклад, в таблицях, які представлені далі.

##### Форма $\eta$

45 Форму  $\eta$  одержували висушуванням форми  $\zeta$  (фіг. 3) у вакуумі протягом однієї доби. Продукт залишався незмінним при висушуванні у вакуумі при 40 °C протягом однієї доби. Інші способи описані нижче, наприклад, в таблицях, які представлені далі.

##### Форма $\iota$

55 Було визначено, що просторова група являє собою  $P2_12_12_1$  (по. 19). Мотив упаковки форми  $\iota$  рифаксими́ну відрізняється від багаточастикового розташування, спостережуваного для попередніх двох структур. Кристалічна структура мала додаткову залишкову електронну густину, як правило, властиву у високій мірі невпорядкованому розчиннику, в решітці. Хоч цей продукт, найбільш ймовірно, являє собою гідрат і/або сольват, кількість і розташування розчинника неможливо було визначити з кристалічної структури (фіг. 11-14).

##### Аморфний продукт



Аморфний рифаксимін (фіг. 4) одержували подрібненням форми  $\gamma$  або форм  $\gamma+\eta$  при температурі навколишнього середовища. Аморфний рифаксимін був фізично стабільним при різній відносній вологості і мав високу температуру початку переходу в склоподібний стан, що становить 199 °C.

5 Аналіз TG аморфного рифаксими́ну показав 1,5 % зменшення маси при 100 °C, що супроводжується широкою ендотермою при 78 °C в записі DSC (фіг. 5), вказуючи на те, що продукт містив залишковий розчинник. Також в записі DSC спостерігали другорядну ендотерму при 203 °C.

10 Циклічну DSC проводили для висушування зразка і визначення  $T_g$ , однак температура переходу в склоподібний стан не була встановлена з цих даних. Модульована диференціальна скануюча калориметрія показала, що температура початку переходу в склоподібний стан ( $T_g$ ) становить приблизно 199 °C (фіг. 6). Аморфний рифаксимін був гігроскопічним і давав 11,6 % збільшення маси при 95 % RH. Збільшена маса втрачалася в ході циклу десорбції. Рівноважна рентгенограма XRPD після зволоження була аморфною.

15 Також досліджували поведінку аморфного рифаксими́ну при різній відносній вологості. Аморфний продукт зберігали при 43 % RH протягом 5 діб, при 58 % RH протягом 8 діб і при 75 % RH протягом 2 діб. Продукт залишався аморфним при аналізі XRPD.

20 Кристалізацію рифаксими́ну проводили з використанням води і різних співвідношень етанол/вода і з використанням різних способів, описаних в цьому документі. Крім того, проводили дослідження висушування, а також навантаження при різній відносній вологості.

Аморфний рифаксимін характеризували аналізами циклічної DSC і TG: швидке осадження з суміші етилацетату і гептану, ліофілізація в суміші п-діоксан, вода 1:1 і швидке випарювання з ацетону. Термограми циклічної DSC не показали ознак переходу в склоподібний стан. Стандартний тест DSC проводили на аморфному зразку, одержаному швидким осадженням з суміші етилацетату і гептану, і він показав дві широкі ендотерми приблизно при 79 і 204 °C, вказуючи на імовірне розчинення з подальшим розкладанням. Аналіз методом модульованої DSC не закінчений для цього зразка. Всі аморфні зразки показали зменшення маси в діапазоні приблизно від 5 до 6 % при температурі від 25 до 200 °C методом TG, вказуючи на те, що всі три препарати можливо містили залишковий розчинник (показано на одній або декількох з фіг. 19-30).

30 Два аморфних препарати рифаксими́ну (один після ліофілізації в суміші п-діоксан:вода 1:1, інший після швидкого осадження в суміші етилацетату і гептану, відомі як ліофілізований аморфний рифаксимін і осаджений аморфний рифаксимін, відповідно) характеризували за допомогою аналізу методом динамічної парової сорбції/десорбції (DVS). Обидва зразки були помірно гігроскопічними, зі стійким захопленням води (приблизно 8 % збільшення маси для обох зразків) при відносній вологості від 5 до 95 %. Криві DVS для обох зразків показали гістерезис, оскільки вони втрачали більше маси/води при десорбції, ніж вони одержували при адсорбції. Кристалізацію не спостерігали ні в одному зразку після DVS. Виходячи з цих даних, дослідження відносної вологості двох аморфних продуктів рекомендується провести при 40 °C/75 % RH.

40 Експерименти з навантаженням парою проводили на аморфному продукті з двох препаратів: після ліофілізації з суміші п-діоксан:вода 1:1 і після швидкого осадження з суміші етилацетату і гептану. Через 6 діб один зразок (після навантаження толуолом) виявився двопроменезаломлювальним під мікроскопом, що вказує на кристалізацію, але він не показав піків при XRPD. Більшість зразків через 6 діб після навантаження виглядали як прозорі червоні розчини. Ці розчини поміщали у флакони з антирозчинником для дифузії пари. Експерименти з сухим і вологим подрібненням проводили на аморфних продуктах з двох препаратів, вказаних вище. Аморфний продукт виділяли при експериментах з сухим подрібненням.

45 Модульована DSC рентгенологічно аморфного рифаксими́ну, одержаного в експерименті зі швидким осадженням з суміші етилацетату і гептану, не дала даних про температуру переходу в склоподібний стан (фіг. 29-30). Другий експеримент з модульованою DSC на зразку рентгенологічно аморфного рифаксими́ну після експерименту з навантаженням парою з водою не закінчений.

Наявність води в зразку, можливо, могла знизити температуру переходу в склоподібний стан, потенційно роблячи його таким, що піддається визначенню методом модульованої DSC.

55 Кристалізацію аморфного рифаксими́ну в форму  $\beta$  спостерігали у випадку експерименту з паровою дифузії в метанолі і тетрагідрофурані, використовуючи в обох випадках воду як антирозчинник.

Таблиця 2

## Аморфний рифаксимін

| Розчинник                      | Умови         | Спостереження  | Результат XRPD     |
|--------------------------------|---------------|--|--------------------|
| ацетон                         | FE            | червоне скло, недоволенезаломлювальне                            | аморфний, ореоли 2 |
| п-діоксан:H <sub>2</sub> O 1:1 | ліофілізація  | оранжеві тверді речовини, недоволенезаломлювальні                | аморфний, ореоли 2 |
| етилацетат                     | CP з гептаном | яскраво-оранжевий, морфологія невідома, недоволенезаломлювальний | аморфний, ореоли 2 |

Таблиця 3

## Характеризація рифаксими́ну, аморфні зразки

| Спосіб                       | Аналіз/Результат  |
|------------------------------|---|
| XRPD                         | аморфний, 2 ореоли  |
| циклічна DSC <sup>a</sup>    | T <sub>g</sub> не спостерігали  |
| TG <sup>b</sup>              | 5,39 % при 25-200 °C  |
| DVS <sup>c</sup>             | 0,100 % зменшення маси при 5 % RH 8,364 % збільшення маси при 5-95 % RH 10,989 % зменшення маси при 95-5 % RH |
| XRPD                         | немає піків, можливо аморфний   |
| XRPD                         | аморфний, 2 ореоли  |
| DSC <sup>a</sup>             | широка ендо 79, широка ендо 204   |
| циклічна DSC <sup>a</sup>    | T <sub>g</sub> не спостерігали  |
| модульована DSC <sup>a</sup> | T <sub>g</sub> не спостерігали, широка ендо 74  |
| TG <sup>b</sup>              | 6,47 % при 25-200 °C  |
| DVS <sup>d</sup>             | 1,606 % зменшення маси при 5 % RH 7,843 % збільшення маси при 5-95 % RH 9,172 % зменшення маси при 95-5 % RH  |
| XRPD                         | немає піків, можливо аморфний   |
| XRPD                         | аморфний, 2 ореоли  |
| циклічна DSC <sup>a</sup>    | T <sub>g</sub> не спостерігали  |
| TG <sup>b</sup>              | 4,52 % при 25-200 °C  |
| XRPD                         | аморфний  |

а) ендо = ендотерма, описані температури (°C) являють собою максимуми переходу. Температури округлені до найближчого градуса.

5 б) зменшення маси (%) при певній температурі; зміни маси (%) округлені до 2 десятих знаків; температури округлені до найближчого градуса.

с) Див. 3436-54 для обчислень,

д) Див. 3436-55 для обчислень.

Таблиця 4

## Навантаження рифаксими́ну, аморфні продукти

| Розчинник | Умови            | Спостереження  | Результат XRPD |
|-----------|------------------|--|----------------|
| DCM       | VD з IPE, 11 діб | червона склоподібна тверда речовина, недоволенезаломлювальне   | аморфний       |
| толуол    | VS, RT, 6 діб    | червоні сферуліти або голки, двоприменезаломлювальні   | аморфний       |
| вода      | VS, RT, 15 діб   | оранжеві агрегати, морфологія невідома, недоволенезаломлювальні; темно-червоний агломерат (дуже невелика кількість), частково двоприменезаломлювальний | аморфний       |
| МЕК       | VD з IPE, 11 діб | червоні маслянисті краплі в склоподібній твердій речовині, недоволенезаломлювальні   | аморфний       |

а) Для підтвердження результату зразки аналізували з допомогою XRPD як Inel, так і Bruker.

Таблиця 5

## Експерименти по подрібненню рифаксими́ну, аморфні продукти

| Джерело аморфного зразка                 | Умови  | Спостереження  | Результат XRPD |
|--|--|--|----------------|
| ліофілізація з суміші п-діоксан:вода 1:1 | 10 хв. при 30 Гц, зскрібання зі стінок, 10 хв. при 30 Гц | яскраво-оранжевий, морфологія невідома, недоволенезаломлювальний | аморфний       |
| CP з EtOAc з гептаном                    | 10 хв. при 30 Гц, зскрібання зі стінок, 10 хв. при 30 Гц | яскраво-оранжевий, морфологія невідома, недоволенезаломлювальний | аморфний       |

Таблиця 6

## Характеризація ε-сухої форми рифаксими́ну

| Аналіз <sup>а</sup> | Умови                                     | Результати  |
|---------------------|---|---|
| XRPD                | Inel                                      | ε-суха форма  |
| DSC                 | Спосіб В (25-350-10) закупорена місткість | ендотерма (основна широка) 93 °C<br>ендотерма (другорядна) 219 °C |
| TGA                 | Спосіб А (00-350-10)                      | 1,8 % при 20 °C-100 °C  |

5

а) XRPD = рентгенівська порошкова дифракція; DSC = диференціальна скануюча калориметрія; TGA = термогравіметричний аналіз.

Таблиця 7

## Характеризація аморфного рифаксими́ну

| Аналіз <sup>а</sup> | Умови                                     | Результати  |
|---------------------|---|---|
| XRPD                | Inel                                      | аморфний  |
| DSC                 | Спосіб А (25-250-10) закупорена місткість | ендотерма (основна широка) 78 °C<br>ендотерма (другорядна) 203 °C   |
| DSC                 | Циклічна DSC                              | Перехід в склоподібний стан не визначений   |
| MDSC                |   | T <sub>g</sub> (перехід в склоподібний стан) 199 °C   |
| TGA                 | Спосіб А (00-350-10)                      | 1,5 % при 21-100 °C   |
| MB                  | -   | 0,7 % зменшення маси при рівновазі при 5 % RH 11,6 %<br>збільшення маси при 5-95 % RH 11,3 % зменшення маси при 95-5 % RH ntbk ref. 2329-50 |
| XRPD після MB       | Inel                                      | аморфний  |
| FT-IR               | 100 % API, 256 сканограм                  | відповідає структурі  |
| FT-Raman            | 100 % API, 256 сканограм                  | відповідає структурі  |

10

а) XRPD = рентгенівська порошкова дифракція; DSC = диференціальна скануюча калориметрія; TGA = термогравіметричний аналіз, MB = сорбція/десорбція при автоматичному зволоженні; FT-IR = інфрачервона спектроскопія з Фур'є-перетворенням; <sup>1</sup>H-ЯМР = протонна ядерна магнітна спектроскопія розчинів; <sup>13</sup>C-ssNMR = твердофазна ядерна магнітна спектроскопія з вуглецем-13.

15

Таблиця 8

## Аналіз сорбції/десорбції після зволоження

| Вихідна форма  | Кінцева форма  |
|----------------|----------------|
| $\alpha$ -суха | $\alpha$ -суха |
| Аморфна        | Аморфна        |

а) Результати XRPD одержані після аналізу сорбції/десорбції при зволоженні; сорбція при 5 % RH-95 % RH; десорбція при 95 % RH-5 % RH.

5

Таблиця 9

Дані монокристала і розрахункові дані для форми  $\beta$ -1 рифаксими́ну

|                               | Форма $\beta$ -1 |
|-------------------------------|------------------|
| a - вісь (Е)                  | 13,8586(8)       |
| b - вісь (Е)                  | 19,7475(11)      |
| c - вісь (Е)                  | 16,5935(9)       |
| $\beta$                       | 91,568(3)°       |
| V(Е <sup>3</sup> )            | 4539,5(4)        |
| Густина (г·см <sup>-3</sup> ) | 1,272            |
| Комірка                       | моноклінна       |
| Вода (моль)                   | 3                |
| Етанол (моль)                 | 1,6              |
| Температура                   | 173              |

Таблиця 10

Форма  $\alpha$  і суміші форми  $\alpha$ 

| Вихідна форма  | Умови  | Кінцева форма      |
|----------------|--|--------------------|
| $\alpha$ -суха | 33 % RH, 2 доби  | $\alpha$           |
| $\alpha$ -суха | 33 % RH, 7 діб   | $\alpha$           |
| $\beta$ -2     | в атмосфері N <sub>2</sub> , 20 % RH, 3 доби   | $\alpha$           |
| $\beta$ -1     | суспензія в H <sub>2</sub> O 2329-03-06a ( $\beta$ -1), умови навколишнього середовища, 1 доба; висушування повітрям протягом 7 год. | $\alpha + \beta$   |
| $\alpha$ -суха | 43 % RH, 4 доби  | $\alpha + \beta$   |
| $\alpha$ -суха | 43 % RH, 11 діб  | $\beta + (\alpha)$ |

Таблиця 11

Узагальнення експериментів, що приводять до форми  $\beta$  і сумішей форми  $\beta$ 

| Вихідна форма  | Умови   | Кінцева форма                    |
|----------------|---|----------------------------------|
| $\beta$ -1     | 58 % RH, 3 доби   | $\beta$ +пик при 4,87°2 $\theta$ |
| $\beta$ -1     | 33 % RH, 4 доби   | $\beta$                          |
| $\beta$ -1     | 94 % RH, 3 доби   | $\beta$                          |
| $\alpha$ -суха | 58 % RH, 2 доби   | $\beta$                          |
| $\alpha$ -суха | 75 % RH, 2 доби   | $\beta$                          |
| $\alpha$ -суха | 94 % RH, 2 доби   | $\beta$                          |
| $\zeta$        | EtOH/H <sub>2</sub> O (1/0,45) тверді речовини, промиті H <sub>2</sub> O після фільтрування | $\beta$                          |
| $\alpha$ -суха | 43 % RH, 4 доби   | $\alpha + \beta$                 |

Таблиця 12

Форма  $\beta$ -2

| Вихідна форма  | Умови   | Кінцева форма |
|----------------|---|---------------|
| $\alpha$ -суха | EtOH/H <sub>2</sub> O (1/1) SC Висушені повітрям<br>тверді речовини | $\beta$ -2    |

Таблиця 13

Форма  $\gamma$ -1( $\zeta$ ) і суміші форми  $\gamma$ -1( $\zeta$ )

| Вихідна форма  | Умови   | Кінцева форма                    |
|----------------|---|----------------------------------|
| $\alpha$ -суха | EtOH/H <sub>2</sub> O (1/0,5) суспензія, 0 °C, 2 доби; яка висушена повітрям і зберігалася в умовах навколишнього середовища протягом 3 діб                         | $\gamma$ -1( $\zeta$ )           |
| $\alpha$ -суха | EtOH/H <sub>2</sub> O (1/1) суспензія, умови навколишнього середовища, 2 доби; яка висушена повітрям і зберігалася в умовах навколишнього середовища протягом 3 діб | $\gamma$ -1( $\zeta$ )           |
| $\zeta$        | 58 % RH, 3 доби   | $\gamma$ -1( $\zeta$ )           |
| $\zeta$        | 75 % RH, 3 доби   | $\gamma$ -1( $\zeta$ )           |
| $\zeta$        | 94 % RH, 3 доби   | $\beta$ + $\gamma$ -1( $\zeta$ ) |

Таблиця 14

Форма  $\gamma$  і суміші форми  $\gamma$

| Вихідна форма  | Умови  | Кінцева форма     |
|----------------|--|-------------------|
| $\alpha$ -суха | EtOH/H <sub>2</sub> O (1/0,25) суспензія, умови навколишнього середовища, 2 доби; яка висушена повітрям і зберігалася в умовах навколишнього середовища протягом 3 діб | $\gamma$          |
| $\alpha$ -суха | EtOH/H <sub>2</sub> O (1/0,5) суспензія, умови навколишнього середовища, 2 доби; яка висушена повітрям і зберігалася в умовах навколишнього середовища протягом 3 діб  | $\gamma$          |
| $\zeta$        | висушена повітрям 2329-06-02a  | $\gamma$          |
| $\zeta$        | відкритий флакон у витяжній шафі   | $\gamma$          |
| $\zeta$        | 43 % RH, 3 доби  | $\gamma$          |
| $\alpha$ -суха | EtOH /H <sub>2</sub> O (1/0,45) швидко охолоджена в льодяній воді; висушена повітрям протягом 45 хв.   | $\gamma$          |
| $\zeta$        | висушена у вакуумі   | $\gamma$ + $\eta$ |
| $\zeta$        | стійка камера 75 % RH при 40 °C, 1 доба  | $\zeta$ + $\eta$  |

5 а) Не cGMP.

