



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0026379
 (43) 공개일자 2014년03월05일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>C07D 498/22</i> (2006.01) <i>A61K 31/4375</i> (2006.01)
 <i>A61K 9/28</i> (2006.01) <i>A61P 1/00</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2013-7023983</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2012년02월10일
 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2013년09월10일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2012/024746</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2012/109605
 국제공개일자 2012년08월16일</p> <p>(30) 우선권주장
 61/441,902 2011년02월11일 미국(US)
 (뒷면에 계속)</p> | <p>(71) 출원인
 셀릭스 파마슈티컬스 리미티드
 미국 노스캐롤라이나주 27615 롤리 콜러네이드 센터 드라이브 8510</p> <p>(72) 발명자
 페어런트 스테판
 미국 인디애나주 47906 웨스트 라파예트 커물러스 코트 2120
 맥퀸 리사
 미국 인디애나주 47906 웨스트 라파예트 턴브리지웨이 3472
 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
 장훈</p> |
|--|---|

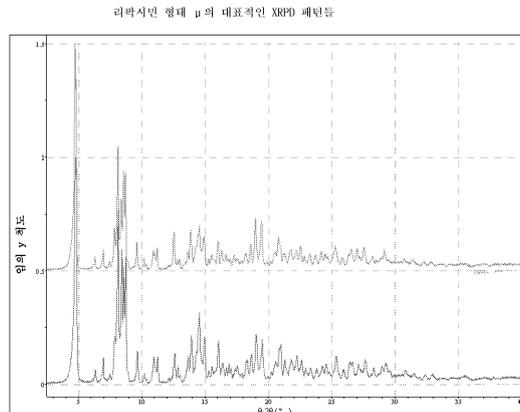
전체 청구항 수 : 총 30 항

(54) 발명의 명칭 **리팍시민의 형태 및 이의 용도**

(57) 요약

양태들은 리팍시민 다형체, 염, 및 수화물 형태, 다형체 형태들의 제조방법 및 의약 제조시의 이들의 용도 및 이들을 사용하는 치료 방법들에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

안드레스 패트리샤

미국 인디애나주 47906 웨스트 라파예트 씨카모어
레인 2307

셀즈 폴

미국 인디애나주 47906 웨스트 라파예트 피터버러
4203

우 이뤘

미국 뉴저지주 08902 노스 브런즈윅 빌리지 드라이
브 이스트 947비

딩 페이

미국 캔자스주 66212 오버랜드 파크 아파트먼트
370 웨스트 106쓰 스트리트 7575

스미트 자레드 피.

미국 인디애나주 47905 라파예트 맥카티 레인 4509

(30) 우선권주장

61/530,905 2011년10월18일 미국(US)

61/556,649 2011년11월07일 미국(US)

61/583,024 2012년01월04일 미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

형태 Mu, 형태 Pi, 형태 Xi, 형태 오미크론(Omicron), 형태 Xi 또는 이들의 염 또는 수화물 형태 중 하나 이상으로부터 선택되는, 리팍시민의 형태.

청구항 2

제1항에 있어서, 약 4.72, 약 4.79, 약 7.84, 약 8.11, 약 8.36, 약 8.55, 약 8.70, 약 9.60 및 약 12.54 중 2개 이상에서, 2θ 로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절을 갖는, 형태 Mu.

청구항 3

제1항에 있어서, 약 4.72, 약 4.79, 약 6.29, 약 6.94, 약 7.44, 약 7.84, 약 8.11, 약 8.36, 약 8.55, 약 8.70, 약 8.88, 약 9.60, 약 10.15, 약 10.32, 약 10.88, 약 11.02, 약 11.20, 약 12.09, 약 12.54, 약 12.79, 약 12.96, 약 13.42, 약 13.63, 약 13.86, 약 14.54, 약 14.90, 약 15.25, 약 15.50, 약 16.00, 약 16.30, 약 16.62, 약 16.78, 약 16.97, 약 17.27, 약 17.47, 약 17.57, 약 17.84, 약 18.20, 약 18.57, 약 18.97, 약 19.42, 약 19.88, 약 20.78, 약 21.76, 약 22.18, 약 22.52, 약 22.83, 약 23.27, 약 23.70, 약 24.17, 약 24.47, 약 24.67, 약 25.26, 약 25.81, 약 26.53, 약 26.98, 약 27.55, 약 28.23, 약 28.50, 약 28.87 및 약 29.15 중 2개 이상에서, 2θ 로 표시되는, 피크들을 포함하는 x-선 분말 회절을 갖는, 형태 Mu.

청구항 4

제1항에 있어서, 도 1 내지 도 3 중 하나 이상과 실질적으로 유사한 X-선 분말 회절을 포함하는, 형태 Mu.

청구항 5

제1항에 있어서, 도 1 내지 도 8 중 하나 이상 및 표 1 내지 표 9 중 하나 이상과 실질적으로 유사한 X-선 분말 회절을 포함하는, 형태 Mu.

청구항 6

제1항에 있어서, 도 9 및 도 12 내지 도 14 중 하나 이상과 실질적으로 유사한 X-선 분말 회절을 포함하는, 형태 Pi.

청구항 7

제1항에 있어서, 약 6.91 및 약 7.16에서, 2θ 로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절을 갖는, 형태 Pi.

청구항 8

제1항에 있어서, 약 7.05 및 약 7.29에서, 2θ 로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절을 갖는, 형태 Pi.

청구항 9

제1항에 있어서, 약 7.05, 약 7.29 및 약 9.33 중 2개 이상에서, 2θ 로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절을 갖는, 형태 Pi.

청구항 10

제1항에 있어서, 약 6.91 내지 7.05 및 약 7.16 내지 7.29에서, 2θ 로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절을 갖는, 형태 Pi.

청구항 11

제1항에 있어서, 약 6.91 내지 7.05, 약 7.16 내지 7.29 및 약 9.15 내지 9.33에서, 2θ 로 표시되는, 피크들을

포함하는 X-선 분말 회절을 갖는, 형태 오미크론.

청구항 12

제1항에 있어서, 도 11과 실질적으로 유사한 X-선 분말 회절을 포함하는, 형태 오미크론.

청구항 13

제1항에 있어서, 도 11에서의 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절을 포함하는, 형태 오미크론.

청구항 14

제1항에 있어서, 도 32, 도 34 및 도 37 중 하나 이상과 실질적으로 유사한 XRPD를 포함하는, 형태 오미크론.

청구항 15

제1항에 있어서, 약 5.87, 약 6.99 및 약 8.31 중 2개 이상에서, 2 θ 로 표시되는, 피크들을 포함하는 x-선 분말 회절을 갖는, 형태 오미크론.

청구항 16

제1항에 있어서, 약 5.87, 약 6.99, 약 8.31, 약 9.13, 약 13.27, 약 13.69 및 약 17.67 중 2개 이상에서, 2 θ 로 표시되는, 피크들을 포함하는 x-선 분말 회절을 갖는, 형태 오미크론.

청구항 17

약 5.87, 약 6.99, 약 7.77, 약 8.31, 약 8.47, 약 9.13, 약 9.58, 약 9.74, 약 10.86, 약 12.35, 약 13.27, 약 13.69, 약 14.01, 약 14.44, 약 14.79, 약 15.19, 약 15.33, 약 15.68, 약 15.94, 약 16.04, 약 16.31, 약 16.66, 약 17.00, 약 17.35, 약 17.67, 약 18.08, 약 19.04, 약 19.24, 약 19.52, 약 19.85, 약 20.17, 약 20.42, 약 20.76, 약 21.07, 약 21.28, 약 21.61, 약 21.83, 약 22.14, 약 22.36, 약 22.65, 약 22.93, 약 23.20, 약 23.46, 약 23.71, 약 24.15, 약 24.35, 약 24.67, 약 25.07, 약 25.40, 약 25.80, 약 26.22, 약 26.54, 약 26.76, 약 27.17, 약 27.78, 약 28.69, 약 28.88, 약 29.21, 약 29.46, 약 23.71, 약 24.15, 약 24.35, 약 24.67, 약 25.07, 약 25.40, 약 25.80, 약 26.22, 약 26.54, 약 26.76, 약 27.17, 약 27.78, 약 28.69, 약 28.88, 약 29.21 및 약 29.46 중 2개 이상에서, 2 θ 로 표시되는, 피크들을 포함하는 x-선 분말 회절을 갖는, 형태 오미크론.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 리팍시민 형태가 5중량% 미만의 불순물을 함유하는, 리팍시민의 형태.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 리팍시민 형태들 중 하나 이상이 적어도 50% 순도, 적어도 75% 순도, 적어도 80% 순도, 적어도 90% 순도, 적어도 95% 순도 또는 적어도 98% 순도인, 리팍시민의 형태.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 리팍시민 형태들 중 하나 이상이, 피복된 정제, 미피복된 정제, 연질 및 경질 젤라틴 캡슐제, 당의정제, 로젠지제, 웨이퍼 시트제, 펠릿제, 또는 밀봉 패킷 내의 산제로서 제형화되는, 리팍시민의 형태.

청구항 21

형태 Mu, 형태 Pi, 형태 오미크론, 또는 이들의 염 또는 수화물 형태로부터 선택된 리팍시민의 하나 이상의 형태들 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 22

본원 명세서에 기재된 하나 이상의 단계들을 포함하는, 장 관련 장애의 치료, 예방 또는 완화가 필요한 개체에

계 유효량의 형태 Mu, 형태 Pi, 형태 오미크론, 또는 이들의 염 또는 수화물 형태로부터 선택된 리팍시민의 하나 이상의 형태들을 투여함을 포함하는, 장 관련 장애의 치료, 예방 또는 완화방법.

청구항 23

본원 명세서에 기재된 하나 이상의 단계들을 포함하는, 형태 Mu, 형태 Pi, 형태 오미크론, 또는 이들의 염 또는 수화물 형태로부터 선택된 리팍시민의 형태들 중 하나 이상의 제조방법.

청구항 24

리팍시민의 형태를 용해시켜 제1 혼합물을 형성하고;
 상기 제1 혼합물을 씨딩 온도로 냉각시키고;
 리팍시민 형태 제타의 슬러리를 첨가하여 제2 혼합물을 형성하고;
 상기 제2 혼합물을 주위 온도 이하로 냉각시킨 다음;
 상기 제2 혼합물을 여과시켜 형태 에타를 수득하고, 이를 임의로 세척하고, 건조시킴
 을 포함하는, 리팍시민 형태 에타의 제조방법,

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 리팍시민의 형태가 고체 형태를 포함하는, 방법.

청구항 26

제24항 또는 제25항에 있어서, 상기 리팍시민의 형태가 형태 Mu, 형태 Pi, 형태 알파, 형태 베타, 형태 Xi, 형태 Nu, 형태 세타, 형태 감마, 형태 오미크론, 형태 제타 또는 이들의 염 또는 혼합물로부터 선택되는, 방법.

청구항 27

제24항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 리팍시민의 형태가 형태 제타인, 방법.

청구항 28

제24항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 혼합물이 에탄올을 포함하는, 방법.

청구항 29

제24항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 혼합물의 상기 물 함량이 대략 3wt% 초과인, 방법.

청구항 30

제24항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 혼합물의 상기 물 함량이 약 3wt% 내지 약 10wt% 범위인, 방법.

명세서

기술분야

관련 출원

[0001]

본 출원은 2011년 2월 11일자로 출원된 미국 가출원 제61/441,902호; 2011년 9월 2일자로 출원된 미국 가출원 제61/530,905호; 2011년 11월 7일자로 출원된 미국 가출원 제61/556,649호; 및 2012년 1월 4일자로 출원된 미국 가출원 제61/583,024호의 이익을 주장하며, 상기 출원문헌들 각각은 이들의 전문이 인용에 의해 본원 명세서

[0002]

에 포함된다.

배경 기술

- [0003] 리팍시민(INN; 참조: The Merck Index, XIII Ed., 8304)은 리파마이신 부류 항생제, 예를 들어, 피리도-이미다조 리파마이신에 속하는 항생제이다. 리팍시민은, 예를 들어, 감염성 설사, 과민성 장 증후군, 소장 세균 과증식, 크론병 및/또는 체장 기능부전을 유발하는 국소 장내 세균에 대한 위장관에서 이의 광범위한 항균 활성을 발휘한다. 리팍시민은 이의 화학적 및 물리적 특성들에 기인하는 경미한 전신 흡수를 특징으로 한다고 보고되어 있다[참조: 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)].
- [0004] 리팍시민은 이탈리아 특허 IT 제1154655호 및 EP 제0161534호에 기술되어 있고, 상기 특허문헌들은 둘 다 모든 목적을 위해 이들의 전문이 인용에 의해 본원 명세서에 포함된다. EP 제0161534호에는 리파마이신 0를 출발 재료로서 사용하는 리팍시민 제조방법이 기재되어 있다(참조: The Merck Index, XIII Ed., 8301). 미국 특허 제 7,045,620 B1호 및 PCT 공보 WO 제2006/094662 A1호에는 리팍시민의 다형체 형태(polymorphic form)들이 기재되어 있으며, 상기 특허문헌들 둘 다는 인용에 의해 본원 명세서에 포함된다. 미국 특허 공보 제US 2010-0239664호 및 제US 2010-0174064호 및 PCT 공보 제WO 2009/108730 A1호는 또한 리팍시민의 다형체 형태들이 기재되어 있으며, 상기 특허문헌들 둘 다는 인용에 의해 본원 명세서에 포함된다.
- [0005] 본원 명세서에 기재된 리팍시민의 형태들은 유리하게는 리팍시민을 함유하는 의약 제제의 제조시 순수하고 균질한 생성물로서 사용될 수 있다.

발명의 내용

- [0006] 본원 명세서에 기술된 양태들은 리팍시민의 신규한 다형체 형태들 및 이들 형태들의 항생제로서의 용도의 발견에 관한 것이다. 몇몇 양태들에서, 경구 또는 국소 경로를 위한 의약 제제의 제조에서, 리팍시민(INN)으로 공지된 항생제의 리팍시민의 다형체 형태들이 고려된다. 본원 명세서에 기술된 양태들은 또한 이러한 의약 제제를 항생제에 의한 치료를 필요로 하는 개체에게 투여함에 관한 것이다.
- [0007] 하나의 측면에 따라, 리팍시민의 형태 Mu, 형태 Pi, 형태 오미크론(Omicron), 형태 제타, 형태 에타, 형태 이오타 및 염 형태 및 수화물을 포함하여 리팍시민의 다형체 형태들이 본원 명세서에 제공된다.
- [0008] 하나의 측면에 따라, 본원 명세서에 기술된 리팍시민의 다형체 형태들은 형태 Mu, 형태 Pi, 형태 오미크론, 형태 제타, 형태 에타, 형태 이오타, 염 형태 또는 수화물 형태, 또는 이들의 조합 중의 하나 이상으로부터 선택된다.
- [0009] 하나의 측면에 따라, 리팍시민의 다형체 형태는 형태 Mu이다. 또 다른 측면에서, 리팍시민의 다형체 형태는 형태 Pi이다. 또 다른 측면에서, 리팍시민의 다형체 형태는 형태 오미크론이다. 또 다른 측면에서, 리팍시민의 다형체 형태는 형태 제타이다. 또 다른 측면에서, 리팍시민의 다형체 형태는 형태 에타이다. 또 다른 측면에서, 리팍시민의 다형체 형태는 형태 이오타이다. 또 다른 측면에서, 리팍시민은 염 형태이다. 또 다른 측면에서, 리팍시민은 수화물 형태이다.
- [0010] 하나의 측면에 따라, 본원 명세서에 기술된 리팍시민의 적어도 하나의 형태를 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 포함하는, 약제학적 조성물이 본원 명세서에 제공된다.
- [0011] 하나의 측면에 따라, 본원 명세서에 기술된 리팍시민의 형태를 제조하기 위한 방법이 본원 명세서에 제공된다.
- [0012] 하나의 측면에 따라, 본원 명세서에 기술된 리팍시민의 적어도 하나의 형태를 투여함으로써 본원 명세서에 기술된 질환 및 장애, 예를 들어, 장 관련 장애를 치료, 예방 또는 완화시키는 방법들이 본원 명세서에 제공된다.
- [0013] 하나의 측면에 따라, 본원 명세서에 기술된 리팍시민의 적어도 하나의 형태를 포함하는 패키징된 조성물이 본원 명세서에 제공된다.

도면의 간단한 설명

[0014]

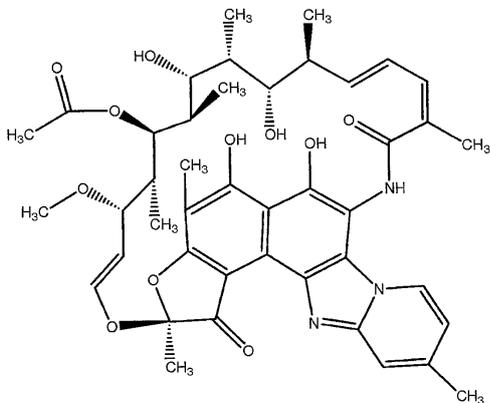
- 도 1은 리팍시민 형태 Mu의 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 2는 관찰된 피크들의 리스트를 갖는 리팍시민 형태 Mu의 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 3은 관찰된 피크들의 리스트를 갖는 리팍시민 형태 Mu의 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 4는 리팍시민 형태 Mu에 대한 임시적인 인덱싱 솔루션(indexing solution)을 도시한다.
- 도 5는 리팍시민 형태 Mu에 대한 임시적인 인덱싱 솔루션을 도시한다.
- 도 6은 리팍시민 형태 Mu에 대한 DSC 및 TGA 써모그램들을 도시한다.
- 도 7은 리팍시민 형태 Mu의 수분 흡착(DVS) 데이터를 도시한다.
- 도 8은 리팍시민 형태 Mu의 DVS 후(post-DVS) XRPD를 도시한다.
- 도 9는 리팍시민 형태 Pi에 대한 패턴의 일관성을 예시하는 XRPD 패턴이다.
- 도 10은 리팍시민의 다른 다형체들의 것에 관해 리팍시민 형태 Pi에 대한 XRPD 패턴의 비교이다.
- 도 11은 형태 Pi를 포함하여 리팍시민의 상이한 다형체들을 어떻게 형성할 수 있는 지에 대한 도식이다.
- 도 12는 리팍시민 형태 Pi의 상이한 시료들의 XRPD 패턴이다.
- 도 13은 리팍시민 형태 Pi에 대해 관찰된 피크들의 XRPD 패턴이다.
- 도 14는 리팍시민 형태 Pi에 대해 관찰된 피크들의 XRPD 패턴이다.
- 도 15는 패시티드(faceted) 결정들의 바람직한 배향으로 인해 리팍시민 형태 Pi의 2개의 두드러진 브래그 피크(Bragg peak)의 상대 강도와 피크 위치 사이의 변화를 도시한다.
- 도 16은 리팍시민 형태 Pi의 DSC 및 TGA 써모그램들을 도시한다.
- 도 17은 리팍시민 형태 Pi의 수분 흡착(DVS) 데이터를 도시한다.
- 도 18은 리팍시민 형태 Pi의 용액 양성자 NMR 스펙트럼을 도시한다.
- 도 19는 리팍시민 형태 Pi의 ATR-IR 스펙트럼을 도시한다.
- 도 20은 리팍시민 형태 Pi의 라만 스펙트럼을 도시한다.
- 도 21은 리팍시민 형태 Pi의 고체 상태 탄소 NMR 스펙트럼을 도시한다.
- 도 22는 리팍시민 형태 Xi의 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 23은 관찰된 피크들의 리스트를 갖는 리팍시민 형태 Xi의 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 24는 리팍시민 형태 Xi의 DSC 써모그램을 도시한다.
- 도 25는 리팍시민 형태 Xi의 TGA 써모그램을 도시한다.
- 도 26은 리팍시민 형태 Xi의 수분 흡착(DVS) 데이터를 도시한다.
- 도 27은 DVS 실험 전과 후에 리팍시민 형태 Xi의 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 28은 리팍시민 형태 Xi의 용액 양성자 NMR 스펙트럼을 도시한다.
- 도 29는 리팍시민 형태 Xi의 고체 상태 탄소 NMR 스펙트럼을 도시한다.
- 도 30은 리팍시민 형태 Xi의 적외선 스펙트럼을 도시한다.
- 도 31은 리팍시민 형태 Xi의 라만 스펙트럼을 도시한다.
- 도 32는 리팍시민 형태 오미크론의 인덱싱 솔루션을 도시한다.
- 도 33은 리팍시민 형태 오미크론의 인덱싱 단위 셀 파라미터들을 도시한다.
- 도 34는 리팍시민 형태 오미크론에 대한 관찰된 피크들의 XRPD 패턴을 도시한다.

- 도 35는 리팍시민 형태 오미크론의 DSC 및 TGA 써모그램들을 도시한다.
- 도 36은 리팍시민 형태 오미크론의 수분 흡착(DVS) 데이터를 도시한다.
- 도 37은 리팍시민 형태 오미크론 및 DVS 후 시료, 형태 이오타(ι)의 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 38은 리팍시민 형태 오미크론의 ATR-IR 스펙트럼을 도시한다.
- 도 39는 리팍시민 형태 오미크론의 라만 스펙트럼을 도시한다.
- 도 40은 리팍시민 형태 오미크론의 용액 양성자 NMR 스펙트럼을 도시한다.
- 도 41은 리팍시민 형태 오미크론의 고체 상태 탄소 NMR 스펙트럼을 도시한다.
- 도 42는 리팍시민 형태 제타의 예시적인 XRPD 패턴이다.
- 도 43은 리팍시민 형태 제타의 예시적인 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 44는 리팍시민 형태 에타의 예시적인 XRPD 패턴이다.
- 도 45는 리팍시민 형태 에타의 예시적인 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 46은 리팍시민 형태 이오타의 예시적인 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 47은 리팍시민, 형태 이오타의 예시적인 배경 제거된 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 48은 리팍시민, 형태 이오타에 대해 관찰된 피크들의 리스트를 도시한다. 피크 라벨들은 시각 보조물을 의미함을 주목한다. 정확한 2θ 위치에 대해 도 49를 참고한다.
- 도 49a는 리팍시민, 형태 이오타에 대한 피크들을 도시하고, 도 49b는 리팍시민, 형태 이오타에 대한 두드러진 피크들을 도시한다.
- 도 50은 리팍시민, 형태 이오타에 대한 DSC 및 TGA 써모그램들의 예시적인 결과들을 도시한다.
- 도 51a 및 51b는 리팍시민, 형태 이오타의 핫 스테이지 현미경검사의 예시적인 결과들을 도시한다.
- 도 52는 리팍시민, 형태 이오타의 FT-IR 스펙트럼을 도시한다.
- 도 53은 리팍시민 형태 이오타 및 에타를 제조하기 위한 예시적인 공정을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0015] 리팍시민은 리파마이신 부류의 항생제 화합물이다. 리팍시민은 화학식 I의 구조를 갖는 화합물이다.

[0016] 화학식 I



[0017]

[0018] 리팍시민은 다중 결정성 형태들로 결정화되는 것이 관찰되는데, 이들 중의 대다수는 가변적인 다성분 결정들이다. 상기 형태들의 대부분은 가변적이고 비-화학양론적 시스템들로 확인되었으며, 여기서 단위 셀 용적을 변화시켜 가변량의 용매 및/또는 물을 수용할 수 있다.

[0019] 리팍시민은 GI 점막 내로 침투할 수 없어서 위장 관액과의 접촉시 잔류하는 미생물인 에스케리치아 콜리 (*Escherichia coli*)의 비-침습성 균주에 의해 유발된 병리학 치료를 위해 승인된다. 리팍시민의 치료학적 사용

과 관련된 가능한 유해 사례들에 관해, 항생제에 대한 세균 내성의 유도는 특히 적절하다.

- [0020] 이러한 관점에서부터, 본원 명세서에 기재된 리팍시민의 형태들의 전신 흡수에서 밝혀진 모든 차이들이 중요할 수 있는데, 이는 리팍시민의 억제 농도 미만의 농도, 예를 들어, 약 0.1 내지 약 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 범위 내에서, 내성 돌연변이들의 선택이 가능한 것으로 입증되었기 때문이다[참조: Marchese A. et al. "In vitro activity rifaximin, metronidazole and vancomycin against clostridium difficile and the rate of selection of spontaneously resistant mutants against representative anaerobic and aerobic bacteria, including ammonia-producing species." Chemotherapy, 46(4), 253-266, (2000)].
- [0021] 리팍시민의 다형체들은 상이한 생체내 생체이용률 특성들을 갖는 것으로 밝혀졌다. 따라서, 본원 명세서에 기재된 다형체들은 감염 치료를 위한 상이한 특성들을 갖는 약제의 제조에 유용할 것이다. 이는 약 0.0ng/ml 내지 약 5.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 C_{max} 값과 함께 현저하게 상이한 수준의 흡수율을 갖는 리팍시민 제제들의 생성을 허용한다. 이는 치료받는 개체들에 의해 극미량 내지 상당량으로 흡수되는 리팍시민 조성물의 제조를 유도한다.
- [0022] 따라서, 하나의 측면에서, 예를 들어, 환자의 치료를 위해 적절한 다형체 형태 또는 형태들의 혼합물의 선택을 포함하여, 리팍시민의 치료학적 작용을 조절하는 방법이 제공된다. 예를 들어, 침습성 세균의 경우, 가장 생체 이용가능한 다형체 형태는 본원 명세서에 기재된 것들로부터 선택될 수 있는 반면, 비-침습성 병원체의 경우에는 리팍시민의 덜 흡수된 형태들이 선택될 수 있는데, 이는 이들이 치료받는 개체에 더 안전할 수 있기 때문이다. 리팍시민의 형태들은 용해도를 결정할 수 있고, 상기 용해도는 또한 생체이용율을 결정할 수 있다.
- [0023] 본원 명세서에 사용된 "리팍시민 형태 x", "형태 x", "리팍시민의 형태 x", "다형체 x", "형태 x (y)", "형태 y" 및 "리팍시민 x" 및 이들의 변형어(여기서, x는 Mu, Pi, 오미크론, 제타, 에타, Xi 또는 이오타이고, y는 상응하는 그리스 문자들(μ), (π), (σ), (ζ), (η), (ξ) 및 (ι))를 나타낸다)은, 예를 들면, x-선 회절도, 시차 주사 열량분석 데이터 중 하나 이상의 피크들에 의해 본원 명세서에서 추가로 기술된 바와 같이 리팍시민의 다형체 형태들을 나타내도록 상호교환적으로 사용된다. 본원 명세서에 기술된 리팍시민의 형태들은 본원 명세서에 기술된 표들, 실시예들 및 도면들에 나타낸 바와 같이 x-선 분말 회절 패턴 피크 위치들을 포함한다.
- [0024] 본원 명세서에 사용된 용어 다형체는 종종 리팍시민의 형태들에 관련한 일반 용어로서 사용되며, 문맥 내에서 리팍시민의 염, 수화물, 다형체 공결정 형태들을 포함한다. 이러한 사용은 문맥에 좌우되며, 당해 기술분야의 숙련자에게 자명할 것이다.
- [0025] 본원 명세서에 사용된 용어 "약"은 x-선 분말 회절 패턴 피크 위치들과 관련하여 사용되는 경우에, 예를 들어, 사용되는 장치의 보정, 다형체를 제조하는 데 사용되는 공정, 결정화된 재료의 숙성 등 및/또는 사용되는 측정법에 좌우되는 피크들의 내재적 변동성을 의미한다. 이러한 경우, 기기의 측정 변동성은 약 $\pm 0.2^\circ$ $2-\theta$ 였고, 이는 피크 위치 에러에 대한 USP 정의와 일치한다. 본 기재내용의 이점을 갖는 당해 기술분야의 숙련가는 본 맥락에서 "약"의 사용을 이해할 것이다. 기타 정의된 파라미터들, 예를 들어, 함수량, C_{max} , t_{max} , AUC, 고유 용해 속도, 온도 및 시간과 관련되는 용어 "약"은, 예를 들어, 상기 파라미터를 측정하거나 상기 파라미터를 달성하는 데 있어서의 내재적 변동성을 나타낸다. 본 기재내용의 이점을 갖는 당해 기술분야의 숙련가는 "약"이란 단어의 사용에 내포된 파라미터의 변동성을 이해할 것이다.
- [0026] 예를 들어, XRPD, IR, 라만 스펙트럼, DSC, TGA, NMR, SSNMR 등과 유사한 특성들을 나타내는 형태와 관련하여 본원 명세서에 사용된 "유사한"이란, 당해 재료가, 예를 들어, 사용되는 기기, 하루 중의 시간, 습도, 계절, 압력, 실온 등을 포함하는 실험 변수들에 따라서 당해 기술분야의 숙련가가 예상하는 변수들을 갖는 방법에 의해 식별되기만 한다면, 상기 다형체는 상기 방법에 의해 식별될 수 있고 유사한 내지 실질적으로 유사한 범위일 수 있다는 것을 나타낸다.
- [0027] 본원 명세서에 사용된 다형성(polymorphism)은 별개의 수화물 상태에서 단일 화합물의 상이한 결정성 형태들의 발생, 예를 들어, 일부 화합물들 및 착물들의 특성을 나타낸다. 따라서, 다형체들은 동일 분자식을 공유하는 별개의 고체들이고, 각각의 다형체는 별개의 물리적 성질들을 가질 수 있다. 따라서, 단일 화합물은 다양한 다형체 형태들을 발생시킬 수 있고, 각각의 형태는 상이하고 별개의 물리적 성질들, 예를 들어, 용해도 프로파일, 용점 온도, 흡습성, 입자 형상, 밀도, 유동성, 상용성 및/또는 x-선 회절 피크들을 갖는다. 각각의 다형체의 용해도는 변할 수 있고, 따라서 약제학적 다형체들의 존재를 식별하는 것은 일관되고 재현성 있는 용해도 프로파일을 갖는 약제들을 제공하는 데 바람직하다. 모든 다형체 형태들을 포함하는 약물의 모든 고체 상태 형태들을 조사하고, 각각의 다형체 형태의 안정성, 용해 및 유동 특성을 측정하는 것이 바람직하다. 화합물의 다형체 형태들은 실험실에서 X-선 회절분석법 및 기타 방법들, 예를 들어, 적외선 분광법에 의해 구별될 수 있다. 다

형체들의 일반적 고찰 및 다형체들에 대한 약제학적 적용들에 대해서는 문헌[참조: G. M. Wall, Pharm Manuf. 3, 33 (1986); J. K. Haleblan and W. McCrone, J Pharm. Sci., 58, 911 (1969); and J. K. Haleblan, J. Pharm. Sci., 64, 1269 (1975)]을 참조하기 바라며, 상기 문헌은 이의 전문이 인용에 의해 본원 명세서에 포함된다.

- [0028] 본원 명세서에 사용된 "개체"는 장 장애 또는 리팍시민에 의해 치료가능한 기타 장애를 앓고 있거나, 그렇지 않으면 본원 명세서에 기술된 바와 같은 리팍시민의 투여로부터 이점을 얻을 수 있는 유기체, 예를 들어, 사람 및 사람이 아닌 동물을 포함한다. 바람직한 사람 동물은 사람 개체를 포함한다. 상기 용어 "사람이 아닌 동물"은 모든 척추동물, 예를 들어, 포유동물, 예를 들어, 설치류, 예를 들어, 마우스, 및 비-포유동물, 예를 들어, 사람이 아닌 영장류, 예를 들어, 양, 개, 소, 닭, 양서류, 파충류 등을 포함한다. 장 장애를 앓기 쉽다는 것은, 장 장애 감염을 발생시킬 위험이 있는 개체들, 예를 들어, 하나 이상의 면역 억제를 앓고 있는 개체들, 세균 감염된 다른 개체들에게 노출된 개체들, 내과 의사, 간호사, 여행자 설사를 유발하는 세균이 번식한다고 알려진 타지를 여행하는 개체들, 간을 손상시키는 양의 알코올을 마시는 개체들, 간성 기능 장애 이력을 갖는 개체들 등을 포함하는 것을 의미한다.
- [0029] 화합물의 "예방학적 유효량"이란 표현은 세균 감염을 예방하거나 치료하는 데 있어서 상기 개체에게 단일 또는 다중 용량 투여시 효과적인 본원 명세서에 기재된 리팍시민의 형태 또는 본원 명세서에 기술된 그 이외의 것의 양을 나타낸다.
- [0030] 화합물의 "치료학적 유효량"이란 표현은 상기 개체에게 단일 또는 다중 용량 투여시 상기 개체에게 치료학적 이점을 제공하기에 효과적인 제제의 양을 나타낸다. 몇몇 양태들에서, 상기 치료학적 이점은 바이러스를 억제하거나 이러한 바이러스 감염된 개체의 생존가능성을 연장시키는 것이다. 몇몇 양태들에서, 상기 치료학적 이점은 세균 감염을 억제하거나, 이러한 세균 감염된 개체의 생존을 이러한 치료의 부재시에 예상되는 것 이상으로 연장시키는 것이다.
- [0031] XRPD 분석의 경우, 상이한 기기에서 독립적으로 제조된 시료들에 관한 측정과 관련된 정확도와 정밀도는 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ 초과와 변동성을 초래할 수 있다.
- [0032] 본원 명세서에 기술된 리팍시민 형태들은 또한 단위 셀 용적을 특징으로 할 수 있다. 당해 기술분야의 숙련가는 본원 명세서에 기술한 정보를 사용하여 기재된 리팍시민의 다형체들의 주요(major) 피크들 및 독특한 확인 피크들 뿐만 아니라 피크 리스트들 및 XPRD 패턴들 및 데이터를 결정할 수 있다.
- [0033] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 Mu는 도 1 내지 3 중 하나 이상과 실질적으로 유사한 XRPD를 포함한다.
- [0034] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 Mu는 도 6과 실질적으로 유사한 DSC 또는 TGA 써모그램을 포함한다.
- [0035] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 Mu는 표 12 내지 15에 기재된 피크들을 포함한다.
- [0036] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 Mu는 도 2 및/또는 도 3에 열거된 하나 이상의 피크들을 포함하는 $^\circ 2\theta$ 로 표현된 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0037] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 Mu는 약 4.72, 약 4.79, 약 6.29, 약 6.94, 약 7.44, 약 7.84, 약 8.11, 약 8.36, 약 8.55, 약 8.70, 약 8.88, 약 9.60, 약 10.15, 약 10.32, 약 10.88, 약 11.02, 약 11.20, 약 12.09, 약 12.54, 약 12.79, 약 12.96, 약 13.42, 약 13.63, 약 13.86, 약 14.54, 약 14.90, 약 15.25, 약 15.50, 약 16.00, 약 16.30, 약 16.62, 약 16.78, 약 16.97, 약 17.27, 약 17.47, 약 17.57, 약 17.84, 약 18.20, 약 18.57, 약 18.97, 약 19.42, 약 19.88, 약 20.78, 약 21.76, 약 22.18, 약 22.52, 약 22.83, 약 23.27, 약 23.70, 약 24.17, 약 24.47, 약 24.67, 약 25.26, 약 25.81, 약 26.53, 약 26.98, 약 27.55, 약 28.23, 약 28.50, 약 28.87 및 약 29.15 중 2개 이상에서, $^\circ 2\theta$ 로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0038] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 Mu는 약 4.72, 약 4.79, 및 약 6.29 중 2개 이상에서, $^\circ 2\theta$ 로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0039] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 Mu는 약 4.72, 약 4.79, 및 약 7.44 중 2개 이상에서, $^\circ 2\theta$ 로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0040] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 Mu는 약 4.72, 약 4.79, 및 약 8.11 중 2개 이상에서, $^\circ 2\theta$ 로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.

