



УКРАЇНА

(19) UA (11) 97108 (13) C2

(51) МПК (2011.01)

A61K 9/00

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД(54) ЗАСТОСУВАННЯ ПОЛІОЛІВ ДЛЯ ОТРИМАННЯ СТАБІЛЬНИХ ПОЛІМОРФНИХ ФОРМ РИФАКСИМІ-
НУ

1

2

(21) а200811412

(22) 31.07.2007

(24) 10.01.2012

(86) РСТ/IB2007/002199, 31.07.2007

(31) MI2006A001692

(32) 05.09.2006

(33) IT

(46) 10.01.2012, Бюл.№ 1, 2012 р.

(72) МАФФЕЙ ПАОЛА, IT, БАКЕТТИ МІЛЕНА, IT,
БОТТОНІ ДЖУЗЕППЕ, IT, ВІСКОМІ ДЖУЗЕППЕ
КЛАУДІО, IT

(73) АЛЬФА ВАССЕРМАНН С.П.А., IT

(56) EP 1 676 847 A; 05.07.2006

WO 2006/094737 A; 14.09.2006

(57) 1. Застосування однієї або більше сполук по-
ліолів, що містять як мінімум дві гідроксигрупи, як
стабілізаторів поліморфних форм рифаксиміну.2. Застосування однієї або більше сполук поліолів
за пунктом 1, що представлені формулою:
$$H-[O-CH(X)-CH_2]_n-OH, \quad (I)$$
де X являє собою водень або нижчий алкіл, та n
може приймати значення між 1 та 20, вибраних з
групи, що складається із поліолів, які містять від
двох до семи атомів вуглецю та від двох до семи
гідроксигруп, моносахаридів, дисахаридів, поліса-
харидів, як, наприклад, крохмаль, целюлоза та їх
похідні, декстрин та мальтодекстрин, ксантанова
камедь, дигідроксикислот та полігідроксикислот.3. Застосування за пунктом 1 1,2,3-пропантріолу
або 1,2-пропандіолу.4. Застосування поліолу за пунктом 1 для отри-
мання рифаксиміну в твердому стані в β -
поліморфній формі, що має залишковий вміст во-
ди, нижчий ніж 4,5 %.5. Поліморфні форми рифаксиміну в твердому
стані, які **відрізняються** тим, що стабілізовані
використанням одного або більше поліолів згідно з
пунктом 1 незалежно від залишкового вмісту води.6. Поліморфні форми рифаксиміну за пунктом 5,
які **відрізняються** тим, що полімерною формою
рифаксиміну є β .7. Фармацевтична сполука, що містить рифаксимін
в β -поліморфній формі, стабілізованій одним або
більше поліолами згідно з пунктом 1 у формі гаст-
рорезистентних мікрогранул для таблетки або кон-
тейнерів, одержаних із застосуванням термозва-
рювання, разом із фармацевтичними
наповнювачами для орального застосування.8. Спосіб одержання рифаксиміну в β -поліморфній
формі згідно з пунктом 6, який **відрізняється** тим,
що рифаксимін в твердому стані вводять у реакцію
з водним розчином одного або більше поліолів, як
заявлено у пунктах 1-6, в концентрації від 5 до 59
% (м/м), при температурі між 30 та 90 °C, протягом
періоду часу від 1 та 24 годин, та потім твердий
залишок відділяють, висушують його при темпера-
турі від 30 до 80 °C, при атмосферному тиску або
під вакуумом, протягом періоду часу від 2 до 72
годин.Активні інгредієнти, які містять лікарські пре-
парати, можуть бути доступні в поліморфних фо-
рмах, що мають різні хімічні-фізичні властивості,
такі як розчинність та хімічна стабільність.Для лікарських препаратів обидві ці власти-
вості є критичними для абсорбції активного інг-
редієнта in vivo, та таким чином, для ефективнос-
ті та безпечності продукту після введення людям

(19) UA (11) 97108 (13) C2

або тваринам.

По цій темі доступна велика кількість наукових праць. Наприклад, деякі статті: докзасосин (Sohn Y.T. et al., Arch. Pharm. Res., 2005; 28, 730-735); траніласт (Vogt F.G. et al., J. Pharm. Sci., 2005, 94,651-65); клопідогрель (Koradia V., et al., Acta. Pharm., 2004, 54 (3), 193-204); целекоксиб (Chawla G. et al., Pharm. Dev. Technol., 2004, 9 (4), 419-33); кеторолак (Sohn Y.T. et al., Arch. Pharm. Res. 2004, 27 (3), 357-60); флуконазол (Caira M.R. et al., J. Pharm.Sci., 2004, 93 (3), 601-11); піроксикам (Vrecer F. et al., Int. J. Pharm., 2003, 256 (1-2), 3-15); теофілін (Airaksinen S. et al., Int. J. Pharm., 2004, 276 (1-2), 129-41).