Таблиця 15

Форма  $\zeta$  і суміші форми  $\zeta$ 

| Вихідна форма  | Умови  | Кінцева форма  |
|----------------|--|----------------|
| $\zeta$        | Зберігалася в холодильнику протягом 3 тижнів   | $\zeta$        |
| $\alpha$ -суха | EtOH суспензія, умови навколишнього середовища, 3 доби   | $\zeta$        |
| $\alpha$ -суха | EtOH/H <sub>2</sub> O (1/0,02) суспензія, умови навколишнього середовища, 3 доби                       | $\zeta$        |
| $\alpha$ -суха | EtOH/H <sub>2</sub> O (1/0,1) суспензія, умови навколишнього середовища, 3 доби                        | $\zeta$        |
| $\alpha$ -суха | EtOH/H <sub>2</sub> O (2/0,5) суспензія, умови навколишнього середовища, 5 год.                        | $\zeta$        |
| $\alpha$ -суха | EtOH/H <sub>2</sub> O (1/0,45) контрольне охолодження: 3 °C/год., 70-20 °C                             | $\zeta$        |
| $\alpha$ -суха | EtOH/H <sub>2</sub> O (1/0,45) швидке охолодження в льодяній воді                                      | $\zeta$        |
| $\alpha$ -суха | EtOH/H <sub>2</sub> O (1/0,25) а) SC; холодильник; б) з затравкою за допомогою $\epsilon$ (LIMS 88434) | $\zeta$        |
| $\alpha$ -суха | EtOH а) SE, 5 діб; б) з затравкою за допомогою $\epsilon$ (LIMS 88434)                                 | $\zeta$        |
| $\zeta$        | стійка камера 75 % RH при 40 °C, 1 доба  | $\zeta+\gamma$ |

Таблиця 16

 $\epsilon$ -суха форма

| Вихідна форма | Умови                                       | Кінцева форма    |
|---------------|---|------------------|
| $\epsilon$    | вакуумна сушильна шафа при 60-65 °C, 3 доби | $\epsilon$ -суха |
| $\delta$      | P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> , 3 доби      | $\epsilon$ -суха |

Таблиця 17

Форма  $\eta$  і суміші форми  $\eta$ 

| Вихідна форма | Умови  | Кінцева форма |
|---------------|--|---------------|
| $\eta$        | вакуумна сушильна шафа, 40 °C, 1 доба                                | $\eta$        |
| $\zeta$       | вакуумна сушильна шафа, температура навколишнього середовища, 1 доба | $\eta$        |
| $\zeta$       | вакуумне сушіння   | $\gamma+\eta$ |
| $\zeta$       | вакуумна сушильна шафа, 45 °C, 2 доби                                | $\eta$        |

Таблиця 18

## Аморфна форма

| Вихідна форма | Умови   | Кінцева форма |
|---------------|---|---------------|
| аморфна       | Після MB  | аморфна       |
| аморфна       | 43 % RH, 5 діб  | аморфна       |
| аморфна       | 58 % RH, 5 діб  | аморфна       |
| аморфна       | 75 % RH, 5 діб  | аморфна       |
| $\gamma$      | подрібнення при 30 Гц, 10 хв. (5-хвилинні інтервали $\times 2$ )  | аморфна       |
| $\gamma$      | подрібнення при 30 Гц, 30 хв. (15-хвилинні інтервали $\times 2$ ) | аморфна       |
| $\gamma+\eta$ | подрібнення при 30 Гц, 45 хв. (5-хвилинні інтервали $\times 3$ )  | аморфна       |

Таблиця 19

## Кристалізація з EtOH і сумішшю EtOH/вода

| Розчинники                       | Умови <sup>а</sup>   | Спостереження <sup>б</sup>          | Форма при XRPD   |
|----------------------------------|--|-------------------------------------|------------------|
| EtOH                             | суспензія, умови навколишнього середовища, 3 доби  | оранжеві фрагменти; B&E             | ζ                |
|                                  | а) SE, 5 діб; б) з затравкою за допомогою ε (LIMS 88434)   | оранжеві голки; B&E                 | ζ                |
| EtOH/H <sub>2</sub> O 1/0,02 мл  | суспензія, умови навколишнього середовища, 3 доби  | оранжеві нерегулярні фрагменти; B&E | ζ                |
| EtOH/H <sub>2</sub> O 1/0,1 мл   | суспензія, умови навколишнього середовища, 3 доби  | оранжеві фрагменти; B&E             | ζ                |
| EtOH /H <sub>2</sub> O 1/0,25 мл | а) SC; холодильник б) з затравкою за допомогою ε (LIMS 88434)  | оранжеві голки; B&E                 | ζ                |
| EtOH/H <sub>2</sub> O 2/0,5 мл   | суспензія, умови навколишнього середовища, 5 годин   | -                                   | ζ                |
| EtOH/H <sub>2</sub> O 1/0,45 мл  | контрольне охолодження: 3 °C/год., 70-20 °C  | в розчині                           | ζ                |
|                                  | контрольне охолодження: 3 °C/год., 70-20 °C; умови навколишнього середовища протягом 3 діб                                     | -                                   | β-1 <sup>c</sup> |
|                                  | швидке охолодження в льодяній воді   | в розчині                           | ζ                |
| EtOH/H <sub>2</sub> O 1/0,5 мл   | суспензія, 0 °C, 2 доби; яка висушена і зберігалася в умовах навколишнього середовища протягом 3 діб                           | світло-оранжеві невеликі голки; B&E | γ-1(ζ)           |
| EtOH/H <sub>2</sub> O 1/1 мл     | SC   | -                                   | β-1 <sup>c</sup> |
|                                  | -  | оранжевий лист; B&E                 | β-2              |
|                                  | суспензія 2230-93-02 (β br), умови навколишнього середовища, 2 доби  | -                                   | β-1 <sup>c</sup> |
|                                  | зразок після монокристала 2230-93-02 (β br), в розчині   | -                                   | β-1 <sup>c</sup> |
|                                  | суспензія, умови навколишнього середовища, 2 доби; яка висушена і зберігалася в умовах навколишнього середовища протягом 3 діб | оранжеві невеликі голки; B&E        | γ-1(ζ)           |
| EtOH/H <sub>2</sub> O 2/3 мл     | SC   | -                                   | β-1 <sup>c</sup> |
| H <sub>2</sub> O                 | суспензія 2329-03-06a (β-1), умови навколишнього середовища, 1 доба; висушена повітрям протягом 7 годин                        | світло-оранжеві фрагменти; B&E      | α+β              |

а) Як вихідний матеріал використовували LIMS 88046, в іншому випадку вказано. SE - повільне випарювання; SC = повільне охолодження.

б) B&E = подвійне променезаломлення і екстинкція, с Зразки визначали в розчині в капілярі.

Таблиця 20

## Експерименти по висушуванню рифаксиміну

| Вихідний продукт<br>LIMS No. | Умови  | Спостереження <sup>8</sup>       | Форма при XRPD   |
|------------------------------|--|----------------------------------|------------------|
| $\alpha$ -суха               | вакуумна сушильна шафа, 50 °C, 1 доба  | -                                | $\alpha$ -суха   |
|                              | вакуумна сушильна шафа, 50 °C, 1 доба<br>вакуумна сушильна шафа, 60 °C, 1 доба | -                                | $\alpha$ -суха   |
|                              | вакуумна сушильна шафа, 60-65 °C, 3 доби                                       | оранжеві фрагменти; B&E          | $\alpha$ -суха   |
| $\beta$ -2                   | атмосфера N <sub>2</sub> , 20 % RH, 3 доби                                     | оранжеві фрагменти; B&E          | $\alpha$         |
|                              | вакуумна сушильна шафа, 40 °C, 1 доба  | оранжеві фрагменти; B&E          | $\alpha$ -суха   |
| $\epsilon$                   | вакуумна сушильна шафа, 60-65 °C, 3 доби                                       | оранжеві фрагменти; B&E          | $\epsilon$ -суха |
| $\zeta$                      | зберігання в холодильнику протягом 3 тижнів                                    | -                                | $\zeta$          |
| $\zeta$                      | відкритий флакон у витяжній шафі   | оранжеві невеликі фрагменти; B&E | $\gamma$         |
| $\zeta$                      | вакуумна сушильна шафа, умови навколишнього середовища, 1 доба                 | оранжеві; неправильні; B&E       | $\eta$           |
| $\zeta$                      | вакуумна сушильна шафа, 45 °C, 2 доби  | оранжеві фрагменти; B&E          | $\eta$           |
| $\zeta$                      | висушена повітрям 2329-06-02a  | темно-оранжеві; неправильні; B&E | $\gamma$         |
|                              | вакуумне сушіння 2329-06-02a   | темно-оранжеві; неправильні; B&E | $\gamma+\eta$    |
| $\eta$                       | вакуумна сушильна шафа, 40 °C, 1 доба  | оранжеві фрагменти; B&E          | $\eta$           |

а) B&amp;E = подвійне променезаломлення і екстинкція.

Таблиця 21

## Подрібнення

| Вихідний продукт LIMS No. | Умови  | Спостереження <sup>a</sup>                                       | Форма при XRPD |
|---------------------------|--|--|----------------|
| $\gamma$                  | подрібнення при 30 Гц, 10 хв. (5-хвилинні інтервали x2)  | оранжеві фрагменти; немає B&E, за виключенням декількох частинок | аморфна        |
|                           | подрібнення при 30 Гц, 30 хв. (15-хвилинні інтервали x2) | оранжеві фрагменти; немає B&E, за виключенням декількох частинок | аморфна        |
| $\gamma+\eta$             | подрібнення при 30 Гц, 45 хв. (5-хвилинні інтервали x3)  | оранжеві фрагменти; немає B&E                                    | аморфна        |

а) B = подвійне променезаломлення; E = екстинкція.



## Навантаження при різних значеннях відносної вологості

| Вихідна форма  | Умови <sup>а</sup>                       | Спостереження   | Форма при XPRD                   |
|----------------|--|---|----------------------------------|
| $\alpha$       | P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> , 4 доби   | темно-оранжеві нерегулярні частинки; B&E                    | $\alpha$ -суха                   |
| $\alpha$ -суха | 58 % RH, 2 доби                          | світло-оранжеві невеликі нерегулярні частинки; B&E          | $\beta$                          |
|                | 75 % RH, 2 доби                          | світло-оранжеві невеликі нерегулярні частинки; B&E          | $\beta$                          |
|                | 94 % RH, 2 доби                          | світло-оранжеві невеликі нерегулярні частинки; B&E          | $\beta$                          |
| $\beta$        | P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> , 4 доби   | темно-оранжеві нерегулярні частинки; B&E                    | $\alpha$ -суха                   |
| $\beta$ -1     | 33 % RH, 4 доби                          | оранжеві великі фрагменти; B&E                              | $\beta$                          |
| $\beta$ -1     | 75 % RH, 3 доби                          | оранжеві фрагменти; B&E                                     | $\beta$                          |
| $\delta$       | P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> , 3 доби   | темно-оранжеві невеликі нерегулярні частинки; B&E           | $\epsilon$ -суха                 |
| $\zeta$        | 43 % RH, 3 доби                          | оранжеві невеликі частинки; B&E                             | $\gamma$                         |
|                | 58 % RH, 3 доби                          | оранжеві невеликі частинки; B&E                             | $\gamma$ -1( $\zeta$ )           |
|                | 75 % RH, 3 доби                          | оранжеві невеликі частинки; B&E                             | $\gamma$ -1( $\zeta$ )           |
|                | 94 % RH, 3 доби                          | світло-оранжеві невеликі частинки; B&E                      | $\beta$ + $\gamma$ -1( $\zeta$ ) |
| $\zeta$        | стійка камера 75 % RH, при 40 °C, 1 доба | оранжеві голки; B&E   | $\zeta$ + $\gamma$               |
| аморфна        | 43 % RH, 5 діб                           | оранжеві невеликі нерегулярні частинки; немає B&E           | аморфна                          |
| аморфна        | 58 % RH, 5 діб                           | оранжеві невеликі нерегулярні частинки; переважно немає B&E | аморфна                          |
|                | 75 % RH, 5 діб                           | оранжеві невеликі нерегулярні частинки; переважно немає B&E | аморфна                          |

а) Всі зразки зберігали при кімнатній температурі, якщо немає інших вказівок; RH = відносна вологість.

б) B = подвійне променезаломлення; E = екстинкція.

## Матеріали

- 5 Зразки зберігали в ексикаторі. Розчинники й інші використовувані реагенти придбавали від комерційних постачальників і використовували в одержаному вигляді. Розчинники являли собою розчинники класу або ВЕРХ, або АСS.

## Повільне випарювання (SE)

- 10 Розчинник додавали до зважених кількостей рифаксими́ну у флаконах. Суміші опромінювали ультразвуком до досягнення повного розчинення твердих речовин. Потім розчини фільтрували в чисті флакони. Розчинники повільно випарювали в умовах навколишнього середовища.

## Швидке охолодження (SC)

- 15 Приготовляли зразок рифаксими́ну в суміші етанол/вода 1/0,45 і пропускали його через 0,2 мкм нейлоновий фільтр у чистий флакон. Потім флакон, що містить розчин, швидко охолоджували зануренням у льодяну баню на кілька секунд. Тверді речовини, які осаджувалися, збирали фільтруванням і сушили.

## Експерименти з суспензією

- 20 Тестовані розчинники додавали до рифаксими́ну у флакони так, щоб у розчинах був присутній надлишок нерозчинених твердих речовин. Потім суміші суспендували на пристрої для струшування або обертовому колесі при температурі нижче температури навколишнього середовища або при кімнатній температурі.

## Навантаження при різній відносній вологості (RH)

- 25 Флакон, що містить рифаксими́н, поміщали незакритим у ємність, що містить пентоксид фосфору (P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>) або насичений сольовий розчин у воді. Ємність закривали і зберігали або при температурі навколишнього середовища, або в сушильній шафі при підвищеній температурі.

## Повільне охолодження (SC)

Насичені розчини рифаксиміну приготувляли суспендуванням надлишку твердих речовин у тестованому розчиннику при підвищеній температурі. Насичений розчин фільтрували при нагріванні в чистий флакон. Зразку давали охолонути до кімнатної температури, а потім додатково охолоджували при температурі нижче температури навколишнього середовища з використанням холодильника, а потім морозильної камери.

#### Подрібнювання

Твердий зразок рифаксиміну поміщали в контейнер для подрібнення з подрібнювальною кулею. Зразки подрібнювали протягом 5- або 15-хвилинних інтервалів (2 ч 5 хвилин, 2 ч 15 хвилин і 3 × 15 хвилин) при 30 Гц із використанням змішувального млина Retsch MM200. Тверді речовини зіскрібали з боків флакона після кожного інтервалу.

#### Інструментальні способи

##### Рентгенівська порошкова дифракція (XRPD) Shimadzu

Аналізи методом рентгенівської порошкової дифракції (XRPD) проводили з використанням рентгенівського порошкового дифрактометра Shimadzu XRD-6000, застосовуючи випромінювання Cu-K $\alpha$ . Пристрій обладнаний довгою гостро сфокусованою рентгенівською трубкою. Різницю потенціалів і силу струму в трубці встановлювали на 40 кВ і 40 мА, відповідно. Відхилення і розсіювальні щілини були встановлені на 1°, а приймальна щілина була встановлена на 0,15 мм. Дифрагроване випромінювання визначали за допомогою сцинтиляційного детектора з NaI. Використовували безупинне сканування  $0-2\theta$  при 3°/хв. (крок 0,4 с/0,02°) від 2,5 до 40°2 $\theta$ . Для перевірки регулювання пристрою аналізували кремнієвий стандарт. Дані одержували й аналізували з використанням XRD-6100/7000 v. 5.0.

Зразки для аналізу одержували, поміщаючи їх у штатив для зразків.

##### Inel

Аналізи методом рентгенівської порошкової дифракції (XRPD) проводили з використанням дифрактометра Inel XRG-3000, обладнаного детектором CPS (чутливий до викривленого положення) з діапазоном  $2\theta$  120°. Дані в реальному часі одержували з використанням випромінювання Cu-K $\alpha$ , починаючи приблизно при 4°20 при розрізненні 0,03°20. Різниця потенціалів і сила струму в трубці були встановлені на 40 кВ і 3 мА, відповідно. Щілина монохроматора була встановлена на 5 мм на 160 мкм. Патерн відображався при значеннях 2,5-40°2 $\theta$ . Зразки для аналізу одержували, поміщаючи їх у тонкостінні скляні капіляри. Кожен капіляр поміщали на головку гоніометра з електроприводом для забезпечення обертання капілярів у процесі одержання даних. Зразки аналізували протягом 300 секунд. Калібрування устаткування проводили з використанням кремнієвого еталонного стандарту.

##### XRPD з перемінною температурою (VT-XRPD)

XRPD з перемінною температурою (VT-XRPD) проводили на рентгенівському порошковому дифрактометрі Shimadzu XRD-6000, обладнаному високотемпературним блоком Anton Paar HTK 1200. Зразок поміщали в керамічний штатив і аналізували при значеннях від 2,5 до 40°2 $\theta$  при 3°/хв. (крок 0,4 с/0,02°). Швидкість нагрівання складала 10 °C/хв. Для перевірки регулювання пристрою аналізували кремнієвий стандарт. Калібрування температури проводили з використанням стандартів ваніліну і сульфамідину. Дані збирали й аналізували з використанням XRD-6000 v. 4.1.

##### XRPD з перемінною вологістю (VRH-XRPD)

VRH-XRPD проводили на рентгенівському порошковому дифрактометрі Shimadzu XRD-6000, обладнаному генератором відносної вологості RH-200. Цей аналіз являє собою не cGMP. Зразок поміщали в керамічний штатив і аналізували при 2,5-40°2 $\theta$  при 37хв. (крок 0,4 с/0,02°) приблизно при 32 °C. Профіль RH для камери зазначений у таблицях. У цей період часу одержували рентгенограми XRPD кожні 15 хвилин протягом двох годин. Для вимірювання відносної вологості в камері використовували пристрій для реєстрації даних (SN# 05012010) (див. сторінки розділу DATA 57-60). Для перевірки регулювання пристрою для XRPD аналізували кремнієвий стандарт. Дані XRPD одержували й аналізували з використанням XRD-6100/7000 v.5.0.

##### Еталонні рентгенограми XRPD

Еталонні рентгенограми XRPD одержували з патентів або патентних заявок США або Європи і перетворювали в електронні файли з використанням UN-SCAN-IT версії 6.0 (не cGMP).

##### Оптична мікроскопія

Оптичну мікроскопію проводили з використанням стереомікроскопа Leica MZ12.5. Для перегляду зразків використовували різні об'єктиви, як правило, у діапазоні 0,8-4х з перехресно поляризованим світлом. Зразки переглядали in situ.

##### Термальний аналіз

##### Диференціальна скануюча калориметрія (DSC)

Диференціальну скануючу калориметрію (DSC) проводили з використанням диференціального скануючого калориметра TA Instruments 2920. Зразок поміщали в алюмінієву ємність для DSC і ретельно записували масу. Ємність накривали кришкою, а потім закупорювали обтиском або залишали не закупореною. Комірki зі зразками зрівноважували при 2 5 °C і нагрівали при продуванні азотом зі швидкістю 10 °C/хв., аж до кінцевої температури 250 або 350 °C. Як калібрований стандарт використовували металевий індій. Відзначені температури являють собою температури максимумів переходу.

Спосіб А: 25-250-10: початкове зрівноважування при 25 °C з нагріванням до 250 °C при 10 °C/хв.

Спосіб В: 25-350-10: початкове зрівноважування при 25 °C з нагріванням до 350 °C при 10 °C/хв.

Циклічна диференціальна скануюча калориметрія

Циклічну DSC проводили з використанням диференціального скануючого калориметра TA Instruments 2920. Зразок поміщали в герметично закрити ємність для DSC і ретельно записували його масу. Ємність закривали кришкою, що містить невеликий одержаний за допомогою лазера отвір. Спосіб являв собою наступне:

1. Зрівноважування при -50 °C.

2. Швидкість зміни температури 20 °C/хв. до 80 °C.

3. Ізотерма при 80 °C протягом 1 хв.

4. Зрівноважування при -50 °C.

5. Швидкість зміни температури 20 °C/хв. до 220 °C.

Як калібрований стандарт використовували металевий індій. Відзначена температура являє собою температуру максимумів переходу.