- [0041] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 Mu는 약 4.72, 약 8.11, 및 약 10.32 중 2개 이상에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0042] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 Mu는 약 4.72, 약 6.94, 및 약 11.20 중 2개 이상에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0043] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 Mu는 약 4.72, 약 4.79, 및 약 12.09 중 2개 이상에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0044] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 Mu는 약 4.72, 약 4.79, 약 7.84, 약 8.11, 약 8.36, 약 8.55, 약 8.70, 약 9.60, 및 약 12.54에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0045] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 Mu는 약 4.72, 약 4.79, 약 6.29, 약 6.94, 약 7.44, 약 7.84, 약 8.11, 약 8.36, 약 8.55, 약 8.70, 약 8.88, 및 약 9.60 중 2개 이상에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0046] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 Mu는 약 4.72, 약 4.79, 약 6.29, 약 6.94, 약 7.44, 약 7.84, 약 8.11, 약 8.36, 약 8.55, 약 8.70, 약 8.88, 약 9.60, 약 10.15, 약 10.32, 약 10.88, 약 11.02, 및 약 11.20 중 2개 이상에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0047] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 Pi는 도 9의 것과 실질적으로 유사한 X-선 분말 회절 패턴을 포함한다.
- [0048] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 Pi는 도 12의 것과 실질적으로 유사한 X-선 분말 회절 패턴을 포함한다.
- [0049] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 Pi는 도 13의 것과 실질적으로 유사한 X-선 분말 회절 패턴을 포함한다.
- [0050] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 Pi는 도 14의 것과 실질적으로 유사한 X-선 분말 회절 패턴을 포함한다.
- [0051] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 Pi는 도 15의 것과 실질적으로 유사한 2개의 두드러진 브래그 피크들의 상대 강도들과 피크 위치들을 포함한다.
- [0052] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 Pi는 도 16의 것과 실질적으로 유사한 DSC 써모그램을 포함한다.
- [0053] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 Pi는 도 17의 것과 실질적으로 유사한 수분 흡착 데이터(DVS)를 포함한다.
- [0054] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 Pi는 도 18의 것과 실질적으로 유사한 용액 양성자 NMR 스펙트럼을 포함한다.
- [0055] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 Pi는 도 19의 것과 실질적으로 유사한 ATR-IR 스펙트럼을 포함한다.
- [0056] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 Pi는 도 20의 것과 실질적으로 유사한 라만 스펙트럼을 포함한다.
- [0057] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 Pi는 도 21의 것과 실질적으로 유사한 고체 상태 탄소 NMR 스펙트럼을 포함한다.
- [0058] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 Pi는 약 6.91 및 약 7.16에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0059] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 Pi는 약 6.91, 약 7.16, 및 약 9.15에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0060] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 Pi는 약 7.05 및 약 7.29에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0061] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 Pi는 약 7.05, 약 7.29, 및 약 9.33에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0062] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 Pi는 약 6.91 내지 7.05 및 약 7.16 내지 7.29에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0063] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 Pi는 약 6.91 내지 7.05, 약 7.16 내지 7.29, 및 약 9.15 내지 9.33에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0064] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 오미크론은 도 32와 실질적으로 유사한 XRPD를 포함한다.

- [0065] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 오미크론은 도 34와 실질적으로 유사한 XRPD를 포함한다.
- [0066] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 오미크론은 도 33의 것과 실질적으로 유사한 인덱스 단위 셀 파라미터들을 포함한다.
- [0067] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 오미크론은 도 35의 것과 실질적으로 유사한 DSC 및 TGA 써모그램들을 포함한다.
- [0068] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 오미크론은 도 36의 것과 실질적으로 유사한 수분 흡착 데이터(DVS)를 포함한다.
- [0069] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 오미크론은 도 37의 것과 실질적으로 유사한 리팍시민 형태 오미크론 및 DVS 후 시료, 형태 이오타의 수분 흡착 데이터(DVS)를 포함한다.
- [0070] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 오미크론은 도 38의 것과 실질적으로 유사한 ATR-IR 스펙트럼을 포함한다.
- [0071] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 오미크론은 도 39의 것과 실질적으로 유사한 라만 스펙트럼을 포함한다.
- [0072] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 오미크론은 도 40의 것과 실질적으로 유사한 용액 양성자 NMR 스펙트럼을 포함한다.
- [0073] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 오미크론은 도 41의 것과 실질적으로 유사한 고체 상태 탄소 NMR 스펙트럼을 포함한다.
- [0074] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 오미크론은 약 5.87, 약 6.99, 및 약 7.77 중 2개 이상에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0075] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 오미크론은 약 5.87, 약 6.99, 및 약 8.31 중 2개 이상에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0076] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 오미크론은 약 5.87, 약 6.99, 및 약 8.47 중 2개 이상에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0077] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 오미크론은 약 5.87, 약 6.99, 및 약 9.13 중 2개 이상에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0078] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 오미크론은 약 5.87, 약 6.99, 및 약 9.58 중 2개 이상에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0079] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 오미크론은 약 5.87, 약 6.99, 및 약 9.74 중 2개 이상에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0080] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 오미크론은 약 5.87, 약 6.99, 및 약 12.35 중 2개 이상에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0081] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 오미크론은 약 5.87, 약 6.99, 및 약 13.27 중 2개 이상에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0082] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 오미크론은 약 5.87, 약 6.99, 및 약 13.69 중 2개 이상에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0083] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 오미크론은 약 5.87, 약 6.99, 약 8.31, 약 9.13, 및 약 13.27 중 2개 이상에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0084] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 오미크론은 약 5.87, 약 6.99, 약 8.31, 약 9.13, 약 13.27, 및 약 13.69 중 2개 이상에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0085] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 오미크론은 약 5.87, 약 6.99, 약 8.31, 약 9.13, 약 13.27, 약 13.69, 및 약 17.67 중 2개 이상에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0086] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 오미크론은 약 5.87, 약 6.99, 약 7.77, 약 8.31, 약 9.13, 약 13.27, 약 13.69, 및 약 17.67 중 2개 이상에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.

- [0087] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 오미크론은 약 5.87, 약 6.99, 약 8.31, 약 9.13, 약 9.58, 약 9.74, 약 13.27, 약 13.69, 및 약 17.67 중 2개 이상에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0088] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 오미크론은 약 5.87, 약 6.99, 약 7.77, 약 8.31, 약 8.47, 약 9.13, 약 9.58, 약 9.74, 약 10.86, 약 12.35, 약 13.27, 약 13.69, 약 14.01, 약 14.44, 약 14.79, 약 15.19, 약 15.33, 약 15.68, 약 15.94, 약 16.04, 약 16.31, 약 16.66, 약 17.00, 약 17.35, 약 17.67, 약 18.08, 약 19.04, 약 19.24, 약 19.52, 약 19.85, 약 20.17, 약 20.42, 약 20.76, 약 21.07, 약 21.28, 약 21.61, 약 21.83, 약 22.14, 약 22.36, 약 22.65, 약 22.93, 약 23.20, 약 23.46, 약 23.71, 약 24.15, 약 24.35, 약 24.67, 약 25.07, 약 25.40, 약 25.80, 약 26.22, 약 26.54, 약 26.76, 약 27.17, 약 27.78, 약 28.69, 약 28.88, 약 29.21, 약 29.46, 약 23.71, 약 24.15, 약 24.35, 약 24.67, 약 25.07, 약 25.40, 약 25.80, 약 26.22, 약 26.54, 약 26.76, 약 27.17, 약 27.78, 약 28.69, 약 28.88, 약 29.21, 및 약 29.46 중 2개 이상에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0089] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 제타는 도 42 및/또는 도 43과 실질적으로 유사한 X-선 분말 회절 패턴을 포함한다.
- [0090] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 제타는 약 4.7, 약 7.6, 및 약 9.5; 또는 약 4.7, 약 7.3, 및 약 8.2; 또는 약 7.6, 약 8.6, 및 약 10.5; 또는 약 8.2, 약 8.6, 및 약 9.5; 또는 약 10.2, 약 12.6, 및 약 13.2; 또는 약 7.3, 약 10.5, 및 약 12.9; 또는 약 7.3, 약 7.6, 약 8.2, 약 8.6; 또는 약 4.7, 약 7.3, 약 7.6, 약 9.5, 및 약 10.5; 또는 약 8.2, 약 8.6, 약 9.5, 약 10.2, 및 약 10.5; 또는 약 8.6, 약 9.5, 약 10.2, 약 10.5, 및 약 11.2; 또는 약 4.7, 약 6.3, 약 6.4, 약 7.3, 약 7.6, 약 8.2, 약 8.6, 약 9.5, 약 10.2, 약 10.5, 약 11.2, 약 11.9, 약 12.2, 약 12.6, 약 12.9, 약 13.2 중 2개 이상에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0091] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 제타는 약 4.7(이중선), 약 7.6(이중선), 및 약 9.5; 또는 약 4.7(이중선), 약 7.3, 및 약 8.2; 또는 약 7.6(이중선), 약 8.6, 및 약 10.5; 또는 약 8.2, 약 8.6, 및 약 9.5; 또는 약 10.2(삼중선), 약 12.6(오중선), 및 약 13.2(이중선); 또는 약 7.3, 약 10.5, 및 약 12.9(이중선); 또는 약 7.3, 약 7.6(이중선), 약 8.2, 약 8.6; 또는 약 4.7(이중선), 약 7.3, 약 7.6(이중선), 약 9.5, 및 약 10.5; 또는 약 8.2, 약 8.6, 약 9.5, 약 10.2(삼중선), 및 약 10.5; 또는 약 8.6, 약 9.5, 약 10.2(삼중선), 약 10.5, 및 약 11.2(이중선); 또는 약 4.7(이중선), 약 6.3, 약 6.4, 약 7.3, 약 7.6(이중선), 약 8.2, 약 8.6, 약 9.5, 약 10.2(삼중선), 약 10.5, 약 11.2(이중선), 약 11.9(이중선), 약 12.2(약함), 약 12.6(오중선), 약 12.9(이중선), 약 13.2(이중선) 중 2개 이상에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0092] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 제타는 약 4.7, 약 7.6, 및 약 9.5; 또는 약 4.7, 약 7.3, 및 약 8.2 중 2개 이상에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0093] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 제타는 약 4.7(이중선), 약 7.6(이중선), 및 약 9.5; 또는 약 4.7(이중선), 약 7.3, 및 약 8.2 중 2개 이상에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0094] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 제타는 약 7.6, 약 8.6, 및 약 10.5 중 2개 이상에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0095] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 제타는 약 7.6(이중선), 약 8.6, 및 약 10.5 중 2개 이상에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0096] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 제타는 약 8.2, 약 8.6, 및 약 9.5 중 2개 이상에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0097] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 제타는 약 10.2, 약 12.6, 및 약 13.2 중 2개 이상에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0098] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 제타는 약 10.2(삼중선), 약 12.6(오중선), 및 약 13.2(이중선) 중 2개 이상에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0099] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 제타는 약 7.3, 약 10.5, 및 약 12.9 중 2개 이상에서, ° 2θ로 표시되는,

피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.

- [0100] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 제타는 약 7.3, 약 10.5, 및 약 12.9(이중선) 중 2개 이상에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0101] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 제타는 약 7.3, 약 7.6, 약 8.2, 및 약 8.6 중 2개 이상에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0102] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 제타는 약 7.3, 약 7.6(이중선), 약 8.2, 및 약 8.6 중 2개 이상에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0103] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 제타는 약 4.7, 약 7.3, 약 7.6, 약 9.5, 및 약 10.5 중 2개 이상에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0104] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 제타는 약 4.7(이중선), 약 7.3, 약 7.6(이중선), 약 9.5, 및 약 10.5 중 2개 이상에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0105] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 제타는 약 8.2, 약 8.6, 약 9.5, 약 10.2, 및 약 10.5 중 2개 이상에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0106] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 제타는 약 8.2, 약 8.6, 약 9.5, 약 10.2(삼중선), 및 약 10.5 중 2개 이상에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0107] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 제타는 약 8.6, 약 9.5, 약 10.2, 약 10.5, 및 약 11.2 중 2개 이상에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0108] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 제타는 약 8.6, 약 9.5, 약 10.2(삼중선), 약 10.5, 및 약 11.2(이중선) 중 2개 이상에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0109] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 제타는 약 4.7, 약 6.3, 약 6.4, 약 7.3, 약 7.6, 약 8.2, 약 8.6, 약 9.5, 약 10.2, 약 10.5, 약 11.2, 약 11.9, 약 12.2, 약 12.6, 약 12.9, 및 약 13.2 중 2개 이상에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0110] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 제타는 약 4.7(이중선), 약 6.3, 약 6.4, 약 7.3, 약 7.6(이중선), 약 8.2, 약 8.6, 약 9.5, 약 10.2(삼중선), 약 10.5, 약 11.2(이중선), 약 11.9(이중선), 약 12.2(약함), 약 12.6(오중선), 약 12.9(이중선), 및 약 13.2(이중선) 중 2개 이상에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0111] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 에타는 도 44 및/또는 도 45와 실질적으로 유사한 X-선 분말 회절 패턴을 포함한다.
- [0112] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 에타는 약 6.1, 약 7.3, 및 약 7.5; 또는 약 6.1, 약 7.3, 및 약 7.9; 또는 약 6.1, 약 7.3, 및 약 8.8; 또는 약 6.1, 약 7.3, 및 약 12.7; 또는 약 6.1, 약 7.5, 및 약 8.8; 또는 약 6.1, 약 7.5, 및 약 7.9; 또는 약 5.3, 약 6.1, 및 약 7.3; 또는 약 5.3, 약 6.1, 및 약 7.9; 또는 약 5.3, 약 6.1, 및 약 12.7; 또는 약 5.3, 약 6.1, 및 약 7.5; 또는 약 5.3, 약 6.1, 및 약 8.8; 또는 약 6.1, 약 7.3, 약 7.5, 약 7.9, 약 8.8, 및 약 12.7; 또는 약 5.3, 약 6.1, 약 7.3, 약 7.5, 약 7.9, 약 8.8, 및 약 12.7; 또는 약 5.3, 약 6.1, 약 7.3, 약 7.9, 약 8.8, 및 약 12.7; 또는 약 5.3, 약 6.1, 약 7.3, 약 7.5, 약 8.8, 및 약 12.7; 또는 약 5.3, 약 6.1, 약 7.3, 약 7.5, 약 7.9, 약 8.8, 및 약 12.7 중 2개 이상에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0113] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 에타는 약 6.1, 약 7.3, 및 약 7.5; 또는 약 6.1, 약 7.3, 및 약 7.9 중 2개 이상에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0114] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 에타는 약 6.1, 약 7.3, 및 약 8.8 중 2개 이상에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0115] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 에타는 약 6.1, 약 7.3, 및 약 12.7 중 2개 이상에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0116] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 에타는 약 6.1, 약 7.5, 및 약 8.8 중 2개 이상에서, ° 2θ로 표시되는, 피

크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.

- [0117] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 에타는 약 6.1, 약 7.5, 및 약 7.9 중 2개 이상에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0118] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 에타는 약 5.3, 약 6.1, 및 약 7.3 중 2개 이상에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0119] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 에타는 약 5.3, 약 6.1, 및 약 7.9 중 2개 이상에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0120] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 에타는 약 5.3, 약 6.1, 및 약 12.7 중 2개 이상에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0121] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 에타는 약 5.3, 약 6.1, 및 약 7.5 중 2개 이상에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0122] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 에타는 약 5.3, 약 6.1, 및 약 8.8; 또는 약 6.1, 약 7.3, 약 7.5, 약 7.9, 약 8.8, 및 약 12.7 중 2개 이상에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0123] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 에타는 약 5.3, 약 6.1, 약 7.3, 약 7.5, 약 7.9, 약 8.8, 및 약 12.7 중 2개 이상에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0124] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 에타는 약 5.3, 약 6.1, 약 7.3, 약 7.9, 약 8.8, 및 약 12.7 중 2개 이상에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0125] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 에타는 약 5.3, 약 6.1, 약 7.3, 약 7.5, 약 8.8, 및 약 12.7 중 2개 이상에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0126] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 에타는 약 5.3, 약 6.1, 약 7.3, 약 7.5, 약 7.9, 약 8.8, 및 약 12.7 중 2개 이상에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0127] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 이오타는 도 46과 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 포함한다.
- [0128] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 이오타는 약 5.9, 약 7.9, 및 약 9.0; 또는 약 12.7, 약 13.9, 및 약 14.9; 또는 약 5.9, 약 7.9, 및 약 12.7; 또는 약 5.9, 약 9.0, 및 약 12.7; 또는 약 5.9, 약 13.9, 및 약 14.9 ± 0.1; 또는 약 5.9, 약 7.9, 및 약 14.9; 또는 약 9.0, 약 12.7, 및 약 14.9; 또는 약 5.9, 약 7.9, 약 9.0, 및 약 14.9; 또는 약 5.9, 약 7.9, 약 9.0, 및 약 12.7; 또는 약 5.9, 약 7.9, 약 9.0, 약 12.7, 약 13.9, 및 약 14.9 중 2개 이상에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0129] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 이오타는 약 5.9, 약 7.4, 약 7.9, 및 약 9.4 중 2개 이상에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0130] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 이오타는 약 7.4, 약 20.0, 및 약 20.9 중 2개 이상에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0131] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 이오타는 약 5.9, 약 13.9, 및 약 14.9 중 2개 이상에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0132] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 이오타는 약 20.0, 약 20.9, 및 약 23.4 중 2개 이상에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0133] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 이오타는 약 5.9, 약 13.9, 약 14.9, 약 20.0, 및 약 20.9 중 2개 이상에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0134] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 이오타는 약 7.4, 약 12.7, 약 13.9, 및 약 23.4 중 2개 이상에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0135] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 이오타는 약 5.9, 약 7.4, 약 7.9, 약 12.7, 약 13.9, 약 14.9, 약 20.0, 약 20.9, 및 약 23.4 중 2개 이상에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.

- [0136] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 이오타는 약 5.9, 약 7.4, 약 7.9, 약 9.0, 약 9.4, 약 12.7, 약 13.9, 약 14.9, 약 20.0, 약 20.9, 및 약 23.4 중 2개 이상에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0137] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 이오타는 약 5.9, 약 13.9, 약 14.9, 약 20.0, 및 약 20.9; 또는 약 5.9, 약 13.9, 및 약 14.9; 또는 약 7.4, 약 12.7, 약 13.9, 및 약 23.4; 또는 약 20.0, 약 20.9, 및 약 23.4; 또는 약 5.9, 약 7.4, 약 7.9, 약 12.7, 약 13.9, 약 14.9, 약 20.0, 약 20.9, 및 약 23.4; 또는 약 5.9, 약 7.4, 약 7.9, 및 약 9.4; 또는 약 7.4, 약 20.0, 및 약 20.9; 또는 약 5.9, 약 7.4, 약 7.9, 약 9.0, 약 9.4, 약 12.7, 약 13.9, 약 14.9, 약 20.0, 약 20.9, 및 약 23.4 중 2개 이상에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0138] 하나의 양태에서, 형태 이오타는 약 5.9, 약 7.9, 약 9.0, 약 12.7, 약 13.9, 및 약 14.9 중 2개 이상에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0139] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 이오타는 약 5.9, 약 7.9, 및 약 9.0 중 2개 이상에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0140] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 이오타는 약 12.7, 약 13.9, 및 약 14.9 중 2개 이상에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0141] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 이오타는 약 5.9, 약 7.9, 및 약 12.7 중 2개 이상에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0142] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 이오타는 약 5.9, 약 9.0, 및 약 12.7 중 2개 이상에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0143] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 이오타는 약 5.9, 약 13.9, 및 약 14.9 중 2개 이상에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0144] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 이오타는 약 5.9, 약 7.9, 및 약 14.9 중 2개 이상에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0145] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 이오타는 약 9.0, 약 12.7, 및 약 14.9 중 2개 이상에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0146] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 이오타는 약 5.9, 약 7.9, 약 9.0, 및 약 14.9 중 2개 이상에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0147] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 이오타는 약 5.9, 약 7.9, 약 9.0, 및 약 12.7 중 2개 이상에서, ° 2θ로 표시되는, 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0148] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 이오타는 도 50과 실질적으로 유사한 DSC 및 TGA 써모그램들을 포함한다.
- [0149] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 이오타는 도 53과 실질적으로 유사한 용액 양성자 NMR 스펙트럼을 포함한다.
- [0150] 하나의 양태에서, 상기 기재된 리팍시민의 다형체 형태들의 혼합물이 본원 명세서에 제공된다. 예를 들어, 형태 오미크론과 형태 Pi와의 혼합물인 형태 Xi가 본원 명세서에 제공된다.
- [0151] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 Mu, 형태 Pi, 형태 오미크론, 형태 Xi, 형태 제타, 형태 에타, 형태 이오타 또는 염 형태는 5중량% 미만의 총 불순물을 함유한다.
- [0152] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 Mu, 형태 Pi, 형태 오미크론, 형태 Xi, 형태 제타, 형태 에타, 형태 이오타 또는 염 형태는 적어도 50% 순도, 적어도 75% 순도, 적어도 80% 순도, 적어도 90% 순도, 적어도 95% 순도 또는 적어도 98% 순도이다.
- [0153] 하나의 양태에서, 약제학적 조성물은 리팍시민의 형태 Mu, 형태 Pi, 형태 오미크론, 형태 Xi, 형태 제타, 형태 에타, 형태 이오타 또는 염 형태 중 하나 이상 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함한다.
- [0154] 하나의 양태에서, 상기 조성물은 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 추가로 포함한다. 상기 부형제는 희석제, 결합제, 윤활제, 붕해제, 착색제, 풍미제 또는 감미제 중 하나 이상일 수 있다.
- [0155] 하나의 양태에서, 상기 약제학적 조성물은 피복되거나 피복되지 않은 정제, 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐제, 당

의정제, 로젠지제, 웨이퍼 시트제, 펠릿제, 또는 밀봉 팩킷 중의 산제로서 제형화될 수 있다. 관련 양태에서, 상기 약제학적 조성물은 국소 용도를 위해 제형화될 수도 있다.

- [0156] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 Mu, 형태 Pi, 형태 오미크론, 형태 Xi, 형태 제타, 형태 에타, 형태 이오타 또는 염 형태 중 하나 이상의 유효량을 장 관련 장애의 치료, 예방 또는 완화를 필요로 하는 개체에게 투여함을 포함하는, 장 관련 장애의 치료, 예방 또는 완화 방법들이 본원 명세서에 제공된다.
- [0157] 하나의 양태에서, 개체에서 과민성 장 증후군을 치료하는 방법들이 본원 명세서에 제공된다. 과민성 장 증후군 (IBS)은 결장의 운동성(근육 수축)에 영향을 미치는 장애이다. 종종 "경련성 결장" 또는 "신경성 대장염"으로 불리는 IBS는 장 염증을 특징으로 하지 않는다. IBS는 만성 복통, 불쾌, 팽만감 및 배변 습관의 변화를 특징으로 하는 기능성 장 장애이다. IBS는 감염(감염후, IBS-PI) 후 또는 임의의 기타 의학 증상 없이 시작될 수 있다.
- [0158] 하나의 양태에서, 개체는 적어도 하나의 장 관련 장애를 앓는다. 장 관련 장애들은, 예를 들어, 과민성 장 증후군(IBS), 설사, 미생물 관련 설사, 감염성 설사, 클로스트리듐(*Clostridium*), 클로스트리듐 디피실(*Clostridium difficile*) 질환, 여행자 설사, 소장 세균 과증식증(SIBO), 크론병, 계실 질환, 췌장염(만성을 포함), 췌장기능부전, 장염, 대장염(궤장성 대장염을 포함함), 항생물질 관련 대장염, 간성 뇌증(또는 증가된 암모니아 수준을 초래하는 기타 질환들), 위 소화불량, 경변증, 다낭성 간 질환, 맹장염, 복막염, 염증성 장 질환, H. 파일로리 감염 중 하나 이상을 포함한다.
- [0159] 하나의 양태에서, 개체는 과민성 장 증후군, 여행자 설사, 소장 세균 과증식증, 크론병, 만성 췌장염, 췌장기능부전, 장염 및 대장염으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 장 관련 장애를 앓고 있다.
- [0160] 특정 장 장애의 치료 기간은 부분적으로 장애에 따라 좌우될 것이다. 예를 들어, 여행자 설사는 단지 약 12 내지 약 72시간의 치료 기간을 필요로 할 수 있는 반면, 크론병은 약 2일 내지 3개월의 치료 기간을 필요로 할 수 있다. 리팍시민의 용량은 또한 질환 상태에 따라 변할 것이다.
- [0161] 장 장애들에 대한 예방적 치료를 필요로 하는 개체들의 식별은 당해 기술분야의 숙련가의 능력 및 지식 내에 적절하게 존재한다. 본 발명의 방법으로 치료될 수 있는 장 장애가 발병할 위험이 있는 개체들의 식별을 위한 특정한 방법들로서, 예를 들어, 가족력, 여행력 및 예상 여행 계획, 개체에서 이러한 질환 상태의 발병과 관련된 위험 인자들의 존재가 의학 분야에서 인지되어 있다. 당해 분야의 숙련된 임상가는 이러한 지원자 개체들을, 예를 들어, 임상 시험, 물리적 실험 및 의학적/가족력/여행력을 사용하여 용이하게 식별할 수 있다.
- [0162] 하나의 양태에서, 간 부전을 앓고 있는 개체에서 장 관련 장애들의 치료, 예방 또는 완화 방법들이 본원 명세서에 제공된다. 이러한 방법들은 형태 Mu, 형태 Pi, 형태 오미크론, 형태 Xi, 형태 제타, 형태 에타, 형태 이오타 또는 이의 염 형태, 또는 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물 중 하나 이상의 유효량을 이를 필요로 하는 개체에게 투여함을 포함한다. 본원 명세서에 사용된 "간 부전을 앓는" 개체는, 예를 들어, 간성 뇌증, 간염 또는 경변증으로 인한 간 기능에서의 임상적 감소가 진단된 개체들을 포함한다. 간 부전은 말기 간 질환 모델(MELD) 점수, 차일드-푸 점수(Child-Pugh score) 또는 콘(Conn) 점수를 포함하는 다수의 스케일 전부를 사용하여 정량화할 수 있다.
- [0163] 하나의 양태에서, 개체에서 여행자 설사를 치료 또는 예방하기 위한 방법들이 본원 명세서에 제공된다. 여행자 설사는 여행자들 중에서 흔한 위장병을 나타낸다. CDC에 따라, 여행자 설사(TD)는 여행자들이 앓는 가장 흔한 병이다. 매년 국제 여행자의 20% 내지 50%인 천만명으로 추정되는 사람들이 설사가 발생한다. 여행자 설사의 시작은 통상 여행 첫주 내에 발생하지만, 여행 동안 언제라도 발생할 수 있으며, 심지어 집에 돌아온 후에도 발생할 수 있다. 다른 위험 인자들이 가능하긴 하지만 위험은 종종 목적지에 좌우된다. 예를 들어, 여행자 설사를 치료하기 위한 리팍시민의 사용은 문헌[참조: Infante RM, et al. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2004, 2: 135-138 and Steffen R, M.D. et al. The American Journal of Gastroenterology. May 2003, Volume 98, Number 5]을 참조하고, 각각은 이의 전문이 인용에 의해 본원 명세서에 포함된다.
- [0164] 상기 병으로 통상 대변의 횡수, 부피 및 무게가 증가된다. 바뀐 대변 농도(consistency)가 또한 흔하다. 여행자는, 예를 들어, 매일 4 내지 5회 설사가 있거나 물이 많은 배변을 경험할 수 있다. 기타 통상적으로 관련된 증상에는 구역질, 구토, 설사, 복부 경련, 팽만감, 열, 긴급증(urgency) 및 불안이 있다. 대부분의 경우는 양성이며 처치없이 1 내지 2일 내에 해결되고, TD는 거의 생명을 위협하지 않는다. TD의 자연사는, 케이스의 90%가 1주 내에 해결되고, 98%가 1개월 내에 해결된다.
- [0165] 감염원(infectious agent)이 TD의 주요 원인이다. 대부분의 케이스는 세균, 바이러스 또는 원생동물 감염에 의

해 유발된다. 세균성 장 병원체는 TD 케이스의 대략 80%를 유발한다. 조사 국가에서 격리시킨 가장 통상적인 병원체는 장독소형 에스케리키아 콜리(*enterotoxigenic Escherichia coli*)(ETEC)였다. ETEC는 관련 경련 및 미열이 있거나 열이 없는 물설사를 야기한다. ETEC와 기타 세균성 병원균 이외에, 각종 바이러스 및 기생성 장 병원균이 또한 잠재적인 병원체이다. 몇몇 양태들에서, 여행자 설사는 이. 콜리로의 노출에 의해 유발된다.

- [0166] 몇몇 양태들에서, 개체에서 간성 뇌증을 치료 또는 예방하기 위한 방법들이 본원 명세서에 제공된다. 간성 뇌증(문맥전신순환성 뇌증, 간 뇌증, 간성 혼수)은 혈액에 쌓이고 뇌에 도달하는 간에 의해 통상 제거되는 독성 물질 때문에 발생하는 뇌 기능 저하이다. 간을 통해 장을 통과하여 혈류 내로 물질이 흡수되고, 독소들은 통상 제거된다. 간성 뇌증에서, 독소들은 제거되지 않는데, 이는 간 기능이 손상되었기 때문이다. 뇌 조직에서 일단 발생하면, 상기 화합물들은 의식과 행동에 영향을 미치는 신경전달의 변화를 야기시킨다. 단계 0(성격의 감지가 가능한 변화 없음)에서 단계 4(혼수, 제뇌 자세, 확대된 동공)에 이르는, 웨스트 헤이븐(West Haven) 기준 (또는 콘 점수)을 사용함으로써 정의되는 HE와 관련된 손상의 4가지 진행 단계들이 있다. 초기 단계에서, 사람의 기분은 변할 수 있고, 판단에 장애가 있을 수 있으며, 정상 수면 패턴들이 방해받을 수 있다. 상기 장애가 진행함에 따라, 사람은 통상 졸리고 착란이 생기며, 움직임이 느려진다. 간성 뇌증의 증상은 섬망, 감소된 민첩성 및 착란, 퍼덕 떨림(flapping tremor)(고정자세 불능증) 및 혼수(예: 간성 혼수)를 포함한 감소된 의식 수준 및 가능하게는 사망을 포포함할 수 있다. 간성 뇌증은 통상, 문헌에서 간성 혼수 또는 문맥전신순환성 뇌증으로 불린다.
- [0167] 하나의 양태에서, 개체에서 팽만감, 가스 또는 고창 증상을 완화시키기 위한 방법들이 본원 명세서에 제공된다. 또 다른 양태에서, 팽만감, 가스 또는 고창 증상은 세균 노출에 의해 유발된다. 다른 양태에서, 팽만감, 가스 또는 고창 증상은 세균 노출에 의해 유발되지 않는다.
- [0168] 몇몇 양태들에서, 생물학전 제제로의 노출이 의심되는 개체에서 병변을 치료 또는 예방하는 방법들이 본원 명세서에 제공된다.
- [0169] 개체에서 치료 효능을 평가하는 방법은 당해 기술분야에 익히 공지된 방법들(예: 수소 호흡 시험, 생체검사, 장내 세균의 샘플링 등)에 의한 장내 세균 과증식의 전처리 수준을 측정하는 다음, 치료학적 유효량의 리팍시민 다형체를 개체에게 투여함을 포함한다. 상기 화합물의 투여로부터의 적절한 기간(예를 들어, 초기 치료 기간 후에), 예를 들어, 약 2시간, 약 4시간, 약 8시간, 약 12시간 또는 약 72시간 후에, 세균 과증식 수준을 다시 측정한다. 세균 수준의 조절은 치료의 효능을 나타낸다. 세균 과증식의 수준은 치료 내내 주기적으로 측정할 수 있다. 예를 들어, 세균 과증식은 치료의 추가 효능을 평가하기 위해 매번 수시간, 수일 또는 수준 동안 체크할 수 있다. 세균 과증식의 감소는 치료가 효율적임을 나타낸다. 기재된 방법은 리팍시민 다형체를 사용한 치료가 유의할 수 있는 개체들을 가려내고 선택하는데 사용될 수 있다.
- [0170] 또 다른 측면에서, 장 장애를 앓고 있거나 걸리기 쉬운 개체를 치료하는 방법은 본원 명세서에 기술된 치료학적 유효량의 리팍시민 다형체 및 공결정을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하여 상기 개체를 치료함을 포함한다. 장 장애, 예를 들어, IBS를 앓고 있거나 걸리기 쉬운 개체의 식별시, 하나 이상의 리팍시민 다형체들이 투여된다.
- [0171] 질 감염, 이염(ear infection), 폐 감염, 치주 상태, 주사비 및 피부의 기타 감염 및/또는 기타 관련 상태들을 치료하기 위해 본원 명세서에 기술된 리팍시민의 형태들 중 하나 이상을 사용하는 방법들이 본원 명세서에 기술되어 있다.
- [0172] 본원 명세서에 기술된 치료학적 유효량의 하나 이상의 리팍시민의 다형체 형태들을, 예를 들어, 약 25mg 및 약 2500mg 함유하는, 질용 폼(foam) 및 크림을 포함하여 국소 투여될 질 감염, 특히 세균성 질염을 치료하기 위한 질용 약제학적 조성물이 본원 명세서에 제공된다.
- [0173] 국소 경로에 의한 질 병변 상태의 치료를 위한 당해 기술분야의 숙련가에게 공지된 약제학적 조성물은 유리하게는 본원 명세서에 기술된 리팍시민의 형태들 중 하나 이상과 사용할 수 있다. 예를 들어, 질용 폼, 연고, 크림, 젤, 질좌제(ovule), 캡슐, 정제 및 발포성 정제가 본원 명세서에 기술된 리팍시민의 형태들 중 하나 이상을 함유하는 약제학적 조성물로서 효과적으로 사용될 수 있으며, 이들은 세균성 질염을 포함한 질 감염의 치료를 위해 국소 투여될 수 있다.
- [0174] 또한, 위염, 위십이지장염, 전정 위염, 전정 깃무름(antral erosion), 미란성 십이지장염 및 소화성 궤양을 포함한 위 소화불량을 치료하기 위한 본원 명세서에 기술된 하나 이상의 리팍시민의 다형체 형태들을 사용하는 방법들이 본원 명세서에 제공되어 있다. 이들 상태들은 헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*) 미생물에 의

해 유발될 수 있다. 약물의 경구 투여에 사용될 이러한 기재내용의 이점을 갖는 당해 기술분야의 숙련가에 의해 공지된 약제학적 제형들이 사용될 수 있다.