Виходячи із зазначених вище причин, медичним повноважним органам, що відповідають за схвалення продажу лікарських препаратів, потрібна інформація щодо властивостей та консистентності отриманих поліморфних активних інгредієнтів в твердому стані; це є важливим для того, щоб уникнути зміни поліморфної форми протягом стадії виробництва та при зберіганні лікарського препарату. Для цієї мети важливо вибрати серед всіх можливих поліморфних форм ті, що з часом проявляють найвищу стабільність, як описано Rodriguez-Spong B. et al. in Adv. Drug Deliv. Rev., 2004, 56 (3), 241-74.

Для отримання більш стійкої поліморфної форми часто використовують сольові активні інгредієнти, які описані в Adv. Drug Del. Rev., 2006, 56, 231-334.

Рифаксимін являє собою антибіотик, що належить до сімейства рифампіцину, доступний в таблетках, гранулах для пероральної суспензії та мазі, що продаються в Європі, в США та в багатьох інших країнах.

Рифаксимін може існувати в α , β та γ поліморфних формах, описаних Viscomi G. C. et al. в IT MI2003 A 002144, (2003) та US 7,045,620 B1, (2003) та в δ та ϵ поліморфних формах, описаних Viscomi G. C. et al. в EP 1698630 (2005). Ці поліморфні форми є дуже важливими, оскільки вони можуть змінювати внутрішню розчинність в приблизно десять разів та біодоступність рифаксиміну в майже шістсот разів, як описано Viscomi et al. в WO 2005/044823 (2004). Ці зміни можуть сильно впливати на ефективність та безпечність продукту.

Крім того, з US 7,045,620 B1, (2003) та EP 1698630 (2005) відомо, що поліморфні форми рифаксиміну легко можуть бути перетворені на інші форми залежно від можливості отримання або втрати води. Ці перетворення можуть відбуватися також в твердому стані, внаслідок зміни в умовах вологості та температури. Наприклад, в середовищах з відносно вологістю приблизно 50 % або вище, α поліморф перетворюється на β поліморф. Іншим прикладом є ϵ поліморф, який може бути отриманий за допомогою висушування δ поліморфу, як описано в EP 1698630 (2005) та який показує зниження біоактивності в двадцять разів, порівняно з δ формою.

Різні поліморфні форми рифаксиміну прийнятно можуть бути використані як однорідні та чисті продукти при виробництві лікарських препаратів,

що містять рифаксимін, оскільки ефективність та безпечність можуть бути модульовані шляхом використання вірної поліморфної форми.

З рівня техніки стає зрозумілим важливість умов одержання лікарських препаратів, що містять рифаксимін, які, у випадку коли їх вводять несприятливо, можуть надавати небажані перетворення поліморфних форм рифаксиміну.

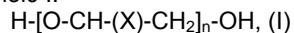
Крім того, фази процесу, що використовуються при одержанні фармацевтичного продукту та включають використання води, наприклад грануляцію порошку у вологому середовищі, процес плівкового покриття з водою як розчинником, висушування, також можуть змінювати поліморфну форму вибраного рифаксиміну. Також зберігання рифаксиміну та лікарського препарату, що його містить, може викликати проблеми, оскільки вологість може змінювати поліморфну форму з часом; таким чином, особлива увага повинна бути приділена виробництву.

Як описано вище, з індустріальної точки зору корисно мати поліморфні форми рифаксиміну в умовах, незалежно від вологості оточуючого середовища, щоб дозволити одержання з видаленням води без зміни поліморфізму.

Несподівано було знайдено, та це є дійсним об'єктом даного винаходу, що додавання сполук, які містять, принаймні, дві гідрокси групи, та на які надалі посилаються як на полііоли, надає стабільність поліморфній формі рифаксиміну.

Відповідно до даного винаходу, "полііоли" означають поліспирти (такі як етилен гліколь, пропандіол, бутандіол, пентандіол, еритритол, пентаеритритол, тощо); моносахариди та полісахариди, такі як фруктоза, глюкоза, цукроза, крохмаль, целюлоза та її похідні (гідроксипропіл целюлоза, гідроксietил целюлоза, карбоксиметил целюлоза, тощо); мальтодекстин, декстрин, ксантанова камідь та подібні; ди-гідрокси кислота та полі-гідрокси кислоти (такі як яблучна кислота, винна кислота, лимонна кислота, тощо).

Переважні хімічні сполуки представлені формулою I:



де X являє собою водень або нижчий алкіл та n може знаходитися в діапазоні від 1 до 20, або 1,2,3-пропантриол та 1,2-пропандіол.