Модульована диференціальна скануюча калориметрія (MDSC)

Дані модульованої диференціальної скануючої калориметрії (MDSC) одержували на диференціальному скануючому калориметрі TA Instruments 2920, обладнаному заморожувальною системою охолодження (RCS). Зразок поміщали в алюмінієву ємність для DSC і ретельно записували його масу. Ємність закривали кришкою, перфорованою невеликим отвором, одержаним за допомогою лазера, для забезпечення скидання тиску, а потім герметично закупорювали. Дані MDSC одержували з використанням амплітуди модулювання  $\pm 0,8$  °C і періоду 60 секунд із заданою швидкістю нагрівання 1 °C/хв. від 25 до 225 °C. Температуру і теплоємність калібрували з використанням металевих індію і сапфіру як калібрувальних стандартів, відповідно. Відзначені температури переходу в склоподібний стан одержують з напіввисоти/відхилення покрокової зміни на кривій оборотного теплового потоку проти температури.

Термогравіметричні (TG) аналізи

Термогравіметричні (TG) аналізи проводили з використанням термогравіметричного аналізатора TA Instruments 2950. Кожен зразок поміщали в алюмінієву ємність для зразка і її поміщали в термостат TG. Термостат спочатку зрівноважували при 2 5 °C або починали безпосередньо з температури навколишнього середовища, потім нагрівали в атмосфері азоту зі швидкістю 10 °C/хв. аж до кінцевої температури 350 °C. Як калібровані стандарти використовували нікель і Alumel™. Способи для конкретних зразків узагальнено представлені нижче.

Спосіб А: 00-350-10: без початкового зрівноважування; аналіз починали безпосередньо з температури навколишнього середовища, зразок нагрівали до 350 °C при 10 °C/хв.

Спосіб В: 25-350-10: початкове зрівноважування при 25 °C, зразок нагрівали до 350 °C при 10 °C/хв.

Спосіб С: 00-300-10: без початкового зрівноважування; аналіз починали безпосередньо з температури навколишнього середовища, зразок нагрівали до 300 °C при 10 °C/хв.

Спектроскопія

Інфрачервона спектроскопія з Фур'є-перетворенням (FT-IR)

Спектри IR одержували на інфрачервоному спектрофотометрі з Фур'є-перетворенням (FT-IR) Magna-IR 860® (Thermo Nicolet), обладнаному джерелом IR Ever-Glo mid/far, калій-бромідним (KBr) розщеплювачем променів з подовженим діапазоном і детектором з дейтерованого тригліцинсульфату (DTGS). Для одержання даних використовували пристосування з загасаючим загальним відображенням (ATR) (Thunderdome™, Thermo Spectra-Tech), з кристалом германію (Ge). Спектри являють собою 256 взаємодоповнюючих сканограм, одержаних при спектральному розрізненні 4  $\text{cm}^{-1}$ . Набір фонових даних одержували за допомогою кристала чистого Ge. Log HR (R = відображення) спектра одержували, зіставляючи

співвідношення цих двох наборів даних одного з одним. Калібрування довжини хвилі проводили з використанням полістиролу.

Раман-спектроскопія з Фур'є-перетворенням (FT-Raman)

Фур'є-Раман-спектри одержували на допоміжному Раман-модулі, з'єднаному з інфрачервоним спектрофотометром з Фур'є-перетворенням (FT-IR) Magna-IR 860® (Thermo Nicolet). Цей модуль використовує довжину хвилі збудження 1064 нм і детектор на арсеніді галію-індію (InGaAs). Для опромінення зразка використовували лазер Nd:YVO<sub>4</sub> потужністю приблизно 0,6-2,0 Вт. Зразки приготували для аналізу, поміщаючи матеріал у скляну пробірку і встановлюючи пробірку в покритий золотом штатив для пробірок у пристосуванні. Одержували всього 256 або 1024 сканограм зразків при 98-3600 см<sup>-1</sup> зі спектральним розрізненням 4 см<sup>-1</sup>, використовуючи аподизацію Happ-Genzel. Калібрування довжини хвилі проводили з використанням сірки і циклогексану.

Сорбція/десорбція з автоматичним зволоженням

Дані сорбції/десорбції при зволоженні одержували на паровому аналізаторі сорбції VTI SGA-100. Дані сорбції і десорбції одержували при діапазоні відносної вологості (RH) від 5 % до 95 % з інтервалами 10 % RH при продуванні азотом. Зразки не сушили перед аналізом. Критерії рівноваги, використані для аналізу, являли собою менше ніж 0,0100 % зміну маси протягом 5 хвилин, з максимальним часом зрівноважування 3 години, якщо критерій маси не задовольнявся. Дані не коректували по вихідному вмісту води в зразках. Як калібровані стандарти використовували NaCl і PVP.

Твердофазний ядерний магнітний резонанс (ЯМР) з <sup>13</sup>C

Зразки для твердофазної спектроскопії ЯМР одержували, поміщаючи їх у 4 мм цирконієві ротори типу PENCIL. Конкретні одержані параметри наведені на графіку першого повного спектра кожного зразка в розділі з даними.

Дані XRPD для форм рифаксими́ну

Дані XRPD високого розрізнення одержували для форм рифаксими́ну ζ і η з метою ідентифікації положень піків, а також для полегшення градування патернів. З використанням цих даних була успішно градуована форма ζ. Внаслідок неупорядкованості, властивості формі η, спроби градувати її рентгенограму XRPD були безуспішними. Перелік піків XRPD для форми ζ рифаксими́ну одержували з використанням результатів для градуованого патерна. Перелік піків XRPD для форми η і рентгенологічно аморфної форми рифаксими́ну одержували з використанням PatternMatch, пакета програм SSCi. Дифрактограми порівнювали з переліком піків, одержаним за допомогою програмного забезпечення, щоб переконатися в тому, що вибрані піки були істинними. Широкі піки і/або піки з низькою інтенсивністю, а також піки за 20°2θ не були включені в таблиці положень піків.

Способи одержання деяких форм рифаксими́ну

Форма ζ (дзета) рифаксими́ну

Рифаксимін (404,5 мг) суспендували в суміші етанол/вода (2 мл/0,5 мл) при температурі навколишнього середовища протягом приблизно 5 годин. Розчинник видаляли декантуванням і перед аналізом XRPD вологі тверді речовини зберігали в холодильнику протягом менше однієї доби. Тверді речовини були вологими до і після аналізу XRPD (фіг. 8).

Форма η (ета) рифаксими́ну

Після видалення частини рифаксими́ну для аналізу XRPD, частину зразка, що залишилася, сушили у вакуумі при температурі навколишнього середовища протягом приблизно однієї доби. Тверді речовини перед аналізом XRPD зберігали в ексикаторі (фіг. 9).

Рентгенологічно аморфна форма рифаксими́ну

Рифаксимін (50 мг, форма γ+η) подрібнювали протягом трьох циклів по 15 хвилин у ємності для роздільного подрібнювання при 30 Гц (всього 45 хвилин). Тверді речовини зчищали зі стінок ємності після кожного циклу. Виділяли жовтогарячі фрагменти і зберігали їх перед аналізом охолодженими в ексикаторі (фіг. 10).

Рентгенівська порошкова дифракція (XRPD)

Дифрактометр Inel XRG-3000

Аналізи методом рентгенівської порошкової дифракції (XRPD) проводили з використанням дифрактометра Inel XRG-3000, обладнаного детектором CPS (чутливий до викривленого положення) з діапазоном 2θ, що складає 120θ. Дані в реальному часі одержували з використанням випромінювання Cu-Kα. Різниця потенціалів і сила струму в трубці були встановлені на 40 кВ і 30 мА, відповідно. Щілина монохроматора була встановлена на 1-5 мм на 160 мкм. Патерн відображався при значеннях 2,5-40°2θ. Зразки одержували для аналізу, поміщаючи їх у тонкостінні скляні капіляри. Кожен капіляр поміщали на головку гоніометра з електроприводом для забезпечення обертання капілярів у процесі одержання даних. Зразки

аналізували протягом 300 секунд. Калібрування устаткування проводили з використанням кремнієвого еталонного стандарту.

Дифрактометр PANalytical X'Pert Pro Diffractometer

- Також зразки аналізували з використанням дифрактометра PANalytical X'pert Pro. Зразок аналізували, застосовуючи випромінювання Cu, одержане з використанням довгого гостро сфокусованого джерела Optix. Для фокусування Cu-K $\alpha$  рентгенівських променів джерела через зразок і на детекторі використовували еліптично градуйоване багатолучне дзеркало. Зразок поміщали між плівками товщиною 3 мікрметри, аналізували по геометрії проходження й обертали для оптимізації статистики орієнтації. Для мінімізації фону внаслідок розсіювання в повітрі використовували зупинення променя і продування гелієм. Для падаючих і відбитих променів використовували щілини Soller для мінімізації осьового відхилення. Дифрактограми одержували з використанням скануючого чутливого до положення детектора (X'celerator), розташованого на відстані 240 мм від зразка. Параметри збору даних кожної дифрактограми відображаються над зображенням кожного патерна в розділі додатка з даними. Перед аналізом аналізували кремнієвий зразок (стандартний еталонний матеріал NIST 640c) для перевірки положення піка 111 для кремнію.

Таблиця 23

Положення піків при XRPD для форми  $\zeta$  рифаксиміну

| Положення ( $^{\circ}2\theta$ ) | I/I $_0$ <sup>a</sup> |
|---------------------------------|-----------------------|
| 4,7 (дублет)                    | 86                    |
| 6,3                             | 8                     |
| 6,4                             | 16                    |
| 7,3                             | 25                    |
| 7,6 (дублет)                    | 100                   |
| 8,2                             | 10                    |
| 8,6                             | 20                    |
| 9,5                             | 12                    |
| 10,2 (триплет)                  | 6                     |
| 10,5                            | 4                     |
| 11,2 (дублет)                   | 3                     |
| 11,9 (дублет)                   | 5                     |
| 12,2 (слабкий)                  | 5                     |
| 12,6 (квінтет)                  | 16                    |
| 12,9 (дублет)                   | 7                     |
| 13,2 (дублет)                   | 5                     |

a. I/I $_0$  - відносна інтенсивність.

Таблиця 24

Положення піків при XRPD для форми  $\eta$  рифаксиміну

| Положення ( $^{\circ}2\theta$ ) | I/I $_0$ <sup>a</sup> |
|---------------------------------|-----------------------|
| 5,3                             | 28                    |
| 6,1                             | 71                    |
| 7,3                             | 24                    |
| 7,5                             | 28                    |
| 7,9                             | 100                   |
| 8,8                             | 76                    |
| 12,7                            | 34                    |

a) I/I $_0$  - відносна інтенсивність.

Таблиця 25

Діапазон XRPD для аморфного ореола рентгенологічно аморфної форми рифаксиміну

|                                       |
|---------------------------------------|
| Положення ( $^{\circ}2\theta$ )       |
| 5,1-10,1 (діапазон аморфного ореола)  |
| 7,3 (приблизний максимум ореола)      |
| 11,3-17,8 (діапазон аморфного ореола) |
| 15,8 (приблизний максимум ореола)     |

Таблиця 26

Мезилатна форма  
Способи одержання мезилатної форми рифаксиміну

| Досліджувана сіль | Спосіб  | Спостереження   | Результат    |
|-------------------|---|---|--------------|
| мезилат           | фільтрат 3302-37-01, залишений в умовах навколишнього середовища на ~1 годину | початково фільтрат містив невелику кількість "пухкого" матеріалу в суспензії, через одну годину невеликі кількості твердої речовини прикріплювалися до стінок флакона | кристалічний |

Таблиця 27

Форма і Способи одержання форми і рифаксиміну

| Розчинник | Умови | Спостереження   | Результат XRPD <sup>b</sup> |
|-----------|-------|---|-----------------------------|
| Метанол   | CC    | червоно-жовтогарячі пластинки, окремі або в сферулітах, двопроменезаломлювальні | 1                           |
|           | SC    | червоно-жовтогарячі деревоподібні утворення, двопроменезаломлювальні            | 1                           |

## 5 ВКЛЮЧЕННЯ ЯК ПОСИЛАННЯ

Зміст усіх посилань, патентів, розглянутих патентних заявок і опублікованих патентів, цитованих протягом даної заявки, включено в даний документ шляхом посилань у повному обсязі.

## ЕКВІВАЛЕНТИ

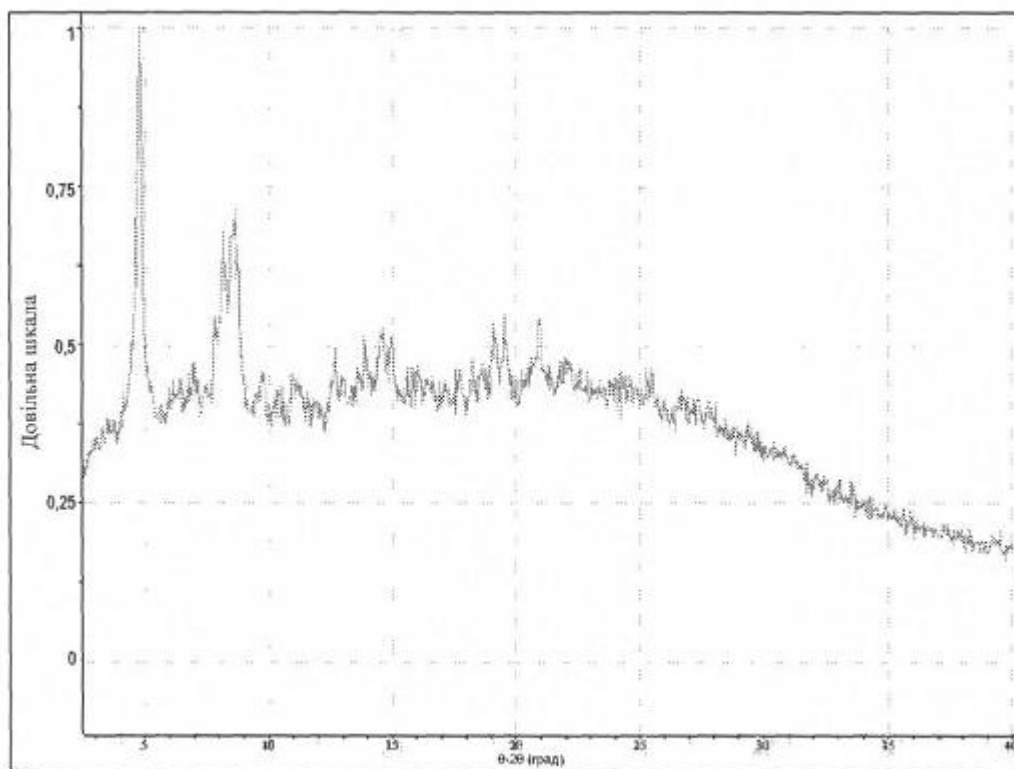
- 10 Фахівцям у даній галузі зрозумілі, або вони здатні зрозуміти з використанням не більше ніж загальноприйнятого експериментування, багато які еквіваленти конкретних варіантів здійснення винаходу, описаних у даному документі. Такі еквіваленти охоплюються представленою нижче формулою винаходу.

15

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

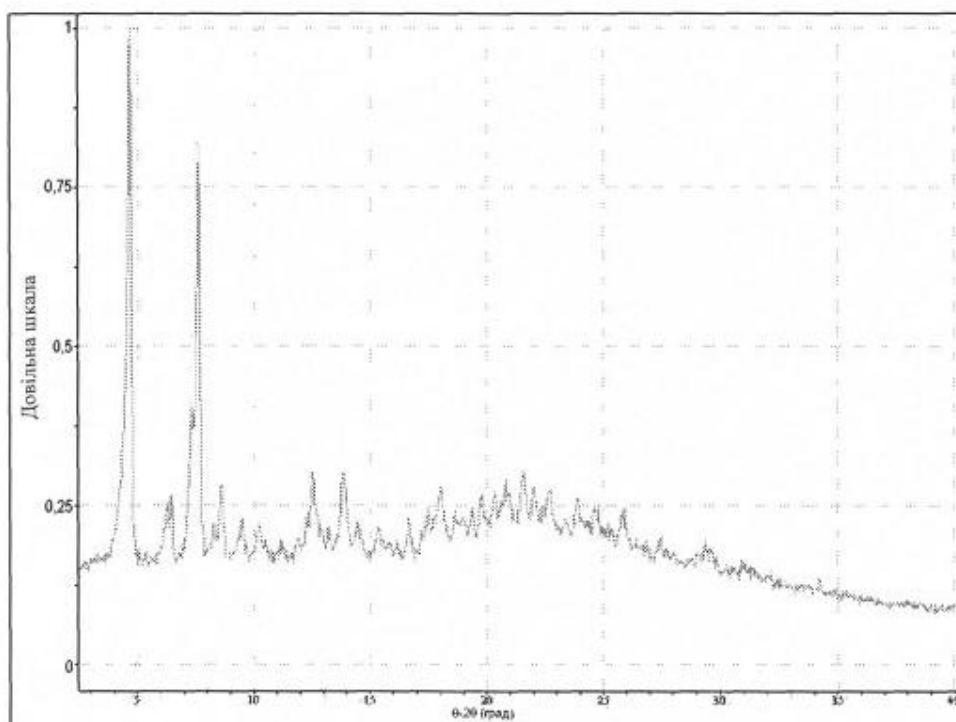
1. Поліморфна форма  $\zeta$  рифаксиміну, де поліморф характеризується порошковою рентгенограмою, яка має характеристичні піки, виражені в градусах  $2\theta$  ( $\pm 0,20$  градуса  $\theta$ ), на рівні
- 20 4,7, 7,6 і 9,5; або  
8,2, 8,6 і 9,5; або  
4,7, 7,3 і 8,2; або  
7,3, 7,6, 8,2 і 8,6.
2. Форма  $\zeta$  рифаксиміну за п. 1, де загальний вміст домішок в поліморфі складає менше 5 % по масі.
- 25 3. Фармацевтична композиція, яка містить форму  $\zeta$  рифаксиміну за п. 1 і один або декілька фармацевтично прийнятних ексципієнтів.

4. Фармацевтична композиція за п. 3, де ексципієнт містить одну або декілька з таких речовин як розріджувач, зв'язувальна речовина, мастильна речовина, дезінтегруюча речовина, барвник, смакова добавка або підсолоджувач.
5. Фармацевтична композиція за п. 3, виготовлена у вигляді покритих або непокритих таблеток, твердих желатинових капсул, покритих цукром пілюль, пастилок, пластинок, гранул або порошків в герметичних упаковках.
6. Спосіб лікування пов'язаного з кишечником розладу, який включає введення суб'єкту, що потребує цього, ефективної кількості форми  $\zeta$  рифаксиміну за п. 1.
7. Спосіб за п. 6, де суб'єкт страждає щонайменше на один пов'язаний з кишечником розлад, вибраний з групи, яка складається з синдрому подразненої кишки, діареї мандрівників, надмірного росту невеликих кишкових бактерій, хвороби Крона, хронічного панкреатиту, недостатності підшлункової залози, ентериту і коліту.
8. Спосіб отримання форми  $\zeta$  рифаксиміну, який включає отримання суспензії в EtOH вихідної  $\alpha$ -сухої форми рифаксиміну при температурі навколишнього середовища і кристалізацію з суспензії рифаксиміну.
9. Упакована композиція, яка містить терапевтично ефективну кількість форму  $\zeta$  рифаксиміну за п. 1 і фармацевтично прийнятний носій або розріджувач, де композиція виготовлена для лікування суб'єкта, який страждає на розлад кишечника або схильний до нього, і упакована з інструкціями по лікуванню суб'єкта, який страждає на розлад кишечника або схильний до нього.