- [0175] 이염을 본원 명세서에 기술된 하나 이상의 리팍시민의 다형체 형태들로 치료하는 방법들이 본원 명세서에 제공된다. 이염은 외이염 또는 중이염 및 내이염을 포함한다. 또한, 산 역제를 겪거나, 또는 위조루술(Gastrostomy)/공장조루술(Jejunostomy) 또는 비위관/입위관을 통한 인공 장관 영양주입을 겪는 환자들에서 흡인성 폐렴 및/또는 패혈증의 예방; 예를 들어, 어떤 이유로든지, 흡인성 폐렴 위험이 높은 무감각증 또는 기계 호흡을 겪는 개체들에 대한 의식 상태가 손상된 환자들에서 흡인성 폐렴의 예방을 포함하여, 흡인성 폐렴 및/또는 패혈증을 치료 또는 예방하기 위해, 본원 명세서에 기술된 하나 이상의 리팍시민의 다형체 형태들을 사용하는 방법들이 본원 명세서에 제공된다. 플라크, 충치 및 치은염을 포함한 치주 상태를 치료 또는 예방하기 위한 방법들이 본원 명세서에 제공된다. 볼, 코, 턱, 이마 또는 눈꺼풀의 염증을 동반한 만성 피부 상태인 주사비를 치료하는 방법들이 본원 명세서에 제공된다.
- [0176] 하나의 측면에서, 개체에서 리팍시민 다형체를 사용한 치료의 효능을 평가하는 방법은 세균 과증식의 전처리 수준을 측정하고, 치료학적 유효량의 리팍시민 다형체를 개체에서 투여한 다음, 리팍시민 다형체로의 초기 치료 기간 후에 세균 과증식을 측정함을 포함하고, 여기서, 세균 과증식의 조절은 항균 치료의 효능을 나타낸다.
- [0177] 치료의 효능은, 예를 들어, 세균 과증식의 감소로서 측정될 수 있다. 효능은 또한 장 장애와 관련된 증상의 감소, 증상의 안정화, 또는 장 장애와 관련된 증상의 중단, 예를 들어, 구역질, 팽만감, 설사 등의 감소에 대해 측정될 수 있다.
- [0178] 하나의 측면에서, 하나 이상의 리팍시민 다형체들로 처리된 개체의 진행을 모니터링하는 방법들은 세균 과증식의 전처리 수준을 측정하고; 본원 명세서에 기술된 치료학적 유효량의 리팍시민 다형체를 개체에 투여한 다음; 본원 명세서에 기술된 리팍시민 다형체들 중 하나 이상으로 초기 치료 기간 후에 세포 과증식의 이후 수준(post-level)을 측정함을 포함한다.
- [0179] 하나의 양태에서, 세균 과증식의 조절은 항균 치료의 효율을 나타낸다.
- [0180] 또 다른 양태에서, 세균 과증식의 감소는 상기 치료가 효과적임을 나타낸다.
- [0181] 또 다른 양태에서, 세균 과증식의 조절은 개체가 상기 치료에 대한 호전적 임상 반응을 가질 것임을 나타낸다.
- [0182] 약제로서 본원 명세서에 기술된 리팍시민의 형태들 중 하나 이상의 용도가 본원 명세서에 제공된다.
- [0183] 양태들은 또한 본원 명세서에 기술된 유효량의 리팍시민 다형체(예: 형태 Mu, 형태 Pi, 형태 오미크론, 형태 Xi, 형태 제타, 형태 에타, 형태 이오타 또는 염 형태) 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 추가의 양태에서, 상기 유효량은 세균 감염, 예를 들어, 소장 세균 과증식증, 크론병, 간성 뇌증, 항생제 관련 대장염, 및/또는 게실 질환을 치료하는 데 효과적이다.
- [0184] 여행자 설사를 치료하기 위한 리팍시민의 용도의 예에 대해서는, 문헌[참조: Infante RM, Ericsson CD, Zhi-Dong J, Ke S, Steffen R, Riopel L, Sack DA, DuPont, HL. Enteroaggregative Escherichia coli Diarrhea in Travelers: Response to Rifaximin Therapy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2004;2:135-138; and 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]을 참조하기 바라며, 이들 문헌 모두는 전문이 인용에 의해 본원 명세서에 포함된다.
- [0185] 양태들은 또한 리팍시민의 형태 Mu, 형태 Pi, 형태 오미크론, 형태 Xi, 형태 제타, 형태 에타, 형태 이오타 또는 염 형태 중의 하나 이상 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 즉, 제형은 단 하나의 다형체를 함유할 수 있거나, 하나를 초과하는 다형체의 혼합물을 함유할 수 있다. 혼합물은, 예를 들어, 바람직한 전신 흡수량, 용해 프로파일, 치료하고자 하는 소화관 내의 목적 부위 등을 기준으로 선택될 수 있다. 약제학적 조성물의 양태들은 부형제, 예를 들어, 희석제, 결합제, 윤활제, 붕해제, 착색제, 풍미제 또는 감미제 중 하나 이상을 추가로 포함한다. 하나의 조성물은 선택된 피복되거나 피복되지 않은 정제, 경질 및 연질 젤라틴 캡슐제, 당의정제, 로젠지제, 웨이퍼 시트제, 펠릿제, 및 밀봉 패킷 내의 산제용으로 제형화될 수 있다. 예를 들어, 조성물은 국소 용도로, 예를 들어, 연고제, 포마드제, 크림제, 젤제 및 로션제로 제형화될 수 있다.
- [0186] 하나의 양태에서, 상기 리팍시민 다형체는 약제학적으로 허용되는 제형, 예를 들어, 상기 약제학적으로 허용되

는 제형을 개체에게 투여한 후 적어도 약 12시간, 24시간, 36시간, 48시간, 1주, 2주, 3주 또는 4주 동안 상기 개체에게 상기 리팍시민 다형체의 지속적 전달을 제공하는 약제학적으로 허용되는 제형을 사용하여 상기 개체에게 투여된다.

- [0187] 특정 양태들에서, 이들 약제학적 조성물은 개체에게 국소 또는 경구 투여하기에 적합하다. 다른 양태들에서, 이하 상세히 기술되는 바와 같이, 약제학적 조성물은 이하에 적합한 것들을 포함하여 고체 또는 액체 형태로 투여되도록 특별히 제형화될 수 있다: (1) 예를 들어, 관주제(수성 또는 비-수성 용액 또는 현탁액), 정제, 볼루스, 산제, 과립제, 페이스트로서의 경구 투여; (2) 예를 들어, 멸균 용제 또는 현탁제로서의 피하, 근육내 또는 정맥내 주사에 의한 비경구 투여; (3) 예를 들어, 피부에 도포되는 크림, 연고 또는 스프레이로서의 국소 도포; (4) 예를 들어, 페서리(pessary), 크림 또는 폼으로서의 질내 또는 직장내 투여; 또는 (5) 예를 들어, 상기 화합물을 함유하는 수성 에어로졸, 리포솜 제제 또는 고체 입자로서의 에어로졸제.
- [0188] "약제학적으로 허용되는"이란 어구는 이들 리팍시민 다형체들, 이러한 화합물을 함유하는 조성물 및/또는 용량형이, 타당한 의학적 판단 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 또는 기타 문제 또는 합병증 없이 합리적 이득/위험 비율에 적당한 사람 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하다는 것을 나타낸다.
- [0189] "약제학적으로 허용되는 담체"란 어구는 상기 개체에서 화학물질을 신체의 하나의 기관 또는 부분으로부터 상기 신체의 또 다른 기관 또는 부분으로 운반하거나 수송하는 데 관여하는, 약제학적으로 허용되는 재료, 조성물 또는 비히클, 예를 들어 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 용제 또는 캡슐화 재료를 포함한다. 각각의 담체는 바람직하게는 상기 제형의 다른 성분들과 상용가능하고 상기 개체에게 해롭지 않다는 점에서 "허용가능하다". 약제학적으로 허용되는 담체로서 작용할 수 있는 재료들의 몇몇 예에는, (1) 락토오스, 글루코오스 및 수크로오스와 같은 당류; (2) 옥수수 전분 및 감자 전분과 같은 전분; (3) 나트륨 카복시메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스 및 셀룰로오스 아세테이트와 같은 셀룰로오스 및 이의 유도체; (4) 분말화된 트라가칸트; (5) 맥아; (6) 젤라틴; (7) 활석; (8) 코코아 버터 및 좌제 왁스와 같은 부형제; (9) 땅콩 오일, 면실유, 홍화유, 참깨유, 올리브유, 옥수수유 및 대두유와 같은 오일; (10) 프로필렌 글리콜과 같은 글리콜; (11) 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜과 같은 폴리올; (12) 에틸 올레에이트 및 에틸 라우레이트와 같은 에스테르; (13) 환천; (14) 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄과 같은 완충제; (15) 알긴산; (16) 발열성 물질 제거수(pyrogenfree water); (17) 등장성 염수; (18) 링거액; (19) 에틸 알코올; (20) 인산염 완충 용액; 및 (21) 약제학적 제형에 사용되는 기타 무독성의 상용성 물질들이 포함된다.
- [0190] 습윤제, 유화제 및 윤활제, 예를 들어, 나트륨 라우릴 설페이트 및 마그네슘 스테아레이트 뿐만 아니라, 착색제, 이형제, 피복제, 감미제, 풍미제 및 방향제, 보존제 및 산화방지제도 당해 조성물 중에 존재할 수 있다.
- [0191] 약제학적으로 허용되는 산화방지제의 예에는, (1) 아스코르브산, 시스테인 하이드로클로라이드, 중황산나트륨, 메타중아황산나트륨, 아황산나트륨 등과 같은 수용성 산화방지제; (2) 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화 하이드록시안니솔(BHA), 부틸화 하이드록시톨루엔(BHT), 레시틴, 프로필 갈레이트, 알파-토코페롤 등과 같은 유용성(oil-soluble) 산화방지제; 및 (3) 시트르산, 에틸렌디아민 테트라아세트산(EDTA), 소르비톨, 타르타르산, 인산 등과 같은 금속 킬레이트제가 포함된다.
- [0192] 본원 명세서에 기재된 리팍시민 형태들을 함유하는 조성물은 경구, 비강, 국소(협착 및 설하를 포함함), 직장, 질, 에어로졸 및/또는 비경구 투여에 적합한 것들을 포함한다. 상기 조성물은 편리하게는 단위 용량형으로 존재할 수 있고, 약학 기술분야에서 익히 공지된 임의의 방법들로 제조될 수 있다. 단일 용량형을 제조하기 위해 담체 재료와 배합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료하고자 하는 숙주, 특정한 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 단일 용량형을 제조하기 위해 담체 재료와 배합될 수 있는 활성 성분의 양은 일반적으로 치료 효과를 초래하는 화합물의 양일 것이다. 일반적으로, 100% 중에서, 이 양은 활성 성분 약 1% 내지 약 99%, 바람직하게는 약 5% 내지 약 70%, 또는 약 10% 내지 약 30% 범위일 것이다.
- [0193] 이들 조성물을 제조하는 방법들은 리팍시민 다형체(들)를 담체 및 임의로 하나 이상의 보조 성분들을 회합하는 단계를 포함한다. 일반적으로, 당해 제형은 리팍시민 다형체를 액체 담체 또는 미분된 고체 담체 또는 이들 둘과 균일하고 친밀하게 회합한 다음, 필요에 따라, 상기 생성물을 성형함으로써 제조된다.
- [0194] 경구 투여에 적합한 조성물은 캡슐제, 사취제, 환제, 정제, 로젠지제(풍미첨가된 기제, 일반적으로는 수크로오스 및 아카시아 또는 트라가칸트를 사용함), 산제, 과립제 형태이거나, 또는 수성 또는 비-수성 액체 중의 용제 또는 현탁제로서, 또는 수중유 또는 유중수 액체 유제로서, 또는 엘리시르 또는 시럽으로서, 또는 향정(불활성

염기, 예를 들어, 젤라틴 및 글리세린, 또는 수크로오스 및 아카시아를 사용함)으로서 및/또는 구강 세정액으로서 일 수 있고, 이들 각각은 소정량의 리팍시민 다형체(들)를 활성 성분으로서 함유한다. 화합물은 볼루스, 연약 또는 페이스트로서 투여될 수도 있다.

[0195] 형태 μ , 형태 π , 형태 σ , 형태 X_i , 형태 ζ , 형태 n , 형태 ι 또는 염 형태들은 유리하게는 경구 및 국소 용도 둘 다를 위한 리팍시민을 함유하는 항생제 활성을 갖는 의약 제제의 제조에 사용될 수 있다. 경구 용도를 위한 의약 제제는 리팍시민 형태 μ , 형태 P_i , 형태 오미크론, 형태 X_i , 형태 제타, 형태 에타, 형태 이오타 또는 염 형태들을, 통상의 부형제, 예를 들어, 만니톨, 락토오스 및 소르비톨과 같은 희석제; 전분, 젤라틴, 당류, 셀룰로오스 유도체, 천연 검 및 폴리비닐피롤리돈과 같은 결합제; 활석, 스테아레이트, 수소화 식물성유, 폴리에틸렌글리콜 및 콜로이드성 이산화규소와 같은 윤활제; 전분, 셀룰로오스, 알기네이트, 검 및 망상 중합체와 같은 붕해제; 착색제, 풍미제 및 감미제와 함께 함유할 것이다.

[0196] 하나의 양태에서, 상기 조성물은 선택된 피복된 정제, 미피복된 정제, 경질 및 연질 젤라틴 캡슐제, 당의정제, 로젠지제, 웨이퍼 시트제, 펠릿제, 및 밀봉 패킷 내의 산제용으로 제형화된다.

[0197] 본 발명의 양태들은 상기 경구 경로로 투여가능한 고체 제제, 예를 들어, 피복된 정제, 미피복된 정제, 연질 및 경질 젤라틴 캡슐제, 당의정제, 로젠지제, 웨이퍼 시트제, 펠릿제, 및 밀봉 패킷 또는 기타 용기 내의 산제를 포함한다.

[0198] 국소 용도를 위한 의약 제제는 리팍시민 형태 μ , 형태 P_i , 형태 오미크론, 형태 X_i , 형태 제타, 형태 에타, 형태 이오타 또는 염 형태를, 부형제, 예를 들어, 백색 바셀린, 백색 왁스, 라놀린 및 이들의 유도체, 스테아릴 알코올, 프로필렌 글리콜, 나트륨 라우릴 설페이트, 지방 폴리옥시에틸렌 알코올의 에테르, 지방 폴리옥시에틸렌 산의 에스테르, 소르비탄 모노스테아레이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 프로필렌 글리콜 모노스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜, 메틸셀룰로오스, 하이드록시메틸 프로필셀룰로오스, 나트륨 카복시메틸 셀룰로오스, 콜로이드성 알루미늄 및 규산마그네슘, 알긴산나트륨과 함께 함유할 수 있다.

[0199] 본 발명의 양태들은 모든 국소 제제, 예를 들어, 연고제, 포마드제, 크림제, 젤제 및 로션제에 관한 것이다.

[0200] 하나의 양태에서, 본원 명세서에 기술된 상기 조성물은 국소용으로 제형화된다.

[0201] 리팍시민의 경구 투여를 위한 고체 용량형(캡슐제, 정제, 환제, 드라제(dragee), 산제, 과립제 등)에서, 상기 활성 성분은 통상적으로 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체, 예를 들어, 시트르산나트륨 또는 인산이칼슘, 및/또는 다음 중 어느 하나와 혼합된다: (1) 전분, 락토오스, 수크로오스, 글루코오스, 만니톨 및/또는 규산과 같은 충전제 또는 증량제; (2) 예를 들어, 카복시메틸셀룰로오스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐 피롤리돈, 수크로오스 및/또는 아카시아와 같은 결합제; (3) 글리세롤과 같은 보습제; (4) 한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리케이트 및 탄산나트륨과 같은 붕해제; (5) 파라핀과 같은 용해 지연제; (6) 4급 암모늄 화합물과 같은 흡수 촉진제; (7) 예를 들어, 아세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트와 같은 습윤제; (8) 카올린 및 벤토나이트 점토와 같은 흡수제; (9) 활석, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 설페이트 및 이들의 혼합물과 같은 윤활제; 및 (10) 착색제. 캡슐제, 정제 및 환제의 경우, 당해 약제학적 조성물은 완충제도 포함할 수 있다. 유사한 타입의 고체 조성물은 락토오스 또는 유당과 같은 이러한 부형제 뿐만 아니라, 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등을 사용하여 연질 및 경질 충전형 젤라틴 캡슐제 중의 충전제로서 사용될 수도 있다.

[0202] 정제는 임의로 하나 이상의 보조 성분을 사용하여 압축 또는 성형에 의해 제조할 수 있다. 압축 정제는 결합제(예: 젤라틴 또는 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스), 윤활제, 불활성 희석제, 보존제, 붕해제(예: 나트륨 전분 글리콜레이트 또는 가교결합된 나트륨 카복시메틸 셀룰로오스), 표면-활성제 또는 분산제를 사용하여 제조될 수 있다. 성형 정제는 적합한 기기에서 불활성 액체 희석제로 습윤화된 분말화된 활성 성분의 혼합물을 성형시킴으로써 제조될 수 있다.

[0203] 상기 정제, 및 본원 명세서에 기술된 약제학적 조성물의 기타 고체 용량형, 예를 들어, 드라제, 캡슐제, 환제 및 과립제는 임의로 피복물 및 셸, 예를 들어, 장용 피복물 및 약제학적 제형화 기술분야에 익히 공지된 기타 피복물로 스코어링(scored)되거나 제조될 수 있다. 이들은 또한, 예를 들어, 목적하는 방출 프로파일을 제공하기 위한 가변 비율로 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스, 기타 중합체 매트릭스, 리포솜 및/또는 미세구를 사용하여 내부의 활성 성분의 지속 방출 또는 제어된 방출을 제공하도록 제형화될 수 있다. 이들은, 예를 들어, 세균 보유 필터를 통해 여과시키거나, 사용 직전에 멸균수 또는 몇몇 기타 멸균 주사용 매질에 용해될 수 있는 멸균 고체 조성물 형태로 멸균화제를 혼입시켜 멸균시킬 수 있다. 이들 조성물은 또한 임의로 불투명화제를 함유할 수

있고, 이들이 위장관의 특정 부분에서만 유일하게 또는 우세하게 활성 성분(들)을 임의로 지연된 방식으로 방출시키는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 매립 조성물의 예에는 중합체성 물질 및 왁스가 포함된다. 상기 활성 성분은 또한, 적절한 경우, 상기된 부형제들 중 하나 이상을 갖는 미세-캡슐화 형태로 존재할 수 있다.

- [0204] 상기 리팍시민 다형체(들)의 경구 투여를 위한 액체 용량형에는 약제학적으로 허용되는 용제, 미세용제, 용제, 현탁제, 시럽제 및 엘릭시르제가 포함된다. 상기 활성 성분 이외에도, 상기 액체 용량형은 당해 기술분야에서 통상적으로 사용되는 불활성 희석제, 예를 들어, 물 또는 기타 용매, 가용화제 및 유화제, 예를 들어, 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 오일(특히, 면실유, 땅콩유, 옥수수유, 배아유, 올리브유, 피마자유 및 참깨유), 글리세롤, 테트라하이드로푸틸 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 이들의 혼합물을 함유할 수 있다.
- [0205] 불활성 희석제 이외에도, 상기 경구 조성물은 습윤제, 유화제 및 현탁제, 감미제, 풍미제, 착색제, 방향제 및 보존제와 같은 보조제를 포함할 수 있다.
- [0206] 현탁제는 상기 활성 리팍시민 다형체(들) 이외에도, 현탁제, 예를 들어, 에톡실화 이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 및 소르비탄 에스테르, 미세결정성 셀룰로오스, 알루미늄 메타하이드록사이드, 벤토나이트, 한천 및 트라가칸트, 및 이들의 혼합물을 함유할 수 있다.
- [0207] 직장 또는 질 투여를 위한 약제학적 조성물은 좌제로서 제시될 수 있고, 이는 하나 이상의 리팍시민 다형체(들)을, 예를 들어, 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜, 좌제 왁스 또는 살리실레이트를 포함하고, 실온에서 고체이지만 체온에서는 액체여서 직장 또는 질강 내에서 용융되어 상기 활성제를 방출시키는 하나 이상의 적합한 무자극성 부형제 또는 담체와 혼합함으로써 제조될 수 있다.
- [0208] 질 투여에 적합한 조성물은 또한 당해 기술분야에서 적절한 것으로 공지된 이러한 담체를 함유하는, 페서리, 탐폰, 크림, 젤, 페이스트, 폼 또는 스프레이 제형을 포함한다.
- [0209] 리팍시민 다형체(들)의 국소 또는 경피 투여를 위한 용량형은 산제, 스프레이제, 연고제, 페이스트제, 크림제, 로션제, 젤제, 용제, 패치제 및 흡입제를 포함한다. 상기 활성 리팍시민 다형체(들)는 멸균 조건하에 약제학적으로 허용되는 담체, 및 요구될 수 있는 임의의 보존제, 완충제 또는 분사제와 혼합될 수 있다.
- [0210] 연고제, 페이스트제, 크림제 및 젤제는, 리팍시민 다형체(들) 이외에도, 부형제, 예를 들어, 동물성 및 식물성 지방, 오일, 왁스, 파라핀, 전분, 트라가칸트, 셀룰로오스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 규산, 활석 및 산화아연 또는 이들의 혼합물을 함유할 수 있다.
- [0211] 산제 및 스프레이제는, 리팍시민 다형체(들) 이외에도, 부형제, 예를 들어, 락토오스, 활석, 규산, 수산화알루미늄, 규산칼슘 및 폴리이미드 분말 또는 이들 물질의 혼합물을 함유할 수 있다. 스프레이는 통상의 분사제, 예를 들어, 클로로플루오로하이드로카본 및 휘발성 비치환된 탄화수소, 예를 들어, 부탄 및 프로판올 추가로 함유할 수 있다.
- [0212] 상기 리팍시민 다형체(들)은 달리 에어로졸에 의해 투여될 수도 있다. 이는 당해 화합물을 함유하는 수성 에어로졸, 리포솜 제제 또는 고체 입자를 제조함으로써 달성된다. 비-수성(예: 플루오로카본 분사제) 현탁액이 사용될 수 있다. 음과 분무기가 바람직한데, 이는 이들이 당해 화합물의 분해를 초래할 수 있는 전단에 대한 제제의 노출을 최소화하기 때문이다.
- [0213] 수성 에어로졸은, 예를 들어, 통상의 약제학적으로 허용되는 담체 및 안정제와 함께 상기 제제의 수성 용제 또는 현탁제를 제형화함으로써 제조된다. 상기 담체 및 안정제는 특정 화합물의 요건에 따라 달라지지만, 통상적으로는 비-이온성 계면활성제(트윈스(Tweens), 플루로닉스(Pluronic) 또는 폴리에틸렌 글리콜), 혈청 알부민과 같은 무해한 단백질, 소르비탄 에스테르, 올레산, 레시틴, 글리신과 같은 아미노산, 완충제, 염, 당류 또는 당 알코올을 포함한다. 에어로졸은 일반적으로 등장성 용액으로부터 제조된다.
- [0214] 경피 패치제는 신체에 대한 리팍시민 다형체(들)의 제어된 전달을 제공한다는 추가 이점을 갖는다. 이러한 용량형은 상기 제제를 적절한 매질에 용해시키거나 분산시킴으로써 제조될 수 있다. 피부를 통한 상기 활성 성분의 유량(flux)을 증가시키기 위해 흡수 향상제를 또한 사용할 수 있다. 이러한 유량 속도는 속도 제어 막을 제공하거나 상기 활성 성분을 중합체 매트릭스 또는 겔에 분산시킴으로써 제어될 수 있다.
- [0215] 안과 제형, 안 연고, 산제, 용제 등도 본 발명의 범위 내에 속하는 것으로 사료된다.

- [0216] 비경구 투여에 적합한 약제학적 조성물은 하나 이상의 리팍시민 다형체(들) 를, 산화방지제, 완충제, 세균발육 저지제, 상기 제형을 의도된 수용자의 혈액과 등장성이 되도록 하는 용질, 또는 현탁제 또는 증점제를 함유할 수 있는, 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 멸균 등장성 수성 또는 비수성 용액, 분산액, 현탁액 또는 유액, 또는 사용 직전에 멸균 주사용 용액 또는 분산액으로 재구성될 수 있는 멸균 분말과 배합하여 포함할 수 있다.
- [0217] 당해 약제학적 조성물에 사용될 수 있는 적합한 수성 및 비수성 담체의 예에는 물, 에탄올, 폴리올(예: 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등) 및 이들의 적합한 혼합물, 올리브유와 같은 식물성유, 및 에틸 올레이트와 같은 주사가능한 유기 에스테르가 포함된다. 적절한 유동성은, 예를 들어, 레시틴과 같은 피복 재료를 사용하고, 분산액의 경우에는 요구되는 입자 크기를 유지시키고, 계면활성제를 사용함으로써 유지될 수 있다.
- [0218] 이들 조성물은 또한 보존제, 습윤제, 유화제 및 분산제와 같은 보조제를 함유할 수 있다. 미생물 작용의 억제는 각종 항균제 및 항진균제, 예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀 소르브산 등을 포함시킴으로써 보장될 수 있다. 당류, 염화나트륨 등과 같은 등장화제를 상기 조성물에 포함시키는 것도 바람직할 수 있다. 또한, 상기 주사가능한 약제학적 형태의 연장된 흡수는 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴과 같은 흡수를 지연시키는 제제를 포함시킴으로써 실현할 수 있다.
- [0219] 몇몇 경우, 약물의 효과를 연장시키기 위해서는, 상기 약물의 흡수를 변경시키는 것이 바람직하다. 이것은 불량한 수용해도를 갖는 결정성 또는 염 재료의 액체 현탁액을 사용함으로써 달성될 수 있다. 그러면 상기 약물의 흡수 속도는 이의 용해 속도에 좌우될 수 있고, 상기 용해 속도는 다시 결정 크기 및 결정성 형태에 좌우될 수 있다. 달리, 약물 형태의 지연된 흡수는 상기 약물을 오일 비히클에 용해시키거나 현탁시킴으로써 달성된다.
- [0220] 주사가능한 데포(depot) 형태들은 폴리락티드-폴리글리콜라이드와 같은 생분해성 중합체 중에서 리팍시민 다형체(들)의 미세캡슐 매트릭스를 형성시킴으로써 제조된다. 약물 대 중합체의 비율, 및 사용되는 특정 중합체의 성질에 따라, 약물 방출 속도가 제어될 수 있다. 기타 생분해성 중합체의 예에는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(무수물)이 포함된다. 주사가능한 데포 제형은 또한 상기 약물을 신체 조직과 상용가능한 리포솜 또는 미세유액 중에 포집함으로써 제조된다.
- [0221] 상기 리팍시민 다형체(들)가 약제로서 사람 및 동물에게 투여되는 경우, 이들은 그 자체로 제공될 수 있거나, 예를 들어, 활성 성분 약 0.1 내지 약 99.5%(예: 약 5 내지 약 90%)를 약제학적으로 허용되는 담체와 배합하여 함유하는 약제학적 조성물로서 제공될 수 있다.
- [0222] 선택된 투여 경로와 무관하게, 적합한 수화된 형태로 사용될 수 있는 상기 리팍시민 다형체(들) 및/또는 약제학적 조성물은 당해 기술분야의 숙련가들에게 공지된 방법들에 의해 약제학적으로 허용되는 용량형으로 제형화될 수 있다.
- [0223] 당해 약제학적 조성물 중의 활성 성분의 실제 용량 수준 및 투여 시간은 특정 개체, 조성물 및 투여 방식에 대한 목적하는 치료 반응을 상기 개체에 대한 독성 없이 달성하기에 효과적인 활성 성분의 양을 수득하도록 달라질 수 있다. 예시적 용량 범위는 약 25 내지 약 3000mg/일이다.
- [0224] 하나의 양태에서, 리팍시민 다형체의 용량은 개체가 심각한 부작용을 일으키지 않으면서 허용할 수 있는 최대치이다. 하나의 양태에서, 리팍시민 다형체는 체중 1kg당 약 1mg 내지 약 200mg, 체중 1kg당 약 10 내지 약 100mg/kg 또는 약 40mg 내지 약 80mg/kg의 농도로 투여된다. 상기 언급된 값들에 대한 중간 범위들 또한 일부인 것으로 의도된다.
- [0225] 병용 요법 치료에서, 본 발명의 화합물 및 기타 약물 제제(들)는 둘 다 통상의 방법들로 포유동물(예: 사람, 웅성 또는 자성)에게 투여된다. 상기 제제들은 단일 용량형 또는 개별 용량형들로 투여될 수 있다. 상기 기타 치료제의 유효량은 당해 기술분야의 숙련가들에게 익히 공지되어 있다. 그러나, 상기 기타 치료제의 최적 유효량 범위를 결정하는 것은 상기 숙련가의 이해 범위 내에서 충분하다. 또 다른 치료제가 동물에게 투여되는 하나의 양태에서, 본 발명의 화합물의 유효량은 상기 기타 치료제가 투여되지 않는 경우 이의 유효량보다 더 적다. 또 다른 양태에서, 상기 통상의 제제의 유효량은 본 발명의 화합물이 투여되지 않는 경우 이의 유효량보다 더 적다. 이러한 방식으로, 둘 중 어느 하나의 제제의 높은 용량과 관련이 있는 바람직하지 못한 부작용이 최소화될 수 있다. 기타 잠재적 이점들(개선된 투여 요법 및/또는 감소된 약물 비용을 비제한적으로 포함함)은 당해 기술분야의 숙련가들에게 자명할 것이다.

- [0226] 각종 양태들에서, 상기 요법들(예: 예방적 또는 치료적 제제)은 약 5분 미만의 간격, 30분 미만의 간격, 1시간 간격, 약 1시간 간격, 약 1시간 내지 약 2시간 간격, 약 2시간 내지 약 3시간 간격, 약 3시간 내지 약 4시간 간격, 약 4시간 내지 약 5시간 간격, 약 5시간 내지 약 6시간 간격, 약 6시간 내지 약 7시간 간격, 약 7시간 내지 약 8시간 간격, 약 8시간 내지 약 9시간 간격, 약 9시간 내지 약 10시간 간격, 약 10시간 내지 약 11시간 간격, 약 11시간 내지 약 12시간 간격, 약 12시간 내지 18시간 간격, 18시간 내지 24시간 간격, 24시간 내지 36시간 간격, 36시간 내지 48시간 간격, 48시간 내지 52시간 간격, 52시간 내지 60시간 간격, 60시간 내지 72시간 간격, 72시간 내지 84시간 간격, 84시간 내지 96시간 간격, 또는 96시간 내지 120시간 간격으로 투여된다. 바람직한 양태들에서, 둘 이상의 요법이 동일한 개체 방문 이내에 투여된다.
- [0227] 특정 양태들에서, 하나 이상의 화합물 및 하나 이상의 기타 요법(예: 예방적 또는 치료적 제제)은 주기적으로 투여된다. 주기적 요법에는, 제1 요법(예: 제1 예방적 또는 치료적 제제)을 일정 기간 동안 투여한 후, 제2 요법(예: 제2 예방적 또는 치료적 제제)을 일정 기간 동안 투여하고, 임의로, 이후에 제3 요법(예: 예방적 또는 치료적 제제)을 일정 기간 동안 투여하는 등과 같이 하고, 이러한 순차적 투여를 반복하는 것, 즉, 상기 요법들 중 하나에 대한 내성의 발생을 감소시키고/시키거나, 상기 요법들 중 하나의 부작용을 회피 또는 감소시키고/시키거나, 상기 요법들의 효능을 개선시키기 위한 주기를 포함한다.
- [0228] 특정 양태들에서, 동일한 화합물의 투여가 반복될 수 있고, 상기 투여는 적어도 약 1일, 2일, 3일, 5일, 10일, 15일, 30일, 45일, 2개월, 75일, 3개월 또는 적어도 약 6개월로 분리될 수 있다. 다른 양태들에서, 리팍시민 다형체 이외의 상기 동일한 요법(예: 예방적 또는 치료적 제제)의 투여가 반복될 수 있고, 상기 투여는 적어도 약 1일, 2일, 3일, 5일, 10일, 15일, 30일, 45일, 2개월, 75일, 3개월 또는 적어도 약 6개월로 분리될 수 있다.
- [0229] 특정한 적응증은 더 긴 치료 시간을 필요로 할 수 있다. 예를 들어, 여행자 설사 치료는 단지 약 12시간 내지 약 72시간 지속될 수 있는 반면, 크론병의 치료는 약 1일 내지 약 3개월일 수 있다. 간성 뇌증의 치료는, 예를 들어, 해당 개체의 남은 수명 기간 동안일 수 있다. IBS의 치료는 일시에 수주 내지 수개월 동안 또는 해당 개체의 남은 수명 기간 동안에 간헐적일 수 있다.
- [0230] 또 다른 양태는, 예를 들어, 리팍시민의 경구 또는 국소 투여에 적합한 약제학적 조성물을 보유하는 용기를, 특정한 용량형을 음식과 함께 투여해야 하는 경우와 공복에 섭취해야 하는 경우의 논의를 제공하는 인쇄된 라벨링 설명서와 함께 포함하는 제조품을 포함한다. 예시적 용량형 및 투여 프로토콜이 아래에 기술된다. 당해 조성물은 상기 용량형을 지탱하고 분배할 수 있는 임의의 적합한 용기 내에 함유될 것이고, 상기 용기는 당해 조성물과 현저하게 상호작용하지 않을 것이며, 추가로 적절한 라벨링과 물리적 관계에 있을 것이다. 상기 라벨링 설명서는 앞서 기술된 바와 같은 치료 방법들과 일치할 것이다. 상기 라벨링은 상기 라벨링과 상기 용기의 물리적 근접성을 유지시키는 임의의 수단들에 의해 상기 용기와 조합될 수 있고, 비제한적인 예로써, 이들은 둘 다 박스 또는 플라스틱 수축 랩과 같은 포장 재료에 함유될 수 있거나, 상기 라벨링 설명서가 잘 안 보이게 하지 않는 접착제 또는 기타 결합 또는 지지 수단들로 상기 설명서를 상기 용기에 결합시켜서 조합할 수 있다.
- [0231] 또 다른 측면은 리팍시민을 포함하는 약제학적 조성물을 함유하는 용기를 포함하는 제조품이고, 여기서 상기 용기는 바람직하게는 리팍시민 조성물을 단위 용량형으로 보유하고, 상기 약제학적 조성물을 음식물과 함께 또는 음식물 없이 섭취하는 경우 상이한 흡수를 권장하는 인쇄된 라벨링 설명서와 함께 조합된다.
- [0232] 포장된 조성물이 또한 제공되고, 이는 치료학적 유효량의 리팍시민 및 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제를 포함할 수 있으며, 여기서 상기 조성물은 장 장애를 앓고 있거나 걸리기 쉬운 개체를 치료하기 위해 제형화되고, 장 장애를 앓고 있거나 걸리기 쉬운 개체를 치료하기 위한 설명서와 함께 포장된다.
- [0233] 키트, 예를 들어, 개체에게의 장 장애를 치료하기 위한 키트가 또한 본원 명세서에 제공된다. 상기 키트는, 예를 들어, 리팍시민의 형태 Mu, 형태 Pi, 형태 오미크론, 형태 Xi, 형태 제타, 형태 에타, 형태 이오타 또는 염 형태 중 하나 이상 및 사용 설명서를 함유할 수 있다. 상기 사용 설명서는 금기사항의 정보, 용량 정보, 저장 정보 등을 함유할 수 있다.
- [0234] 포장된 조성물이 또한 제공되고, 이는 치료학적 유효량의 본원 명세서에 기술된 리팍시민의 다형체 중의 하나 이상 및 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제를 포함할 수 있으며, 여기서 상기 조성물은 장 장애를 앓고 있거나 걸리기 쉬운 개체를 치료하기 위해 제형화되고, 장 장애를 앓고 있거나 걸리기 쉬운 개체를 치료하기 위한 설명서와 함께 포장된다.
- [0235] 리팍시민의 다형체 형태들을 제조하는 예시적인 방법들이 하기에 기술되어 있다.