Зокрема, коли полііоли додають до одного з поліморфів рифаксиміну, а саме до β поліморфу, ця поліморфна форма не змінює свою кристалічну форму навіть в тих умовах, в яких, як відомо на даний час, ці зміни спостерігалися. Після висушування, вміст води в β поліморфі рифаксиміну, розкритому в US 7,045,620 B1, зменшується до відсотка, нижчого, ніж 4,5 мас. %, та поліморф перетворюється на α поліморф. Коли полііоли додають до β рифаксиміну, останній є стабільним навіть, коли залишковий вміст води в твердій формі складає нижче, ніж 4,5%; крім того, зберігання цього поліморфу не залежить від відносної вологості оточуючого середовища.

Серед поліморфів рифаксиміну β форма є дуже важливою, оскільки вона абсорбується менше, ніж всі поліморфні форми рифаксиміну, які розкриті Viscomi G. C. et al., в WO 2005/044823

(2004) та в EP 1698630 (2005). Для рифаксиміну низька абсорбція є дуже важливою, оскільки це викликає ефективну антибактеріальну активність в шлунково-кишковому тракті проти великого спектру мікроорганізмів, відповідальних за інфекційну діарею, показуючи відмінний профіль безпеки, оскільки рифаксимін не абсорбується у людей, як розкрито Dascombe J. J. et al. в *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.*, 1994, 14 (2), 51-56. У WO 2005/044823 та в EP 1698630 (2005) було продемонстровано, що абсорбція рифаксиміну залежить тільки від його поліморфізму та він можливо має різницю в абсорбції майже в шістьсот разів серед поліморфів; таким чином, використання поліморфу β , який менше абсорбується, є дуже вигідним. Фактично, введення бактеріальних штамів, резистентних до антибіотика, є можливим несприятливим ефектом, пов'язаним з використанням антибіотиків. У випадку рифаксиміну, це особливо важливо, оскільки рифаксимін належить до сімейства рифампіцину, який в значній мірі використовують при лікуванні туберкульозу, патології, яка має рецидив, як описано Kremer L. et al. в *Expert Opin. Investig. Drugs*, 2002, 11 (2), 153-157.

Згідно даного винаходу, серед всіх доступних поліолів, поліолі формули $\text{H}[\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2]_n\text{-OH}$ та їх суміші (де n може знаходитися в діапазоні від 2 до 16), а також сполуки 1,2,3-пропантриол та 1,2-пропандіол є дуже важливими, оскільки всі вони використовуються при одержанні фармацевтичних препаратів для людей та тварин, та, крім того, вони мають пластикаційну властивість, яка може робити їх корисними як добавки у фармацевтичних препаратах, включаючи покриття, таких як гранули та таблетки.

Було знайдено, та це є дійсним об'єктом даного винаходу, що сполуки формули $\text{H}[\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2]_n\text{-OH}$ та їх суміші (де n може знаходитися в діапазоні від 2 до 16) та сполуки 1,2,3-пропантриол і 1,2-пропандіол можуть виступати як стабілізатори для β поліморфної форми та як пластифікатори для одержання покриття, яке є також гастрорезистентним (шляхом використання целюлози або похідних акрилової та метакрилової кислот), та можуть бути здатні до покриття гранул та таблеток рифаксиміну, використовуючи водні розчини поліолів в концентрації в діапазоні від 5 % (м/м) до 50 % (м/м), переважно від 10 % (м/м) до 30 % (м/м), потім видаляючи надлишок води та отримуючи і зберігаючи β поліморфну форму.

Як описано вище, об'єктом даного винаходу є застосування поліолів, описаних вище, для стабілізації поліморфних форм рифаксиміну, зокрема β форми, яка описані Viscomi G. C. et al., в US 7.045.620B1 (2003), з отриманням фармацевтичного препарату, що містить β форму рифаксиміну, де залишковий вміст води активного інгредієнта рифаксиміну складає менше, ніж 4,5 % (м/м), та з підтриманням β поліморфу незмінним протягом стадії одержання, яка може безпосередньо або побічно приводити до висушування рифаксиміну, який знаходиться в умовах, які, без використання поліолів, не дозволяють перетворення

β форми, яка дійсно буде перетворюватися на іншу поліморфну форму рифаксиміну залежно від умов висушування, що використовують.

Було знайдено, що за допомогою введення β рифаксиміну в контакт з водним розчином поліолу в концентрації від 5 % (м/м) до 50% (м/м), та переважно від 10% (м/м) до 30% (м/м) протягом періоду часу, загалом від 1 до 24 годин, отримують рифаксимін у β формі, який є стабільним навіть, коли залишковий вміст води в твердій формі доходить до значення, нижчого ніж 4,5 % (м/м).