Рентгенограма XRPD форми  $\gamma$ -1 ( $\zeta$ ) рифаксиміну

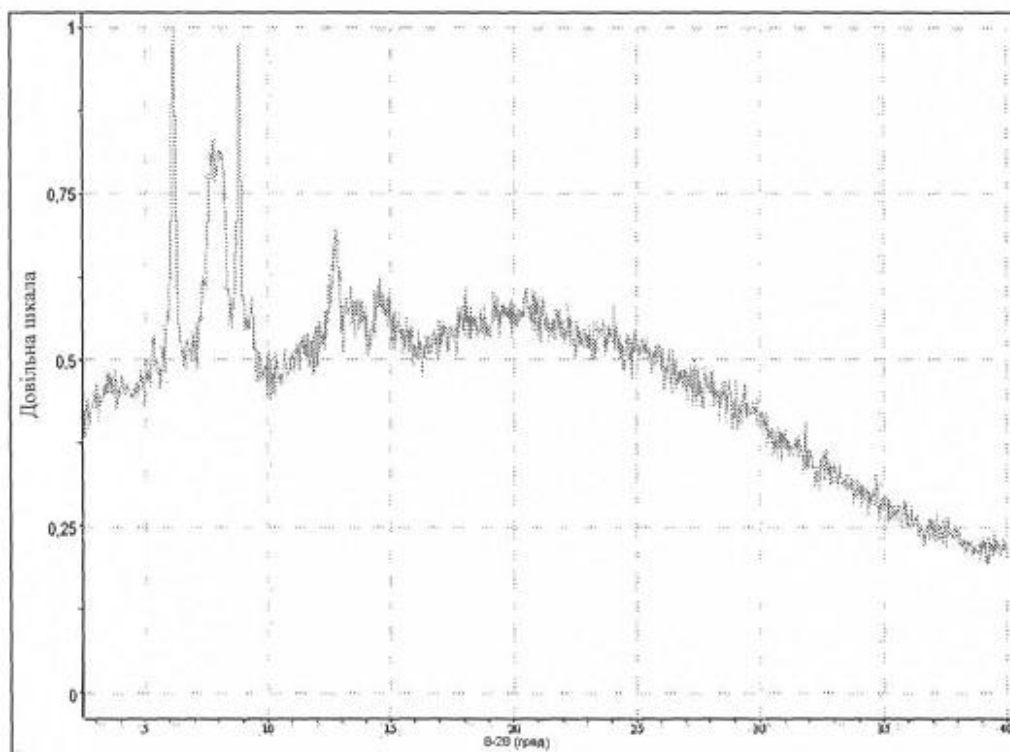
Фіг. 1

Рентгенограма XRPD форми  $\zeta$  рифаксими́ну



Фіг. 2

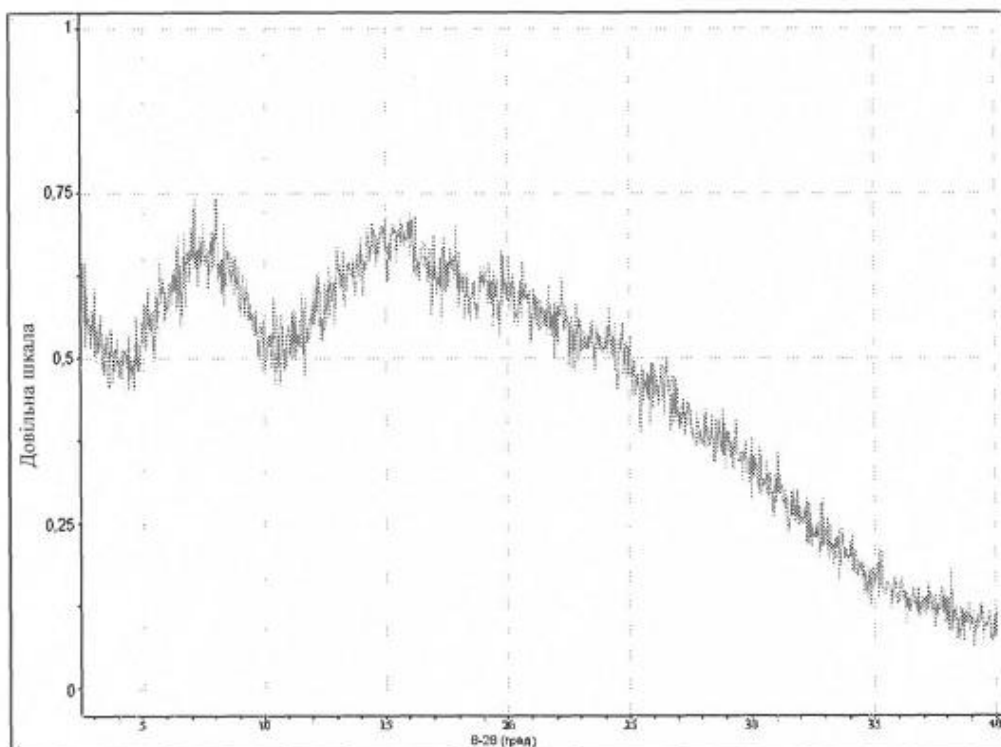
Рентгенограма XRPD форми  $\eta$  рифаксими́ну



Фіг. 3

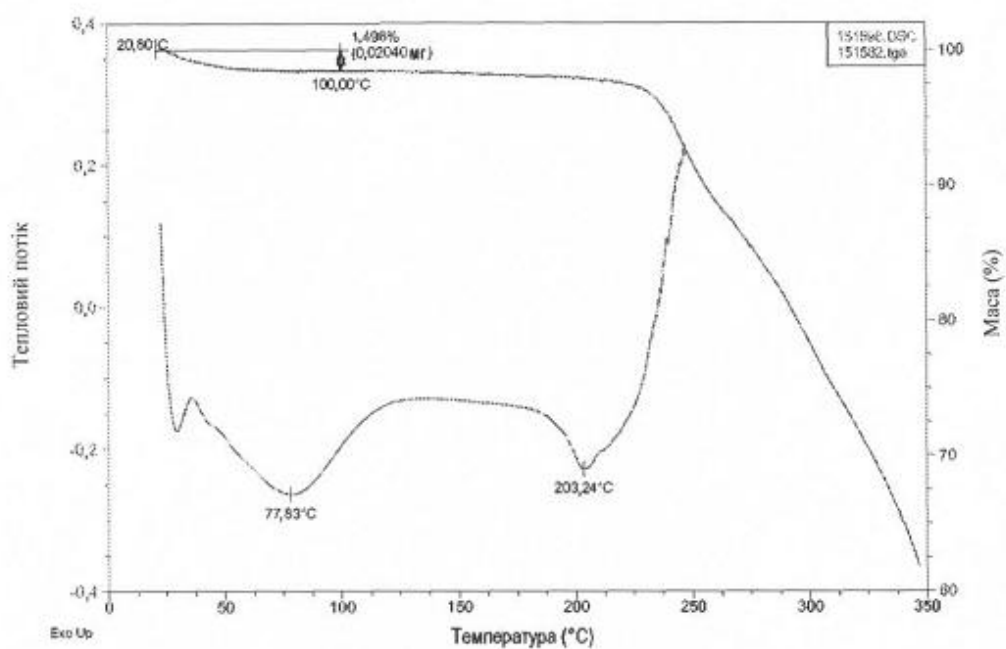


Рентгенограма XRPD аморфної форми рифаксими́ну



Фиг. 4

TGA і DSC аморфного рифаксими́ну



Фиг. 5

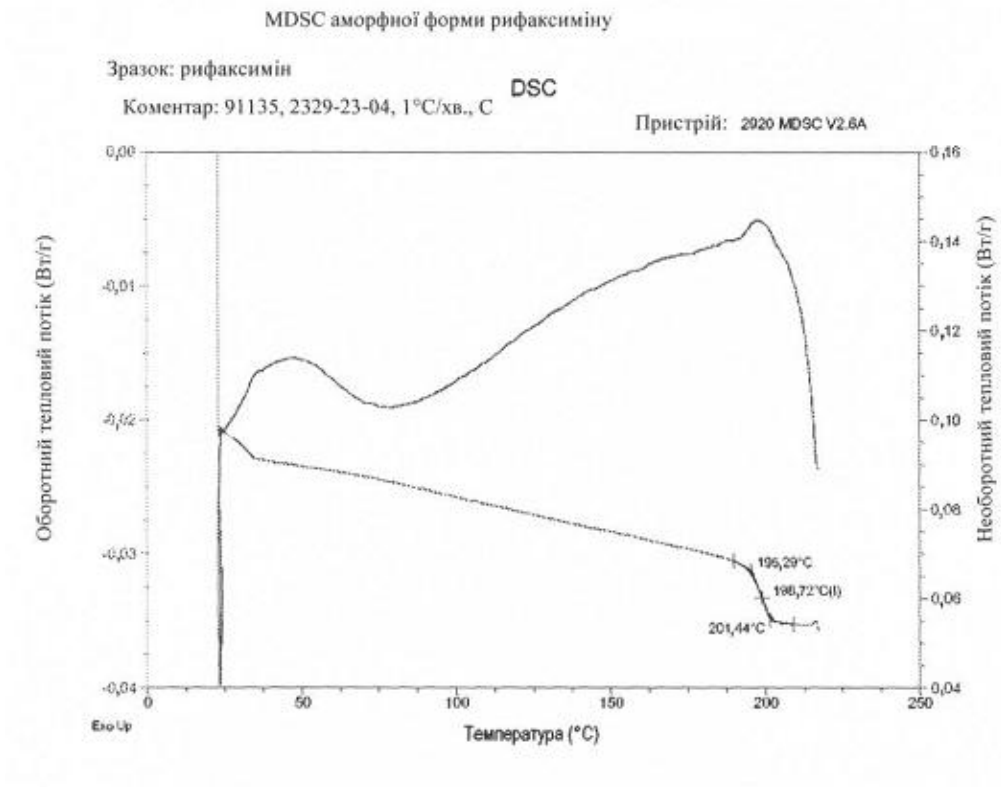


Fig. 6

TGA і DSC B-2 форми рифаксиміну

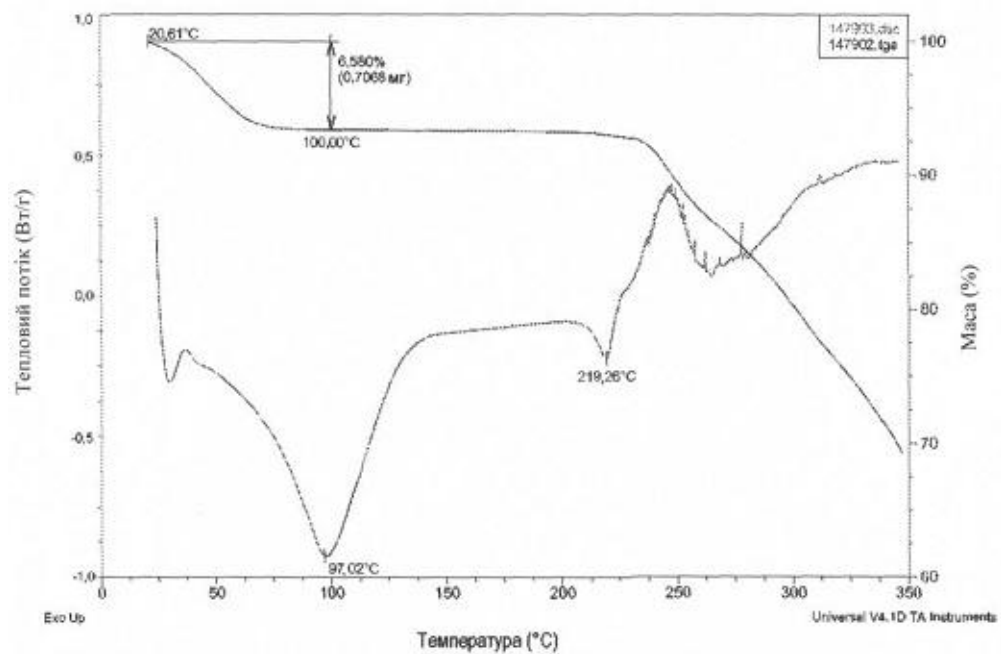
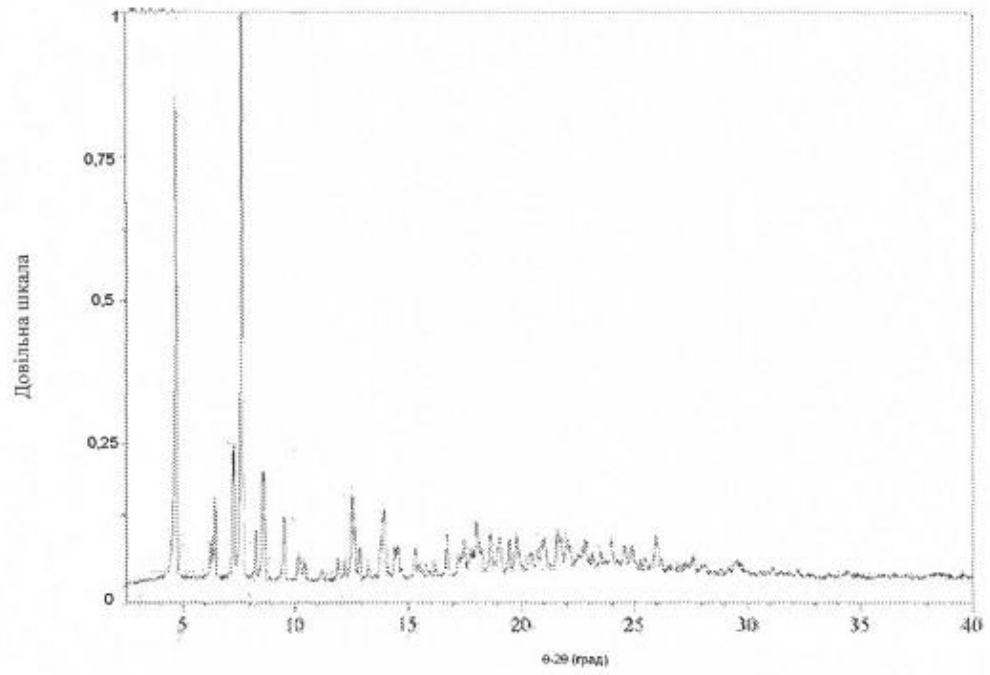
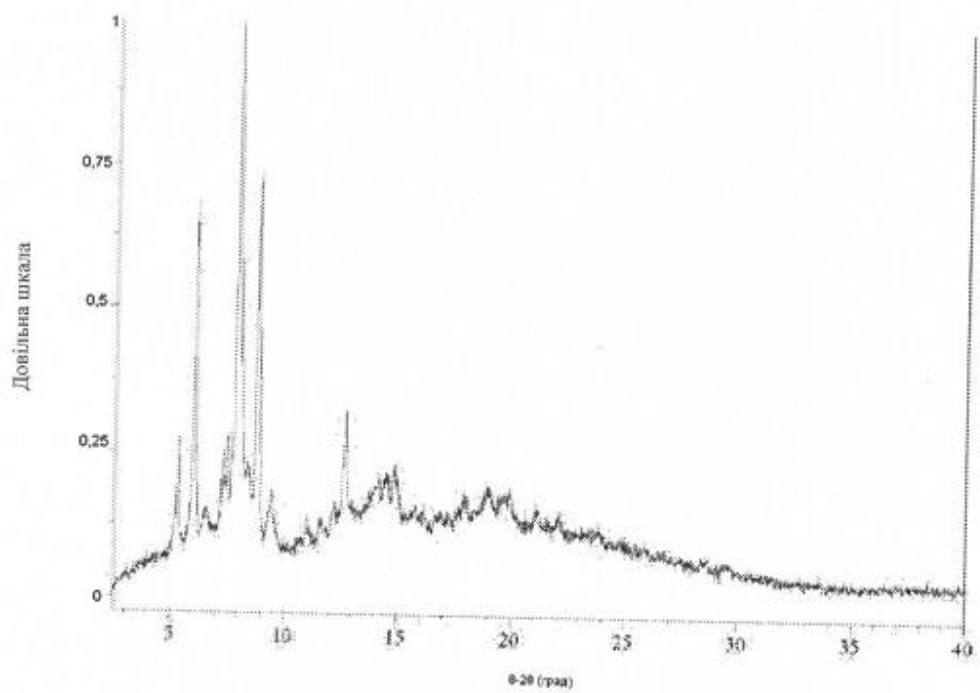