- [0236] 양태들은 또한 리팍시민의 형태 μ , 형태 π , 형태 오미크론, 형태 ξ , 형태 제타, 형태 에타, 형태 이오타 또는 염 형태 중 하나 이상의 제조하기 위한 공정에 관한 것이다. 방법들은 아래 실시예 및 표에 요약되어 있다.
- [0237] 몇몇 양태들에서, 상기 리팍시민 형태들은 주위 조건들에서 공기 건조시킴으로써 건조시킨다. 몇몇 양태들에서, 상기 리팍시민 형태들은 질소 블리드로 건조시킨다. 몇몇 양태들에서, 상기 리팍시민 형태들은 주위 온도(약 25°C) 내지 약 60°C 범위의 온도에서 진공 건조시킴으로써 건조시킨다. 몇몇 양태들에서, 상기 리팍시민 형태들은 진탕으로 건조시킨다.
- [0238] 몇몇 양태들에서, 상기 리팍시민 형태들은 본원 명세서에 기술된 각종 건조 조건들하에 에탄올을 사용하여 리팍시민을 건조시킴으로써 취득된다. 몇몇 양태들에서, 상기 리팍시민 형태들은 에탄올로부터의 재결정화에 이어, 본원 명세서에 기술된 각종 건조 조건들 중 하나 이상에 의해 취득된다.
- [0239] 몇몇 양태들에서, 본원 공정에서 기술된 에탄올의 물 함량은 약 5%(w/w) 미만, 약 2%(w/w) 미만 및 약 1% (w/w) 미만과 같은 약 10%(w/w) 미만이다. 몇몇 양태들에서, 상기 에탄올은 무수이다.
- [0240] 몇몇 양태들에서, 본원 명세서에 기술된 방법 또는 공정은 주위 온도에서 교반을 포함한다.
- [0241] 몇몇 양태들에서, 본원 명세서에 기술된 방법 또는 공정은 여과에 의해 고체들을 수집함을 포함한다.
- [0242] 몇몇 양태들에서, 본원 명세서에 기술된 방법 또는 공정은 수집된 고체들을 건조시킴을 포함한다.
- [0243] 기타 양태들 및 측면들이 아래에 기재된다.
- [0244] 리팍시민 형태 π 는 무수 에탄올-축축한(damp) 리팍시민 형태 오미크론, 또는 형태 오미크론과 형태 제타와의 혼합물을 건조시킴으로써 제조할 수 있다.
- [0245] 리팍시민 형태 오미크론은 에탄올 중에서 형태 에타 또는 형태 감마를 슬러리화하여 슬러리를 생성함으로써 제조할 수 있는데, 이는 진탕시킨 다음, 여과시킬 수 있다.
- [0246] 리팍시민 형태 에타 이오타는 도 53에 따른 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어,
- [0247] 리팍시민의 형태를 용해시켜 제1 혼합물을 형성하고;
- [0248] 상기 제1 혼합물을 씨딩 온도로 냉각시키고;
- [0249] 리팍시민 형태 제타의 슬러리를 첨가하여 제2 혼합물을 형성하고;
- [0250] 상기 제2 혼합물을 주위 온도 이하로 냉각시킨 다음;
- [0251] 상기 제2 혼합물을 여과시켜 형태 에타를 취득하고, 이를 임의로 세척하고, 건조시킴을 포함하여,
- [0252] 형태 에타를 제조하는 적어도 하나의 방법이 본원 명세서에 제공된다.
- [0253] 하나의 측면에서, 리팍시민의 형태는 고체 형태를 포함한다. 또 다른 측면에서, 리팍시민의 형태는 형태 μ , 형태 π , 형태 알파, 형태 베타, 형태 ξ , 형태 ν , 형태 세타, 형태 감마, 형태 오미크론, 형태 제타 또는 이들의 염 또는 혼합물로부터 선택된다. 또 다른 측면에서, 리팍시민의 형태는 형태 제타이다.
- [0254] 하나의 측면에서, 제1 혼합물은 에탄올을 포함한다. 또 다른 측면에서, 제1 혼합물의 물 함량은 대략 3wt% 초과이다. 또 다른 측면에서, 제1 혼합물의 물 함량은 약 3wt% 내지 약 10wt%에 이른다.
- [0255] 리팍시민 형태 μ 는 실온에서 1:1(v/v) 에탄올/헵탄 용액으로부터 신속한 증발에 의해 제조될 수 있다. 예시적인 양태에서, 대략 3g의 얻은 그대로의 재료를 약 60mL 에탄올 중에 용해시킬 수 있다. 이어서, 상기 용액을 동일 용적의 헵탄으로 희석시키고, 개방형 비이커 또는 결정화 접시 내로 여과시킬 수 있다. 이어서, 여과액 용액을 신속한 증발을 위해 주위 조건에서 폼 후드 속에서 방치시킬 수 있다.
- [0256] 리팍시민 형태 μ 는 또한 리팍시민 형태 세타의 수화를 통해 생성될 수 있다(이는, 다시, 리팍시민 형태 제타의 탈용매화를 통해 생성됨).
- [0257] 리팍시민 형태 세타는 75% RH로의 노출시 리팍시민 형태 μ 로 전환시킬 수 있다. 추가로, 리팍시민 형태 μ 는 51% RH에서 생성될 수 있다. 약간 무정형 형태 μ (형태 ι 와의 혼합물로서)는 44% RH에서 생성될 수 있다. 리팍시민 형태 μ 는 형태 γ 로 비가역적으로 탈수시킬 수 있다.
- [0258] 리팍시민 형태 감마는 교반, 기계 또는 자기, 온도계 및 환류 콘덴서를 갖춘 적합한 반응기 또는 플라스크 속에

서 용매(예: 에탄올) 중에서 리팍시민을 슬러리화하여 제조할 수 있다. 현탁액을, 고체의 용해가 완결될 때까지 교반시키면서 약 40℃ 내지 약 80℃(예: 약 45℃ 내지 약 70℃, 또는 약 55℃ 내지 약 65℃)의 온도로 가열한다. 이 온도를 유지하면서, 제2 용매(예: 물)를 약 1분 내지 약 120분(예: 약 10분 내지 약 60분, 또는 약 20분 내지 약 40분)에 걸쳐 첨가한다. 상기 제2 용매의 첨가의 말미에, 온도를 약 10분 내지 약 120분(예: 약 20분 내지 약 60분, 또는 약 30분 또는 약 50분) 지속되는 기간에 걸쳐 약 10℃ 내지 약 50℃(예: 약 20℃ 내지 약 40℃, 또는 약 25℃ 내지 약 35℃)가 되도록 하고, 결정화가 관찰될 때까지 이 값에서 유지시킨다. 이후, 온도를 약 0.5 내지 약 5시간(예: 약 1시간 내지 약 4시간, 또는 약 1.5시간 내지 약 3시간) 지속되는 기간에 걸쳐 약 -10℃ 내지 약 10℃(예: 약 -7℃ 내지 약 7℃, 또는 약 -5℃ 내지 약 5℃)로 낮추고, 이 온도에서 약 1시간 내지 약 24시간(예: 약 2시간 내지 약 12시간, 또는 약 4시간 내지 약 8시간) 동안 유지시켰다. 이어서, 상기 현탁액을 여과시키고, 상기 고체를 제2 용매(예: 물)로 세척하였다. 상기 필터 케이크를 일정한 중량이 관찰될 때까지 진공하에 실온에서 건조시킨다.

[0259] 리팍시민 형태 제타는 리팍시민을 용매(예: 에탄올 및 물)들의 혼합물 중에서 약 4:1의 비로 약 15℃ 내지 약 35℃(예: 약 20℃ 내지 약 30℃, 또는 약 22℃ 내지 약 27℃) 범위의 온도에서 약 1시간 내지 약 10시간(예: 약 2시간 내지 약 8시간, 또는 약 4시간 내지 약 6시간) 범위의 기간 동안 현탁시킴으로써 제조할 수 있다. 상기 고체를, 예를 들어, 경사법 또는 여과를 통해 분리시킬 수 있고, 상기 고체들을 냉장고에 저장할 수 있다.

[0260] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 ζ를 제조하는 공정은 주위 온도에서 리팍시민의 초기 형태 α-무수물의 EtOH 슬러리를 형성하고, 상기 슬러리로부터 리팍시민을 결정화시킴을 포함한다. 하나의 양태에서, 상기 방법은 슬러리를 충돌 냉각시킨 다음, 결정화시킴을 추가로 포함한다. 또 다른 양태에서, EtOH 슬러리는 에탄올/물 슬러리를 1 내지 0.02-0.45의 비로 포함한다.

[0261] 리팍시민 형태 세타는 형태 ζ를 주위 온도에서 진공하에 약 6시간 동안 건조시킴으로써 제조할 수 있다. 형태 세타는 ¹H-NMR 결과에 기초하여 에탄올레이트일 수 있다. 예시적인 양태에서, 하나의 시료는 ¹H-NMR에 의해 리팍시민 1몰당 약 2몰의 에탄올을 함유할 수 있지만, 상기 임시적인 XRPD 인덱싱 솔루션으로부터 추정된 용적은 상기 단위 셀이 리팍시민 1몰당 약 4몰 이하의 에탄올을 수용할 수 있음을 나타낸다. 형태 세타의 XRPD 패턴들은 연속적으로 인덱싱되었다. 이 형태에 의해 나타난 상기 분말 회절 패턴의 연속적인 인덱싱은 형태 오미크론 이 단일 결정성 상이라는 것을 뒷받침한다. 리팍시민 형태 세타는 형태 제타의 진공 건조에 의해 대규모로 수득될 수 있다. 예시적인 양태에서, 리팍시민 약 58.96g을 주위 조건에서 교반하면서 에탄올 약 300mL에 첨가할 수 있다. 상기 리팍시민은 초기 교반시 거의 완전히 용해되어, 매우 짙은 적색 용액을 수득할 수 있다. 연속적 교반하에, 상기 용액은 더 밝아질 수 있고, 오렌지색/적색 페이스트가 형성될 때까지 탁도가 증가할 수 있다. 이 시점에서, 추가의 에탄올 약 100mL를 첨가하여, 에탄올의 총 용적을 약 400mL로 만들 수 있다. 이어서, 상기 슬러리 시료를 질소 환경(21% RH, 22℃)하에 여과지를 통해 진공 여과시켜 적색-오렌지색 페이스트를 생성할 수 있다. 여액이 깔대기 끝에서 떨어지는 것이 멈추면, 진공 및 질소를 여전히 유지시키면서 스페큘러로 상기 여과 케이크를 여과지 위에서 떼어낼 수 있다. 예시적인 양태에서, 여과지 위의 상기 시료의 총 건조 시간은 약 30분이다. 수득된 고체는 XRPD에 의해 형태 제타인 것으로 식별될 수 있다. 이 고체 시료를 이후에 주위 온도에서 대략 6시간 동안 진공하에 건조시킬 수 있고, XRPD 후 패턴을 사용하여 상기 고체가 진공 건조 후에 형태 세타로 전환되었음을 확인할 수 있다.

[0262] 리팍시민 형태 이오타는 리팍시민을 에탄올로부터 침전시키고; 상기 침전된 리팍시민을 질소하에 건조시키고; 상기 리팍시민을 주위 온도에서 유지시킴으로써 제조할 수 있다. 몇몇 양태들에서, 진공하에 약 6시간 이상 동안 상기 리팍시민을 유지시킬 수 있다. 몇몇 양태들에서, 약 22% 내지 50% 습도에서 상기 리팍시민을 유지시킬 수 있다. 몇몇 양태들에서, 리팍시민은 약 10분 이하 동안 건조시킨다.

[0263] 하나의 양태에서, 리팍시민 형태 에타를 제조하는 방법들은:

[0264] 무수 에탄올 중의 리팍시민 슬러리를 수득하고;

[0265] 상기 슬러리를 교반시키면서 약 60℃로 가열하고;

[0266] 상기 슬러리를 교반시키면서 40℃로 냉각시키고;

[0267] 리팍시민의 씨드 슬러리를 첨가하여 리팍시민 혼합물을 제조하고, 40℃에서 교반시키고;

[0268] 상기 혼합물을 0℃로 냉각시키고;

[0269] 상기 혼합물을 0℃에서 유지시키고;

- [0270] 상기 혼합물을 진공 여과시키고;
- [0271] 진공 오븐 건조시켜
- [0272] 리팍시민 형태 에타를 제조함을 포함한다.
- [0273] 관련된 양태에서, 300RPM에서 교반시킨다. 또 다른 관련된 양태에서, 상기 혼합물을 약 0°C로 약 200분의 시간에 걸쳐 냉각시킨다. 또 다른 관련된 양태에서, 상기 혼합물을 약 0°C에서 약 15시간 동안 유지시킨다. 또 다른 관련된 양태에서, 상기 리팍시민 씨드 질량은 1.5wt%의 리팍시민 슬러리이고; 상기 씨드 슬러리 농도는 상기 리팍시민 슬러리보다 3배 낮고; 상기 씨드 슬러리 농도는 대략 50mg/ml이거나; 또는 리팍시민 슬러리는 리팍시민 질량보다 20배 이상의 에탄올을 갖는다.
- [0274] 추가의 또 다른 관련된 양태에서, 진공 오븐 건조는 약 40°C에서 약 24시간 동안이다.
- [0275] 추가의 또 다른 관련된 양태에서, 상기 씨드 슬러리는 대략 5mg/ml 농도의 리팍시민을 포함한다.
- [0276] 하나의 양태에서, 다형체 제타와 다형체 감마와의 혼합물을 제조하는 공정은 형태 제타를 습윤화시킴을 포함한다.
- [0277] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 η 를 제조하는 공정은 형태 제타를 건조시킴을 포함한다.
- [0278] 하나의 양태에서, 형태 η 및 이오타는 도 11에 기재된 공정으로 제조된다.
- [0279] 하나의 양태에서, 제타, 및 제타와 감마와의 혼합물을 제조하는 공정은 초기 리팍시민 형태들을 침전시킴을 포함한다.
- [0280] 하나의 양태에서, 형태 감마 및 형태 에타 혼합물 및 형태 감마 및 형태 제타 혼합물을 포함하지만 이로 제한되지 않는 형태 감마의 혼합물을 제조하는 공정은 초기 형태들을 침전시킴을 포함한다.
- [0281] 하나의 양태에서, 리팍시민 형태 에타, 및 리팍시민 형태 η 및 γ 와의 혼합물을 제조하는 공정은 초기 리팍시민 형태들을 표 22에 기술된 방식으로 침전시킴을 포함한다.
- [0282] 하나의 양태에서, 리팍시민의 형태 에타, 형태 제타, 형태 감마, 형태 Xi 및 형태 감마 혼합물 및 형태 감마 및 형태 에타 혼합물을 제조하는 공정은 표 24 및 25에 기술된 방식으로 초기 형태들을 침전시킴을 포함한다.
- [0283] 하나의 양태에서, 형태 이오타를 제조하는 공정은 표 28에 기술된 조건을 포함한다.
- [0284] 다형체 형태 ζ 의 몇몇 특징들은, 예를 들어, 다음을 포함한다:
- [0285] 형태 제타는 용액 중의 고체의 XRPD 분석으로 관찰되었다(도 42 및 54). 이들 고체를 제거하고 각종 상대 습도(RH) 조건하에 응력화하였다. 3일 후 XRPD 분석은 43% RH하에 형태 γ 로의 전환을 나타내었지만, 형태 전환은 용액으로부터 고체 제거시 개시되었을 것이다.
- [0286] 다형체 형태 에타의 몇몇 특징들은, 예를 들어, 다음을 포함한다:
- [0287] 형태 η 은 형태 제타를 진공하에 1일 동안 건조시킴으로써 생성시켰다(도 44). 형태 제타의 재료(형성 후)는 40°C에서 진공하에 1일 동안 건조시킬 때 변하지 않고 잔류하였다.
- [0288] 기재된 리팍시민의 다형체 형태들을 제조하기 위한 다른 예시적인 프로토콜들을 실시예 뿐만 아니라, 미국 특허 제7,045,620호; 미국 특허공보 제2009-0130201호; 미국 특허공보 제2011-0160449호; 미국 특허공보 제2010-0010028호; 미국 특허공보 제2011-0105550호; 및 미국 특허공보 제2010-0174064호에서 발견할 수 있으며, 각각은 이의 전문이 인용에 의해 본원 명세서에 포함된다.
- [0289] 추가의 양태들은 지금부터 이하의 비-제한적인 실시예들에 의해 기술될 것이다. 이는, 본 발명이 지금부터 기술될, 전술한 실시예들 어느 것으로도 한정되지 않아야 함을 인식할 것이다.
- [0290] 실시예
- [0291] 재료
- [0292] 시료를 데시케이터에 저장했다. 사용된 용매 및 기타 시약은 통상의 공급자로부터 구입했고, 입수한 대로 사용했다. 용매는 HPLC 또는 ACS 등급이었다.

- [0293] 실시예 1: 형태 Xi의 제조
- [0294] 리팍시민 형태 Xi를 제조하기 위해, 33.5g 리팍시민을 먼저 40℃에서 16시간 동안 진공에서 건조시킨 다음, 500mL 재킷형 반응기에서 150mL 무수 에탄올 중에 용해시켰다. 교반하면서, 상기 혼합물을 60℃로 가열하고, 15분 동안 유지시킨 다음, 0.4℃/분에서 40℃로 냉각시켰다. 침전물은 43℃에서 육안으로 관찰되었다. 상기 시료를 다시 60℃ 이하로 가열하여 고체를 용해시킨 다음, 0.4℃/분에서 45℃로 냉각시켰다. 상기 용액을 10mL 에탄올 중의 형태 η(500mg)의 슬러리로 씨딩하고, 4시간 동안 미리 슬러리화하였다. 상기 혼합물을 45℃에서 1시간 동안 가열한 다음, 0℃로 20분에 걸쳐 냉각시켰다. 상기 슬러리를 0℃에서 유지시키고, 14시간 동안 교반을 계속하였다. 상기 재료를 여과시키고, 50mL의 차가운 에탄올로 세척하고, 2개의 로트(lot)들로 동일하게 나누었다. 하나의 로트는 10시간 동안 회전 증발에 의해 건조시키고, 나머지 로트는 20시간 동안 진공 건조시켰다.
- [0295] 상기 재료를 x-범선 분말 회절법(XRPD)으로 분석하였다. 또한, 상기 재료는 시차 주사 열량법(DSC), 열중량 분석법(TGA), 수분 흡착(동적 기상 증착, DVS로도 공지되어 있음), 칼-피셔 적정(KF), 용액 양성자(¹H) 및 고체-상태(SS) 핵 자기 공명(NMR) 및 감쇠 전반사 적외선(ATR-IR) 및 라만 분광법으로 특성확인하였다.
- [0296] 리팍시민 형태 Xi의 XRPD 패턴은 도 22 및 23에 도시되어 있다. 관찰된 피크 및 두드러진 피크 리스트들이 포함된다.
- [0297] 하나의 Panalytical 패턴이 분석되었다. 관찰된 피크들은 도 23에 도시되어 있다.
- [0298] DVS 전과 후의 리팍시민 형태 Xi에 대한 DSC, TGA, DVS 및 XRPD에 의한 추가의 특성확인 데이터가 도 24 내지 도 27에 제시되어 있다.
- [0299] DSC 결과들은 대략 73.9℃ 및 203.2℃에서 신호 최대를 갖는 2개의 브로드한 흡열선들(endotherms)을 나타낸다. 동일한 시료의 TGA는 170℃(도 25)까지 가열할 경우, 대략 10.5%의 중량 손실을 나타낸다. 230℃ 초과 열적 이벤트는 아마 분해 때문일 것이다.
- [0300] 리팍시민 형태 Xi는 칼-피셔 분석에 의해 0.24wt%의 물을 함유한다.
- [0301] 용액 ¹H-NMR은, 시료가 리팍시민 1몰당 대략 2.1몰의 에탄올을 함유함을 나타낸다.
- [0302] 리팍시민 형태 Xi에 대한 수분 흡착 데이터는 도 26에 도시되어 있다. 7.2%의 초기 중량 손실은 5% RH에서 평형시 관찰된다. 상기 재료는 5 내지 95% RH에서 7.9중량% 획득, 및 95 내지 5% RH에서 10.5중량% 손실을 나타낸다. 시험편 수분 흡착후의 XRPD 패턴(도 27)은 상기 재료가 무정형이 되었음을 나타낸다.
- [0303] 실시예 2: 형태 오미크론의 제조
- [0304] 리팍시민 형태 오미크론은 아래 기재된 3가지 방법들로 제조하였다. 방법 1로 생성된 상기 시료는 DSC, TGA, DVS, 라만 및 ATR-IR 분광법, KF, 및 용액 양성자 및 고체 상태 탄소 NMR 분광법으로 추가로 특성확인하였다.
- [0305] 방법 1:
- [0306] 524mg/mL 농도에서 무수 에탄올 중의 리팍시민 형태 Xi의 슬러리를 제조하고, 주위 온도에서 대략 1일 동안 교반시켰다. 상기 슬러리를 여과시키고, 형태 오미크론으로서 모액으로 축축하게 하면서 XRPD로 특성확인하였다.
- [0307] 방법 2:
- [0308] 리팍시민 형태 Xi 및 형태 에타의 대략 동일 질량의 슬러리를 230mg/mL 농도로 무수 에탄올 중에서 제조하였다. 상기 혼합물을 ~ 1℃에서 대략 7일 동안 진탕시켰다. 상기 슬러리를 여과시키고, 형태 오미크론으로서 모액으로 축축하게 하면서 XRPD로 특성확인하였다.

- [0309] 방법 3:
- [0310] 리팍시민 형태 Xi 및 형태 감마의 대략 동일 질량의 슬러리를 209mg/mL 농도로 무수 에탄올 중에서 제조하였다. 상기 혼합물을 ~ 1°C에서 대략 7일 동안 진탕시켰다. 상기 슬러리를 여과시키고, 형태 오미크론으로서 모액으로 축축하게 하면서 XRPD로 특성확인하였다.
- [0311] 리팍시민 형태 오미크론은 고해상도 XRPD, DSC, TGA, DVS, 라만 및 ATR-IR 분광법, KF 분석 및 용액 ¹H- 및 고체 상태 ¹³C NMR 분광법으로 특성확인하였다. 도 33은 형태 오미크론에 대한 인텍싱 솔루션 및 단위 셀 파라미터들을 도시한다.
- [0312] 리팍시민 형태 오미크론의 하나의 XRPD 패턴에 대한 XRPD 피크 위치들의 리스트가 기재되어 있다. 관찰된 피크 및 두드러진 피크 리스트들이 포함되는 한편, 대표적인 특징적 피크 리스트들은 포함되지 않는다. 하나의 Panalytical XRPD 패턴을 분석하였다. 관찰된 피크들은 표 2에 나타내었으며, 두드러진 피크들은 표 3에 열거되어 있다.
- [0313] 상기 DSC 써모그램은 대략 81.3°C에서 하나의 주요 브로드한 흡열선(피크 최대)과 135.0°C에서 하나의 작은(minor) 브로드한 흡열선(피크 최대)(참조: 도 35)을 나타낸다. 동일 시료의 TGA는 26 내지 90°C에서 대략 18.6wt% 및 90 내지 135°C에서 대략 4.0wt%의 2가지 중량 감소 단계들을 나타낸다. 200°C 초과와 열적 이벤트는 아마 분해 때문일 것이다.
- [0314] 리팍시민 형태 오미크론의 수분 균형시 DVS 분석은 5% RH에서 평형시 ~ 15wt%의 초기 중량 손실을 나타낸다(참조: 도 36). 상기 재료는 5 내지 95% RH에서 6.2wt%의 중량 획득, 및 5 내지 95% RH에서 9.5wt%의 중량 손실을 나타냈다. DVS 후 상기 시료는 상당한 정도의 무정형의 형태 이오타로서 XRPD로 특성확인하였다(참조: 도 37).
- [0315] 상기 형태 오미크론 시료는 2몰의 물과 대략 등량일 수 있는 KF 분석에 의한 물 4.74wt%를 함유한다. 용액 ¹H NMR 분광법은, 상기 시료에는 리팍시민 1몰당 1몰의 에탄올이 함유되어 있음을 나타낸다. KF 분석 및 용액 ¹H NMR 스펙트럼으로 나타낸 물 및 에탄올 함량의 중량%는, TG 써모그램으로 나타낸 중량 손실보다 상당히 더 낮다. 이는, TGA 시험이 ¹H NMR 시험 14일 전에 수행되었기 때문에 분석들 간의 시료로부터의 표면 용매 손실의 결과일 것이다.

표 1

리팍시민 형태 오미크론의 특성확인

[0316]

시료 ID	분석	결과
1	XRPD	형태 오미크론
2	XRPD	형태 오미크론
3	XRPD	형태 오미크론
	DSC	81.3°C에서 브로드한 주요 흡열선(피크 최대) 135.0°C에서 브로드한 흡열선(피크 최대)
	TGA	26 내지 90°C에서 18.7 wt% 손실 (~ 4몰 EtOH 등가물) 90 내지 135°C에서 4.0wt% 손실 (~ 2몰 물 등가물)
	DVS	5% RH에서 평형시 -15.0wt% 변화 5 내지 95% RH에서 6.2wt% 획득 95 내지 5% RH에서 9.5wt% 손실
	KF	4.74wt% 물(~2몰 등가물)
	DVS 후 XRPD	형태 이오타
	ATR-IR	획득한 스펙트럼
	라만	획득한 스펙트럼
	¹ H NMR	6.0wt% EtOH (~1몰 등가물)
	SS ¹³ C NMR	획득한 스펙트럼

표 2

리튬이온 형태 오미크론에 대해 관찰된 피크들

2θ	d 거리 (Å)	강도 (%)
5.87 ± 0.20	15.063 ± 0.531	100
6.99 ± 0.20	12.652 ± 0.372	39
7.77 ± 0.20	11.375 ± 0.300	8
8.31 ± 0.20	10.644 ± 0.262	23
8.47 ± 0.20	10.434 ± 0.252	10
9.13 ± 0.20	9.691 ± 0.217	20
9.58 ± 0.20	9.235 ± 0.197	8
9.74 ± 0.20	9.077 ± 0.190	8
10.86 ± 0.20	8.144 ± 0.152	5
12.35 ± 0.20	7.166 ± 0.117	9
13.27 ± 0.20	6.672 ± 0.102	13
13.69 ± 0.20	6.469 ± 0.095	17
14.01 ± 0.20	6.323 ± 0.091	10
14.44 ± 0.20	6.134 ± 0.086	10
14.79 ± 0.20	5.989 ± 0.082	10
15.19 ± 0.20	5.832 ± 0.077	7
15.33 ± 0.20	5.782 ± 0.076	6
15.68 ± 0.20	5.653 ± 0.073	8
15.94 ± 0.20	5.559 ± 0.070	5
16.04 ± 0.20	5.524 ± 0.069	5
16.31 ± 0.20	5.434 ± 0.067	5
16.66 ± 0.20	5.321 ± 0.064	10
17.00 ± 0.20	5.217 ± 0.062	6
17.35 ± 0.20	5.112 ± 0.059	7
17.67 ± 0.20	5.021 ± 0.057	20
18.08 ± 0.20	4.906 ± 0.054	8
19.04 ± 0.20	4.662 ± 0.049	12
19.24 ± 0.20	4.614 ± 0.048	7
19.52 ± 0.20	4.548 ± 0.047	10
19.85 ± 0.20	4.472 ± 0.045	8
20.17 ± 0.20	4.402 ± 0.044	9
20.42 ± 0.20	4.349 ± 0.043	18
20.76 ± 0.20	4.279 ± 0.041	7
21.07 ± 0.20	4.216 ± 0.040	16
21.28 ± 0.20	4.176 ± 0.039	11
21.61 ± 0.20	4.113 ± 0.038	15
21.83 ± 0.20	4.072 ± 0.037	11
22.14 ± 0.20	4.014 ± 0.036	7
22.36 ± 0.20	3.976 ± 0.035	7
22.65 ± 0.20	3.927 ± 0.035	13
22.93 ± 0.20	3.879 ± 0.034	7

[0317]

[0318]

[0319] [표 2](계속)

2θ	d 거리 (Å)	강도 (%)
23.20 ± 0.20	3.835 ± 0.033	6
23.46 ± 0.20	3.791 ± 0.032	8
23.71 ± 0.20	3.752 ± 0.031	7
24.15 ± 0.20	3.685 ± 0.030	7
24.35 ± 0.20	3.655 ± 0.030	5
24.67 ± 0.20	3.609 ± 0.029	7
25.07 ± 0.20	3.552 ± 0.028	8
25.40 ± 0.20	3.506 ± 0.027	5
25.80 ± 0.20	3.453 ± 0.027	4
26.22 ± 0.20	3.399 ± 0.026	9
26.54 ± 0.20	3.359 ± 0.025	4
26.76 ± 0.20	3.332 ± 0.025	5
27.17 ± 0.20	3.282 ± 0.024	7
27.78 ± 0.20	3.212 ± 0.023	4
28.69 ± 0.20	3.111 ± 0.021	5
28.88 ± 0.20	3.092 ± 0.021	6
29.21 ± 0.20	3.057 ± 0.021	4
29.46 ± 0.20	3.032 ± 0.020	4
23.71 ± 0.20	3.752 ± 0.031	100
24.15 ± 0.20	3.685 ± 0.030	39
24.35 ± 0.20	3.655 ± 0.030	8
24.67 ± 0.20	3.609 ± 0.029	23
25.07 ± 0.20	3.552 ± 0.028	10
25.40 ± 0.20	3.506 ± 0.027	20
25.80 ± 0.20	3.453 ± 0.027	8
26.22 ± 0.20	3.399 ± 0.026	8
26.54 ± 0.20	3.359 ± 0.025	5
26.76 ± 0.20	3.332 ± 0.025	9
27.17 ± 0.20	3.282 ± 0.024	13
27.78 ± 0.20	3.212 ± 0.023	17
28.69 ± 0.20	3.111 ± 0.021	10
28.88 ± 0.20	3.092 ± 0.021	10
29.21 ± 0.20	3.057 ± 0.021	10
29.46 ± 0.20	3.32 0.020	7

[0320]

표 3

리팍시민 형태 오미크론에 대한 두드러진 피크들

2θ	d 거리 (Å)	강도 (%)
5.87 ± 0.20	15.063 ± 0.531	100
6.99 ± 0.20	12.652 ± 0.372	39
8.31 ± 0.20	10.644 ± 0.262	23
9.13 ± 0.20	9.691 ± 0.217	20
13.27 ± 0.20	6.672 ± 0.102	13
13.69 ± 0.20	6.469 ± 0.095	17
17.67 ± 0.20	5.021 ± 0.057	20

[0321]

[0322] 실시예 3: 형태 Pi의 제조

[0323] 방법 1:

[0324] 반응기 용기를 0.9wt% 물을 함유하는 52mL의 무수 에탄올 중의 대략 8.7g의 리팍시민의 슬러리로 채웠고(갈 피서 물 분석으로 측정함), 이는 대략 45분 동안 교반시킴으로서 미리 제조하였다. 무수 에탄올(9mL)을 사용하여 상기 슬러리 제조 용기를 세정하고, 상기 반응기 용기에 첨가하였다. 상기 씨드 슬러리는 1mL의 무수 에탄올 중의 135.7mg 리팍시민을 대략 90분 동안 교반시킴으로써 제조하였다. 상기 씨드 슬러리를 필요한 상기 반응기에 직접 첨가하였다. 상기 슬러리를 55℃로 가열하고, 40℃로 냉각시킨 다음, 상기 씨드 슬러리를 첨가하고, 상기 반응기를 1시간 동안 교반을 위해 정치시킨 다음, 0℃로 200분에 걸쳐 냉각시켰다. 상기 슬러리를 0℃에서 대략 2시간 동안 유지시켰다. 결정화 후에, 상기 슬러리를 상기 반응기 용기로부터 방출시킨 직후 부호너

(Buchner) 여과기 및 깔때기 및 등급 1 여과지를 사용하여 여과 건조시켰다. 습윤 케이크를 진공 오븐에서 주위 온도에서 4일 동안 건조시켰다. 진공 오븐에 대한 통상적인 압력값은 약 40 내지 약 50mTorr이다.

[0325] 방법 2:

[0326] 형태 π 는 또한 진공 오븐에서 대략 40°C에서 1일 동안 무수 에탄올로 축축하게 하면서 리팍시민 형태 오미크론과 제타와의 혼합물을 건조시킴으로써 제조된다. 진공 오븐에 대한 통상적인 압력 값은 약 40 내지 약 50mTorr이다.

[0327] 방법 3:

[0328] 리팍시민 형태 베타는 55°C에서 무수 에탄올 중에서 대략 140mg/mL를 용해시킴으로써 무수 에탄올로부터 재결정화시켰다. 베타를 형성하는 상세한 방법들은 당해 기술분야에 공지되어 있으며, 미국 특허 제7,045,620호에서 발견할 수 있으며, 이는 인용에 의해 본원 명세서에 포함된다. 이어서, 상기 용액을 40°C로 냉각시키고, 대략 1.5wt% 씨드(리팍시민 투입 질량에 대해)로 씨딩시키는데, 이는 무수 에탄올 중에서 대략 140mg/mL 리팍시민 형태 에타를 용해시킴으로써 제조되었다. 상기 슬러리를 200분에 걸쳐 0°C로 냉각시킨 다음, 대략 2시간 동안 유지시킨 다음, 여과시키고, 진공 오븐에서 주위 온도에서 대략 4일 동안 건조시켰다. 진공 오븐에 대한 통상적인 압력 값은 약 40 내지 약 50mTorr이다. 상기 건조된 고체는 형태 Pi로서 XRPD로 특성확인하였으며, 도 9 및 12 내지 14에 도시되어 있다.

[0329] 리팍시민 형태 Pi는 가변 용매화물인 것으로 보여졌다. 단위-셀 파라미터들은 상기 용매화물 조성물을 수용하기 위해 확대하거나 수축시킬 수 있다. XRPD 피크 위치들은 상기 단위 셀 파라미터들의 직접 결과이며, 따라서 하나의 단일 XRPD 패턴은 대표적인 결정 형태가 아닐 것이다. XRPD 피크 위치의 리스트는 리팍시민 Pi에 대한 단위-셀 용적의 극단을 나타내는 2개의 XRPD 패턴들에 대해 제공되고, 이들 2개의 패턴들을 조합하여 피크 위치 범위들을 제공하는데, 표 10 및 표 11에 기재되어 있다. 관찰된 피크 및 두드러진 피크 리스트들이 포함되는 한편, 대표적인 피크 및 특징적인 피크 리스트들은 포함되지 않는다. 단지 하나의 Panalytical XRPD 패턴을 수집하였다. 관찰된 피크들은 표 6 및 표 8에 도시되어 있으며, 두드러진 피크들은 표 7 및 9에 기재되어 있다.

[0330] 바람직한 배향이 존재하는 경우 조사하기 위해, 2개의 XRPD 패턴들은 시료의 조약한-과립 분획으로부터 동일한 그대로의 시험편 상에서 수집하였다. 이들 과립들은 육안으로 육안 검사에 의해 패시티드 표면을 갖는 것처럼 보인다. XRPD 패턴들은, 바람직한 배향이 샤프한(브래그) 피크들의 상대 강도에 영향을 미치는 경우, 측정을 위해 브래그-브렌타노 기하학(Bragg-Brentano geometry) 및 전송 기하학(transmission geometry)을 사용하여 이러한 시험편 상에서 수집하였다. 도 15는 2개의 두드러진 브래그 피크들의 상대 강도 및 피크 위치의 상당한 변화를 도시한다. 이들 밀접하게 위치한 피크들의 상대 강도의 변화는 이러한 시험편에서의 바람직한 배향의 존재를 나타내고, 패시트들이 형태 Pi의 단일 결정들이기 때문에 패시트된 표면들이 바람직한 배향으로 배치될 시험편을 제안한다. 이들 2개의 패턴들은 또한 형태 Pi 시료들 상에 수집된 모든 다른 패턴들과 비교하여 무정형 결정성 재료에 의해 발생된 최저 확산 배경을 가졌다.

[0331] DSC 써모그램은 66.4°C에서 피크 최대를 갖는 하나의 브로드한 주요 흡열선 및 203.4°C에서 피크 최대를 갖는 작은 흡열선을 나타낸다(참조 도 16). 시료의 TGA는 26 내지 80°C에서 2.49wt%의 중량 손실을 나타내는데, 이는 아마 제1 브로드한 흡열 이벤트와 관련될 것이고, 80 내지 203°C에서 1.56wt%의 중량 손실을 나타낸다. 203°C 초과 열적 이벤트는 아마 분해 때문일 것이다.

[0332] 리팍시민 형태 Pi 시료의 수분 균형에 대한 DVS 분석은 5% RH에서 평형시 1.3wt%의 초기 중량 손실을 나타낸다(참조 도 17). 상기 재료는 가역적 흡습성이고, 5 내지 95% RH에서 10.5wt%의 흡착, 및 95 내지 5% RH에서 11.3%의 탈착을 나타낸다. 상기 재료의 DVS 후 분석은 형태 Pi로서 XRPD로 특성확인하였다.

[0333] 상기 형태 Pi 시료는 KF 분석에 의해 1.67wt% 물(즉, 리팍시민 1몰당 대략 0.75몰의 물과 동일함)을 함유하는 것으로 밝혀졌다. 동일한 시료의 용액 양성자 NMR 분광법은 리팍시민 1몰당 대략 0.67몰의 에탄올이 존재하는 리팍시민 구조와 일치하였다. ATR-IR, 라만 스펙트럼 및 고체-상태 ¹³C CP/MAS NMR 스펙트럼도 수득하였다. 고체 상태 ¹³C CP/MAS NMR 스펙트럼의 피크들은 리팍시민의 공지된 형태들과 비교할 때 스펙트럼 내의 것보다 더 브로드한데, 이는 형태 Pi가 무정형임을 나타낸다.

표 4

리팍시민 Pi의 제조

시료 ID	분석	제조 방법
1	Pi (XRPD)	방법 1
2	Pi (XRPD)	방법 1
3	Pi (XRPD)	방법 3
4	Pi (XRPD)	방법 2
5	Pi (XRPD)	방법 4
6	Pi (XRPD)	방법 4
7	Pi (XRPD)	방법 4

[0334]

표 5

리팍시민 Pi의 특성확인

분석	결과
XRPD	Pi
XRPD ^a	Pi
XRPD ^b	Pi
DSC	66.4℃에서 브로드한 주요 흡열선(피크 최대) 203.4℃에서 브로드한 흡열선(피크 최대)
TGA	26 내지 80℃에서 2.5wt % 손실 (~0.4몰 EtOH 등가물) 80 내지 203℃에서 1.6wt% 손실 (~0.7몰 물 등가물)
DVS	5% RH에서 평형시 -1.3wt% 변환 5 내지 95% RH에서 10.5wt% 획득 95 내지 5% RH에서 11.3wt % 손실
KF	1.67wt%, ~0.75몰 물
DVS 후 XRPD	Pi
ATRt-IR	획득한 스펙트럼
라만	획득한 스펙트럼
¹ H NMR	~0.67몰 EtOH
SS ¹³ C NMR	획득한 스펙트럼

[0335]

[0336]

^a 큰 입자들은 우선적으로 수평 진동 후의 시료의 상부로부터 선택되었다. 브래그-브렌타노 기하학.