Поліолі, описані вище або їх суміш, які є об'єктом даного винаходу, можуть бути додані до β рифаксиміну, або в чистому вигляді, або у вигляді суміші з розріджувачами, які відомі у галузі фармацевтичної технології для покращення гладкості та для сприяння взаємодії з поліолами або їх сумішшю. Для цієї мети можуть використовуватися речовини, такі як колоїдний кремнезем (наприклад колоїдний кремнезем, відомий як Аеросил®), та вони можуть бути додані до активного інгредієнту в діапазоні від 1 % (м/м) до 20 % (м/м) та переважно від 0,2 % (м/м) до 5 % (м/м).

Процес взаємодії між одним з цих поліолів, описаних вище, або їх сумішшю та рифаксиміном може бути здійснений за допомогою будь-якої методики, відомої у галузі фармацевтичної технології, що дозволяє ретельне змішування компонентів.

Один з цих поліолів, або їх суміш, може бути використаний після відповідного розбавлення водою з процесом грануляції, в якому до порошку, що містить активний інгредієнт, або складається виключно з нього, своєчасно додають розчин, з відповідним змішуванням. Процес може бути проведений в стандартному грануляторі або у високошвидкісному грануляторі, що містить ніж різального барабану та подрібнювач, щоб сприяти змішуванню компонентів.

Додавання розчину одного або більше поліолів до порошкоподібної суміші може бути зроблене вручну, дотримуючись безпеки при повільному додаванні розчину до порошку або порошкоподібної суміші для сприяння взаємодії між компонентами; або більш сприятливо, цей процес може бути проведений за допомогою прийнятної системи нагнітання; наприклад, насоса для густої рідини (lobs pump), поршневого насоса або шлангового насоса, та за допомогою використання пульверизатора, що дозволяє розпилення розчину, таким чином сприяючи кращій взаємодії між компонентами.

При проведенні грануляції надлишок води може бути видалений, використовуючи стандартну систему для висушування, відому у галузі фармацевтичної технології, за допомогою висушування в стаціонарній сушильній шафі або за допомогою висушування в приладі з киплячим шаром. Температура висушування може знаходитися в діапазоні від 30 °C до 90 °C, переважно від 40 °C до 80 °C. Час висушування залежить від приладу, що використовують, від кількості порошку, який сушать, та від бажаної залишкової вологості.

Обробка розчину, що містить один із зазначених вище поліолів, або їх суміш, може бути проведена також в апараті киплячого шару. В даному випадку, порошок, що містить активний інгредієнт, або складається виключно з нього, утримують в суспензії в потоці теплого повітря та в цей час на порошок тонким шаром розпилюють розчин, що містить один із зазначених вище поліолів або їх суміш. В даному випадку, в цей самий час відбувається процес висушування закритої суміші розчину, що містить поліоли, або їх суміш, з твердим рифаксиміном.

Фахівець в галузі фармацевтичної технології здатний отримати продукт з бажаним залишковим вмістом води шляхом зміни критичних параметрів, таких як температура на вході повітря, розмір каналу для впуску повітря та швидкість обробки розчину. Температура входу повітря загалом знаходиться між 20 °C та 90 °C та переважно між 30 °C та 80 °C.

Швидкість обробки розчину тісно пов'язана з температурою повітря, яку має порошок під суспензією. Проблемаю, добре відомою фахівцю в даній галузі техніки, є підтримання температури суміші протягом всього процесу постійною. Фактично швидкість обробки, яка є дуже швидкою, буде приводити до надмірного зволоження, з накопиченням порошку, заважаючи суміші, яка необхідна для отримання ефективної дії на порошок; тоді як швидкість обробки, яка є дуже низькою, може викликати зростання температури суміші з можливим руйнуванням активного інгредієнта.

Даний винахід може бути отриманий за допомогою будь-якого іншого фармацевтичного процесу, що забезпечує закриту суміш розчину, що містить зазначені вище поліоли, або їх суміш, та подальше висушування.

Переважні сполуки, що мають формулу $\text{H-[O-CH}_2\text{-CH}_2\text{]}_n\text{-OH}$ (де n може знаходитися в діапазоні від 2 до 10) та їх суміші, та сполуки 1,2,3-пропантриол та 1,2-пропандіол, можуть бути додані в концентраціях від 5 % (м/м) до 50 % (м/м), переважно від 10% (м/м) до 30% (м/м), як компоненти водних сумішей, прийнятних для плівкового покриття твердих пероральних фармацевтичних препаратів, здатних надавати контрольоване вивільнення або є гастрорезистентними.

Винахід ілюстрований в наступних прикладах, що не обмежують його.

Приклад 1

Отримання β форми рифаксиміну із залишковим вмістом води нижчим, ніж 4,5%

199 грам β форми рифаксиміну перемішують з 1 грамом Аеросил® протягом 5 хвилин в апараті киплячого шару, що має температуру на вході 80 °C.