Fig. 7



Фиг. 8



Фиг. 9

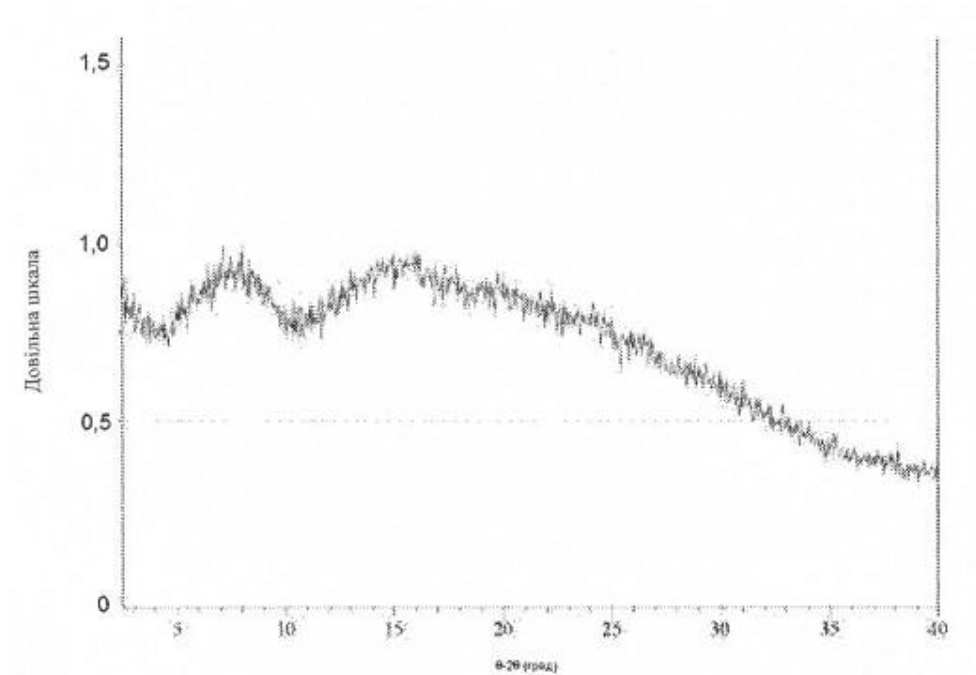
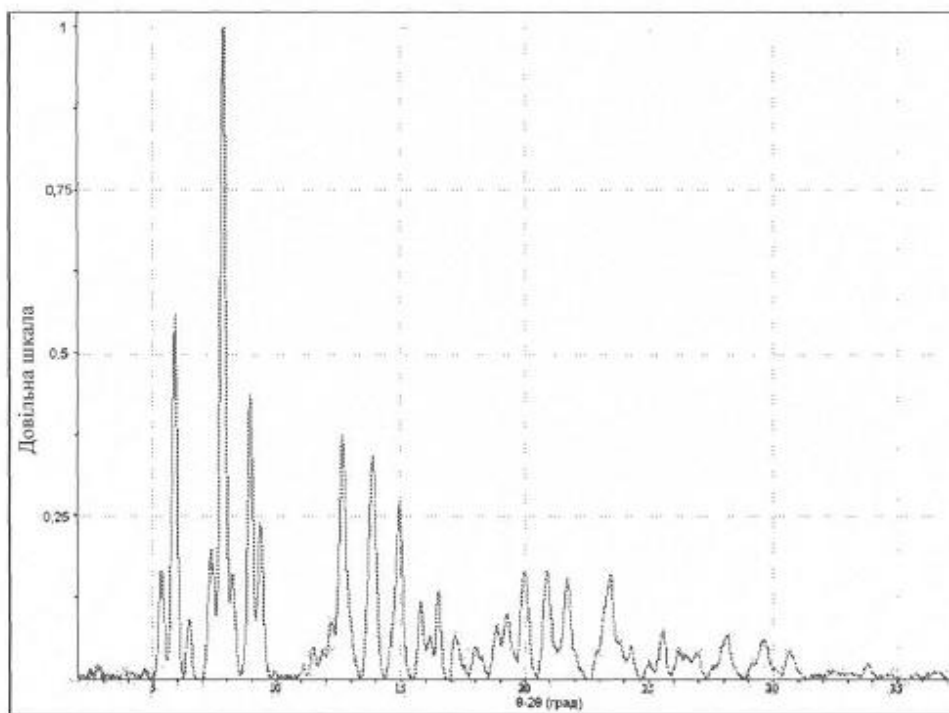
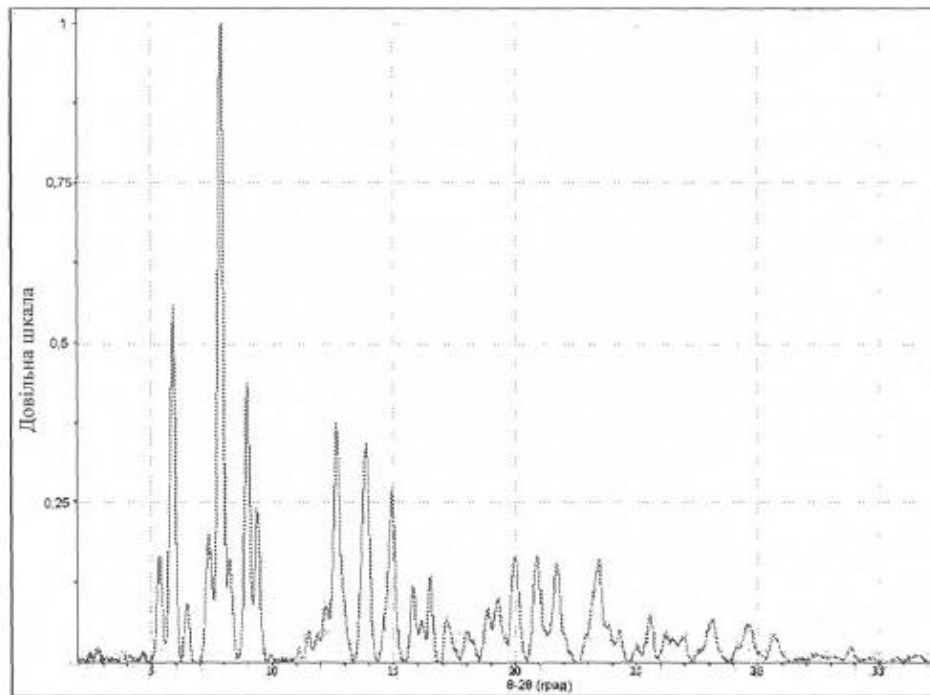


Fig. 10



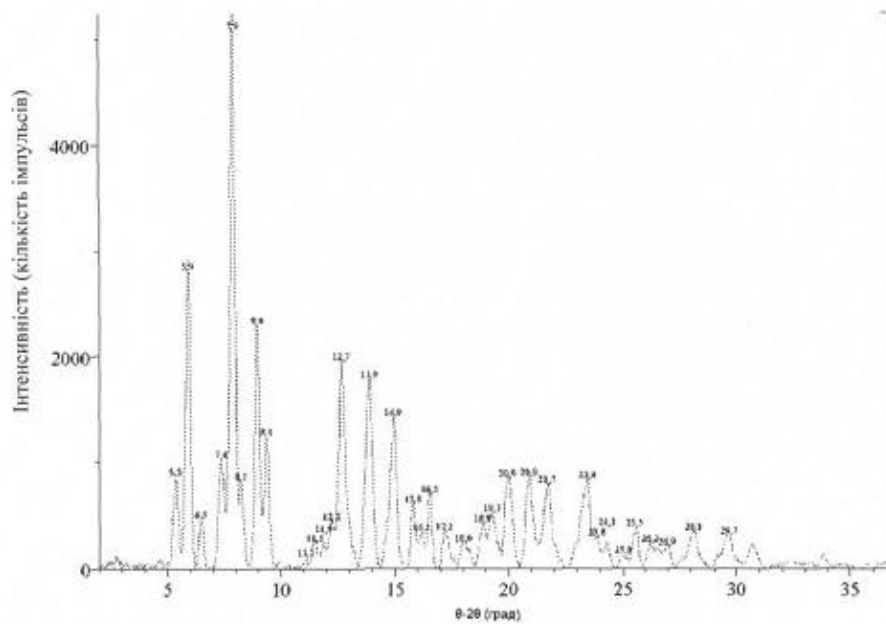
Рентгенограма XRPD форми йота рифаксміну

Fig. 11



Рентгенограма XRPD форми йота рифаксими́ну, одержана при відніманні фону

Fig. 12



Перелік спостережуваних піків для форми йота рифаксими́ну.  
Потрібно зазначити, що пікові мітки позначені для допомоги при перегляді.

Fig. 13

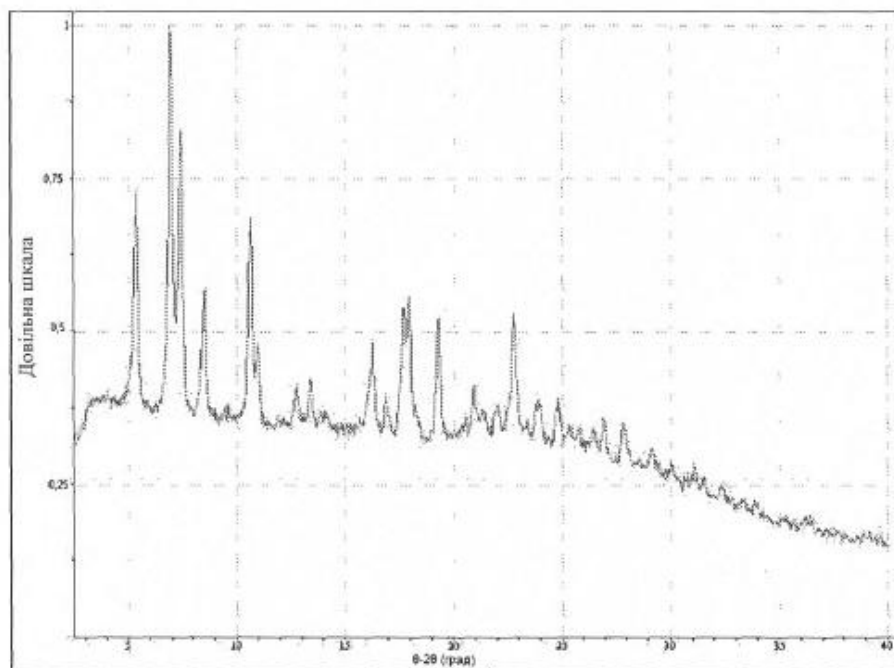
## A. Спостережувані піки для форми йота рифаксиміну

| $2\theta$      | d-відстань(Å)      | Інтенсивність (%) |
|----------------|--------------------|-------------------|
| $5,3 \pm 0,1$  | $16,550 \pm 0,316$ | 17                |
| $5,9 \pm 0,1$  | $15,031 \pm 0,260$ | 54                |
| $6,5 \pm 0,1$  | $13,683 \pm 0,215$ | 9                 |
| $7,4 \pm 0,1$  | $12,011 \pm 0,165$ | 20                |
| $7,9 \pm 0,1$  | $11,220 \pm 0,144$ | 100               |
| $8,2 \pm 0,1$  | $10,757 \pm 0,132$ | 16                |
| $9,0 \pm 0,1$  | $9,870 \pm 0,111$  | 44                |
| $9,4 \pm 0,1$  | $9,449 \pm 0,102$  | 24                |
| $11,1 \pm 0,1$ | $7,957 \pm 0,072$  | 2                 |
| $11,5 \pm 0,1$ | $7,695 \pm 0,067$  | 5                 |
| $11,9 \pm 0,1$ | $7,450 \pm 0,063$  | 5                 |
| $12,2 \pm 0,1$ | $7,231 \pm 0,059$  | 9                 |
| $12,7 \pm 0,1$ | $6,992 \pm 0,055$  | 37                |
| $13,9 \pm 0,1$ | $6,371 \pm 0,046$  | 34                |
| $14,9 \pm 0,1$ | $5,930 \pm 0,040$  | 27                |
| $15,8 \pm 0,1$ | $5,602 \pm 0,035$  | 12                |
| $16,2 \pm 0,1$ | $5,478 \pm 0,034$  | 7                 |
| $16,5 \pm 0,1$ | $5,360 \pm 0,032$  | 14                |
| $17,2 \pm 0,1$ | $5,162 \pm 0,030$  | 7                 |
| $18,0 \pm 0,1$ | $4,928 \pm 0,027$  | 5                 |
| $18,9 \pm 0,1$ | $4,700 \pm 0,025$  | 8                 |
| $19,3 \pm 0,1$ | $4,604 \pm 0,024$  | 10                |
| $20,0 \pm 0,1$ | $4,448 \pm 0,022$  | 17                |
| $20,9 \pm 0,1$ | $4,250 \pm 0,020$  | 17                |
| $21,7 \pm 0,1$ | $4,099 \pm 0,019$  | 15                |
| $23,4 \pm 0,1$ | $3,795 \pm 0,016$  | 16                |
| $23,8 \pm 0,1$ | $3,733 \pm 0,015$  | 6                 |
| $24,3 \pm 0,1$ | $3,663 \pm 0,015$  | 5                 |
| $25,0 \pm 0,1$ | $3,559 \pm 0,014$  | 3                 |
| $25,5 \pm 0,1$ | $3,488 \pm 0,013$  | 8                 |
| $26,2 \pm 0,1$ | $3,401 \pm 0,013$  | 5                 |
| $26,9 \pm 0,1$ | $3,310 \pm 0,012$  | 4                 |
| $28,1 \pm 0,1$ | $3,176 \pm 0,011$  | 7                 |
| $29,7 \pm 0,1$ | $3,010 \pm 0,010$  | 6                 |

## B. Виступаючі піки для форми йота рифаксиміну

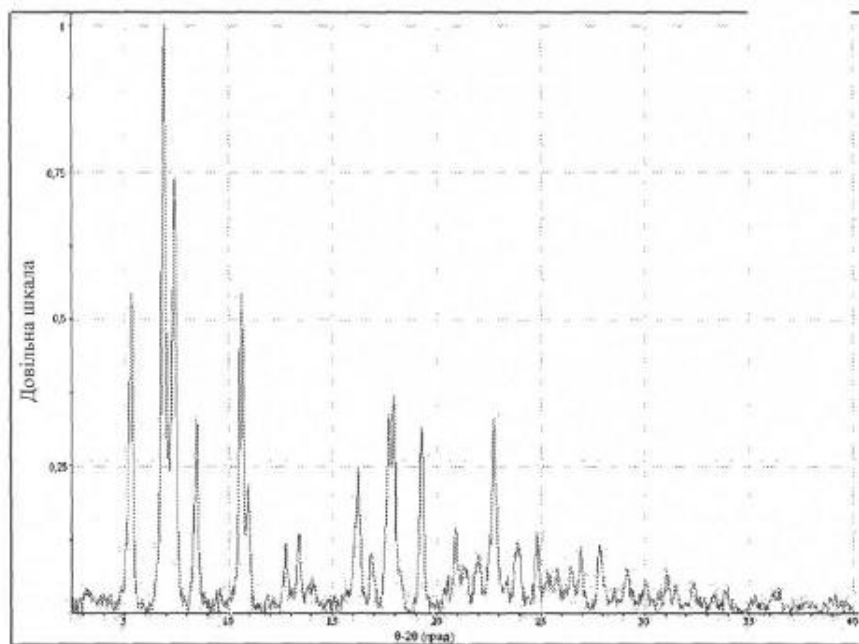
| $2\theta$      | d-відстань(Å)      | Інтенсивність (%) |
|----------------|--------------------|-------------------|
| $5,9 \pm 0,1$  | $15,031 \pm 0,260$ | 54                |
| $7,9 \pm 0,1$  | $11,220 \pm 0,144$ | 100               |
| $9,0 \pm 0,1$  | $9,870 \pm 0,111$  | 44                |
| $12,7 \pm 0,1$ | $6,992 \pm 0,055$  | 37                |
| $13,9 \pm 0,1$ | $6,371 \pm 0,046$  | 34                |
| $14,9 \pm 0,1$ | $5,930 \pm 0,040$  | 27                |

Fig. 14



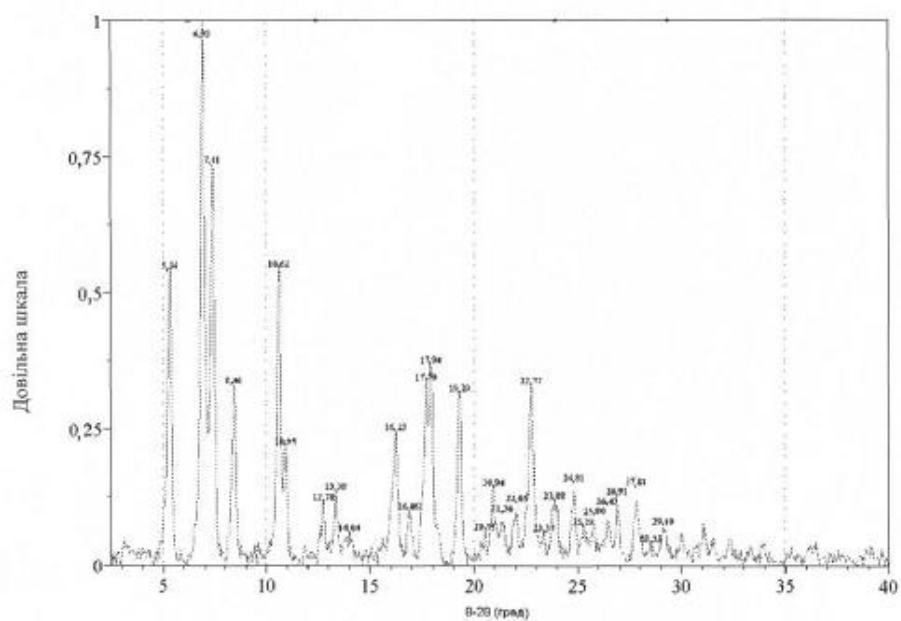
Рентгенограма XRPD мезилатної солі рифаксими́ну

Fig. 15



Рентгенограма XRPD для мезилатної солі рифаксими́ну, одержана при відніманні фону

Fig. 16



Перелік спостережуваних піків для мезилатної солі рифаксими́ну.  
Потрібно зазначити, що пікові мітки позначені для допомоги при перегляді.

Фиг. 17



## А. Спостережувані піки для мезилатної солі рифаксиміну

| $2\theta$        | d-відстань(Å)      | Інтенсивність (%) |
|------------------|--------------------|-------------------|
| $5,34 \pm 0,10$  | $16,550 \pm 0,316$ | 54                |
| $6,93 \pm 0,10$  | $12,756 \pm 0,187$ | 100               |
| $7,41 \pm 0,10$  | $11,930 \pm 0,163$ | 74                |
| $8,46 \pm 0,10$  | $10,452 \pm 0,125$ | 33                |
| $10,62 \pm 0,10$ | $8,330 \pm 0,079$  | 55                |
| $10,95 \pm 0,10$ | $8,080 \pm 0,074$  | 22                |
| $12,78 \pm 0,10$ | $6,927 \pm 0,054$  | 12                |
| $13,38 \pm 0,10$ | $6,618 \pm 0,050$  | 14                |
| $14,04 \pm 0,10$ | $6,308 \pm 0,045$  | 6                 |
| $16,23 \pm 0,10$ | $5,461 \pm 0,034$  | 25                |
| $16,86 \pm 0,10$ | $5,259 \pm 0,031$  | 10                |
| $17,70 \pm 0,10$ | $5,011 \pm 0,028$  | 34                |
| $17,94 \pm 0,10$ | $4,945 \pm 0,027$  | 37                |
| $19,29 \pm 0,10$ | $4,601 \pm 0,024$  | 32                |
| $20,55 \pm 0,10$ | $4,322 \pm 0,021$  | 6                 |
| $20,94 \pm 0,10$ | $4,242 \pm 0,020$  | 15                |
| $21,36 \pm 0,10$ | $4,160 \pm 0,019$  | 8                 |
| $22,05 \pm 0,10$ | $4,031 \pm 0,018$  | 10                |
| $22,77 \pm 0,10$ | $3,905 \pm 0,017$  | 33                |
| $23,37 \pm 0,10$ | $3,807 \pm 0,016$  | 6                 |
| $23,88 \pm 0,10$ | $3,726 \pm 0,015$  | 12                |
| $24,81 \pm 0,10$ | $3,589 \pm 0,014$  | 14                |
| $25,29 \pm 0,10$ | $3,522 \pm 0,014$  | 7                 |
| $25,80 \pm 0,10$ | $3,453 \pm 0,013$  | 8                 |
| $26,43 \pm 0,10$ | $3,372 \pm 0,013$  | 8                 |
| $26,91 \pm 0,10$ | $3,313 \pm 0,012$  | 11                |
| $27,81 \pm 0,10$ | $3,208 \pm 0,011$  | 12                |
| $28,53 \pm 0,10$ | $3,129 \pm 0,011$  | 4                 |
| $29,10 \pm 0,10$ | $3,069 \pm 0,010$  | 7                 |

## В. Виступаючі піки для мезилатної солі рифаксиміну

| $2\theta$        | d-відстань(Å)      | Інтенсивність (%) |
|------------------|--------------------|-------------------|
| $5,34 \pm 0,10$  | $16,550 \pm 0,316$ | 54                |
| $6,93 \pm 0,10$  | $12,756 \pm 0,187$ | 100               |
| $7,41 \pm 0,10$  | $11,930 \pm 0,163$ | 74                |
| $8,46 \pm 0,10$  | $10,452 \pm 0,125$ | 33                |
| $10,62 \pm 0,10$ | $8,330 \pm 0,079$  | 55                |
| $10,95 \pm 0,10$ | $8,080 \pm 0,074$  | 22                |
| $16,23 \pm 0,10$ | $5,461 \pm 0,034$  | 25                |
| $17,70 \pm 0,10$ | $5,011 \pm 0,028$  | 34                |
| $17,94 \pm 0,10$ | $4,945 \pm 0,027$  | 37                |
| $19,29 \pm 0,10$ | $4,601 \pm 0,024$  | 32                |
| $22,77 \pm 0,10$ | $3,905 \pm 0,017$  | 33                |