[0337]

^b RH는 데이터 수집 동안 24 내지 27%에 이른다. 전송 기하학.

표 6

리팍시민 Pi에 대해 관찰된 피크들

2θ	d 거리(Å)	강도 (%)
6.91 ± 0.20	12.797 ± 0.381	93
7.16 ± 0.20	12.350 ± 0.355	100
9.15 ± 0.20	9.669 ± 0.216	44

[0338]

표 7

리팍시민 Pi에 대해 두드러진 피크들

2θ	d 거리 (Å)	강도 (%)
6.91 ± 0.20	12.797 ± 0.381	93
7.16 ± 0.20	12.350 ± 0.355	100

[0339]

표 8

리팍시민 Pi에 대해 관찰된 피크들

2θ	d 거리 (Å)	강도 (%)
7.05 ± 0.20	12.532 ± 0.365	94
7.29 ± 0.20	12.130 ± 0.342	100
9.33 ± 0.20	9.483 ± 0.207	52

[0340]

표 9

리팍시민 Pi에 대해 두드러진 피크들

2θ	d 거리 (Å)	강도 (%)
7.05 ± 0.20	12.532 ± 0.365	94
7.29 ± 0.20	12.130 ± 0.342	100

[0341]

표 10

리팍시민 Pi에 대해 관찰된 피크 범위들

2θ 범위	d 거리 (Å) 범위	강도 (%) 범위
(6.91 - 7.05) ± 0.20	12.797 ± 0.381 - 12.532 ± 0.365	93 - 94
(7.16 - 7.29) ± 0.20	12.350 ± 0.355 - 12.130 ± 0.342	100
(9.15 - 9.33) ± 0.20	9.669 ± 0.216 - 9.483 ± 0.207	44 - 52

[0342]

표 11

리팍시민 Pi에 대한 두드러진 피크 범위들

2θ 범위	d 거리 (Å) 범위	강도 (%) 범위
(6.91 - 7.05) ± 0.20	12.797 ± 0.381 - 12.532 ± 0.365	93 - 94
(7.16 - 7.29) ± 0.20	12.350 ± 0.355 - 12.130 ± 0.342	100

[0343]

[0344] 실시예 4: 형태 Mu의 제조

[0345] 형태 Mu는 주위 온도에서 1:1(v/v)의 에탄올/헵탄 중에서 리팍시민의 신속한 증발에 의해 수득되었다. 또한, 형태 세타가 주위 온도에서 75% RH로의 노출시 형태 μ 로 전환될 것임을 나타내었다. 추가로, 형태 세타는 주위 온도에서 51% RH로의 노출시 형태 Mu로 전환된다. 형태 μ 는 진공하에 ~60°C로 ~24시간 동안 노출될 때, 형태 감마로 가역적으로 탈용매화된다.

[0346] 대략 3g의 리팍시민을 60mL 에탄올 중에 용해시켰다. 이어서, 용액을 동일 용적의 헵탄으로 희석시키고, 개방형 비이커 또는 결정화 접시 내로 여과시켰다. 상기 여과된 용액을 신속한 증발을 위해 주위에서 폼 후드 속에서 방치시켰다.

[0347] 각 실험에 대한 상세 정보는 표 12에 나타난다. 예를 들어, 리팍시민 형태 Mu는 먼저 3.2422g의 리팍시민을 60mL 에탄올 중에 용해시킴으로써 제조하였다. 적색 용액이 관찰되었다. 이어서, 상기 용액을 60mL 헵탄으로 1:1로 희석시키고, 0.2 μ m 나일론 여과기를 통해 개방형 결정화 접시 내로 여과시켰다. 상기 결정화 접시를 용매의 신속한 증발을 위해 주위에서 폼 후드 속에서 방치시켰다. 용매 증발을 밤새 완결시키고, 복굴절 및 소광

을 갖는 오렌지색 블레이드를 생성하였다.

- [0348] 리팍시민 형태 μ 는 다양한 용매화된/수화된 결정성 형태이다. 이는 형태 세타의 수화를 통해 생성된다(이는, 다시, 형태 ζ 의 탈용매화를 통해 생성됨). 이의 결정 격자는 용매 및/또는 물 함량의 변화를 수용하기 위해 확대하거나 수축시킬 수 있다. 1279 내지 1293 Å³의 화학식 단위당 이의 용적에 대해 계산된 범위를 갖는 구조는 각각 대략 252 내지 266 Å³으로 추정되는 공극을 함유하고, 이는 용매 및/또는 물이 차지할 수 있다.
- [0349] 형태 μ 의 각종 시료들의 특성확인 은 이의 용매/물 함량에서 공지된 변동성과 일치한다. 예를 들어, 대략 0.6 몰의 EtOH(리팍시민 1몰당) 및 12.7wt% 물은 하나의 시료에서 관찰되는 한편, 대략 0.5몰의 EtOH 및 14.1wt% 물은 또 다른 시료에서 관찰되었다.
- [0350] 리팍시민 형태 세타는 75% RH로의 노출시 형태 μ 로 전환될 것이다. 추가로, 형태 μ 는 51% RH에서 생성되었다. 약간의 무정형 형태 Mu(형태 이오타와의 혼합물로서)는 44% RH에서 생성되었다. 리팍시민 형태 μ 는 형태 감마로 가역적으로 탈수된다.
- [0351] 리팍시민 형태 감마는 교반, 기계 또는 자기, 온도계 및 환류 콘덴서를 갖춘 적합한 반응기 또는 플라스크 속에서 용매(예: 에탄올) 중에서 리팍시민을 슬러리화하여 제조할 수 있다. 현탁액을, 고체의 용해가 완결될 때까지 교반시키면서 40 내지 80°C(예: 45°C 내지 70°C, 또는 55°C 내지 65°C)에서 가열한다. 이 온도를 유지하면서 제2 용매(예: 물)를 1 내지 120분(예: 10 내지 60분, 또는 20 내지 40분)에 걸쳐 첨가한다. 상기 제2 용매의 첨가의 말미에, 온도를 10 내지 120분(예: 20 내지 60분, 또는 30 내지 50분) 내에 10 내지 50°C(예: 20°C 내지 40°C, 25°C 내지 35°C)가 되도록 하고, 결정화가 관찰될 때까지 이 값에서 유지시킨 다음, 온도를, 5 내지 5시간(예: 1 내지 4시간, 또는 1.5 내지 3시간)에 걸쳐 -10 내지 10°C(예: -7°C 내지 7°C, 또는 -5°C 내지 5°C)로 추가로 낮추고, 이 온도에서 1 내지 24시간(예: 2 내지 12시간, 또는 4 내지 8시간) 동안 유지시켰다. 이어서, 현탁액을 여과시키고, 상기 고체를 제2 용매(예: 물)로 세척한다. 상기 필터 케이크를 일정한 중량이 관찰될 때까지 진공하에 실온에서 건조시킨다.
- [0352] 리팍시민 형태 세타는 15°C 내지 35°C(예: 20°C 내지 30°C, 또는 22°C 내지 27°C)에서 1 내지 10시간(예: 2 내지 8시간) 또는 466시간 동안 4:1의 비로 용매들(예: 에탄올 및 물)의 혼합물 중에서 리팍시민을 현탁시킴으로써 제조될 수 있다. 상기 고체를, 예를 들어, 경사법 또는 여과를 통해 분리시키고, 상기 고체들을 냉장고에 저장한다.
- [0353] 리팍시민 형태 세타는 형태 ζ 를 진공하에 주위 온도에서 대략 6시간 동안 건조시킴으로써 제조할 수 있다. 형태 세타는 1H-NMR 결과들을 기본으로 하여 에탄올화시킬 수 있다. 하나의 시료는 1H-NMR에 의해 리팍시민 1몰당 2몰의 에탄올을 함유하지만, 임시적인 XRPD 인덱싱 솔루션으로부터 추정되는 용적은 단위 셀이 리팍시민 1몰당 4몰 이하의 에탄올을 수용할 수 있음을 나타낸다. 형태 세타의 XRPD 패턴들은 연속적으로 인덱싱하였다. 이러한 형태로 나타낸 분말 회절 패턴의 연속적인 인덱싱은 형태 세타가 단일 결정성 상이라는 토대를 제공한다. 리팍시민 형태 세타는 형태 ζ 를 진공 건조시킴으로써 대규모로 수득하였다. 이 실시예에서, 58.96g의 리팍시민을 주위 조건에서 교반하면서 300mL의 에탄올에 첨가하였다. 상기 리팍시민은 초기에 거의 완전히 용해되었고, 매우 어두운 적색 용액을 수득하였다. 연속적 교반으로, 상기 용액은 오렌지색/적색 페이스트가 형성될 때까지 색이 더 밝아지고, 탁도가 증가된다. 이 시점에서, 추가의 100mL의 에탄올을 첨가하였다. 에탄올의 총 용적은 400mL였다. 이어서, 상기 슬러리 시료를 질소 환경(21% RH, 22°C)하에 여과지를 통해 진공 여과시키고, 적색-오렌지색 페이스트를 수득하였다. 여액이 깔대기 끝에서 떨어지는 것이 멈추면, 진공 및 질소를 여전히 유지시키면서 스페큘러로 상기 여과 케이크를 여과지 위에서 떼어냈다. 여과지 위의 상기 시료의 총 건조 시간은 대략 30분이었다.
- [0354] 수득된 고체는 XRPD에 의해 형태 세타인 것으로 식별되었다. 이 고체 시료를 이후에 주위 온도에서 대략 6시간 동안 진공 건조시켰다. XRPD 후 패턴은 상기 고체가 진공 건조 후에 형태 세타로 전환되었음을 확인시켜 준다.
- [0355] 1:1(v/v)의 에탄올/헵탄을 사용하지 않는 리팍시민 형태 Mu(순수한 상으로서 또는 다른 형태들과의 혼합물로서)를 제조하기 위한 추가의 방법들도 공지되어 있다. 이들 실험들은 표 12A에 요약되어 있다. 이는, 형태 세타가 75% RH로의 노출시 적어도 부분적으로 형태 μ 로 전환될 것임을 나타내었다. 추가로, 형태 세타는 주위 온도에서 51% RH로의 노출시 형태 Mu로 전환된다. 약간의 무정형 형태 Mu(형태 이오타와의 혼합물로서)는 44% RH 및 주위 온도에서 에탄올로부터 생성되었다.
- [0356] 상기 재료는 x-범선 분말 회절법(XRPD)으로 분석하였고, 패턴들은 인덱싱되었다. 또한, 상기 재료는 시차 주사

열량법(DSC), 열중량 분석법(TGA), 동적 기상 흡착(DVS), 칼-피셔 적정(KF), 용액 양성자(¹H-) 및 고체-상태(SS-) 핵 자기 공명(NMR), 및 감쇠 전반사 적외선(ATR-IR) 및 라만 분광법으로 특성확인되었다.

- [0357] 2개의 형태 μ 시료들의 XRPD 패턴들은 도 1에 도시하였다. 형태 μ 가 다양한 양의 용매를 수용하기 위해 쉽게 확대하거나 수축시킬 수 있는 가요성 단위 셀 구조를 갖는 가변 시스템이기 때문에, 예시된 패턴들은 단지 형태 μ 가 보여질 수 있는 일련의 피크 범위들의 2개의 별개의 예들의 대표성에 주목해야 한다.
- [0358] 표 13에 예시된 리팍시민 형태 μ 의 각각의 XRPD 패턴에 대한 피크 위치들의 리스트는 도 2 및 도 3에 각각 제시되어 있다. 관찰된 피크 및 두드러진 피크 리스트들은 표 13 내지 16에 포함된다. 대표적인 피크 및 특징적인 피크 리스트들은 포함되지 않는다. 하나의 Panalytical XRPD 패턴은 각 시료에 대해 분석하였다.
- [0359] 리팍시민 형태 μ 의 XRPD 패턴들을 인덱싱하였고, 도 4 및 도 5에 예시하였다. 인덱싱은 회절 패턴에서 피크 위치를 제공한 단위 셀의 크기와 형상을 결정하는 과정이다.
- [0360] 도 4 및 도 5에서 바(bar)들로 마킹된 허용된 피크 위치들과, 관찰된 피크들 사이의 일치하는 일정한 단위 셀 결정을 나타낸다. 패턴의 연속적인 인덱싱은 각 시료가 주로 단일 결정성 상으로 이루어짐을 나타낸다. 스페이스 그룹들은 할당된 소광 기호, 단위 셀 파라미터들과 일치하고, 유도된 양들은 표 17로 표로 만들었다.
- [0361] 리팍시민의 용적($1027 \text{ \AA}^3/\text{분자}$)은 이전에 보고된 리팍시민 수화물 구조로부터 유도되었다. 통상적인 값 $20 \text{ \AA}^3/\text{분자}$ 를 물의 수화에 사용하였다. 따라서, 1293.4 \AA^3 의 형태 μ 에 대한 인덱싱 솔루션으로부터 화학식 단위당 용적이 제공되고, 대략 226 \AA^3 이 물에 대해 유용하다. 리팍시민 당 13몰 이하의 물이 가용 용적으로 가능할 수 있다. 형태 μ 의 제2 XRPD 패턴은 또한 1278.5 \AA^3 의 화학식 단위당 용적으로 인덱싱하였고, 리팍시민당 12.5몰 이하의 물은 가용 용적으로 가능할 수 있다. KF 및 ¹H-NMR에 의한 실제 형태 μ 시료들의 분석은, 시료가 리팍시민 1몰당 대략 0.5몰의 에탄올 및 7몰의 물을 함유하는 한편, 추가의 시료는 리팍시민 1몰당 대략 0.6몰의 에탄올과 6몰의 물을 함유함을 나타낸다(표 20).
- [0362] 상기 기재된 XRPD 패턴들은 형태 μ 로 나타난 리팍시민의 단일 상을 나타낸다. 형태 μ 가 가변적인 용매화물이기 때문에, 단위 셀 파라미터들은 용매를 수용하기 위해 확대 또는 수축을 통해 변화시킬 수 있다. XRPD 피크 위치는 단위 셀 파라미터들의 직접적인 결과이다. 피크 리스트들은 상기 2개의 패턴들에 대해 제시되고 피크 위치 범위들을 제공하는 표 18 및 표 19에서 조합되어 있다.
- [0363] DVS 전과 후에 DSC, TGA, DVS 및 XRPD에 의한 리팍시민 형태 μ 에 대한 추가의 특성확인 데이터가 도 6 내지 도 8에 제시되고, 표 20에 요약된다.
- [0364] DSC 결과는 대략 92°C에서 단일 최대 및 443.1J/g의 엔탈피 변화를 갖는 브로드한 흡열선을 나타낸다. 동일 시료의 TGA는 100°C 이하로 가열할 때 대략 15.7%의 중량 손실을 나타낸다(도 6).
- [0365] 리팍시민 형태 μ 에 대한 수분 흡착 데이터를 도 7에 도시한다. 11.0%의 초기 중량 손실은 5% RH에서 평형시 관찰되었다. 상기 재료는 5 내지 95% RH에서 9.5중량% 획득 및 95 내지 5% RH에서 9.3중량% 손실을 나타내었다. 시험편 수분화후(post-moisture) 흡착의 XRPD 패턴(도 8)은 상기 재료가 형태 감마로 전환되었음을 나타낸다. 상기 시험편 수분화후 흡착의 화학 조성은 측정하지 않았다.
- [0366] NMR, KF, ATR-IR 및 라만 분석 결과를 포함한 다른 특성확인 데이터는 또한 표 20에 요약되어 있다.
- [0367] 물리적 안정성 데이터가 표 21에 요약되어 있다. ~60°C로 진공하에 ~24시간 동안 노출시킬 경우, 형태 μ 는 고도의 무정형 형태인 형태 γ 로 비가역적으로 탈용매화되는데; 이러한 결과는 개별 실험에서 반복되었다. 시료를 주위 온도에서 ~16일 동안 97% RH로 노출시킬 경우, 형태 μ 는 형태 베타로 전환되었다.
- [0368] 형태 μ 의 XRPD 패턴은 연속적으로 인덱싱되었다. 형태 μ 는 단위 셀 파라미터들이 용매를 수용하기 위한 확대 또는 수축을 통해 변화시킬 수 있는 가변 시스템으로 확인된다. 각종 시료들에 대해 수득한 다중 XRPD 패턴들은 범위가 형태 μ 에서 관찰된 반사 피크들에 대해 존재함을 암시한다. 인덱싱 용액들은 형태 μ 의 2개의 대표적인 XRPD 패턴들에 대해 수득하였으나, 상기 범위의 상한과 하한을 반드시 나타내지 않는다. 오히려 이들은 형태 μ 시리즈의 2개의 별개의 예로 간주될 수 있다. 상기 인덱싱 용액들로부터의 이론적인 계산은 2개의 시료들이 단위 셀 내의 공극 공간을 기준으로 하여 리팍시민 1몰당 12.5몰 또는 13몰 이하의 물을 수용할 수 있음을 나타낸다. 2개의 형태 μ 시료들에 대한 칼-피셔 분석들은 상기 재료가 리팍시민 1몰당 대략 6 내지 7몰의

물을 함유함을 나타낸다. 2개의 인텍싱된 형태 Mu 시료의 ¹H-NMR 분석은 이들이 리팍시민 1몰당 0.5 내지 0.6 몰의 에탄올을 함유함을 나타낸다.

표 12

리팍시민 형태 μ의 제조

리팍시민 (g)	EtOH/헵탄 (1:1 v/v, 총 mL)	조건 ¹	관찰 ²	XRPD 결과
3.2422	120	FE, RT, 1 일	오렌지색 블레이드, B/E	μ
3.1467	120	FE, RT, 1 일	오렌지색 블레이드, B/E	μ
3.2548	120	FE, RT, 1 일	적색 블레이드, B/E	μ
3.2354	120	FE, RT, 4 일	적색 블레이드, B/E	μ
3.1974	120	FE, RT, 1 일	적색 블레이드, B/E	μ
3.2557	120	FE, RT, 1 일	적색 블레이드, B/E	μ
3.1361	120	FE, RT, 1 일	적색 블레이드, B/E	μ
3.2052	120	FE, RT, 1 일	적색 블레이드, B/E	μ
0.1441	6	FE, RT, 1 일	블레이드, B	μ

¹ FE = 신속한 증발; RT = 실온
² B = 북굴절; E = 소광

[0369]

[0370] [표 12A]

다른 방법들을 통한 리팍시민 형태 Mu를 제조하기 위한 시도

방법	관찰	결과
EtOH로부터 침전, 44% RH(RT)하에 분리됨	밝은 오렌지색-적색	μ + λ 무정형
51% RH(RT), ~20분으로 노출된 ζ	밝은 오렌지색	μ
75% RH(RT), 6시간으로 노출된 θ	오렌지색	μ + λ
75% RH(40°C), 6시간으로 노출된 θ	오렌지색	μ + η

[0371]

표 13

리팍시민 형태 Mu 에 대해 관찰된 피크들

2θ	d 거리(Å)	강도 (%)
4.72 ± 0.10	18.729 ± 0.405	100
4.79 ± 0.10	18.467 ± 0.394	84
6.29 ± 0.10	14.054 ± 0.227	7
6.94 ± 0.10	12.736 ± 0.186	10
7.44 ± 0.10	11.879 ± 0.162	5
7.84 ± 0.10	11.272 ± 0.145	20
8.11 ± 0.10	10.901 ± 0.136	55
8.36 ± 0.10	10.575 ± 0.128	32
8.55 ± 0.10	10.348 ± 0.122	44
8.70 ± 0.10	10.169 ± 0.118	44
8.88 ± 0.10	9.959 ± 0.113	5
9.60 ± 0.10	9.215 ± 0.097	13
10.15 ± 0.10	8.716 ± 0.087	6
10.32 ± 0.10	8.575 ± 0.084	3
10.88 ± 0.10	8.128 ± 0.075	10
11.02 ± 0.10	8.030 ± 0.073	9
11.20 ± 0.10	7.899 ± 0.071	11
12.09 ± 0.10	7.322 ± 0.061	3
12.54 ± 0.10	7.059 ± 0.057	18
12.79 ± 0.10	6.922 ± 0.054	6
12.96 ± 0.10	6.833 ± 0.053	6
13.42 ± 0.10	6.596 ± 0.049	5
13.63 ± 0.10	6.499 ± 0.048	9
13.86 ± 0.10	6.390 ± 0.046	19
14.54 ± 0.10	6.090 ± 0.042	21
14.90 ± 0.10	5.948 ± 0.040	16
15.25 ± 0.10	5.811 ± 0.038	6
15.50 ± 0.10	5.718 ± 0.037	8
16.00 ± 0.10	5.540 ± 0.035	14
16.30 ± 0.10	5.438 ± 0.033	10
16.62 ± 0.10	5.335 ± 0.032	8

[0372]

[0373] [표 13] (계속)

2θ	d 거리(Å)	강도 (%)
16.78 ± 0.10	5.282 ± 0.031	6
16.97 ± 0.10	5.226 ± 0.031	6
17.27 ± 0.10	5.135 ± 0.030	8
17.47 ± 0.10	5.077 ± 0.029	6
17.57 ± 0.10	5.048 ± 0.029	6
17.84 ± 0.10	4.973 ± 0.028	5
18.20 ± 0.10	4.873 ± 0.027	9
18.57 ± 0.10	4.778 ± 0.026	13
18.97 ± 0.10	4.678 ± 0.025	24
19.42 ± 0.10	4.570 ± 0.023	22
19.88 ± 0.10	4.467 ± 0.022	4
20.78 ± 0.10	4.275 ± 0.020	16
21.76 ± 0.10	4.084 ± 0.019	10
22.18 ± 0.10	4.008 ± 0.018	10
22.52 ± 0.10	3.949 ± 0.017	12
22.83 ± 0.10	3.895 ± 0.017	7
23.27 ± 0.10	3.823 ± 0.016	8
23.70 ± 0.10	3.754 ± 0.016	7
24.17 ± 0.10	3.682 ± 0.015	9
24.47 ± 0.10	3.638 ± 0.015	8
24.67 ± 0.10	3.609 ± 0.014	7
25.26 ± 0.10	3.526 ± 0.014	12
25.81 ± 0.10	3.452 ± 0.013	7
26.53 ± 0.10	3.360 ± 0.012	11
26.98 ± 0.10	3.305 ± 0.012	11
27.55 ± 0.10	3.238 ± 0.012	11
28.23 ± 0.10	3.161 ± 0.011	7
28.50 ± 0.10	3.132 ± 0.011	6
28.87 ± 0.10	3.093 ± 0.011	7
29.15 ± 0.10	3.064 ± 0.010	10

[0374]

표 14

리팍시민 형태 μ 에 대한 두드러진 피크들

2θ	d 거리 (Å)	강도 (%)
4.72 ± 0.10	18.729 ± 0.405	100
4.79 ± 0.10	18.467 ± 0.394	84
7.84 ± 0.10	11.272 ± 0.145	20
8.11 ± 0.10	10.901 ± 0.136	55
8.36 ± 0.10	10.575 ± 0.128	32
8.55 ± 0.10	10.348 ± 0.122	44
8.70 ± 0.10	10.169 ± 0.118	44
9.60 ± 0.10	9.215 ± 0.097	13
12.54 ± 0.10	7.059 ± 0.057	18

[0375]

표 15

리팍시민 형태 μ 에 대해 관찰된 피크들

2θ	d 거리 (Å)	강도 (%)
4.75 ± 0.10	18.597 ± 0.400	99
4.82 ± 0.10	18.339 ± 0.388	100
6.32 ± 0.10	13.980 ± 0.224	8
6.96 ± 0.10	12.705 ± 0.185	14
7.46 ± 0.10	11.852 ± 0.161	7
7.86 ± 0.10	11.248 ± 0.145	23
8.13 ± 0.10	10.879 ± 0.135	77
8.39 ± 0.10	10.533 ± 0.127	60
8.56 ± 0.10	10.328 ± 0.122	53
8.73 ± 0.10	10.130 ± 0.117	57
8.90 ± 0.10	9.941 ± 0.113	8
9.65 ± 0.10	9.167 ± 0.096	17
10.18 ± 0.10	8.687 ± 0.086	7
10.37 ± 0.10	8.533 ± 0.083	5
10.92 ± 0.10	8.104 ± 0.075	14
11.24 ± 0.10	7.875 ± 0.070	14
12.12 ± 0.10	7.302 ± 0.061	5
12.59 ± 0.10	7.031 ± 0.056	15
12.84 ± 0.10	6.895 ± 0.054	10
13.01 ± 0.10	6.807 ± 0.053	6
13.66 ± 0.10	6.483 ± 0.048	15
13.91 ± 0.10	6.367 ± 0.046	23
14.29 ± 0.10	6.197 ± 0.043	16
14.54 ± 0.10	6.090 ± 0.042	33
14.95 ± 0.10	5.928 ± 0.040	23
15.28 ± 0.10	5.799 ± 0.038	7
15.55 ± 0.10	5.700 ± 0.037	10
16.05 ± 0.10	5.523 ± 0.034	21
16.38 ± 0.10	5.411 ± 0.033	11
16.67 ± 0.10	5.319 ± 0.032	10
16.87 ± 0.10	5.256 ± 0.031	11
17.03 ± 0.10	5.205 ± 0.031	9
17.35 ± 0.10	5.111 ± 0.029	9
17.52 ± 0.10	5.062 ± 0.029	10
17.85 ± 0.10	4.968 ± 0.028	7
18.27 ± 0.10	4.856 ± 0.026	12
18.62 ± 0.10	4.765 ± 0.025	15
19.02 ± 0.10	4.665 ± 0.024	24
19.49 ± 0.10	4.554 ± 0.023	22
20.23 ± 0.10	4.390 ± 0.022	7
20.56 ± 0.10	4.320 ± 0.021	11
21.26 ± 0.10	4.179 ± 0.020	12
21.80 ± 0.10	4.077 ± 0.019	13
22.23 ± 0.10	3.999 ± 0.018	15
22.63 ± 0.10	3.929 ± 0.017	12
22.92 ± 0.10	3.881 ± 0.017	9
23.32 ± 0.10	3.815 ± 0.016	9
23.79 ± 0.10	3.741 ± 0.016	9
24.24 ± 0.10	3.672 ± 0.015	10
24.54 ± 0.10	3.628 ± 0.015	10
25.34 ± 0.10	3.515 ± 0.014	14

[0376]

[0377] [표 15] (계속)

2θ	d 거리 (Å)	강도 (%)
25.89 ± 0.10	3.441 ± 0.013	8
26.41 ± 0.10	3.375 ± 0.013	12
26.61 ± 0.10	3.350 ± 0.012	11
27.09 ± 0.10	3.291 ± 0.012	11
27.63 ± 0.10	3.229 ± 0.012	13
28.30 ± 0.10	3.154 ± 0.011	9
28.97 ± 0.10	3.083 ± 0.010	10
29.25 ± 0.10	3.053 ± 0.010	11

[0378]

표 16

리팍시민 형태 μ 에 대한 두드러진 피크들

2θ	d 거리 (Å)	강도 (%)
4.75 ± 0.10	18.597 ± 0.400	99
4.82 ± 0.10	18.339 ± 0.388	100
7.86 ± 0.10	11.248 ± 0.145	23
8.13 ± 0.10	10.879 ± 0.135	77
8.39 ± 0.10	10.533 ± 0.127	60
8.56 ± 0.10	10.328 ± 0.122	53
8.73 ± 0.10	10.130 ± 0.117	57
9.65 ± 0.10	9.167 ± 0.096	17

[0379]

표 17

임시적인 인텍싱 솔루션 및 유도된 양

[0380]

형태/패턴	리팍시민, 형태 μ	
패밀리 및 스페이스 그룹	단사정계	
	P2 ₁ (#4)	
z'/Z	4 / 8	
a (Å)	13.043	13.063
b (Å)	21.040	21.144
c (Å)	37.502	37.697
α (°)	90	90
β (°)	96.36	96.42
γ (°)	90	90
용적 (Å ³ /셀)	10228.1	10346.8
V/Z (Å ³ /화학식 단위)	1278.5	1293.4

표 18

리팍시민 형태 Mu 에 대해 관찰된 피크 범위들

2θ 범위	d 거리 범위 (Å)	강도 범위 (%)
(4.72 - 4.75) ± 0.10	18.597 ± 0.400 - 18.729 ± 0.405	99 - 100
(4.79 - 4.82) ± 0.10	18.339 ± 0.388 - 18.467 ± 0.394	84 - 100
(6.29 - 6.32) ± 0.10	13.980 ± 0.224 - 14.054 ± 0.227	7 - 8
(6.94 - 6.96) ± 0.10	12.705 ± 0.185 - 12.736 ± 0.186	10 - 14
(7.44 - 7.46) ± 0.10	11.852 ± 0.161 - 11.879 ± 0.162	5 - 7
(7.84 - 7.86) ± 0.10	11.248 ± 0.145 - 11.272 ± 0.145	20 - 23
(8.11 - 8.13) ± 0.10	10.879 ± 0.135 - 10.901 ± 0.136	55 - 77
(8.36 - 8.39) ± 0.10	10.533 ± 0.127 - 10.575 ± 0.128	32 - 60
(8.55 - 8.56) ± 0.10	10.328 ± 0.122 - 10.348 ± 0.122	44 - 53
(8.70 - 8.73) ± 0.10	10.130 ± 0.117 - 10.169 ± 0.118	44 - 57
(8.88 - 8.90) ± 0.10	9.941 ± 0.113 - 9.959 ± 0.113	5 - 8
(9.60 - 9.65) ± 0.10	9.167 ± 0.096 - 9.215 ± 0.097	13 - 17
(10.15 - 10.18) ± 0.10	8.687 ± 0.086 - 8.716 ± 0.087	6 - 7
(10.32 - 10.37) ± 0.10	8.533 ± 0.083 - 8.575 ± 0.084	3 - 5
(10.88 - 10.92) ± 0.10	8.104 ± 0.075 - 8.128 ± 0.075	10 - 14
(11.20 - 11.24) ± 0.10	7.875 ± 0.070 - 7.899 ± 0.071	11 - 14
(12.09 - 12.12) ± 0.10	7.302 ± 0.061 - 7.322 ± 0.061	3 - 5
(12.54 - 12.59) ± 0.10	7.031 ± 0.056 - 7.059 ± 0.057	15 - 18
(12.79 - 12.84) ± 0.10	6.895 ± 0.054 - 6.922 ± 0.054	6 - 10
(12.96 - 13.01) ± 0.10	6.807 ± 0.053 - 6.833 ± 0.053	6 - 6
(13.63 - 13.66) ± 0.10	6.483 ± 0.048 - 6.499 ± 0.048	9 - 15
(13.86 - 13.91) ± 0.10	6.367 ± 0.046 - 6.390 ± 0.046	19 - 23
(14.90 - 14.95) ± 0.10	5.928 ± 0.040 - 5.948 ± 0.040	16 - 23
(15.25 - 15.28) ± 0.10	5.799 ± 0.038 - 5.811 ± 0.038	6 - 7
(15.50 - 15.55) ± 0.10	5.700 ± 0.037 - 5.718 ± 0.037	8 - 10
(16.00 - 16.05) ± 0.10	5.523 ± 0.034 - 5.540 ± 0.035	14 - 21
(16.30 - 16.38) ± 0.10	5.411 ± 0.033 - 5.438 ± 0.033	10 - 11
(16.62 - 16.67) ± 0.10	5.319 ± 0.032 - 5.335 ± 0.032	8 - 10
(16.78 - 16.87) ± 0.10	5.256 ± 0.031 - 5.282 ± 0.031	6 - 11
(16.97 - 17.03) ± 0.10	5.205 ± 0.031 - 5.226 ± 0.031	6 - 9
(17.27 - 17.35) ± 0.10	5.111 ± 0.029 - 5.135 ± 0.030	8 - 9
(17.47 - 17.52) ± 0.10	5.062 ± 0.029 - 5.077 ± 0.029	6 - 10
(17.84 - 17.85) ± 0.10	4.968 ± 0.028 - 4.973 ± 0.028	5 - 7
(18.20 - 18.27) ± 0.10	4.856 ± 0.026 - 4.873 ± 0.027	9 - 12
(18.57 - 18.62) ± 0.10	4.765 ± 0.025 - 4.778 ± 0.026	13 - 15
(18.97 - 19.02) ± 0.10	4.665 ± 0.024 - 4.678 ± 0.025	24 - 24
(19.42 - 19.49) ± 0.10	4.554 ± 0.023 - 4.570 ± 0.023	22 - 22
(21.76 - 21.80) ± 0.10	4.077 ± 0.019 - 4.084 ± 0.019	10 - 13
(22.18 - 22.23) ± 0.10	3.999 ± 0.018 - 4.008 ± 0.018	10 - 15
(22.52 - 22.63) ± 0.10	3.929 ± 0.017 - 3.949 ± 0.017	12 - 12
(22.83 - 22.92) ± 0.10	3.881 ± 0.017 - 3.895 ± 0.017	7 - 9
(23.27 - 23.32) ± 0.10	3.815 ± 0.016 - 3.823 ± 0.016	8 - 9
(23.70 - 23.79) ± 0.10	3.741 ± 0.016 - 3.754 ± 0.016	7 - 9
(24.17 - 24.24) ± 0.10	3.672 ± 0.015 - 3.682 ± 0.015	9 - 10
(24.47 - 24.54) ± 0.10	3.628 ± 0.015 - 3.638 ± 0.015	8 - 10
(25.26 - 25.34) ± 0.10	3.515 ± 0.014 - 3.526 ± 0.014	12 - 14
(25.81 - 25.89) ± 0.10	3.441 ± 0.013 - 3.452 ± 0.013	7 - 8
(26.53 - 26.61) ± 0.10	3.350 ± 0.012 - 3.360 ± 0.012	11 - 11
(26.98 - 27.09) ± 0.10	3.291 ± 0.012 - 3.305 ± 0.012	11 - 11
(27.55 - 27.63) ± 0.10	3.229 ± 0.012 - 3.238 ± 0.012	11 - 13
(28.23 - 28.30) ± 0.10	3.154 ± 0.011 - 3.161 ± 0.011	7 - 9
(28.87 - 28.97) ± 0.10	3.083 ± 0.010 - 3.093 ± 0.011	7 - 10
(29.15 - 29.25) ± 0.10	3.053 ± 0.010 - 3.064 ± 0.010	10 - 11

[0381]

표 19

리팍시민 형태 Mu 에 대한 두드러진 피크 범위들

2θ 범위	d 거리 범위 (Å)	강도 범위 (%)
(4.72 - 4.75) ± 0.10	18.597 ± 0.400 - 18.729 ± 0.405	99 - 100
(4.79 - 4.82) ± 0.10	18.339 ± 0.388 - 18.467 ± 0.394	84 - 100
(7.84 - 7.86) ± 0.10	11.248 ± 0.145 - 11.272 ± 0.145	20 - 23
(8.11 - 8.13) ± 0.10	10.879 ± 0.135 - 10.901 ± 0.136	55 - 77
(8.36 - 8.39) ± 0.10	10.533 ± 0.127 - 10.575 ± 0.128	32 - 60
(8.55 - 8.56) ± 0.10	10.328 ± 0.122 - 10.348 ± 0.122	44 - 53
(8.70 - 8.73) ± 0.10	10.130 ± 0.117 - 10.169 ± 0.118	44 - 57
(9.60 - 9.65) ± 0.10	9.167 ± 0.096 - 9.215 ± 0.097	13 - 17
(12.54 - 12.59) ± 0.10	7.031 ± 0.056 - 7.059 ± 0.057	15 - 18

[0382]

표 20

[0383] 리팍시민 형태 Mu의 특성확인

분석 기술	결과 ³
¹ H-NMR	온전한 화학 구조 API 1몰당 0.5몰의 에탄올
	온전한 화학 구조 API 1몰당 0.6몰의 에탄올
칼-피셔	14.1wt%의 물(대략 7몰)
	12.7wt%의 물(대략 6몰)
DSC	흡열선 92°C(최대), ΔH = 443.1J/g
TG	15.7wt% 손실, 100°C 이하
ATR-IR	획득한 스펙트럼
라만	획득한 스펙트럼
고체-상태 ¹³ C NMR	획득한 스펙트럼
수분 균형	5% RH에서 평형시 -11.0wt% 변화 5% 내지 95% RH에서 9.5wt% 획득 95% 내지 5% RH에서 9.3wt% 손실
MB 후 XRPD	형태 γ

[0384] ³End = 흡열선; wt = 중량

표 21

[0385] 리팍시민 형태 μ의 응력 연구

조건	관찰 ⁴	XRPD 결과
60°C/진공, ~24시간	암적색 블레이드, B/E	γ
59-62°C/진공, ~24시간	암적색 고체	γ
97% RH(RT), 16일	오렌지색	μ + β

[0386] ⁴B = 복굴절; E = 소광

[0387] 실시예 5. 형태 감마의 제조

[0388] 형태 감마는 흡습성 결정성 중간상(mesophase)이다. 이러한 형태는 TGA에 의한 1.2 내지 3.8wt% 손실 및 대략 203°C에서의 흡열을 입증한다(표 4).