Суспензію, що містить 390 грам води та 13 грам 1,2-пропандіолу, розпилюють на суміш β форми рифаксиміну в апараті киплячого шару, використовуючи перистальтичний насос з пропускною здатністю 11 г/хв та підтримуючи температуру при постійному значенні 80 °C протягом всього процесу. Суміш сушать при 80 °C, та висушування продовжують до того часу, поки зміна

маси не стане постійною. Визначають залишковий вміст води в мікрогранулах (Karl Fisher), та він складає 2,2%. Отримані мікрогранули піддають рентгенівській спектроскопії, та дифрактограма, яка надана на фігурі 1, відповідає β поліморфу рифаксиміну.

Ті ж самі результати отримують, коли 1,2-пропандіол замінюють на еритрит або манітол.

Порівняльний Приклад 2

Цей приклад демонструє, що за відсутності поліолів, рифаксимін із залишковим вмістом води нижчим, ніж 4,5% не надає β поліморфну форму та що додавання поліолу дозволяє отримати рифаксимін в твердому стані у β формі із залишковим вмістом нижчим, ніж 4,5% (дії є такими само, як описані в прикладі 1, де розчин, який розпилюють, не містить 1,2-пропандіол).

199 грам β форми рифаксиміну перемішують з 1 грамом Аеросил® протягом 5 хвилин в апараті киплячого шару, що має температуру на вході 80 °C.

400 грам води розпилюють на суміш β форми рифаксиміну в апараті киплячого шару, використовуючи перистальтичний насос з пропускною здатністю 11 г/хв та підтримуючи постійну температуру із значенням 80 °C протягом всього процесу. Суміш сушать при 80 °C, та висушування продовжують до того часу, поки зміна маси не стане постійною. Визначають залишковий вміст води в мікрогранулах (Karl Fisher), та він складає 1,1%. Отримані мікрогранули піддають рентгенівській спектроскопії, та дифрактограма, яка надана на фігурі 2, відповідає α поліморфу рифаксиміну.

Порівняльний Приклад 3

Цей приклад демонструє важливість наявності гідрокси групи в поліолі для отримання рифаксиміну в β поліморфній формі із залишковим вмістом води нижчим, ніж 4,5%. Стадії є такими самими, як описані в прикладі 1, де 1,2-пропандіол замінюють на поліол, що містить естерифіковані гідрокси групи, наприклад 1,2,3-пропантриол триацетат.

199 грам рифаксиміну перемішують з 1 грамом Аеросил® протягом 5 хвилин в апараті киплячого шару, що має температуру на вході 80 °C.

Суспензію, яка містить 382,75 грам води та 12,75 грам 1,2,3-пропантриол триацетату, розпилюють на суміш рифаксиміну в апараті киплячого шару, використовуючи перистальтичний насос з пропускною здатністю 11 г/хв та підтримуючи постійну температуру зі значенням 80 °C протягом всього процесу. Суміш сушать при 80 °C, та висушування продовжують до того часу, поки зміна маси не стане постійною. Визначають залишковий вміст води в мікрогранулах (Karl Fisher), та він складає 0,5%. Отримані мікрогранули піддають рентгенівській спектроскопії, та дифрактограма, яка надана на фігурі 3, відповідає α поліморфу рифаксиміну.

Приклад 4

Отримання β рифаксиміну із залишковим вмістом води нижчим, ніж 4,5% в присутності ПЕГ 400

199 грам рифаксиміну перемішують з 1 гра-

мом Аеросил® протягом 5 хвилин в апараті киплячого шару, що має температуру на вході 80 °С.

Суспензію, що складається з 360 грам води та 40 грам ПЕГ 400 (поліетиленгліколь з формулою $\text{H}-(\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2)_n-\text{OH}$), розпилюють на суміш рифаксиміну в апараті киплячого шару, використовуючи перистальтичний насос з пропускною здатністю 6 г/хв та підтримуючи постійну температуру із значенням 80 °С протягом всього процесу. Суміш сушать при 80 °С, та висушування продовжують до того часу, поки зміна маси не стане постійною. Визначають залишковий вміст води в мікрогранулах (Karl Fisher), та він складає 0,8%.

Отримані мікро гранули піддають рентгенівській спектроскопії, та дифрактограма, яка надана на фігурі 4, відповідає поліморфу β рифаксиміну. Ті ж самі результати отримують, використовуючи гідроксіетилцелюлозу або винну кислоту замість ПЕГ 400.

Приклад 5

Отримання гастрорезистентних мікрогранул β рифаксиміну із залишковим вмістом води нижчим, ніж 4,5% в присутності 1,2-пропандіолу

Цей приклад демонструє, що поліол 1,2-пропандіол, який додають до рифаксиміну, щоб отримати β рифаксимін із залишковим вмістом води нижчим, ніж 4,5%, може одночасно діяти як пластифікатор при одержанні плівки для покриття гранул без додавання інших сполук, що мають цю

функцію.