Фіг. 18

Накладення XRPD для проб аморфного рифаксими́ну (зверху вниз):  
 Ліофілізація (п-діоксан:вода)  
 Швидке осадження (етилацетат і гексан)  
 Швидке випарювання (ацетон)

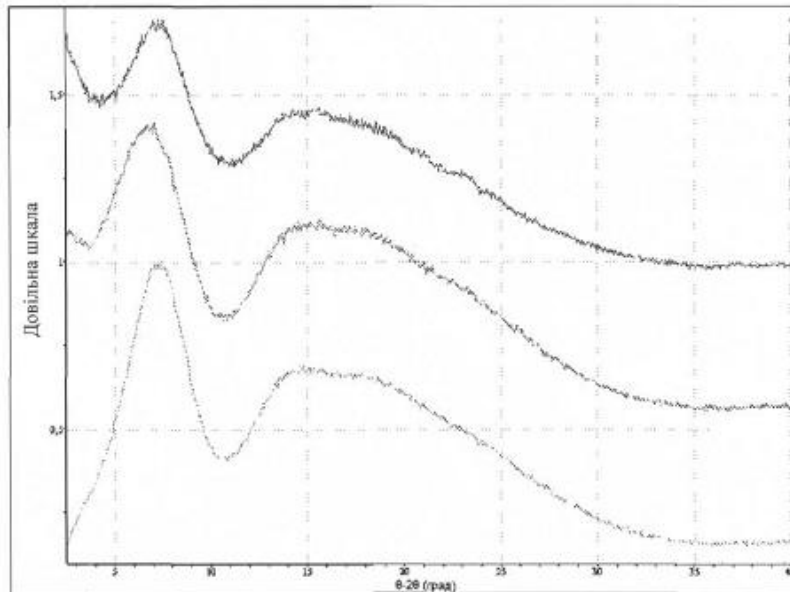


Fig. 19

DSC аморфного рифаксими́ну  
 (швидке осадження з суміші етилацетату і гептану)

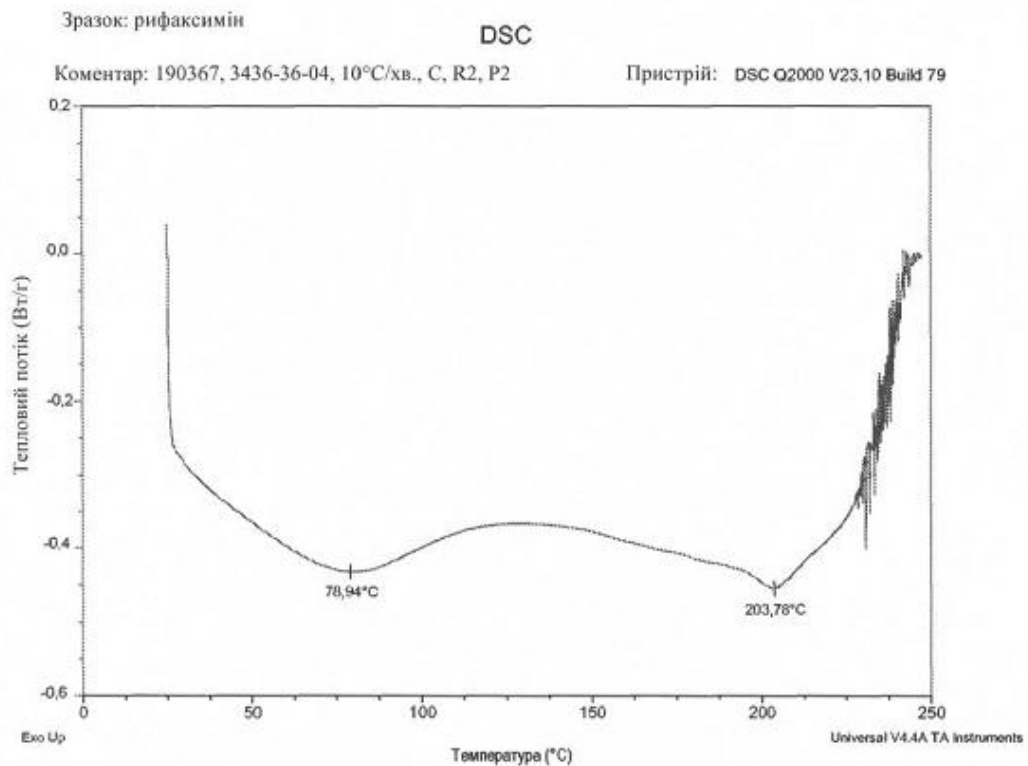
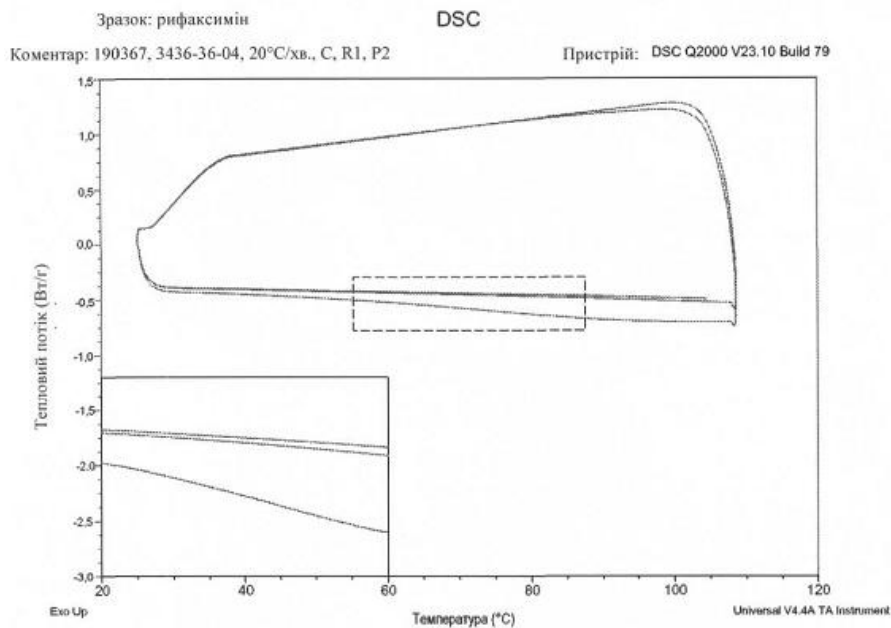


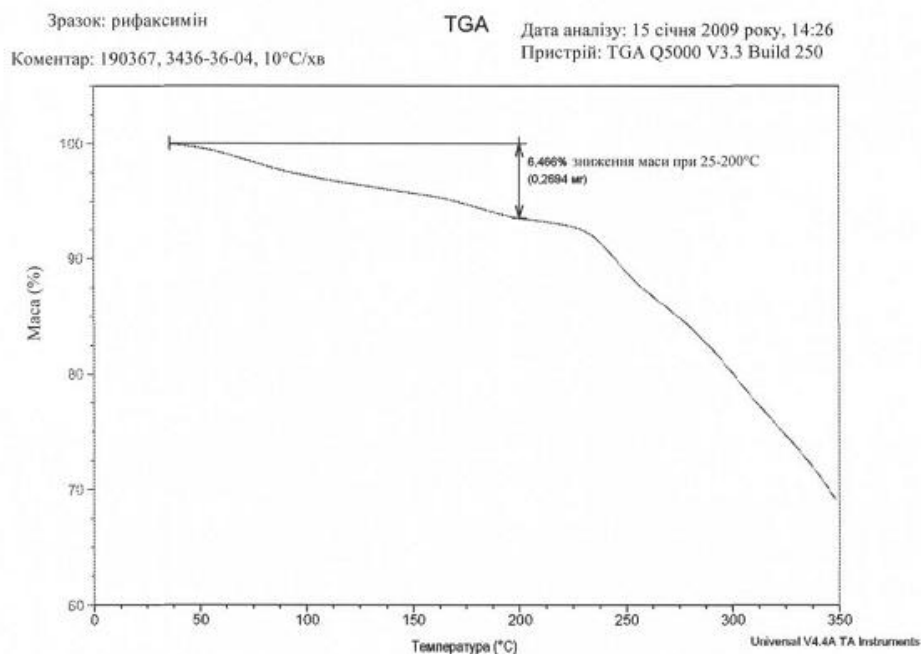
Fig. 20

Циклічна DSC аморфного рифаксиміну  
(швидке осадження з суміші етилацетату і гептану)



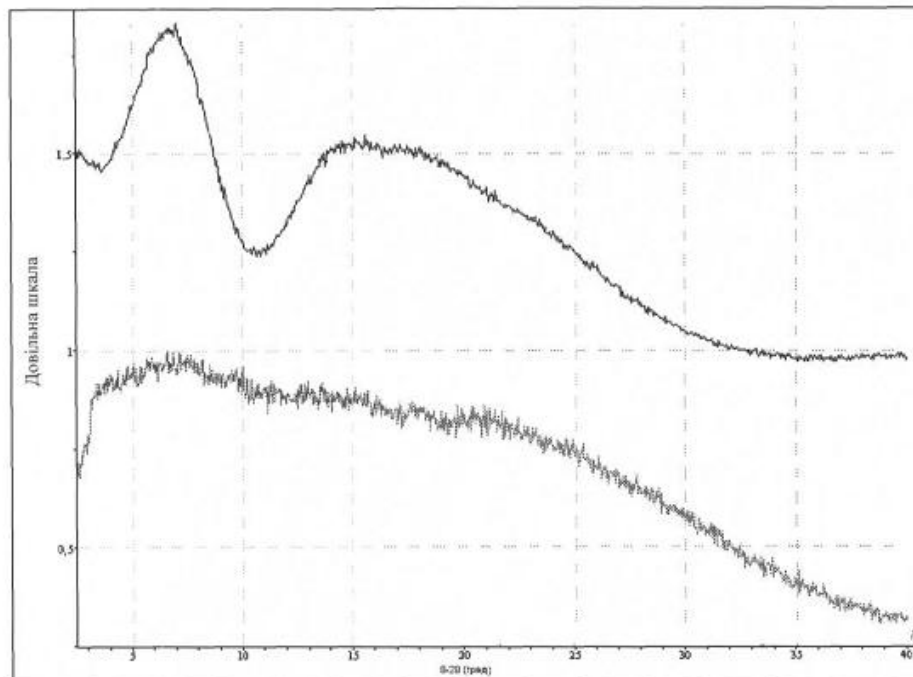
Фіг. 21

TG аморфного рифаксиміну  
(швидке осадження з суміші етилацетату і гептану)

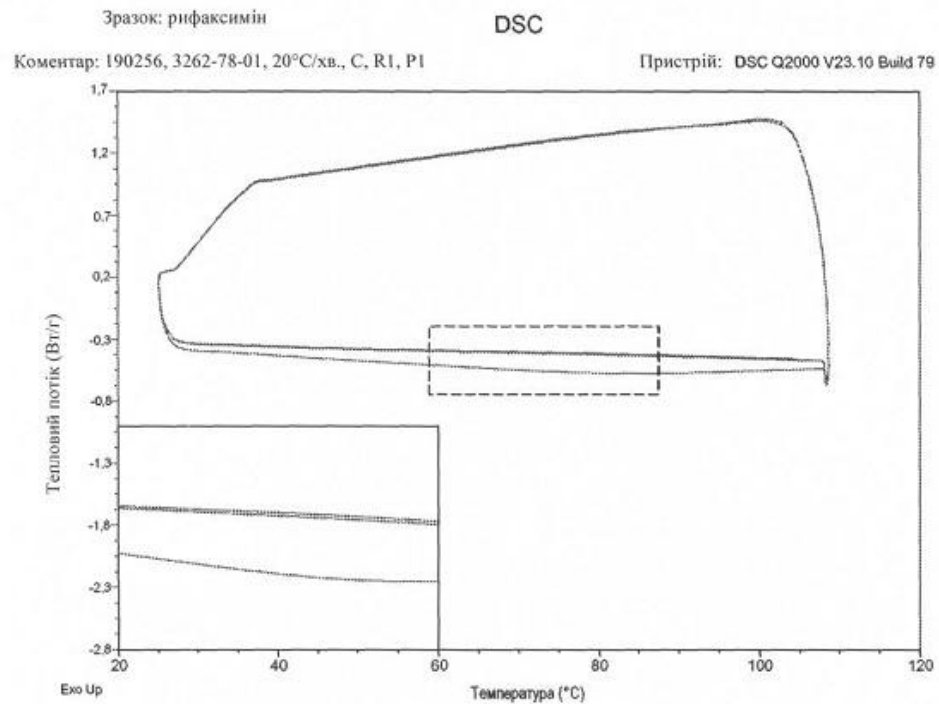


Фіг. 22

Накладення XRPD для аморфного рифаксиміну (зверху вниз):  
Аморфна форма (швидке осадження з суміші етилацетату і гептану)  
Ймовірно аморфна форма



**Фіг. 23**  
Циклічна DSC аморфного рифаксиміну  
(ліофілізація в суміші п-діоксан:вода 1:1)



**Фіг. 24**

TG аморфного рифаксиміну  
(ліофілізація в суміші п-діоксан:вода 1:1)

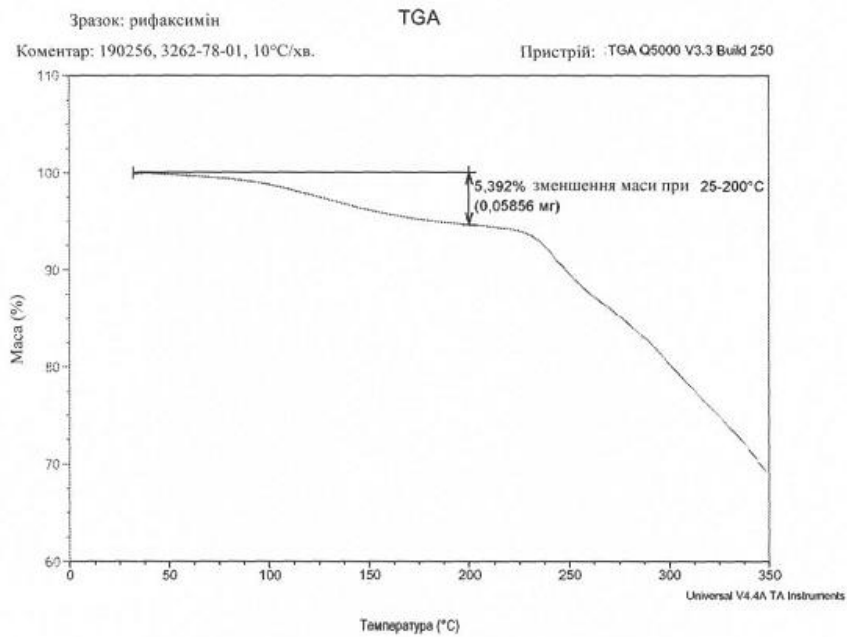


Fig. 25

XRPD для аморфного рифаксиміну (зверху вниз):  
Аморфний (ліофілізація в суміші п-діоксан:вода 1:1)  
Ймовірно аморфний

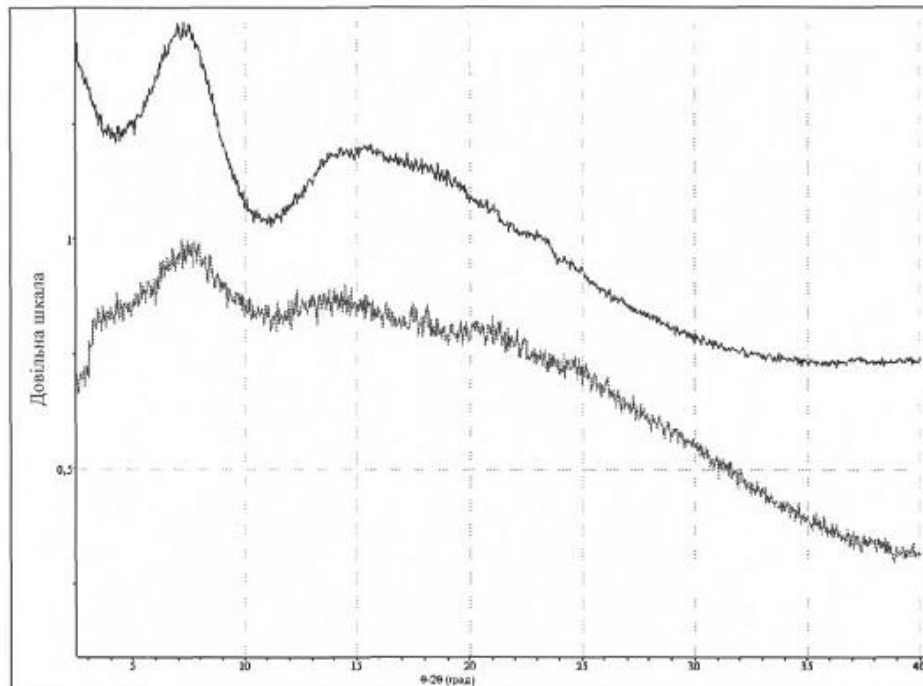
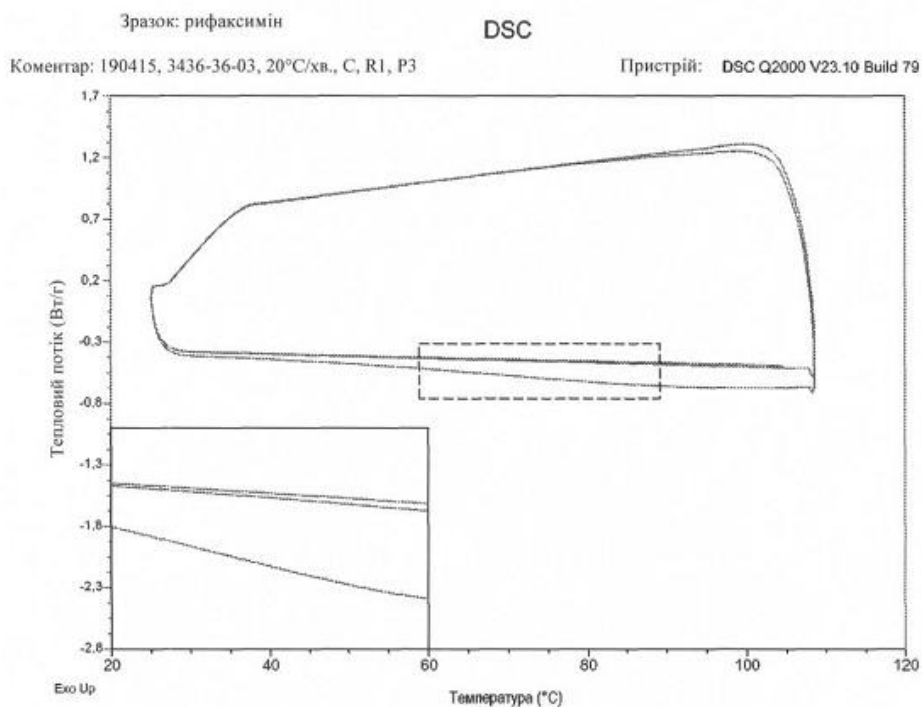