[0389] 리팍시민 형태 감마는 에탄올/물 혼합물 중에서 용액으로부터 수득하였다. 고체들은 빙옥 중에서 에탄올/물 (1/0.45) 용액을 충돌 냉각시킨 다음, 에탄올/물(1/0.5) 중의 형태 α 슬러리로부터 45분 동안 공기 건조시킴으로써 수득하였다. TG 분석은 DSC 곡선에서 89°C에서 브로드한 흡열선에 상응하는 1.2 내지 3.8wt% 손실을 입증하였다. 작은 흡열선이 203°C에서 두 개의 시료들에서 관찰되었다. 수분 균형 흡착/탈착은 5% RH에서 평형시 2.4wt% 손실을 나타냈다. 상기 재료는 흡습성이며, 95% RH하에 10.8wt% 획득한다. 이 중량(11.7%)는 5% RH로의 탈착시 손실이었다. 형태 γ의 장기간의 상대 습도 연구는 11 내지 94%에서 2일 동안 상대 습도에 노출시킬 경우 어떠한 전환도 형성하지 않음을 나타내었다. 상기 형태는 주위 온도에서 1일 동안 진공하에 건조시킨 후에 XRPD 분석에 의해 변하지 않고 잔류한다. 다른 방법들은 아래에, 예를 들어, 하기 표들에 기술되어 있다.

[0390] 형태 제타

[0391] 형태 제타는 결정성 중간상이다. 상기 재료는 에탄올/물(0°C에서 1/0.45 및 주위 온도에서 1/1) 중에서 2일 동안 형태 알파 무수물을 슬러리화함으로써 생성되었다. 회수된 고체들을 공기 건조시키고, 주위 조건들하에 3일

동안 저장시켰다. 형태 제타는 또한 58 및 75% RH하에 3일 동안 형태 ζ를 저장함으로써 형성되었다. 다른 방법들은 아래에, 예를 들어, 하기 표들에 기술되어 있다.

[0392] 실시예 6. 형태 제타의 제조

[0393] 형태 ζ는 용액 중의 고체들의 XRPD 분석에 의해 관찰되었다(도 42). 이들 고체들은 다양한 RH 조건들하에 제거되고 응력화하였다. 비록 형태 전환이 용액으로부터 고체들의 제거시 개시될 것 같을지라도, 3일 후의 XRPD 분석은 43% RH하에 형태 γ로의 전환; 58 및 75% RH하에 형태 γ - 1로의 전환, 및 94% RH하의 형태 β + γ - 1로의 전환을 나타내었다. 다른 방법들은 아래에, 예를 들어, 하기 표들에 기술되어 있다.

[0394] 실시예 7. 형태 에타의 제조

[0395] 형태 η는 도 53에 따라 생성되었다. 다른 방법들은 아래에, 예를 들어, 하기 표들에 기술되어 있다. 예를 들어, 도 53에 도시된 바와 같이, 에타 결정화 방법은 에탄올 중의 리팍시민의 용해에 이어, 씨딩 온도로 냉각시키고, 씨딩 온도에서 에탄올 중의 형태 제타 씨드들의 개별적으로 제조된 슬러리를 첨가하고, 1시간 동안 유지시킨 다음, 주위 온도 이하로 냉각시켜 형태 제타의 슬러리를 생성시킴에 의해 이루어진다. 이어서, 상기 슬러리를 여과시키고, 세척하고, 건조시켰다.

[0396] 실시예 8. 형태 이오타의 제조

[0397] 형태 ι는 도 53에 따라 생성되었다. 다른 방법들은 아래에, 예를 들어, 하기 표들에 기술되어 있다. 스페이스 그룹은 P2₁2₁2₁인 것으로 측정되었다. 리팍시민 형태 이오타의 패키징 모티프는 이전의 2개의 구조들에서 관찰된 적층 배열과는 상이하다. 결정 구조에는 추가의 잔류 전자 밀도가 함유되는데, 이는 통상적으로 격자에서 고도의 부정형 용매에 기인한다.

표 22

형태 η 및 형태 η의 혼합물

[0398]

초기 형태	조건	최종 형태
η	진공 오븐, 40°C, 1일	η
ξ	진공 오븐, 주위, 1일	η
ξ	진공 건조	γ + η
ξ	진공 오븐, 45°C, 2일	η

표 23

EtOH 및 EtOH/물 혼합물로부터의 결정화

[0399]

용매	조건 ^a	관찰 ^b	XRPD 형태
EtOH	슬러리, 주위, 3일	오렌지색; 조각들; B&E	ξ
	a) SE, 5일; b) ε로 씨딩됨	오렌지색; 침상형; B&E	ξ
EtOH/H ₂ O 1/0.02 mL	슬러리, 주위, 3일	오렌지색; 불규칙; 조각들; B&E	ξ
EtOH/H ₂ O 1/0.1 mL	슬러리, 주위, 3일	오렌지색; 조각들; B&E	ξ
EtOH/H ₂ O 1/0.25 mL	a) SC; 냉장고 b) ε로 씨딩됨	오렌지색; 침상형; B&E	ξ
EtOH/H ₂ O 2/0.5 mL	슬러리, 주위, 5시간	-	ξ

EtOH/H ₂ O 1/0.45 mL	제어 냉각: 3°C/h, 70-20°C	용액 중에서	ξ
	빙수 중에서 충돌 냉각	용액 중에서	ξ
EtOH/H ₂ O 1/0.5 mL	슬러리, 0°C, 2일; 주위에서 3일 동안 공기 건조시 키고, 저장	밝은 오렌지색; 작은 침상형; B&E	(ξ)
	슬러리, 주위, 2일; 주위에서 3일 동안 공기 건조시키 고, 저장	오렌지색; 작은 침상형들; B&E	(ξ)
H ₂ O	슬러리 (β-1), 주위, 1일; 7시간 동안 공기 건조	밝은 오렌지색; 조각들; B&E	α + β

[0400]

a. SE = 느린 증발; SC = 느린 냉각.

[0401]

b. B&E = 복굴절 및 소광.

[0402]

c. 시료는 모세관 내의 용액 중에서 측정하였다.

표 24

리팍시민 건조 실험

[0403]

출발 물질	조건	관찰 ^a	XRPD 형태
ξ	냉장고에서 3주 저장	-	ξ
ξ	후드에서 개방형 바이알	오렌지색; 작은 조각들; B&E	γ
ξ	진공 오븐, 주위, 1일	오렌지색; 불규칙; B&E	η
ξ	진공 오븐, 45°C, 2일	오렌지색; 조각들; B&E	η
ξ	공기 건조 2329-06-02a	어두운 오렌지색; 불규칙; B&E	γ
	진공 건조 2329-06-02a	어두운 오렌지색; 불규칙; B&E	γ + η
η	진공 오븐, 40°C, 1일	오렌지색; 조각; B&E	η

[0404]

a. B&E = 복굴절 및 소광

표 25

각종 상대 습도하의 응력화

[0405]

초기 형태	조건 ^a	관찰	XRPD 형태
α	P ₂ O ₅ , 4일	어두운 오렌지색; 불규칙 입자들; B&E	α 무수물
α 무수물	58% RH, 2일	밝은 오렌지색; 작은 불규칙 입자; B&E	β
	75% RH, 2일	밝은 오렌지색; 작은 불규칙 입자; B&E	β
	94% RH, 2일	밝은 오렌지색; 작은 불규칙 입자; B&E	β
	43% RH, 3일	오렌지색; 작은 입자; B&E	γ
ξ	58% RH, 3일	오렌지색; 작은 입자; B&E	ξ
	75% RH, 3일	오렌지색; 작은 입자; B&E	ξ
	94% RH, 3일	밝은 오렌지색; 작은 입자; B&E	β + ξ
	안정성 챔버 75% RH @ 40°C, 1일	오렌지색; 침상형; B&E	ξ + γ

[0406]

a. 모든 시료는 다르게 기술되지 않는 한 실온에서 저장한다; RH = 상대 습도

- [0407] b. B = 복굴절; E = 소광
- [0408] 하기 기술들은 아래에 기재되어 있지만, 예로서 사용된다.
- [0409] 느린 증발(SE)
- [0410] 용매를 바이알 중의 칭량된 양의 리팍시민에 첨가했다. 혼합물을 초음파처리하여 고체를 완전히 용해시켰다. 이어서, 용액을 깨끗한 바이알 속에서 여과시켰다. 용매를 주위 조건에서 서서히 증발시켰다.
- [0411] 충돌 냉각(CC)
- [0412] 에탄올/물 1/0.45 중의 리팍시민의 시료를 제조하고, 깨끗한 바이알 속에서 0.2 μ m 나일론 필터로 통과시켰다. 이어서, 용액을 함유하는 바이알을 수조 동안 빙욕으로 침수시켜 신속하게 냉각시켰다. 침전되는 고체를 여과 수집하고 건조시켰다.
- [0413] 슬러리 실험
- [0414] 시험 용매를 바이알 중의 리팍시민에 첨가하여 과량의 용해되지 않은 고체가 용액에 존재하도록 했다. 이어서, 혼합물을 저온 또는 실온에서 진탕기 블록 또는 회전 휠 상에서 진탕시켰다.
- [0415] 각종 상대 습도(RH) 하의 응력화
- [0416] 리팍시민을 함유하는 바이알을 오산화인(P205) 또는 물 중의 포화된 염 용액을 함유하는 병(jar) 내에서 덮개를 덮지 않고 위치시켰다. 병을 밀봉하고, 주위 온도에서 또는 승온에서 오븐에 저장했다.
- [0417] 느린 냉각(SC)
- [0418] 리팍시민의 포화된 용액은 과량의 고체를 승온에서 시험 용매 중에서 슬러리화하여 제조했다. 포화된 용액은 깨끗한 바이알 속에서 가온하면서 여과시켰다. 시료를 실온으로 냉각시킨 다음, 냉장고에 이어, 냉동고를 사용하여 저온으로 추가로 냉각시켰다.
- [0419] 밀링
- [0420] 리팍시민의 고체 시료를 밀링 볼을 갖는 밀링 용기에 충전시켰다. 시료를 5 또는 15분 간격(2 x 5분, 2 x 15분 및 3 x 15분)으로 30Hz에서 Retsch MM200 믹서 밀을 사용하여 밀링시켰다. 고체를 각 간격 후 바이알의 측면으로부터 박리시켰다.
- [0421] 광학 현미경검사
- [0422] 광학 현미경검사는 Leica MZ12.5 입체현미경을 사용하여 수행했다. 시료를 관찰하기 위해 교차 편광을 갖는 통상적으로 0.8 내지 4x 범위의 각종 대물렌즈가 사용되었다. 시료를 동일 반응계에서 관찰했다.
- [0423] 열 분석
- [0424] 시차 주사 열량측정(DSC)
- [0425] 시차 주사 열량측정(DSC)은 TA 기기 시차 주사 열량 측정계 2920을 사용하여 수행했다. 시료를 알루미늄 DSC 팬에 위치시키고, 중량을 정확하게 기록했다. 팬을 뚜껑으로 덮은 다음, 크립핑하거나 크립핑하지 않고 정치시켰다. 시료 셀을 25 $^{\circ}$ C에서 평형화하고, 질소 퍼지하에 10 $^{\circ}$ C/분의 속도로 최종 온도 250 $^{\circ}$ C 또는 350 $^{\circ}$ C까지 가열

했다. 인듐 금속을 보정 표준으로서 사용했다. 기록된 온도는 전이 최대이다.

[0426] 방법 A: 25°C에서 초기 평형, 10°C/분으로 250°C로 가열

[0427] 방법 B: 25°C에서 초기 평형, 10°C/분으로 350°C로 가열

[0428] 사이클릭 시차 주사 열량측정

[0429] 사이클릭 DSC는 TA 기기 2920 시차 주사 열량계를 사용하여 수행했다. 시료를 완전 밀폐된 DSC 팬에 위치시키고, 중량을 정확하게 기록했다. 팬을 레이저 핀홀을 함유하는 뚜껑으로 덮었다. 방법은 다음과 같았다:

[0430] 1. -50°C에서 평형화한다.

[0431] 2. 20°C/분으로 80°C까지 경사지게 한다.

[0432] 3. 80°C에서 1분 동안 등온시킨다.

[0433] 4. -50°C에서 평형화한다.

[0434] 5. 20°C/분으로 220°C까지 경사지게 한다.

[0435] 인듐 금속을 보정 표준으로 사용했다. 기록된 온도는 전이 최대이다.

[0436] 동적 기상 흡착(DVS)

[0437] 자동화 기상 흡착(VS) 데이터는 VTI SGA-100 기상 흡착 분석기 상에서 수집하였다. NaCl 및 PVP를 보정 표준으로서 사용하였다. 시료는 분석 전에 건조시키지 않았다. 흡착 및 탈착 데이터는 질소 퍼징하에 5 내지 95% RH 범위에 걸쳐 10% RH 증분으로 수집하였다. 분석에 사용된 평형 기준은 3시간의 최대 평형 시간으로 5분 내에 0.0100중량% 변화 미만이었다. 데이터는 상기 시료의 초기 수분 함량에 대해 보정하지 않았다.

[0438] 핫-스테이지 현미경검사

[0439] 핫 스테이지 현미경검사는 SPOT Insight™ 컬러 디지털 카메라가 장착된 Leica DM LP 현미경에 탑재된 TMS93 컨트롤러를 갖는 Linkam 핫 스테이지(FTIR 600)를 사용하여 수행하였다. 온도 보정은 USP 용점 표준을 사용하여 수행하였다. 시료를 커버 글래스 위에 위치시키고, 제2 커버 글래스를 상기 시료의 상부 위에 위치시켰다. 상기 스테이지가 가열될 때, 각각의 시료를 교차 편광기 및 1차 적색 보정기를 갖는 20×0.4 N.A. 길이 작동 거리 대물렌즈를 사용하여 육안으로 관찰하였다. 이미지는 SPOT 소프트웨어(v. 4.5.9)를 사용하여 촬영하였다.

[0440] 조절된 시차 주사 열량측정(MDSC)

[0441] 조절된 시차 주사 열량측정(MDSC) 데이터는 냉장 냉각 시스템(RCS)이 장착된 TA 기기 시차 주사 열량계 2920 상에서 취득했다. 시료를 알루미늄 DSC 팬에 위치시키고, 중량을 정확하게 기록했다. 팬을 레이저 핀홀로 천공된 뚜껑으로 덮어 압력 방출을 허용한 다음, 완전히 밀폐시켰다. MDSC 데이터는 25 내지 225°C에서 1°C/분의 기초 가열 속도로 60초 동안 +/- 0.8°C의 조절 진폭을 사용하여 취득했다. 온도 및 열 용량을 인듐 금속 및 사파이어를 각각 보정 표준으로 사용하여 교정했다. 기록된 유리 전이 온도는 가역적 열 유동 대 온도 곡선의 단계 변화의 하프-높이/굴절로부터 취득된다.

[0442] 열중량(TG) 분석

[0443] 열중량(TG) 분석은 TA 기기 2950 열중량 분석기를 사용하여 수행했다. 각 시료를 알루미늄 시료 팬에 위치시키고, TG 로(furnace)에 삽입했다. 로를 먼저 25°C에서 평형화시키거나 주위 온도로부터 직접 출발하여 질소하에 10°C/분의 속도로 최종 온도 350°C까지 가열했다. 니켈 및 알루미늄(Alumel™)을 보정 표준으로서 사용했다. 특정 시료에 대한 방법은 이하 요약된 바와 같이 언급된다.

- [0444] 방법 A: 초기 평형화 없음; 주위로부터 직접 분석 개시함, 시료를 10°C/분으로 350°C까지 가열함
- [0445] 방법 B: 25°C에서 초기 평형화, 시료를 10°C/분으로 350°C까지 가열함
- [0446] 방법 C: 초기 평형화 없음; 주위로부터 직접 분석 개시함, 시료를 10°C/분으로 300°C까지 가열함
- [0447] 분광법
- [0448] 푸리에 변환 적외선(FT-IR)
- [0449] IR 스펙트럼은 Ever-Glo mid/far IR 공급원, 확장 범위 브롬화칼륨(KBr) 빔스플리터 및 이중수소화 트리글리신 설페이트(DTGS) 검출기가 장착된 Magna-IR 860® 푸리에 변환 적외선(FT-IR) 분광광도계(Thermo Nicolet) 상에서 습득했다. 게르마늄(Ge) 결정에 갖는 감쇠된 총 반사율(ATR) 부속품(the Thunderdome™, Thermo Spectra-Tech)을 데이터 습득용으로 사용했다. 스펙트럼은 4cm⁻¹의 스펙트럼 해상도에서 수집된 256개의 공침가된(coadded) 주사를 나타낸다. 배경 데이터 세트는 깨끗한 Ge 결정으로 습득했다. Log 1/R(R = 반사율) 스펙트럼은 이들 두 데이터 세트의 서로에 대한 비를 고려하여 습득했다. 파장 보정은 폴리스티렌을 사용하여 수행했다.
- [0450] 푸리에 변환 라만(FT-Raman)
- [0451] FT-라만 스펙트럼은 Magna 860® 푸리에 변환 적외선(FT-IR) 분광광도계(Thermo Nicolet)에 경계된 라만 부속 모듈 상에서 습득했다. 이 모듈은 여기 파장 1064nm 및 인듐 갈륨 비소(InGaAs) 검출기를 사용한다. 대략 0.6 내지 2.0W의 Nd:YVO₄ 레이저 전력을 사용하여 시료를 조사시켰다. 시료는 상부 재료를 유리관에 위치시키고, 튜브를 부속품 중의 금-피복된 튜브 홀더에 배치함으로써 분석용으로 제조했다. 총 256개 또는 1024개의 시료 주사를 스펙트럼 해상도 4cm⁻¹에서 Happ-Genzel 아포다이제이션을 사용하여 98 내지 3600cm⁻¹로부터 수집했다. 파장 보정은 황 및 사이클로헥산을 사용하여 수행했다.
- [0452] IR 스펙트럼 및 라만 스펙트럼의 피크 픽킹(picking)
- [0453] 피크 픽킹은 Omnic 버전 7.2를 사용하여 수행하였다.
- [0454] 피크 위치 변동성은, 픽킹된 피크들의 관찰된 첨예도 및 2cm⁻¹ 데이터 점 스페이싱(spacing)(4cm⁻¹ 해상도)을 사용한 데이터의 획득에 기초하여, ±2cm⁻¹ 이내로 주어진다. 상이한 기기들 상에서 독립적으로 제조된 시료들에 대한 제3자 측정은 ±2cm⁻¹을 초과하는 변동성을 초래할 수 있다.
- [0455] 자동화 수분 흡착/탈착
- [0456] 수분 흡착/탈착 데이터는 VTI SGA-100 증기 흡착 분석기 상에서 수집했다. 흡착 및 탈착 데이터는 질소 퍼지하에 5 내지 95% 상대 습도(RH)에 대해 10% RH 간격으로 수집했다. 시료는 분석 전에 건조시키지 않았다. 분석을 위해 사용된 평형 기준은, 중량 기준이 충족되지 않으면 최대 평형화 시간 3시간과 함께, 5분 내에 0.0100중량% 미만의 변화였다. 시료의 초기 수분 함량에 대한 데이터는 정정하지 않았다. NaCl 및 PVP를 보정 표준으로 사용했다.
- [0457] 칼-피셔 적정(KF)
- [0458] 물 측정을 위한 전기량 칼 피셔(KF) 분석은 Mettler Toledo DL39 KF 적정기를 사용하여 수행하였다. 블랭크 적정을 분석 전에 수행하였다. 시료는 무수 질소 분위기하에 제조하였고, 미리 건조시킨 바이알에서 상기 시료 대략 1g을 무수 Hydranal-Coulomat AD 약 1mL에 용해시켰다. 상기 전체 용액을 격막을 통해 상기 KF 전량계에 가하고, 10초 동안 혼합하였다. 이어서, 상기 시료를 전기화학적 산화: 2I⁻ → I₂ + 2e⁻에 의해 요오드를 생성하

는 발생 전극을 사용하여 적정하였다.

[0459] 용액 1D ^1H NMR 분광법(SSCI)

[0460] 상기 용액 NMR 스펙트럼은 Varian ^{UNITY} INOVA-400 분광계로 획득하였다. 상기 시료들은 대략 5 내지 10mg의 시료를 TMS를 함유하는 CDCl_3 에 용해시킴으로써 제조하였다.

[0461] 용액 1D ^1H NMR 분광법(SDS, Inc.)

[0462] 하나의 용액 ^1H NMR 스펙트럼은 미국 일리노이즈주 셉테인 소재의 스펙트럴 데이터 서비스(Spectral Data Services)에 의해 399.796 MHz의 ^1H 라모어 주파수(Larmor frequency)에서 Varian ^{UNITY} INOVA-400 분광계로 25 °C에서 획득하였다. 상기 시료들은 CDCl_3 중에 용해시켰다. 상기 스펙트럼은 6.0 μs 의 ^1H 펄스 폭, 주사 간의 5초 지연, 35K 데이터 점을 갖는 10KHz의 스펙트럼 폭, 및 40 공동-부가 주사로 획득하였다. 자유 유도 감쇠(FID: free induction decay)는 신호-대-잡음 비를 개선시키기 위해 64K 점 및 0.2Hz의 지수 선 확장 인자로 진행시켰다.

[0463] 고체 상태 ^{13}C 핵자기 공명(NMR)

[0464] 시료를 4mm PENCIL 타입 지르코니아 로터 내에 패키징함으로써 고체-상태 NMR 분광법에 대해 제조하였다.

[0465] 상기 고체-상태 ^{13}C 교차 편광 매직 각 회전(CP/MAS: cross polarization magic angle spinning) NMR 스펙트럼은 주위 온도에서 Varian ^{UNITY} INOVA-400 분광계(라모어 주파수: ^{13}C = 100.542 MHz, ^1H = 399.787 MHz) 상에서 획득하였다. 상기 시료를 4mm PENCIL 타입 지르코니아 로터 내에 패키징시키고, 상기 매직 각에서 12kHz로 회전시켰다. 상기 스펙트럼 피크들의 화학 이동은 176.5ppm에서 글리신의 카보닐 탄소 공명에 대해 외부로부터 참조하였다.

[0466] 실시예 9. 리팍시민 형태들 선택을 위한 대안적인 제조 방법들

[0467] 리팍시민 형태 제타

[0468] 리팍시민(404.5mg)을 에탄올/물 혼합물(2mL/0.5mL) 중에서 주위 온도에서 대략 5시간 동안 슬러리화하였다. 용매를 경사법에 의해 제거하고, 상기 축축한 고체들을 XRPD로 분석 전에 1일 미만 동안 냉장고에서 저장하였다. 상기 고체들을 XRPD 분석 전과 후에 축축하게 하였다(도 43).

[0469] 리팍시민 형태 에타

[0470] 리팍시민의 일부를 XRPD 분석을 위해 제거한 후에, 상기 시료의 나머지를 진공하에 주위 온도에서 대략 1일 동안 건조시켰다. 고체들을 XRPD로 분석하기 전에 데시케이터에 저장하였다(도 45).

[0471] 도 54에 도시된 에타를 형성하는 방법은, 에탄올 중의 (임의의 고체 형태의) 리팍시민의 용해에 이어, 씨딩 온도로 냉각시키고, 씨딩 온도에서 에탄올 중의 형태 제타 씨드들의 개별적으로 제조된 슬러리를 첨가하고, 1시간 동안 유지시킨 다음, 주위 온도 이하로 냉각시켜 형태 제타의 슬러리를 생성시킴에 의해 이루어진다. 이어서, 슬러리를 여과시키고, 세척하고, 건조시켰다. 상기 결정화 공정은 여과와 세척 단계들을 포함한다. 리팍시민 형태 에타 공정들의 특정 양태들은 1) 상기 건조된 재료들의 고체 형태를 형태 에타로 조절하고, 2) 고수율로 생성하는 것이다. 하기 파라미터들은 건조된 고체 형태 및 수율에 영향을 미칠 수 있다:

[0472] · 리팍시민 출발 물질 중의 물 함량

- [0473] · 에탄올 중의 물 함량
- [0474] · 리팍시민 농도
- [0475] · 최종 온도
- [0476] · 최종 온도에서의 유지 시간
- [0477] · 세척 조성
- [0478] · 필터 케이크의 대기로의 노출 시간
- [0479] · 건조 온도
- [0480] · 건조 압력
- [0481] · 건조 시간
- [0482] 씨딩 및 냉각 속도 파라미터들 조사된 조건들하에 '습윤' 형태 제어에 관련되는 것 같아 보이지 않는다.

[0483] X-선 분말 회절(XRPD)

[0484] Inel XRG-3000 회절계

[0485] X-선 분말 회절(XRPD) 분석은 CPS(Curved Position Sensitive) 검출기를 갖춘 Inel XRG-3000 회절계를 사용하여 120° 의 2θ 범위로 수집하였다. 실시간 데이터는 Cu-Kα 방사선을 사용하여 수집하였다. 튜브 전압 및 암페어수는 40kV와 30mA로 각각 설정하였다. 모노크로메이터 슬릿은 1 내지 5mm에서 160μm까지 설정하였다. 패턴은 2.5 내지 40° 2θ로부터 표시된다. 시료는 이들을 박막 유리 캐필러리 내로 패킹시킴으로써 분석을 위해 제조하였다. 각 캐필러리를 데이터 획득 동안 캐필러리의 스피닝을 허용하기 위해 모니터링하는 측각기 헤드 위에 탑재시켰다. 시료를 300초 동안 분석하였다. 장치의 보정은 규소 참조 표준을 사용하여 수행하였다.

[0486] PANalytical X'Pert Pro 회절계

[0487] PANalytical X'Pert PRO 회절계를 사용하여 시료를 또한 분석하였다. 시험편은 Optix 장거리 미세-초점 공급원을 사용하여 생성된 Cu 방사선의 입사빔을 사용하여 분석하였다. 타원 등급 다층 거울을 사용하여 시험편을 통해 공급원의 Cu Kα X-선을 검출기 상에 집중시켰다. 시험편을 3-마이크론 두께의 필름들 사이에 끼워넣고 전송 기하학에서 분석하고, 배향 통계를 최적화하기 위해 회전시켰다. 빔-스톱 및 헬륨 퍼지를 사용하여 에어 스캐터링에 의해 발생하는 배경을 최소화시켰다. 상기 입사빔 및 회절 빔에 대해 솔리 슬릿을 사용하여 축 발산을 최소화시켰다. 회절 패턴들은 상기 시험편으로부터 240mm에 위치한 주사 위치-감지 검출기(X'Celerator)를 사용하여 수집하였다. 분석을 위해 규소 시험편(NIST 표준 참조 물질 640c)을 분석하여 규소 111 피크의 위치를 확인하였다.

표 26

리팍시민 형태 제타의 XRPD 피크 위치들

위치(°2θ)	I/I ₀ ^a
4.7 (이중선)	86
6.3	8
6.4	16
7.3	25
7.6 (이중선)	100
8.2	10
8.6	20
9.5	12
10.2 (삼중선)	6
10.5	4
11.2 (이중선)	3
11.9 (이중선)	5
12.2 (약함)	5
12.6 (오중선)	16
12.9 (이중선)	7
13.2 (이중선)	5

a. I₀ = 상대 강도

[0488]

표 27

리팍시민 형태 에타의 XRPD 피크 위치들

위치 (2θ)	I/I ₀ ^a
5.3	28
6.1	71
7.3	24
7.5	28
7.9	100
8.8	76
12.7	34

a. I/I₀ = 상대 강도

[0489]

표 28

형태 이오타

리팍시민의 형태 이오타의 제조방법

용매	조건	관찰	XRPD 결과 ^b
방법	CC	적색 오렌지색, 블레이드, 단일 및 구과, 복굴절	⊥
	SC	적색 오렌지색, 덴드리틱 형성, 복굴절	⊥

[0490]

[0491] 실시예 10. 형태 에타를 수득하기 위한 결정화, 분리 & 건조 결정화

[0492] 형태 에타를 제조하기 위한 방법은 플로 차트 1에 설명되어 있다(도 11).

[0493] 리팍시민 형태 에타의 슬러리는 150ml 무수 에탄올 중에서 대략 5시간 동안 33.4g 리팍시민을 교반시킴으로써 제조하였다. 상기 씨드 슬러리는 10ml 무수 에탄올 중에서 주위에서 대략 2시간 동안 500mg 리팍시민을 교반시킴으로써 제조하였다. 상기 리팍시민 슬러리를 250ml의 제어된 실험실 반응기에 채우고, 60℃로 가열하고 300rpm에서 15분 동안 교반하면서 유지시킴으로써 용해시켰다. 상기 용액을 30분에 걸쳐 40℃로 냉각시킨 다음, 상기 씨드 슬러리를 첨가하고, 40℃에서 60분 동안 교반시키면서 유지시켰다. 상기 혼합물을 -0.2℃/분 (200분)에서 0℃로 냉각시키고, 대략 14시간 동안 유지시켰다. 이어서, 상기 슬러리를 여과를 위해 부호너 깔대기 내로 방출시켰다. 대략 50ml의 냉각된 무수 에탄올(얼음 위에 냉각됨)을 상기 반응기에 첨가하여 잔류 입자들을 세정하고, 따로 모아두었다. 상기 슬러리를 진공 건조시킨 다음, 반응기 세정액을 첨가하고, 여과 건조시켜, 1 케이크 용적의 냉각된 무수 에탄올을 첨가하였다. 축축한 필터 케이크의 진공 여과를 대략 30분 동안 계속하였다. 상기 필터 케이크를 결정접시로 옮기고, 다공성 페이퍼로 덮고, 진공 오븐 중에서 40℃에서 대략 24시간 동안 건조시켰다. 수율 = 88%, LOD = 27%, 형태 에타(XRPD), 2.0중량% 손실(TGA), 1.66% 잔류 에탄올(H NMR). 0.82% 물(KF).

[0494] 몇몇 양태들이 제시되고 기술되어 있지만, 각종 변형 및 대체가 본 발명의 취지 및 범위로부터 벗어나지 않고 이루어질 수 있다. 예를 들어, 구성상 목적을 주장하기 위해, 이하에 기술된 특허청구범위가 이의 문자 그대로의 언어보다 어떠한 방식으로든 더 좁게 이해되고, 따라서 기술내용으로부터의 예시적인 양태들이 특허청구범위로 해석됨을 의도하지 않는다.

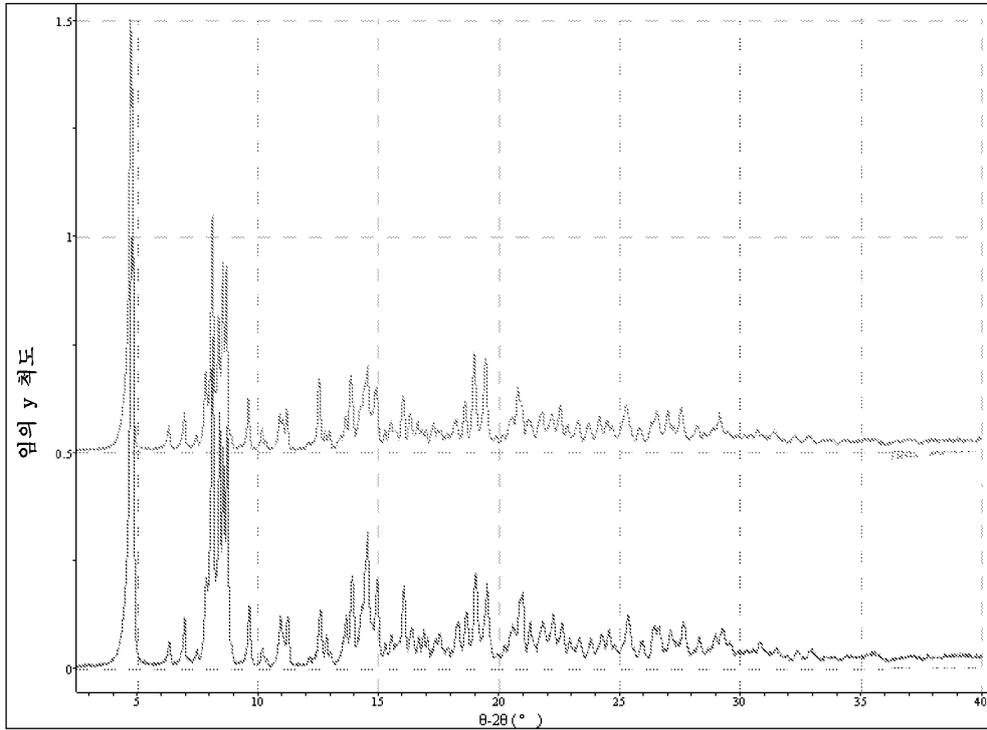
[0495] 따라서, 양태들은 설명을 위해 기술되었으며 특허청구범위의 범위를 제한하려는 것이 아님을 이해해야 한다.

[0496]

도면

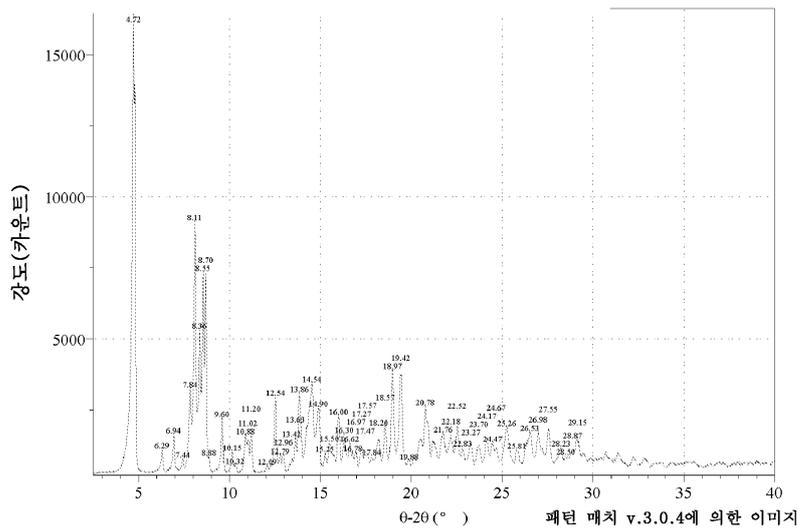
도면1

리팍시민 형태 μ 의 대표적인 XRPD 패턴들



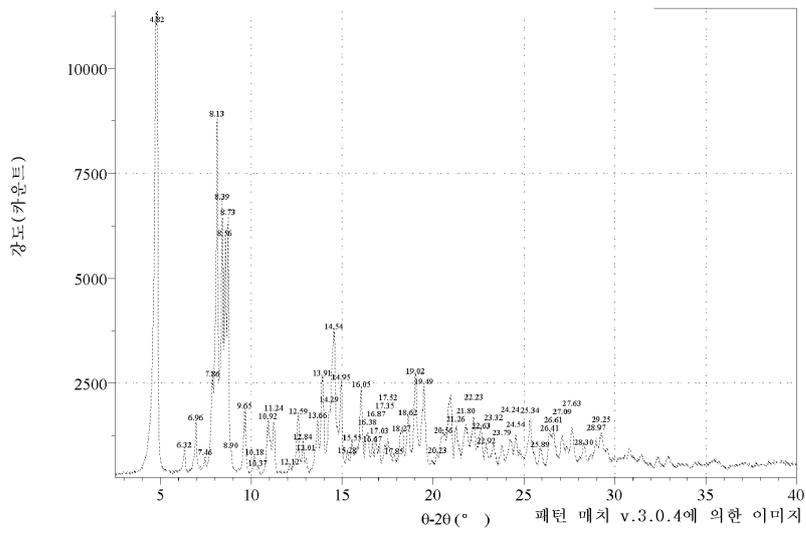
도면2

리팍시민 형태 μ 에 대해 관찰된 피크들의 리스트



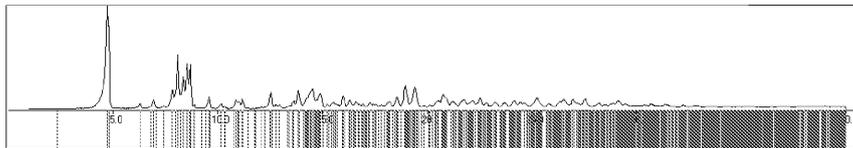
도면3

리팍시민 형태 μ 에 대해 관찰된 피크들의 리스트



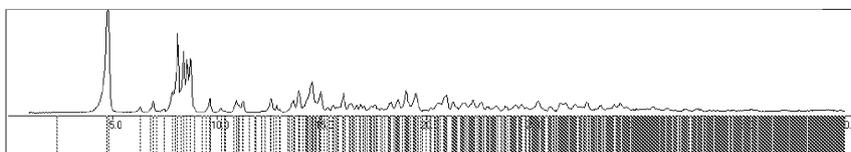
도면4

리팍시민 형태 μ 에 대한 임시적인 인덱싱 솔루션. 바(bar)들은 단위 셀 치수 및 할당된 스페이스 그룹을 기본으로 하여 허용된 반사들을 나타낸다.