2500 грам порошку рифаксиміну та 125 грам Аеросил®, що діє як флюїдизатор, вводять в апарат киплячого шару, обладнаний 18 дюймовою системою Wurster, для нанесення плівкового покриття на активні інгредієнти за допомогою плівки типу Glatt GPC 30.

В той же час суспензію одержують в приладі для перемішування, як описано в таблиці 1.

Таблиця 1

Склад	Мікрогранули
Демінералізована вода	48107 г
Kollicoat® MAE 100P	9281 г
1,2-Пропандіол	1392 г
Тальк	2475 г
Діоксид титана FU	557 г
Оксид заліза E172	62 г

Тверді компоненти однорідно диспергують у демінералізованій воді з великою швидкістю у Ultra Turrax гомогенізаторі. Гомогенну суспензію завантажують в апарат типу Wurster з перистальтичним насосом та розпилюють на суміш порошку рифаксиміну та Аеросил® 200 при тиску від 1,0 до 1,5 бар, через 1,8 мм отвори.

Нанесення плівкового покриття здійснюється при таких самих умовах, як описано в таблиці 2.

Таблиця 2

Параметри способу	Фаза попереднього нагрівання	Нанесення покриття розчином	Висушування
Потік повітря на вході (м³/год)	400 + 100	550 + 100	350 + 50
Температура повітря на вході (°C)	60 ± 2	60 + 10	80 + 2
Температура продукту (°C)	32	25-27	60 ± 2
Тиск струмені (бар) (початкова фаза)		1-1,5 + 0,1	
Швидкість струмені (г/хв)		150-200	

Визначають залишковий вміст повітря на отриманих мікрогранулах згідно Karl Fischer, і він складає 1,2%.

Рентгенівська дифрактограма отриманих мікрогранул, надана на фігурі 5, відповідає поліморфу β .

Приклад 6

Фармацевтичний препарат рифаксиміну β , отриманий в контейнерах, одержаних із застосуванням термозварювання

9,12 кг гастрорезистентних мікрогранул рифаксиміну, одержаних згідно прикладу 5, 19,58 кг сорбіту, 0,49 кг аспартаму, 0,21 кг безводної ли-

монної кислоти, 2,10 кг пектину, 2,10 кг манітолу, 0,21 кг неогесперидину ДХ, 1,12 кг вишневого ароматизатору та 0,07 кг силікагелю просіюють на 0,5 мм ситах, а потім перемішують протягом 20 хвилин в V міксері. Отриману суміш розділяють та розміщують в контейнерах, одержаних із застосуванням термозварювання, що містять 5 грам продукту, що відповідає 800 мг рифаксиміну. Склад лікарського призначення, що знаходиться в контейнерах, одержаних із застосуванням термозварювання, наведений в наступній Таблиці 3.

Таблиця 3

Компоненти	Склад контейнера, отриманого із застосування термозварювання (мг)	
	(мг)	%
Гастрорезистентні мікрогранули β рифаксиміну	1303	26,06
Аспартам	70	1,40
Безводна лимонна кислота	30	0,60
Пектин	300	6,00
Манітол	300	6,00
Неогесперидин ДХ	30	0,60
Сорбітол	2797	55,94
Вишневий ароматизатор	160	3,20
Силікагель	10	0,20

Гастрорезистентність мікрогранул, які містяться в контейнерах, отриманих із застосуванням термозварювання, оцінюють після 12 місяців зберігання при 25 °С, як зазначено в USP 28th Ed., page 2417, одержуючи ті ж самі результати, як отримані для мікрогранул в прикладі 1, тобто розчинення складає 2,2% в 0,1 N соляній кислоті та 91,1% в буфері при pH 6,8.

Приклад 7

Фармацевтичний препарат у Формі таблеток, що містить β рифаксимін, отриманий згідно прикладу 5

9,3 кг гастрорезистентних мікрогранул рифаксиміну одержують згідно прикладу 1, 593 г натрію крохмалю гліколату, 100 г стеарат магнію просіюють на 0,5 мм ситах, а потім перемішують протягом 20 хвилин в V міксері. Отриману суміш таблетують, використовуючи ротаційну таблетуючу машину (Fette 1200), обладнану прямокутними пробійниками 19x9 мм з надсічками, отримуючи кінцеву масу 718 мг, що відповідає 400 мг рифаксиміну.

Склад таблетки наведений в Таблиці 4.