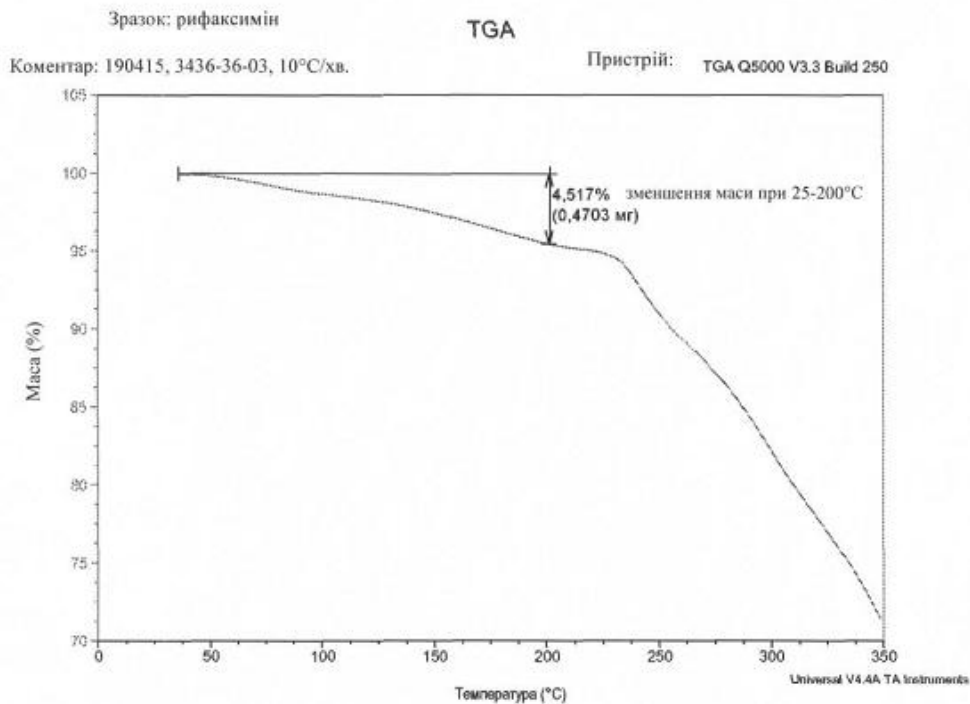
Fig. 26

Циклічна DSC аморфного рифаксими́ну  
(швидке випарювання з ацетону)



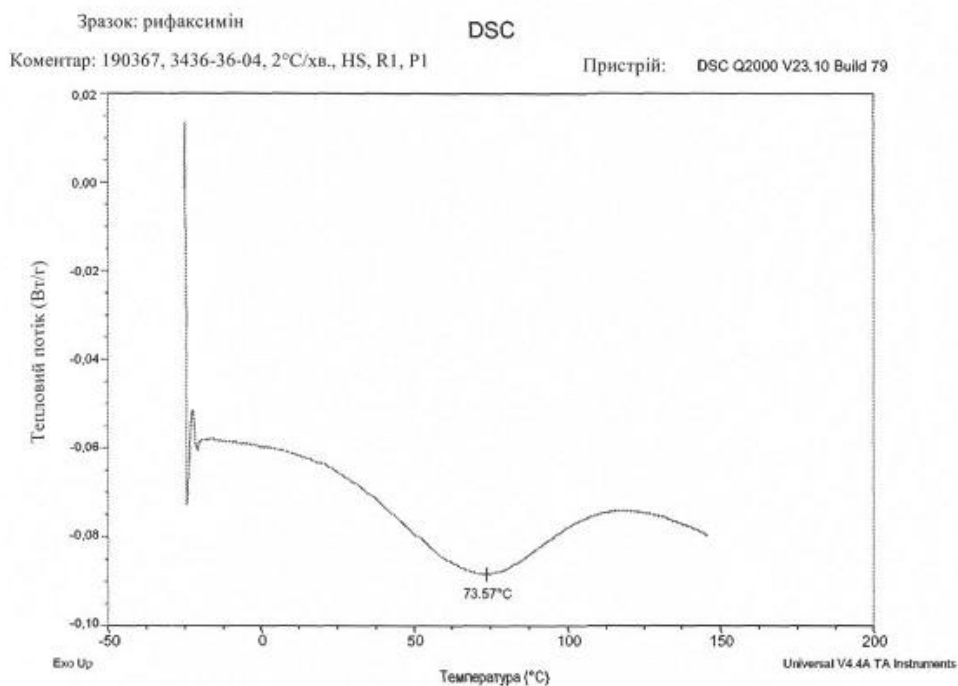
Фіг. 27

TG аморфного рифаксими́ну  
(швидке випарювання з ацетону)



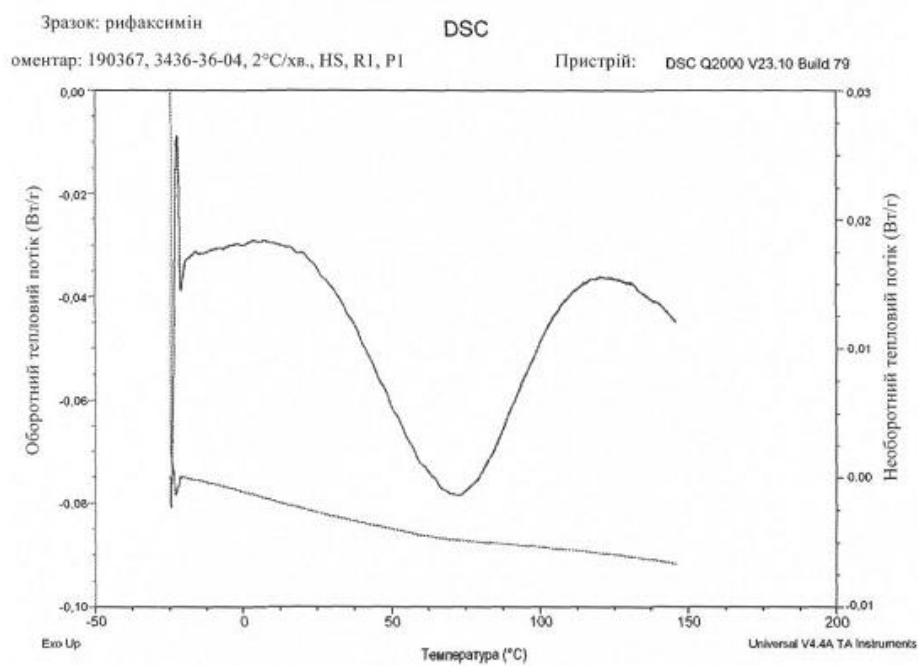
Фіг. 28

Модульована DSC аморфного рифаксиміну  
(швидке осадження з суміші етилацетату і гептану)



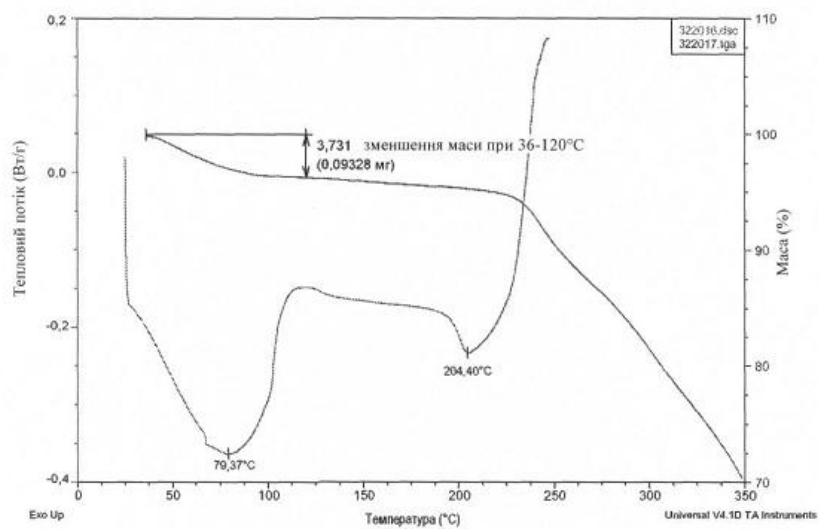
Фіг. 29

Модульована DSC аморфного рифаксиміну  
(швидке осадження з суміші етилацетату і гептану)



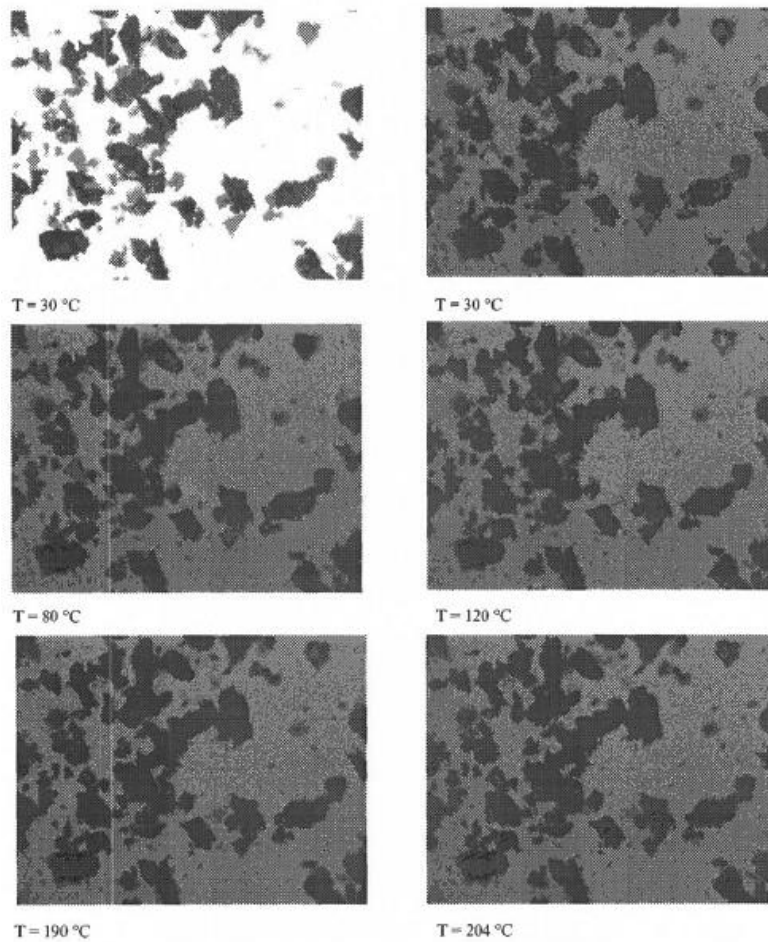
Фіг. 30

Термальні дані для форми і рифаксиміну



Фіг. 30

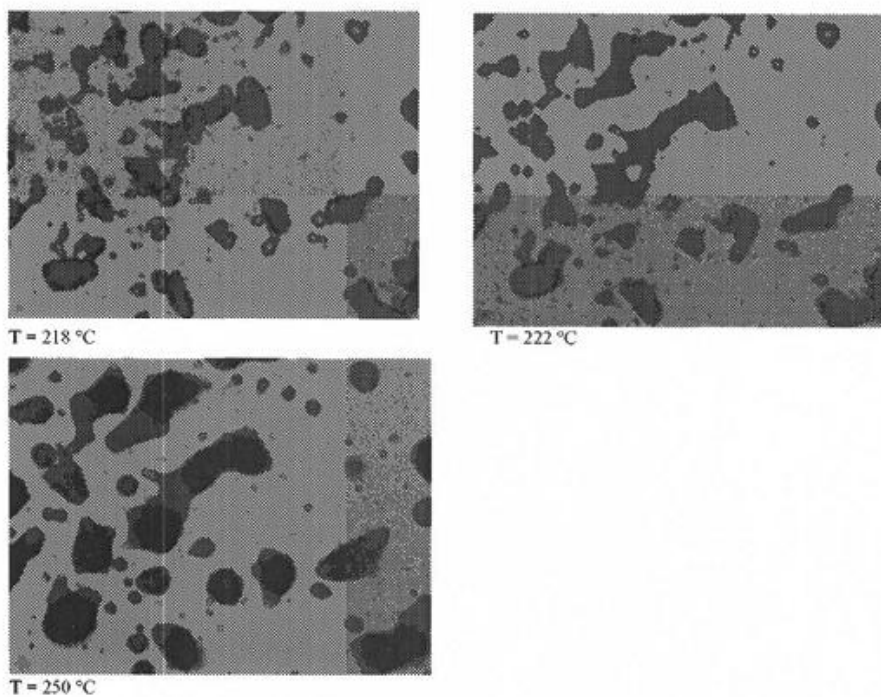
Високотемпературна мікроскопія форми і рифаксиміну



Фіг. 32



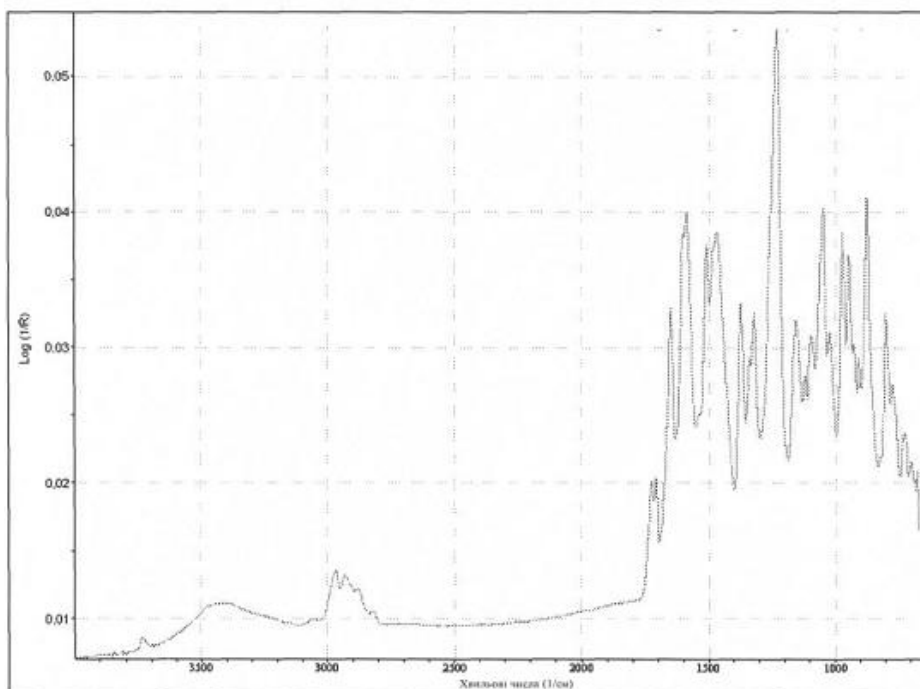
Високотемпературна мікроскопія форми і рифаксиміну



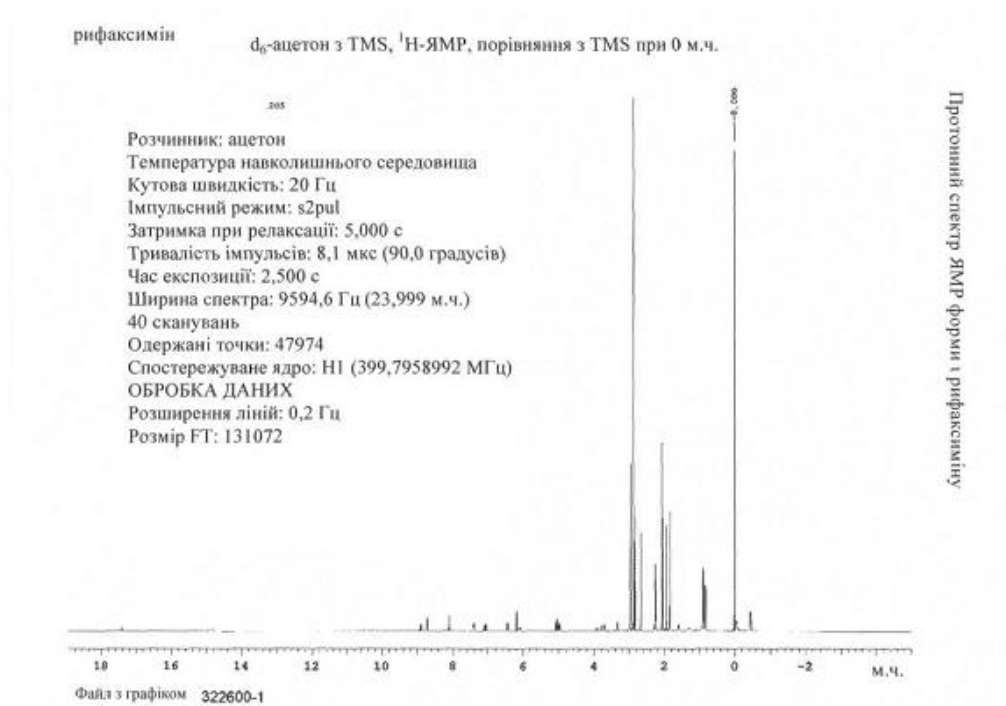
Фіг. 32

(продовження)