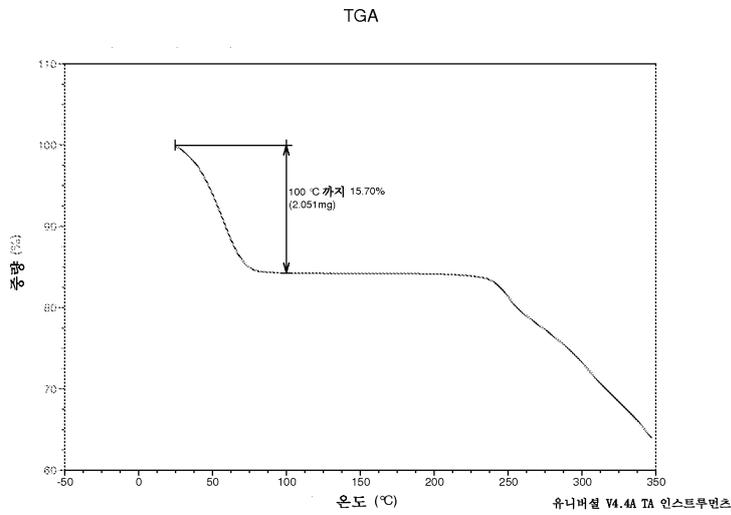
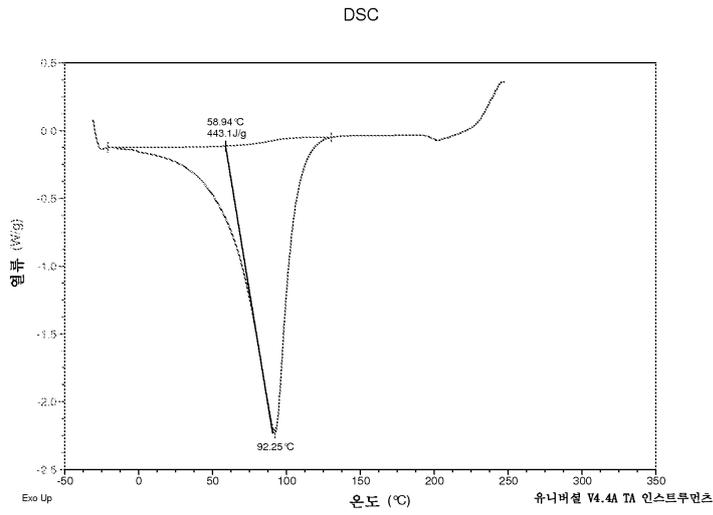
도면5

리팍시민 형태 μ 에 대한 임시적인 인덱싱 솔루션. 바들은 단위 셀 치수 및 할당된 스페이스 그룹(P2₁, #4)을 기본으로 하여 허용된 반사들을 나타낸다.



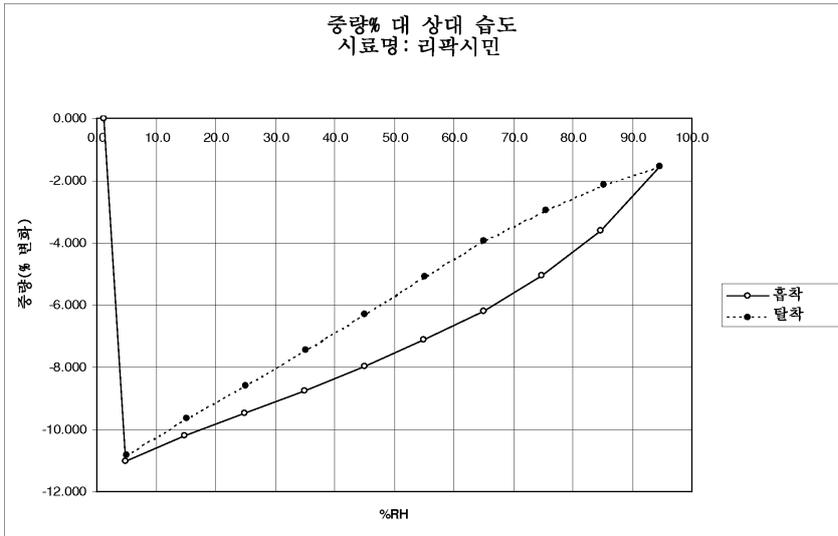
도면6

리락시민 형태 μ의 DSC 및 TGA 써모그램들



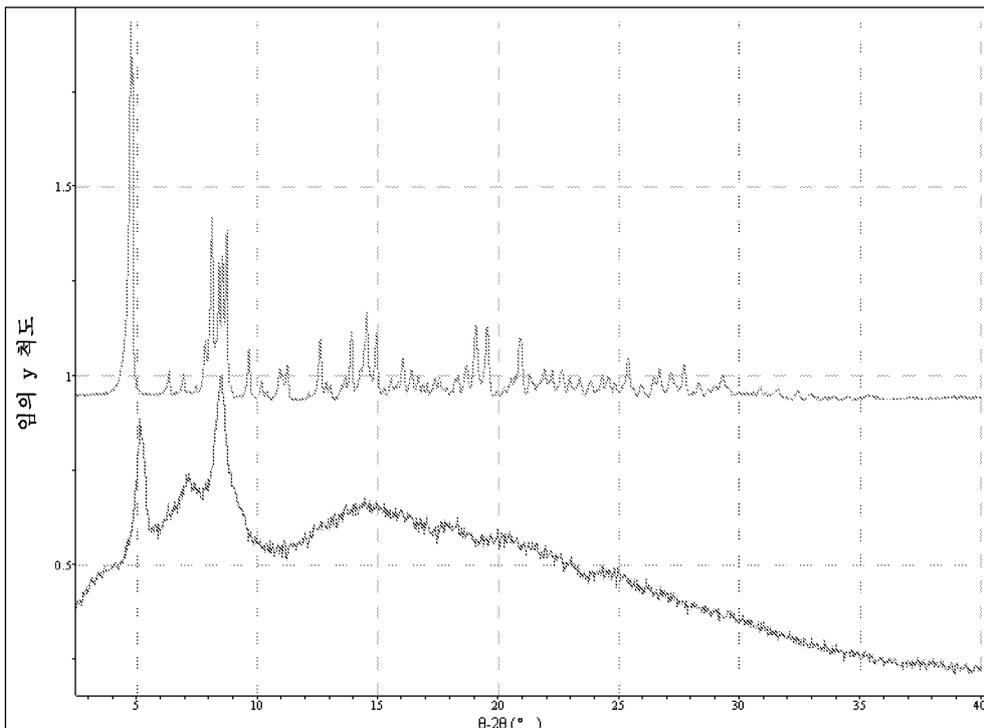
도면7

리팍시민 형태 μ 의 수분 흡착

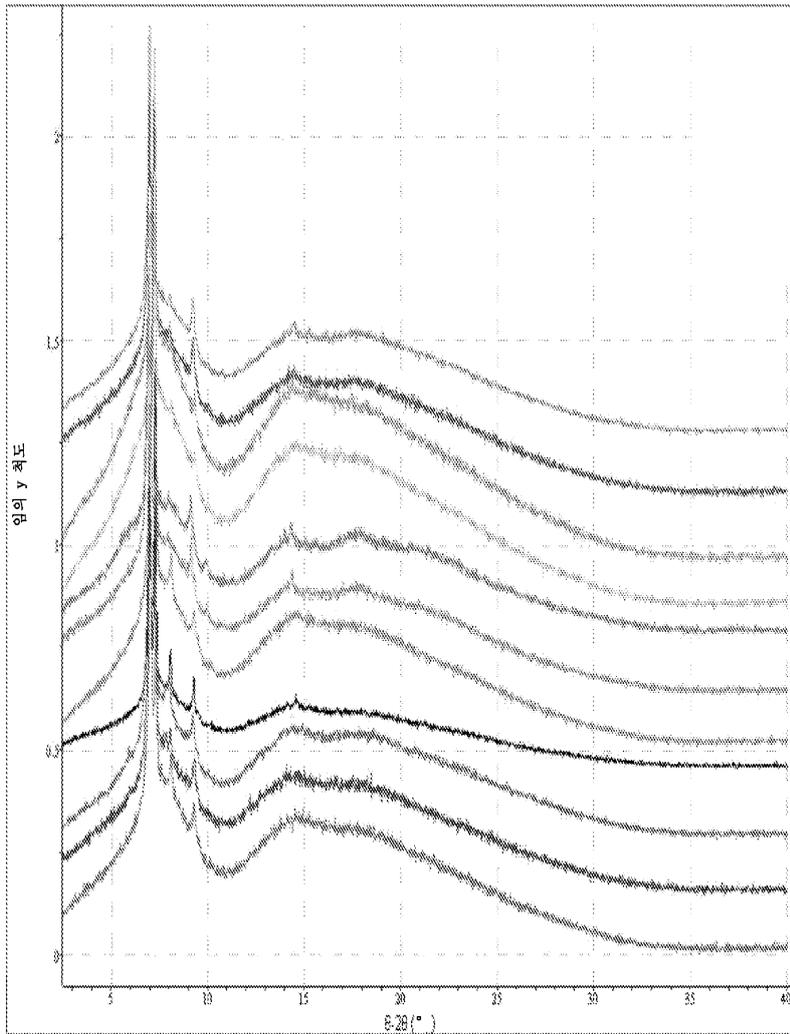


도면8

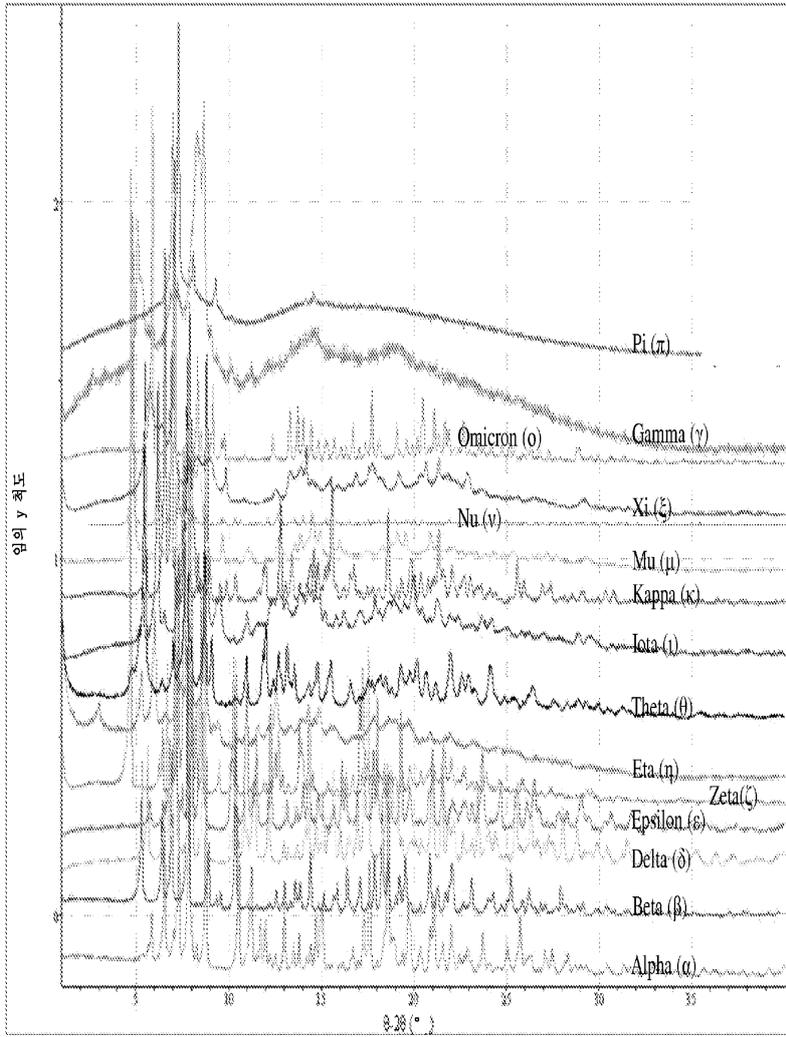
리팍시민 형태 μ 의 수분 흡착후 XRPD
 위: 수분 흡착 전;
 아래: 수분 흡착 후(형태 γ)