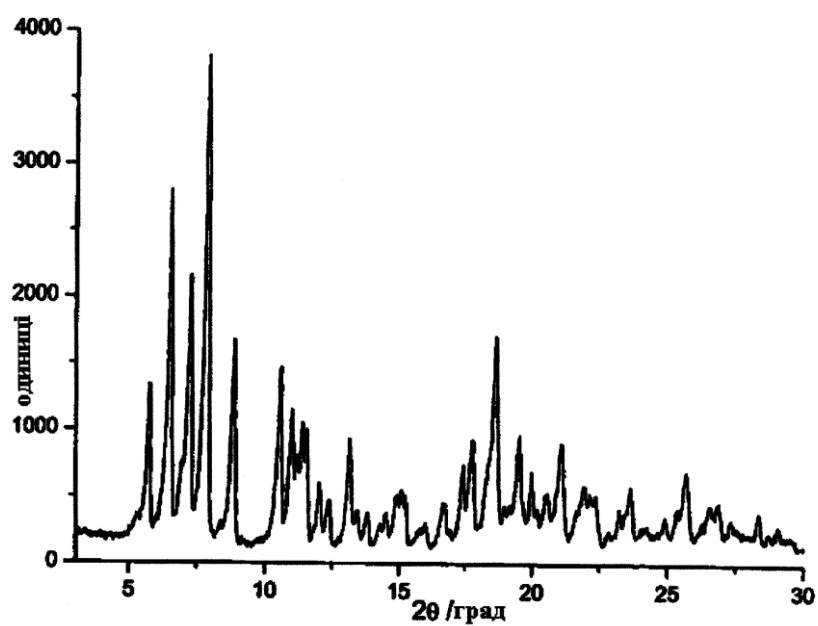
Таблиця 4

Склад таблетки	Кількість	
	мг	%
Гастрорезистентні мікрогранули рифаксиміну (відповідає 400 мг рифаксиміну)	650,00	90,53
Карбоксиметилцелюлоза натрію	34,95	4,87
Avicel®PH 101	24,31	3,34
Mg-стеарат	8,74	1,21
	718,00	100,00

Таблетки потім покривають, використовуючи загальноновживане устаткування, плівкою гідрокси-пропілметилцелюлози для того, щоб поліпшити зовнішній вигляд та досягти властивостей, що маскують смак. Склад стандартної плівки наведений в Таблиці 5.

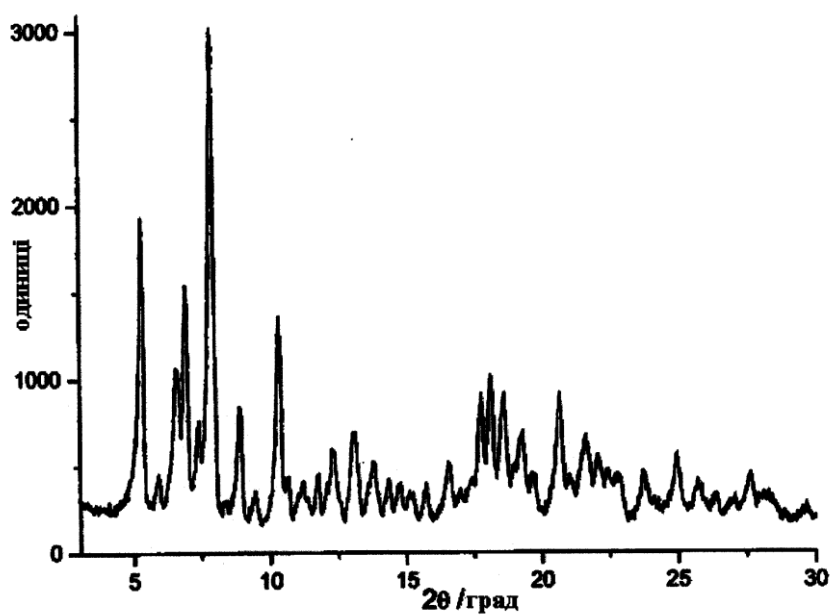
Таблиця 5

Склад плівки	Кількість (мг)
ГПМЦ	14,07
Діоксид титану	4,10
Na-EDTA	0,05
Пропіленгліколь	1,37
Оксид червоного заліза Е 172	0,41