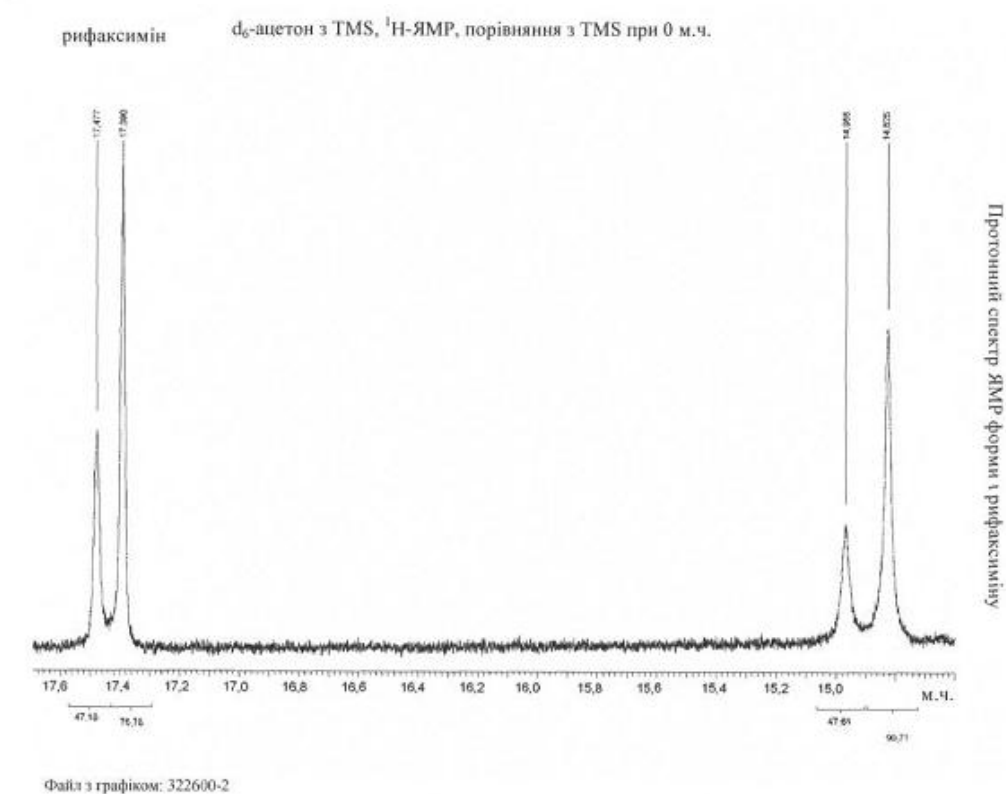
Спектр FT-IR форми і рифаксиміну



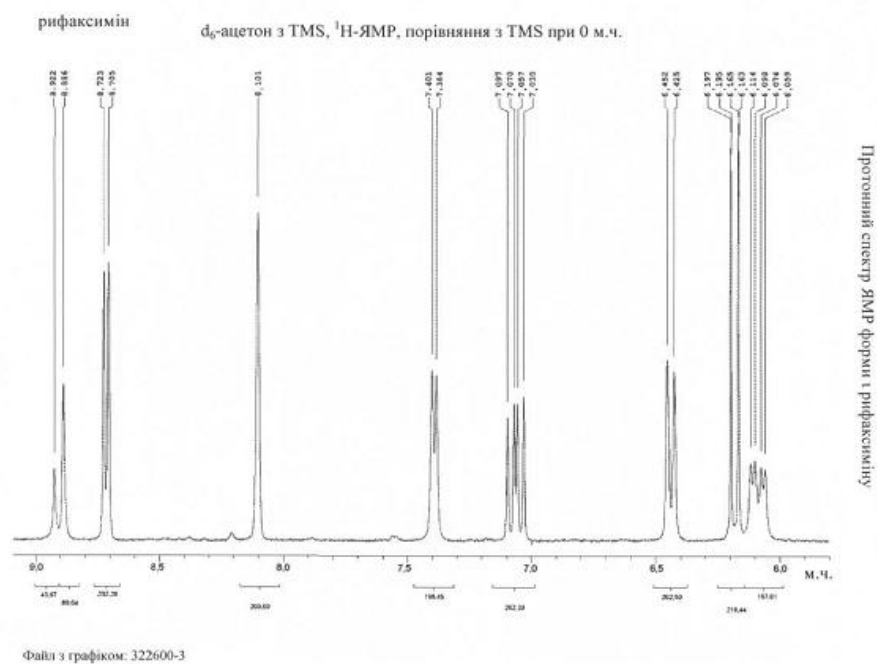
Фіг. 33



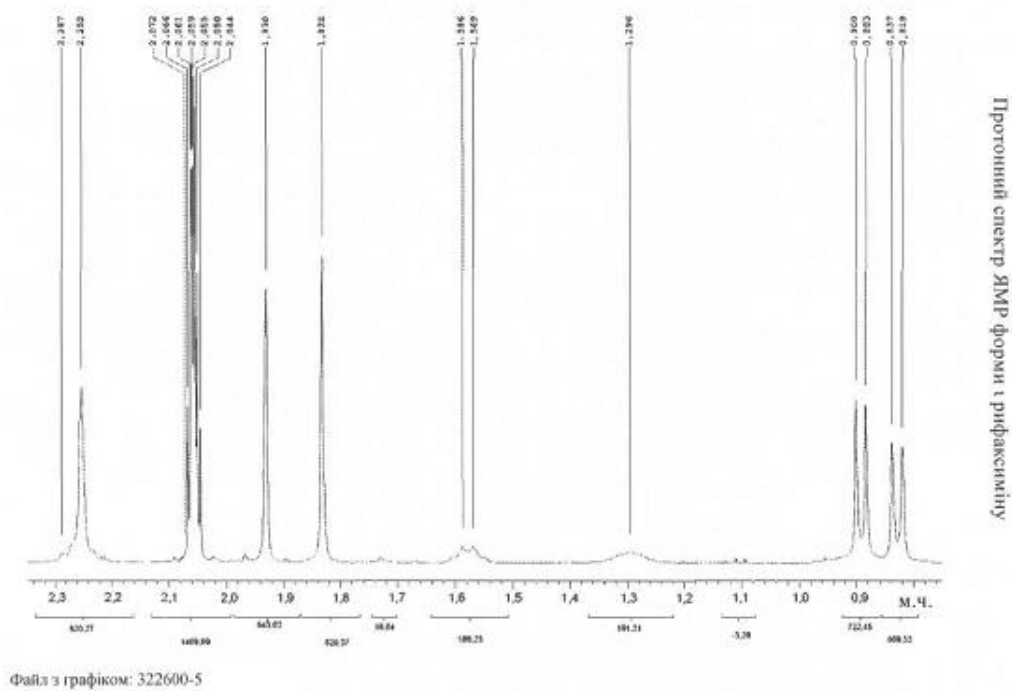
Фіг. 34  
(продовження)



Фіг. 34  
(продовження)



Фіг. 34  
(продовження)



Фіг. 34  
(продовження)

Рифаксимін - Накладення спектрів FT-IR - на протязі від 3730 до 2663  $\text{cm}^{-1}$

Зверху вниз:  
Перша: форма а  
Друга: а-суха форма  
Третя: форма В  
Четверта: форма  $\gamma$   
П'ята: форма d  
Шоста: форма e  
Сьома: аморфна форма

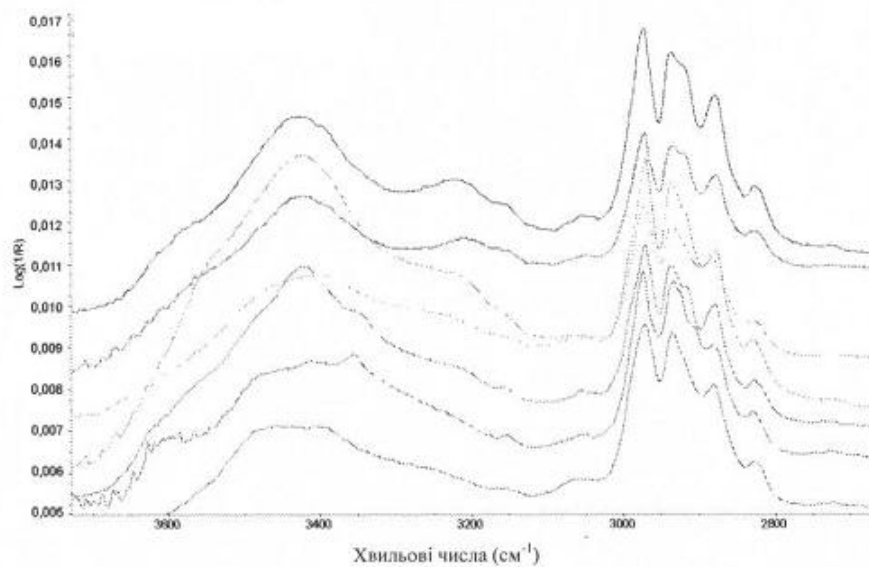


Fig. 35

Порівняння рентгенограм XRPD а-сухої форми (зверху), форми а (середина) і еталонної форми а (знизу) рифаксиміну

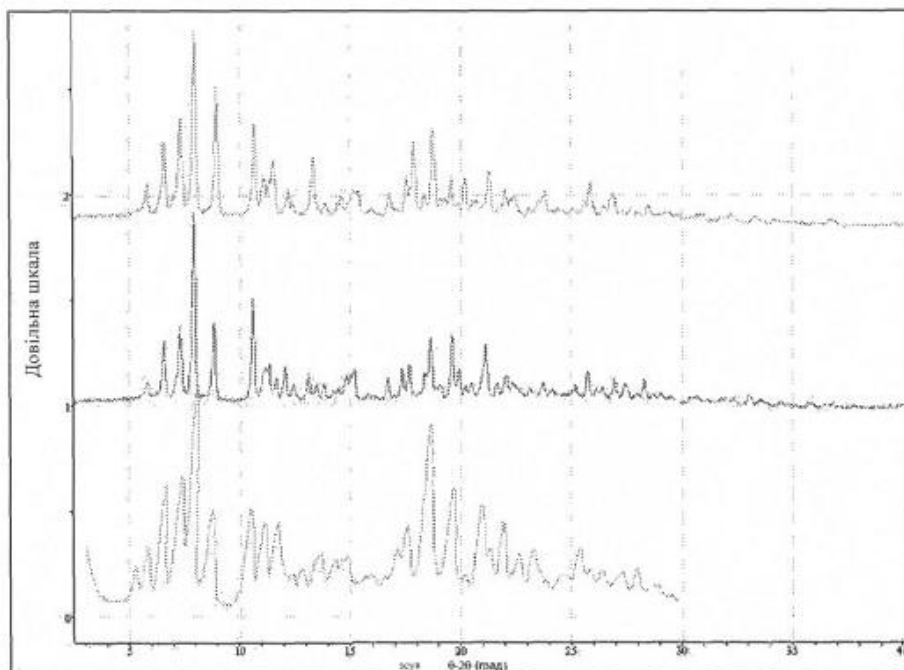
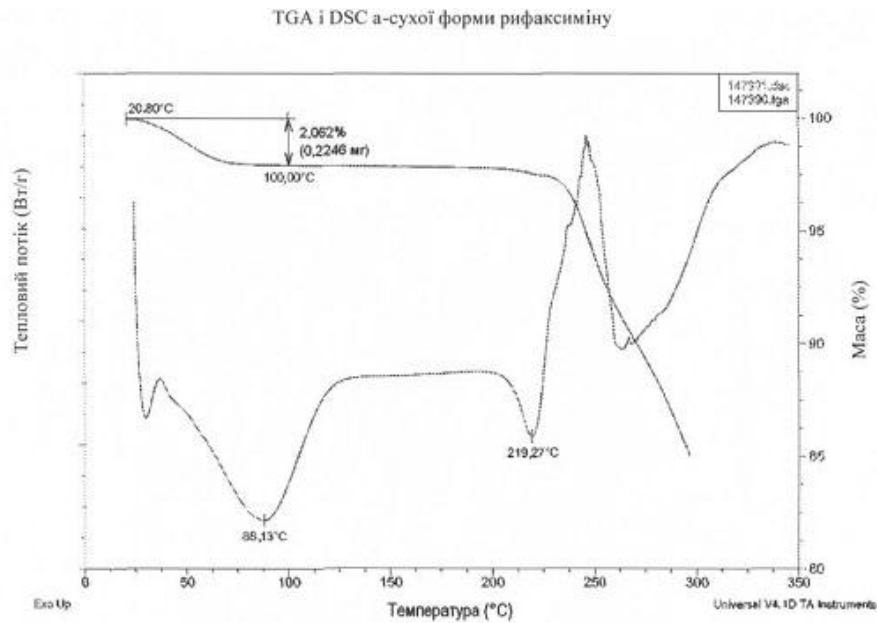


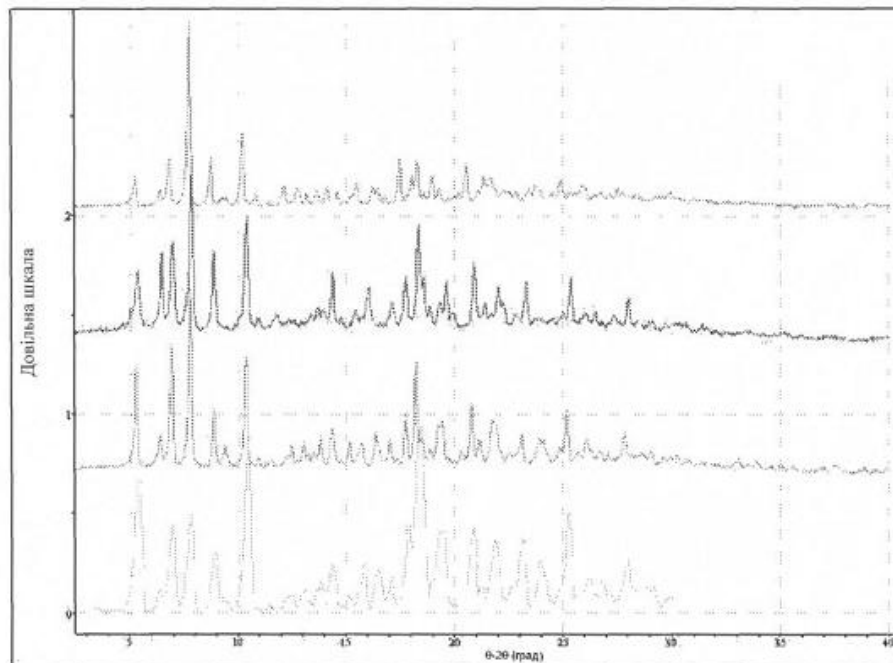
Fig. 36



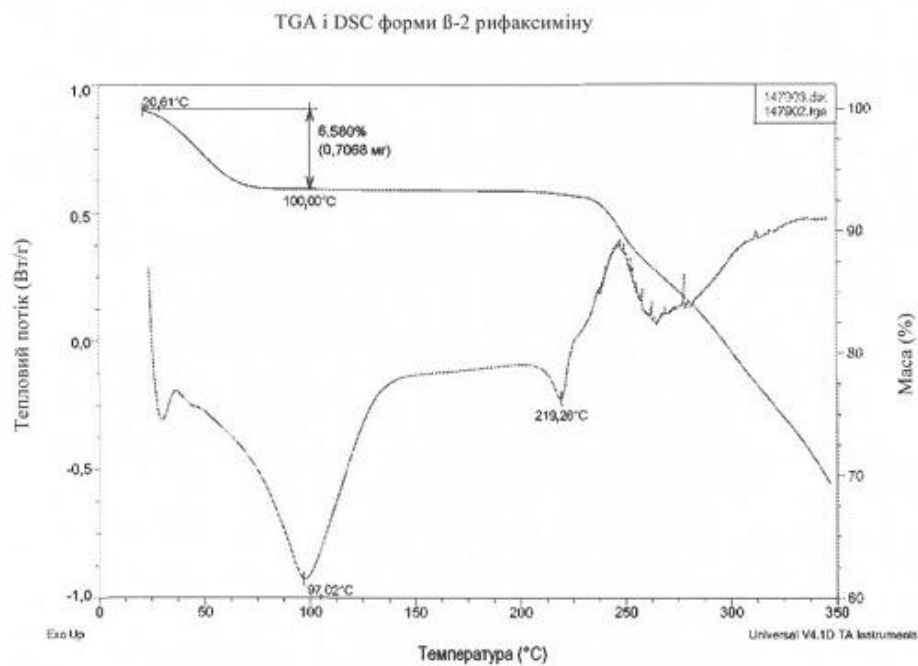
Фіг. 37

Порівняння рентгенограм XRPD форми B-1, B-2, B і еталонної форми B рифаксими́ну

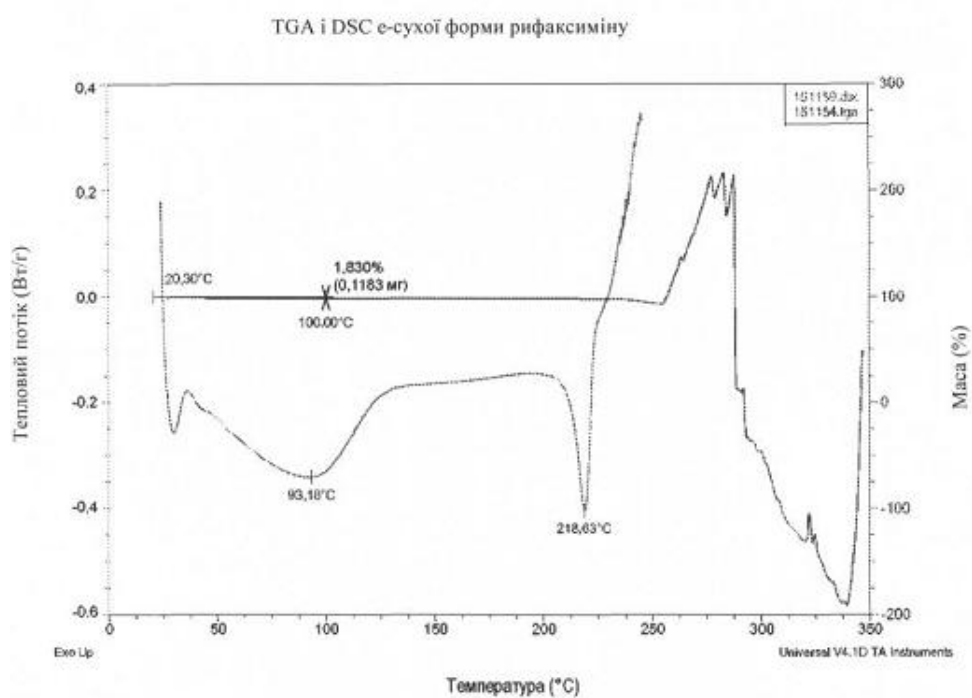
Зверху вниз:  
 Перша: форма B-1 рифаксими́ну  
 Друга: форма B-2 рифаксими́ну  
 Третя: форма B рифаксими́ну  
 Четверта: еталонна форма B рифаксими́ну (патентна заявка США US 2005/0272754 A1, датована 8 грудня 2005 року)



Фіг. 38



Фіг. 39



Фіг. 40

Порівняння рентгенограм XRPD е-сухої форми,  
форми е і еталонної рентгенограми е

Зверху вниз:

Перша: е-суха форма

Друга: форма е

Третя: еталонна форма е, європейська патентна заявка No. 05 004 695.2, датована 3 березня 2005 року

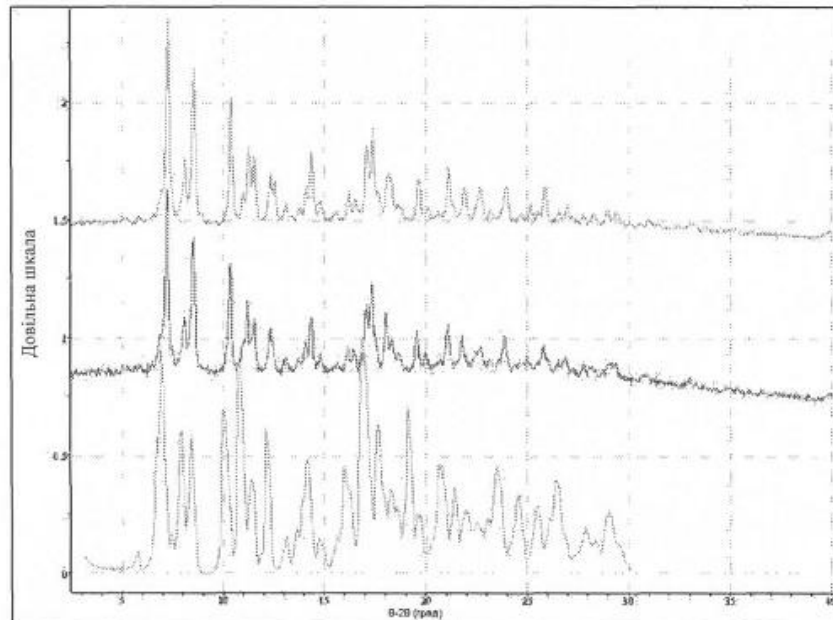


Fig. 41

Комп'ютерна верстка В. Мацело

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

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