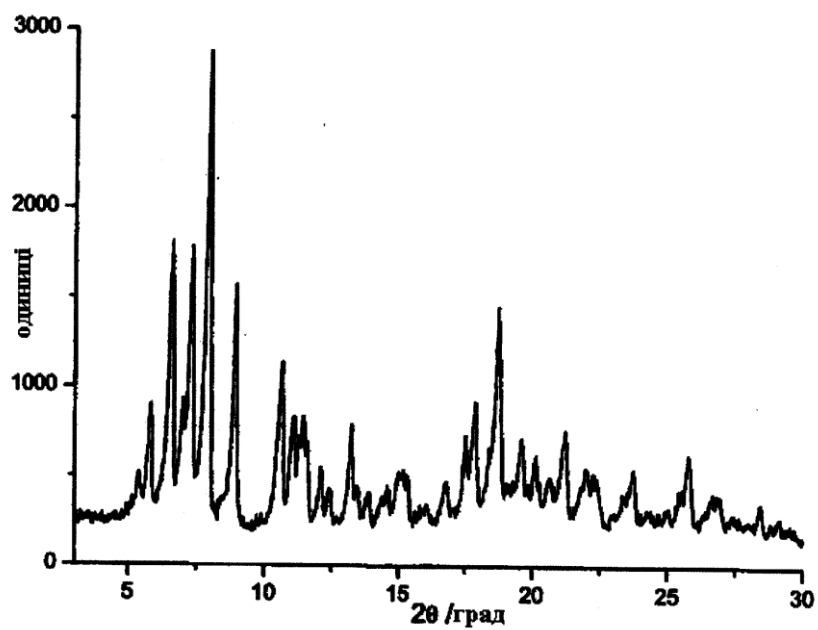
Фіг. 1

Порошкова рентгенівська дифрактограма β поліморфної форми рифаксими́ну в присутності 1,2-пропандіолу



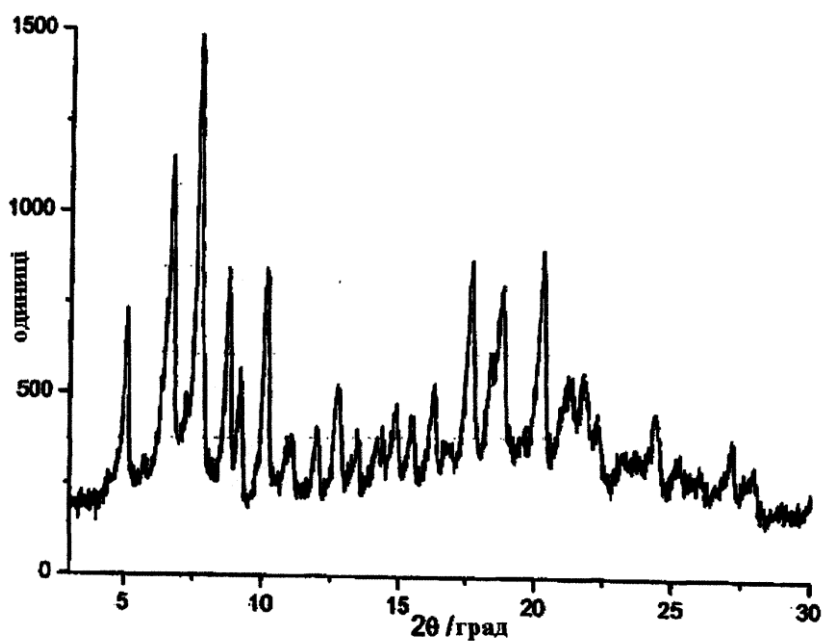
Фіг. 2

Порошкова рентгенівська дифрактограма α поліморфної форми рифаксими́ну без 1,2-пропандіолу



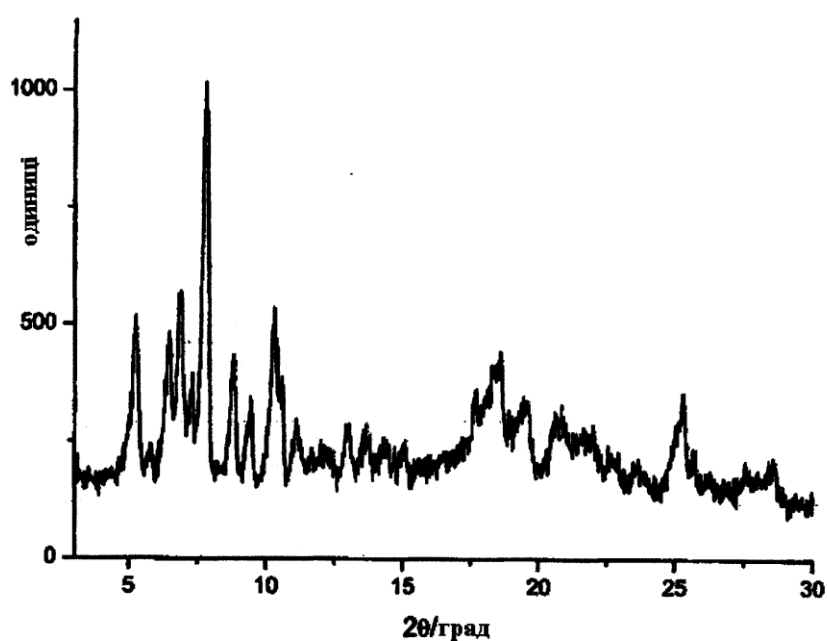
Фіг. 3

Порошкова рентгенівська дифрактограма α поліморфної форми рифаксими́ну в присутності триацетату 1,2,3-пропантриолу



Фіг. 4

Порошкова рентгенівська дифрактограма β поліморфної форми рифаксими́ну в присутності ПЕГ 400



Фіг. 5

Порошкова рентгенівська дифрактограма гастростійських мікрогранул β поліморфної форми рифаксими́ну в присутності 1,2-пропендіолу