도면9

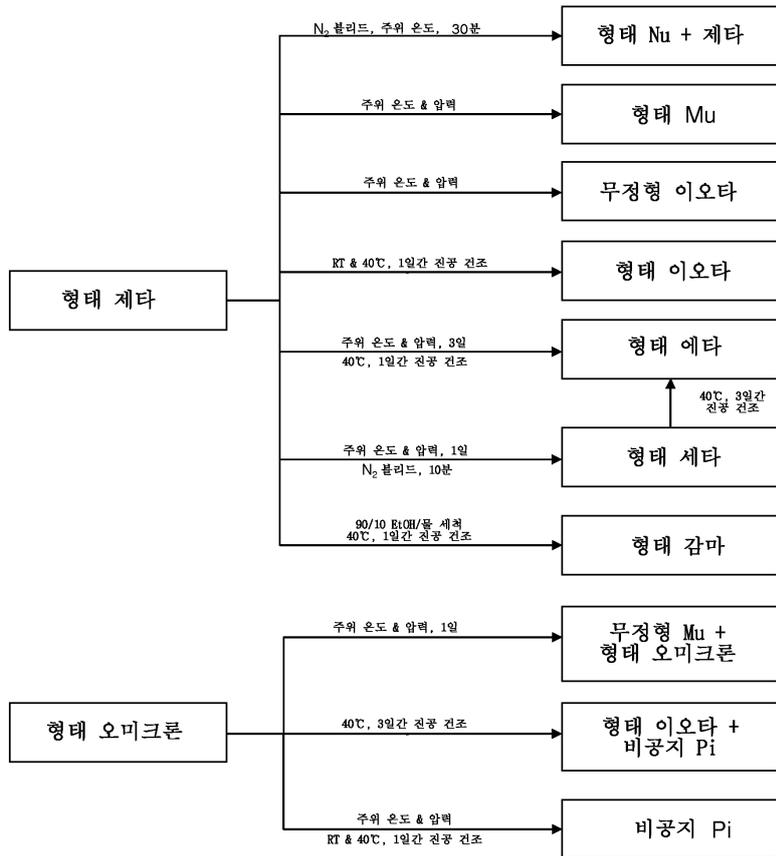


도면10



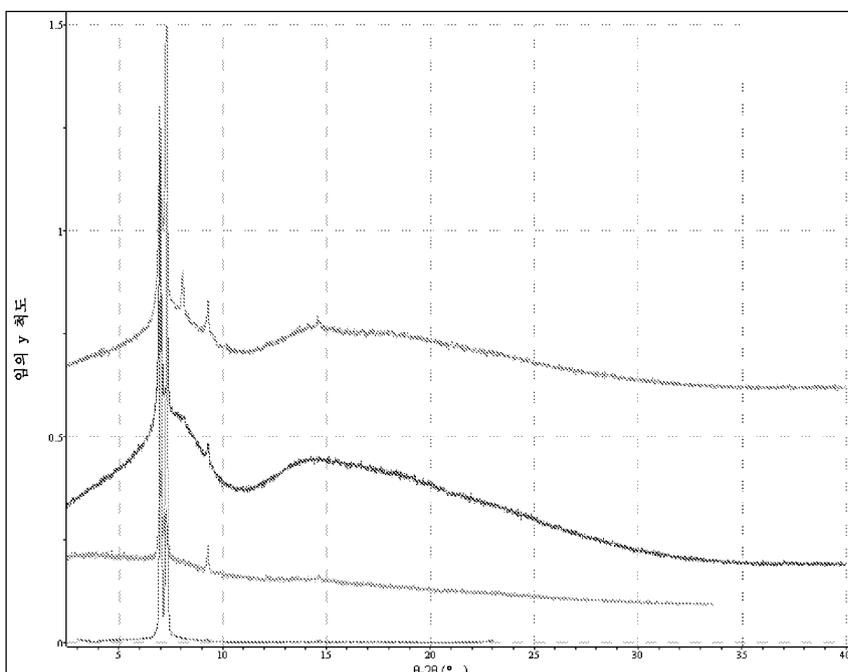
도면11

건조 실험의 결과 요약



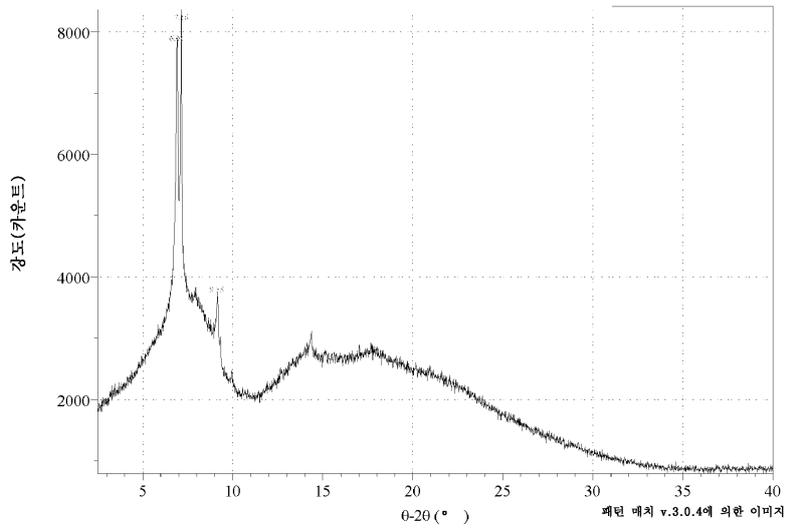
도면12

리팍시린 비공지 Pi의 시료의 XRPD 패턴들



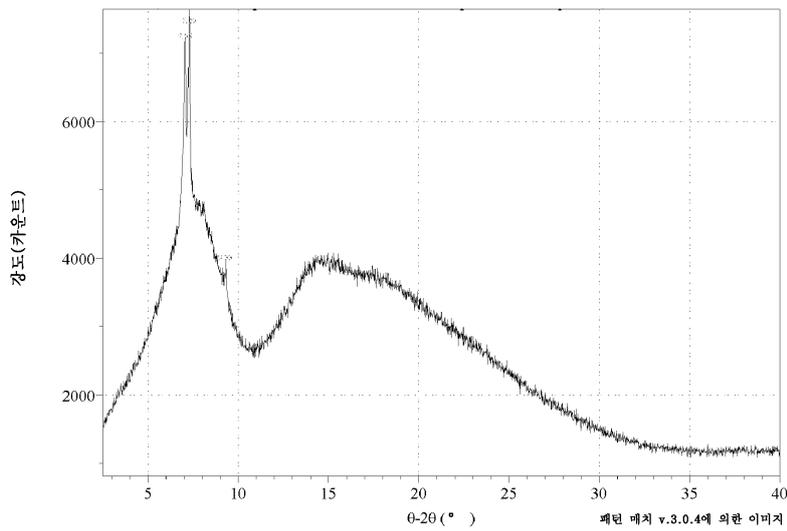
도면13

리팍시민 Pi에 대해 관찰된 피크들의 리스트



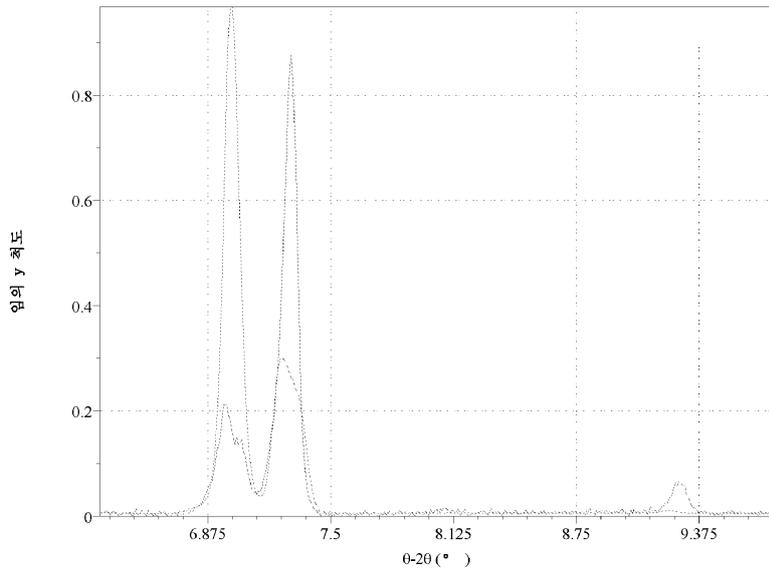
도면14

리팍시민 Pi에 대해 관찰된 피크들의 리스트



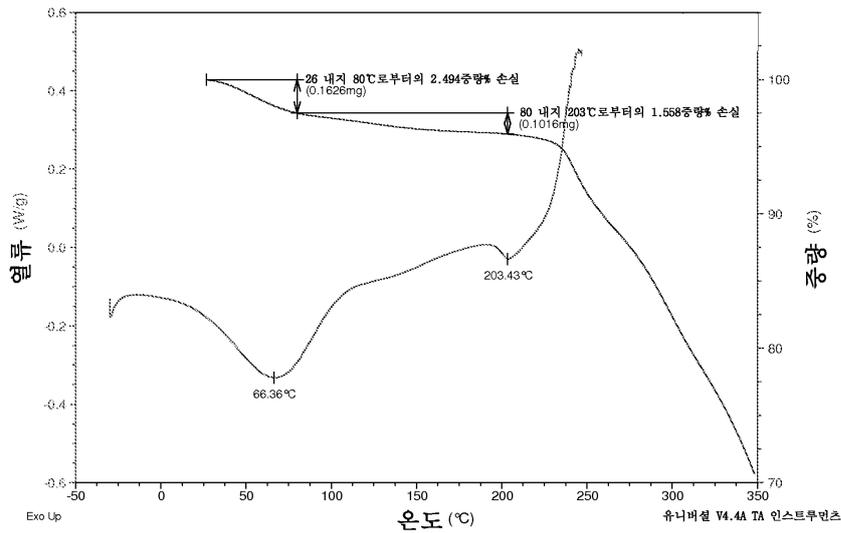
도면15

리팍시민의 XRPD 패턴들의 비교



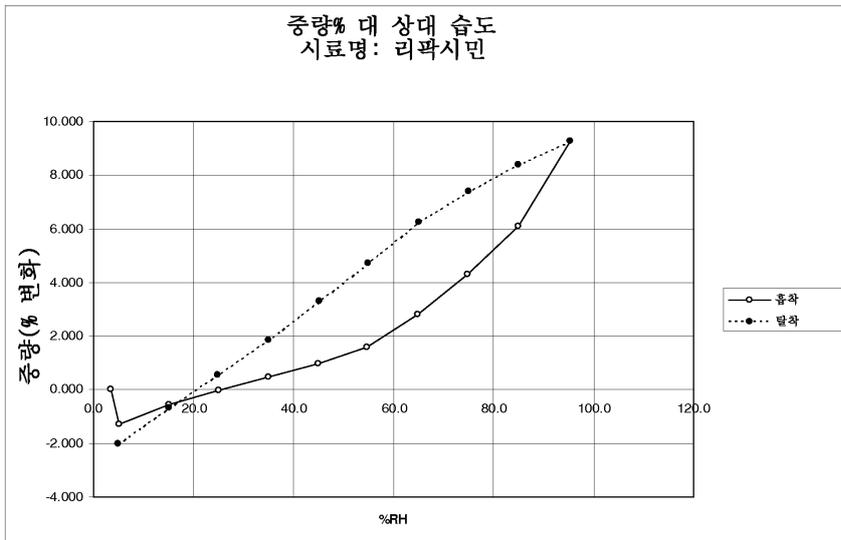
도면16

리팍시민 Pi의 열 분석



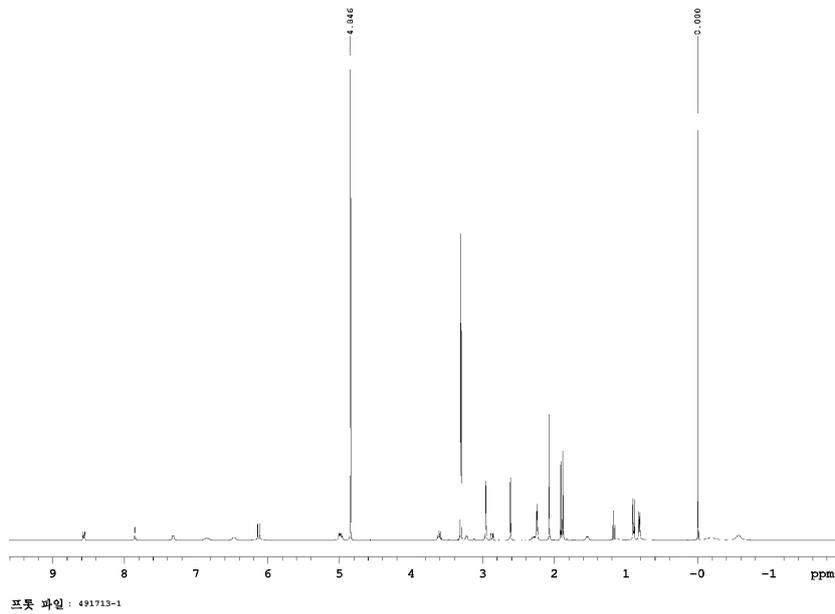
도면17

리팍시민 Pi의 시료의 동적 기상 흡착 등온선



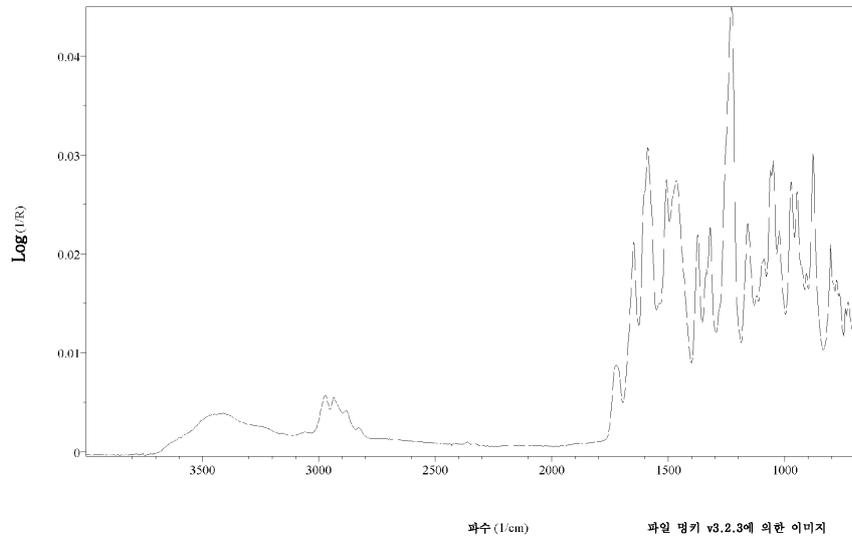
도면18

리팍시민 Pi의 양성자 NMR 스펙트럼



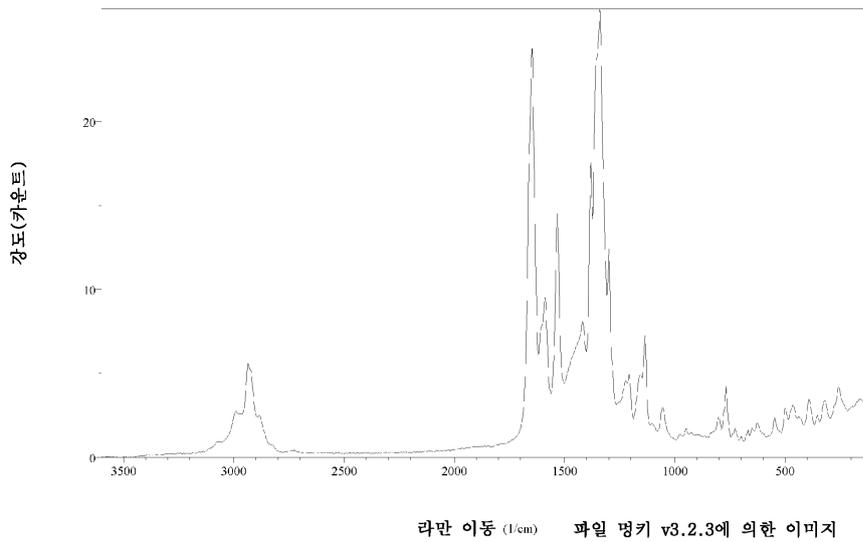
도면19

리팍시딘 Pi의 ATR-IR 스펙트럼



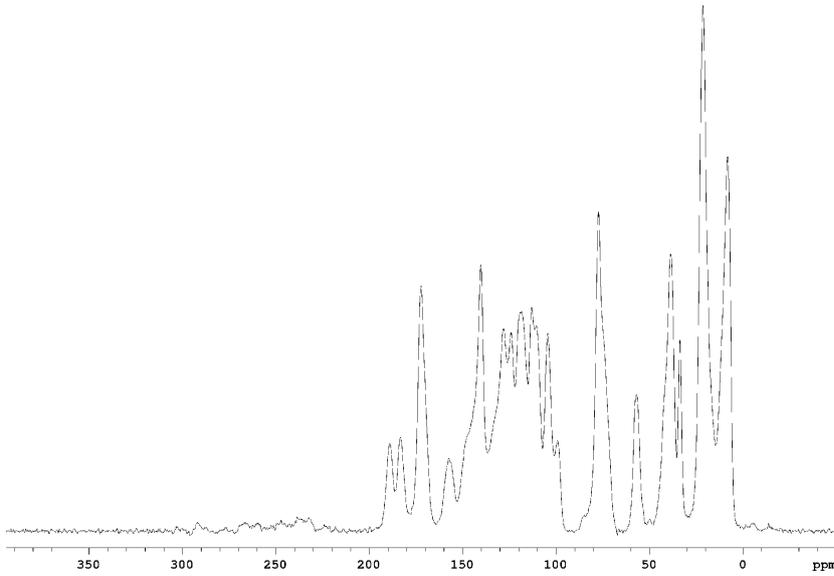
도면20

리팍시딘 Pi의 라만 스펙트럼



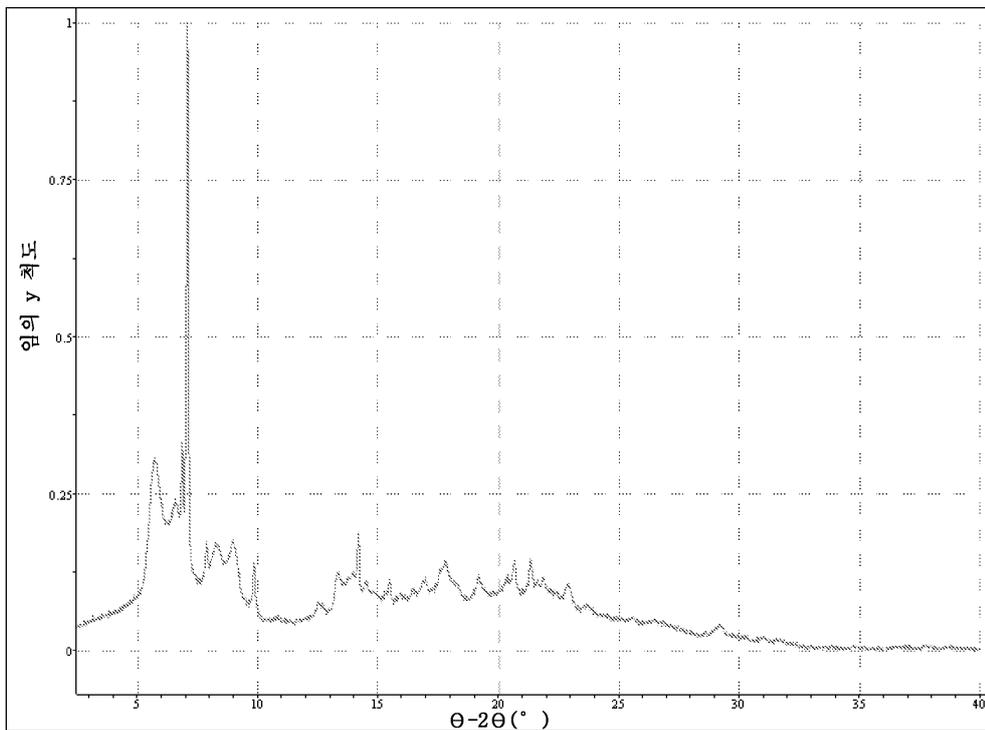
도면21

리팍시민 Pi의 고체 상태 탄소 NMR 스펙트럼



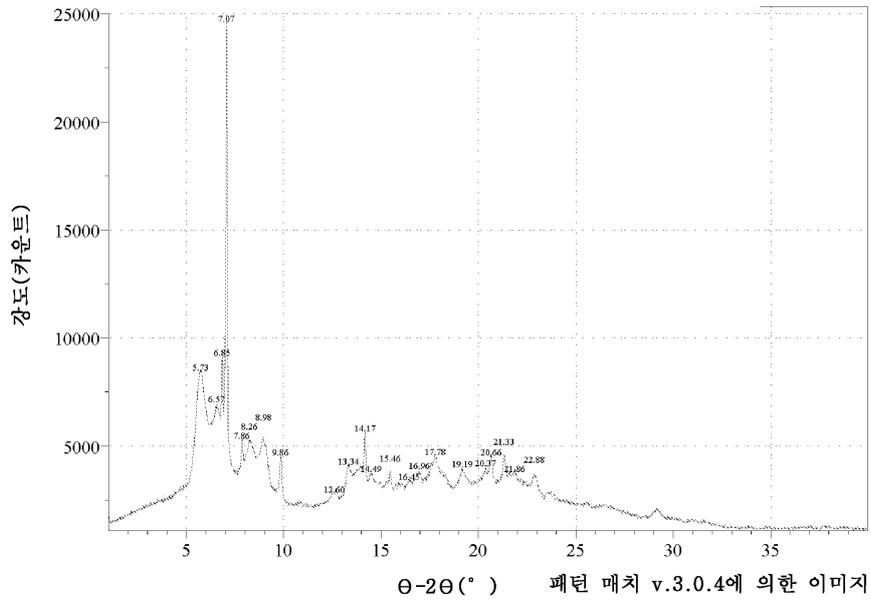
도면22

리팍시민 Xi(ξ)의 XRPD 패턴



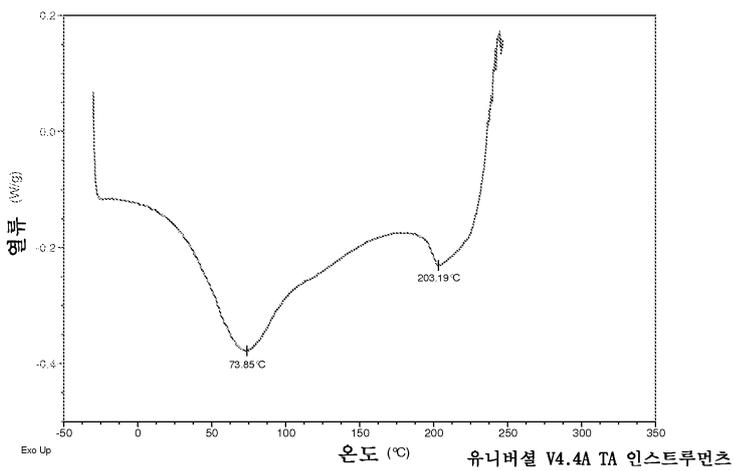
도면23

리팍시민 형태 Xi(ξ)에 대해 관찰된 피크들의 리스트



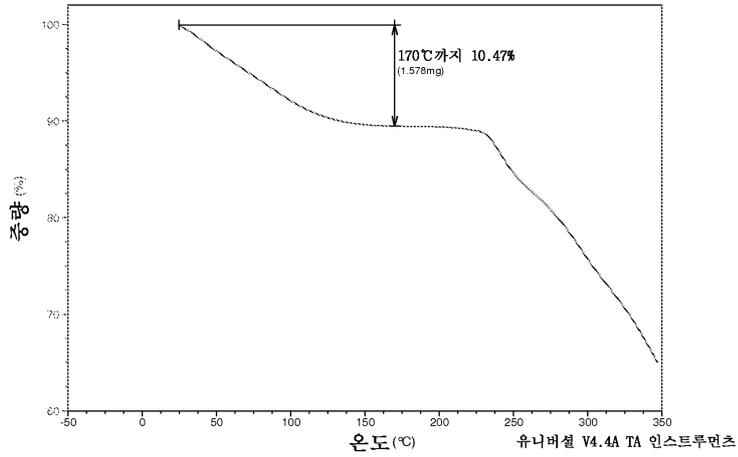
도면24

리팍시민 형태 Xi(ξ)의 DSC 써모그램



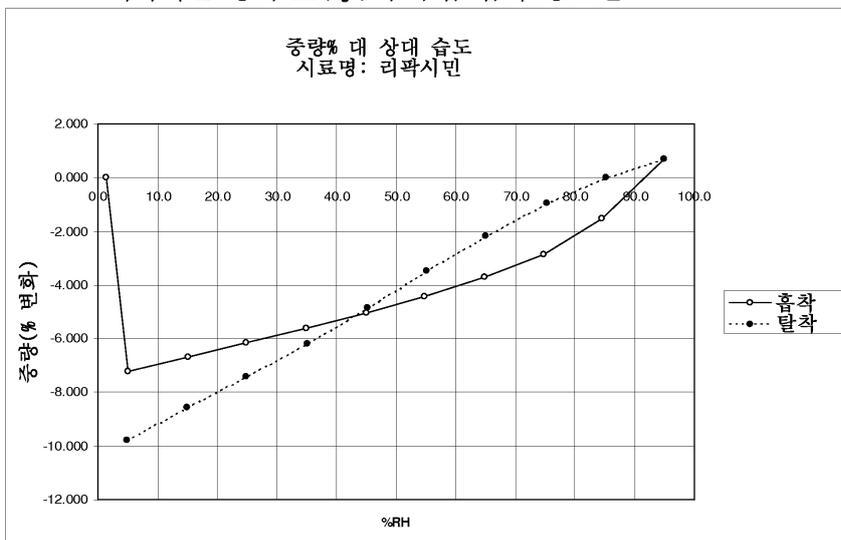
도면25

리팍시민 형태 Xi(ξ)의 TGA 써모그램들

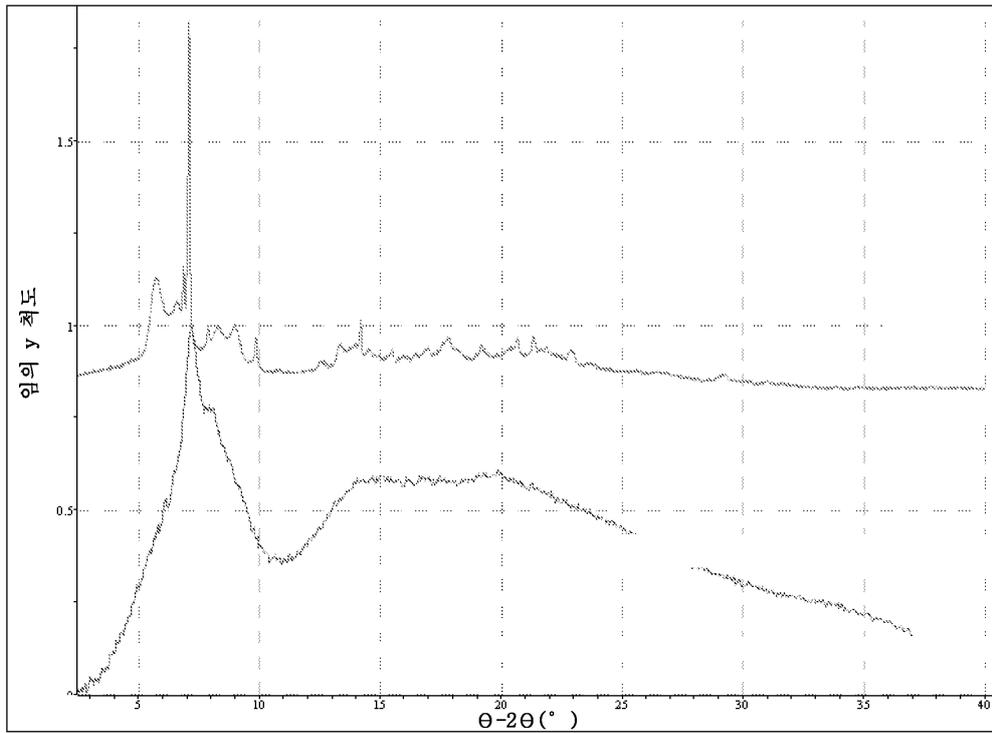


도면26

리팍시민 형태 Xi(ξ)의 수흡 흡착 등온선

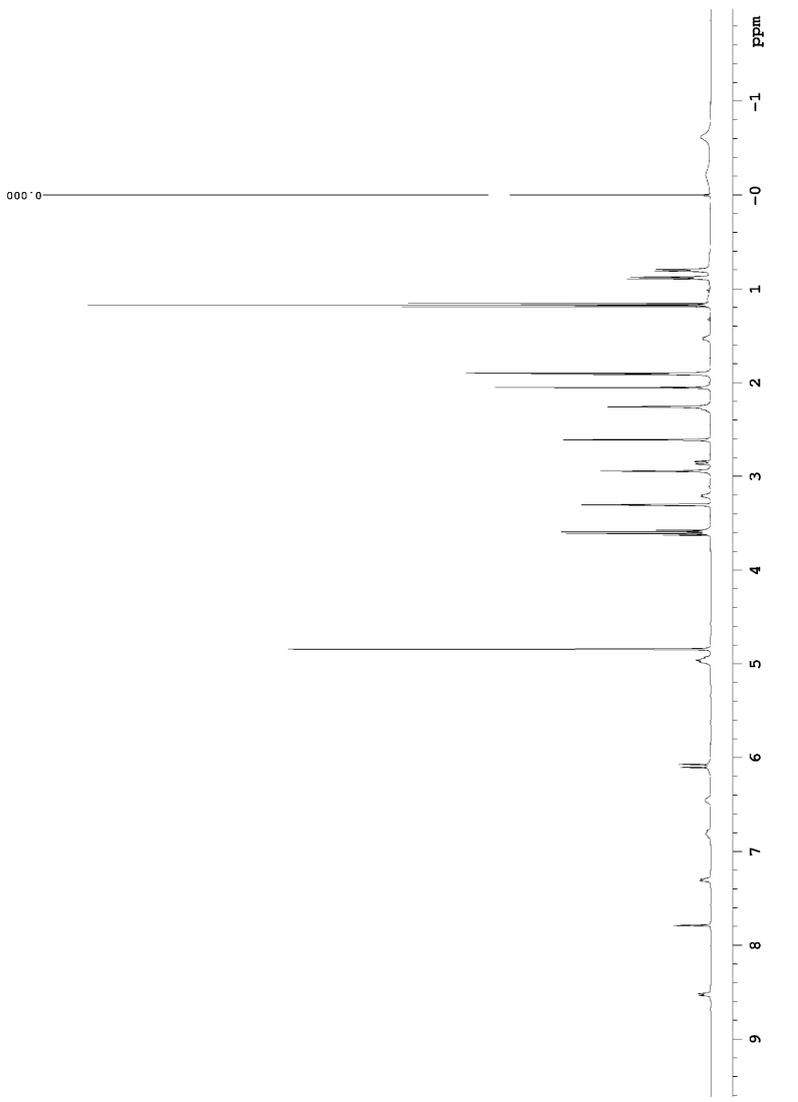


도면27



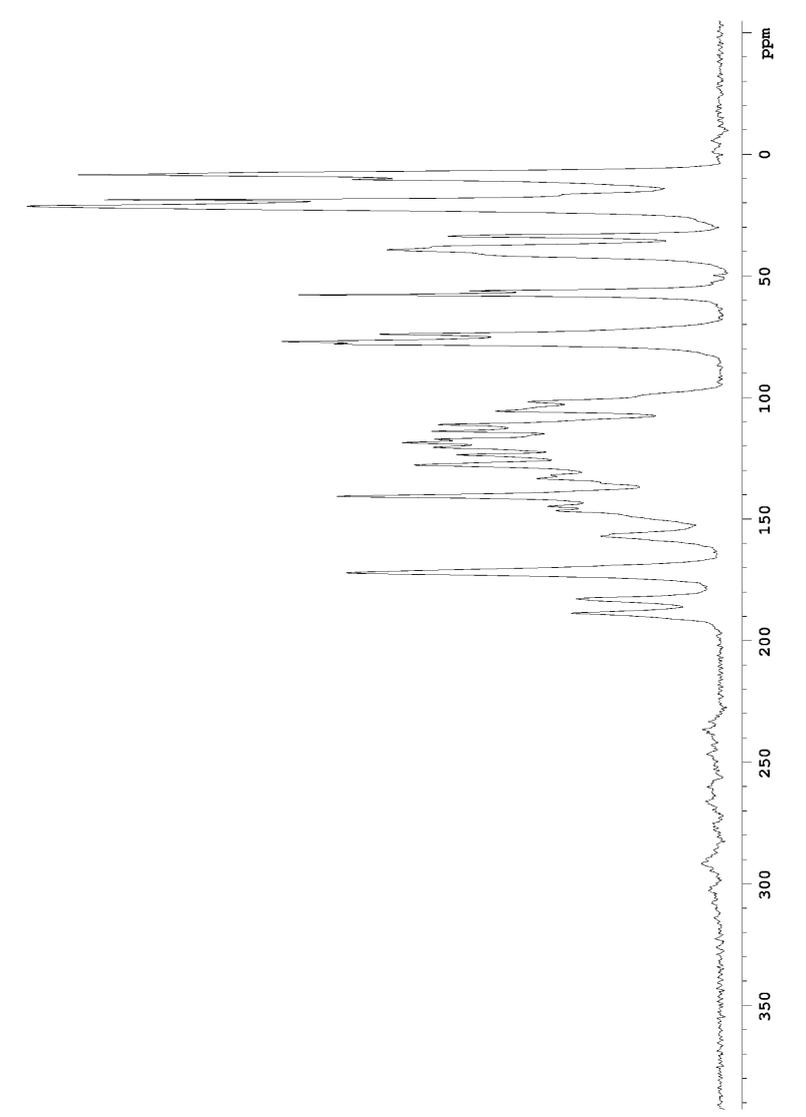
수분 흡착 실험 전과 후의 리팍시민 형태
 $Xi(\xi)$ 의 XRPD 패턴

도면28



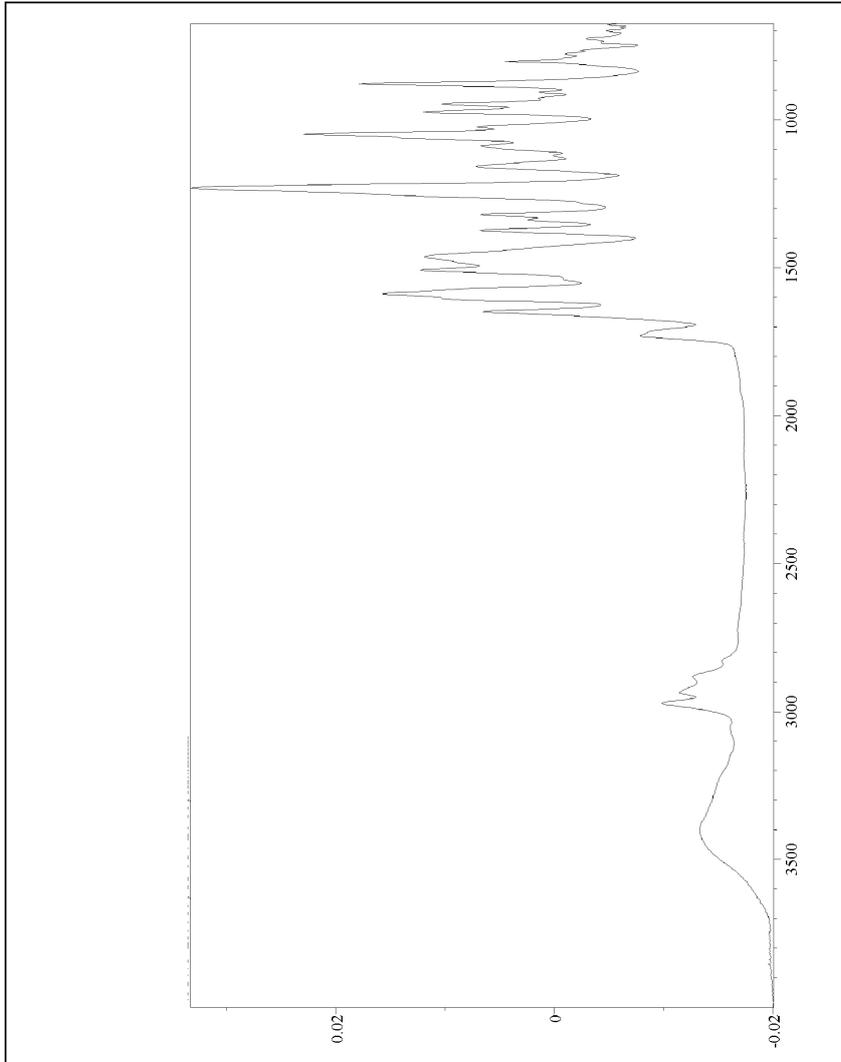
도면29

리팍시민 형태 $Xi(\xi)$ 의 고체 상태 NMR 스펙트럼



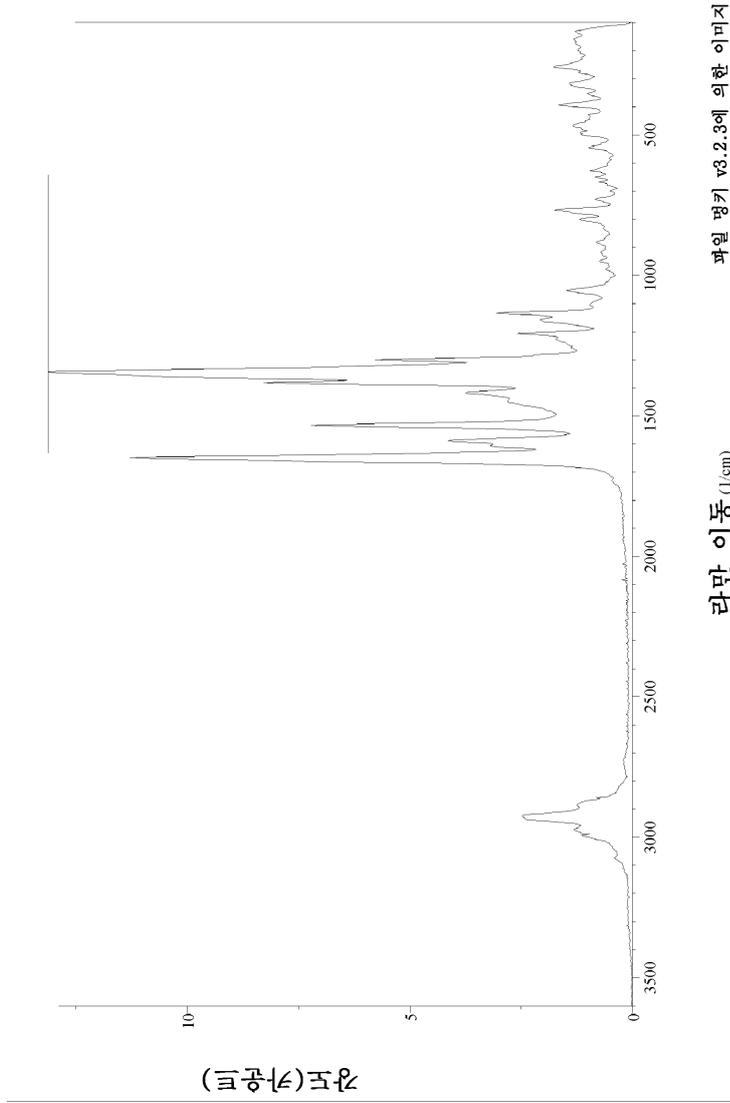
도면30

리팍시민 형태 $Xi(\xi)$ 의 적외선(IR) 스펙트럼

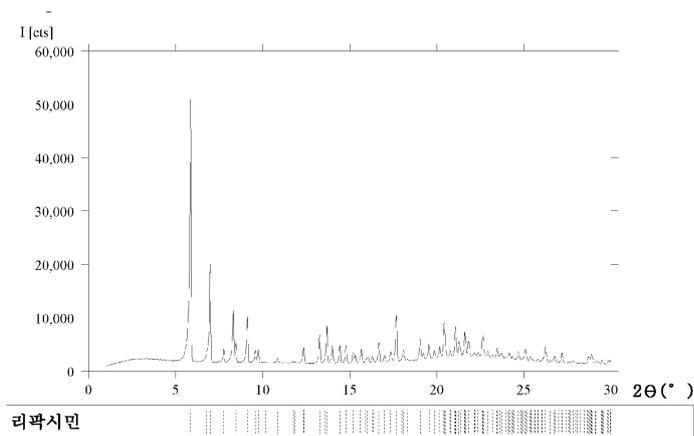


도면31

리팍시민 형태 Xi(ξ)의 라만 스펙트럼



도면32



도면33

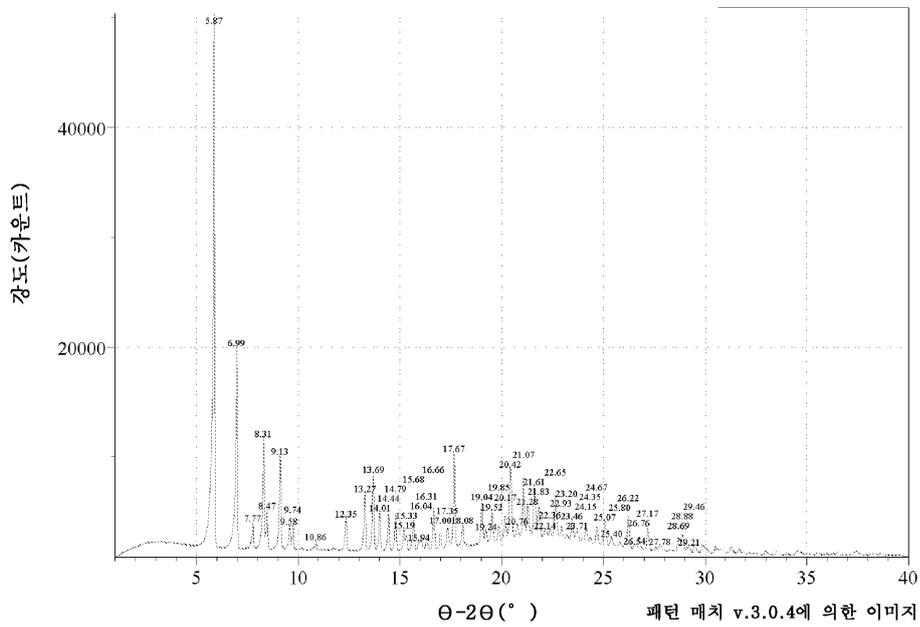
리팍시민의 인텍싱된 단위 셀 파라미터들

리팍시민	
브라베이 타입	초기 사방정계
a [Å]	12.636
b [Å]	18.461
c [Å]	26.003
α [°]	90
β [°]	90
γ [°]	90
용적 [Å ³ /셀]	6,065.7
키랄 합량?	키랄
소광 기호	P-21 21
스페이스 그룹(들)	P22 ₂ , (18)*

공급원 트리어드 알고리즘
 * = 독특한 스페이스 그룹 세팅

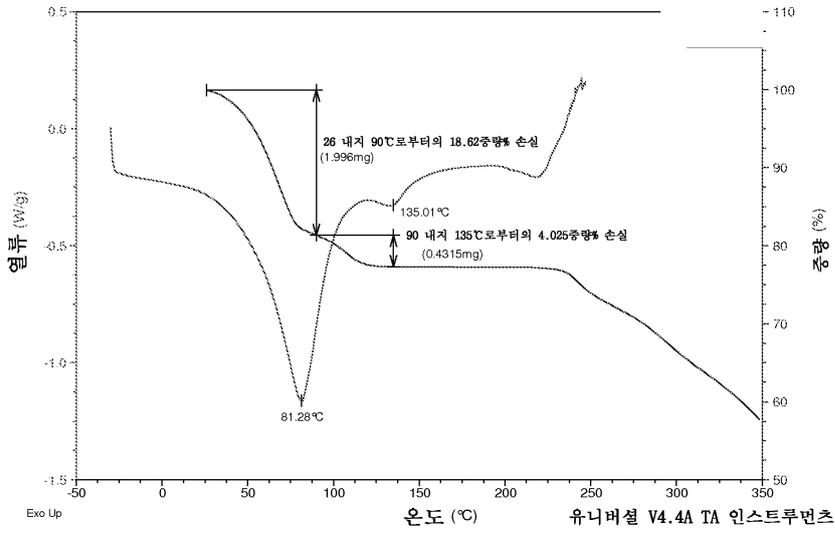
도면34

리팍시민, 형태 오미크론에 대해 관찰된 피크들의 리스트



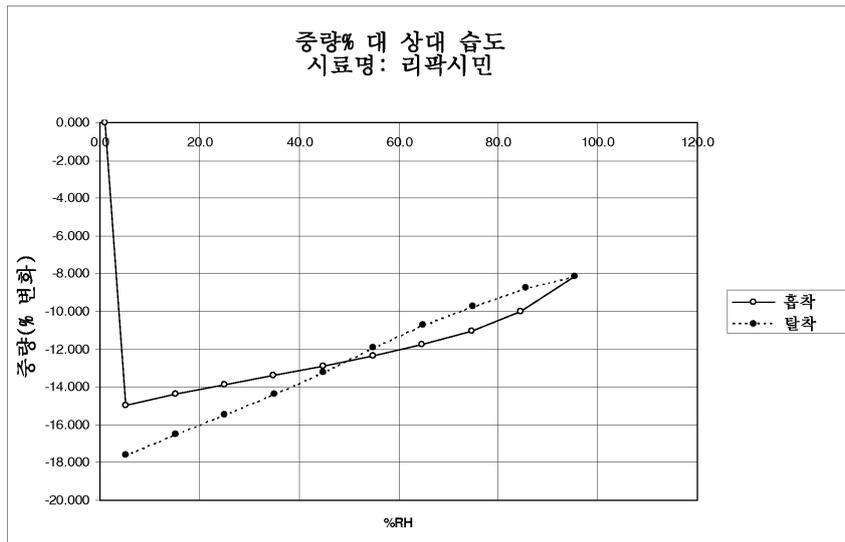
도면35

리팍시민 형태 오미크론의 열 분석



도면36

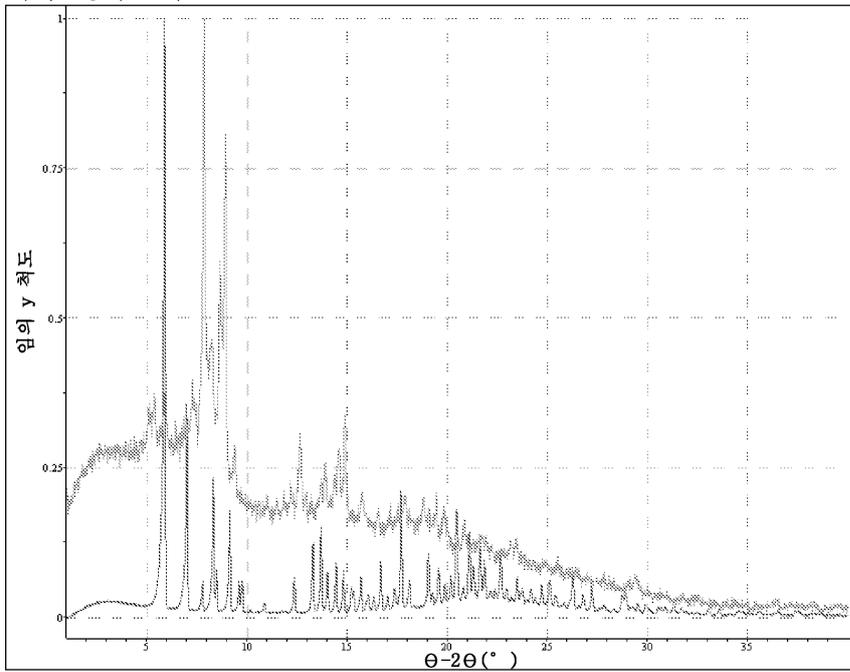
리팍시민 형태 오미크론의 시료의 동적 기상 흡착 등온선



도면37

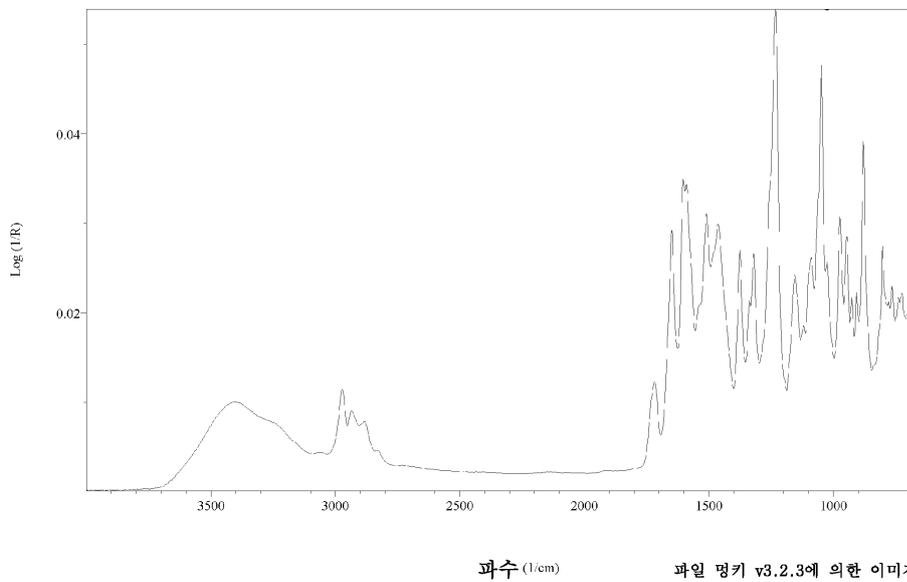
리팍시민 형태 오미크론 및 DVS 후 시료, 형태 이오타의 XRPD 패턴의 비교

위: 형태 이오타
아래: 형태 오미크론



도면38

리팍시민 형태 오미크론의 ATR-IR 스펙트럼

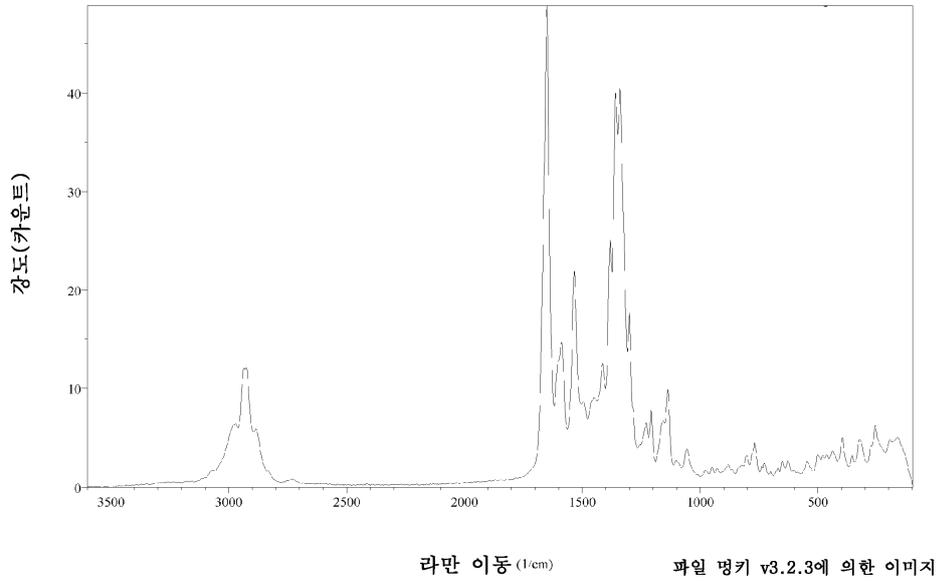


파수 (1/cm)

파일 명키 v3.2.3에 의한 이미지

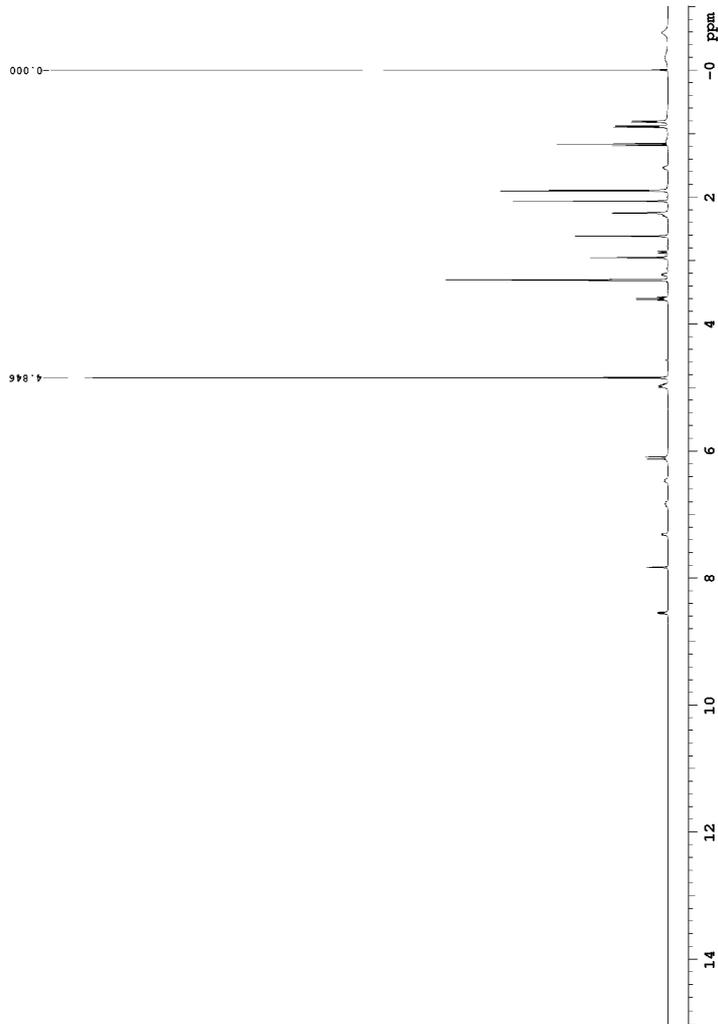
도면39

리팍시민 형태 오미크론의 라만 스펙트럼



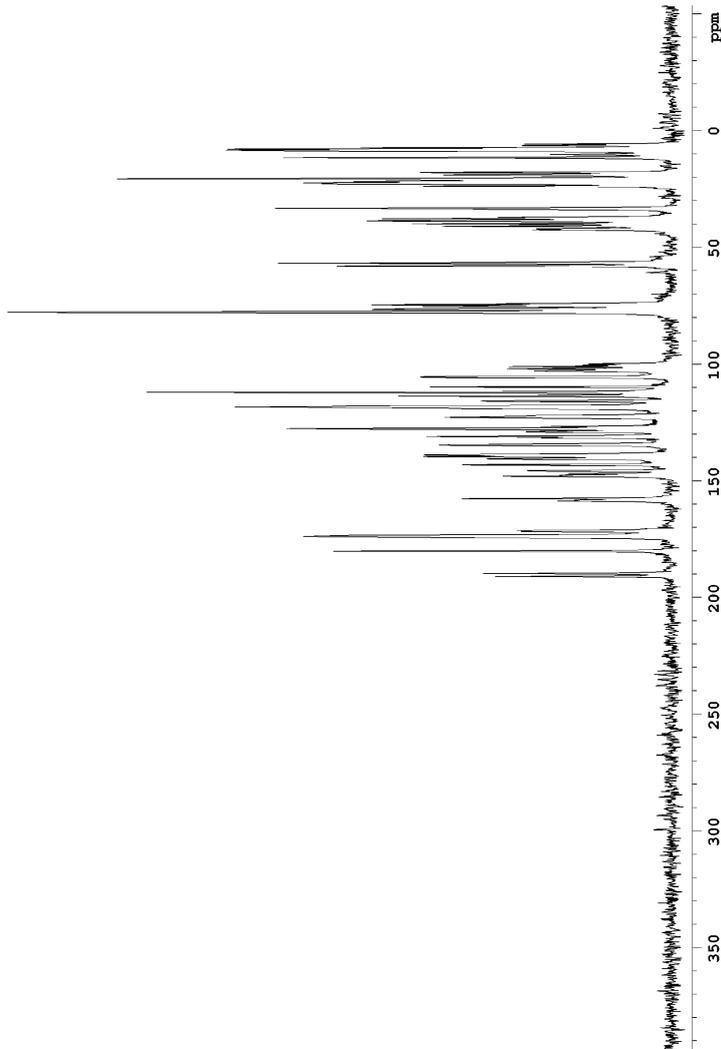
도면40

리팍시민 형태 오미크론의 용액 ^1H NMR 스펙트럼

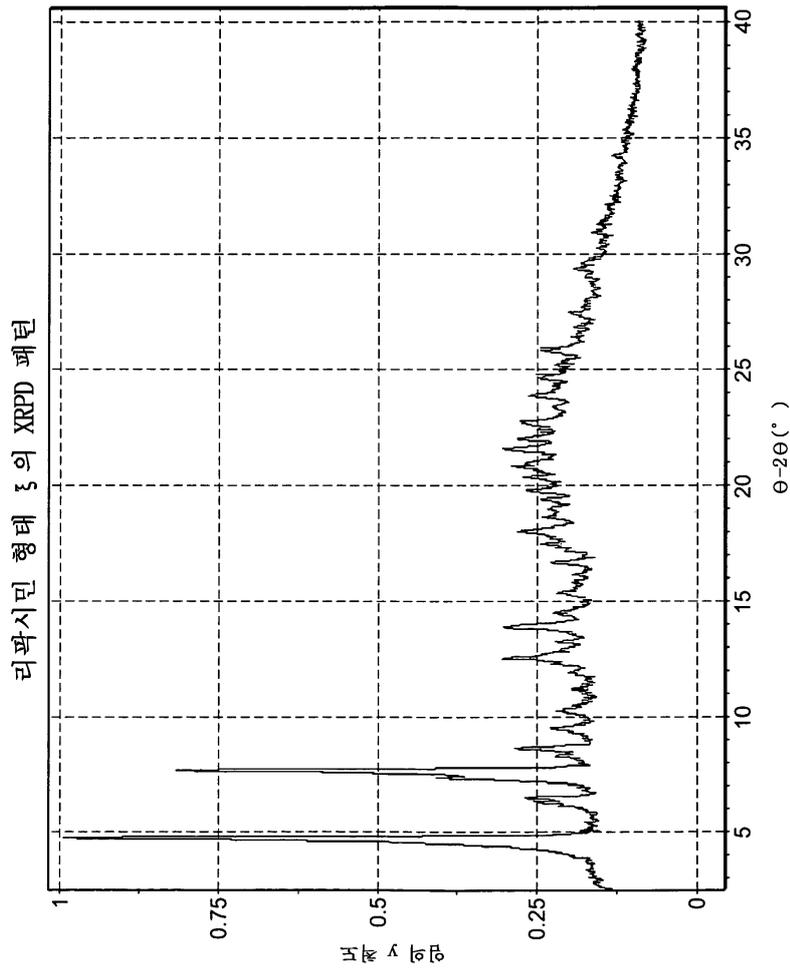


도면41

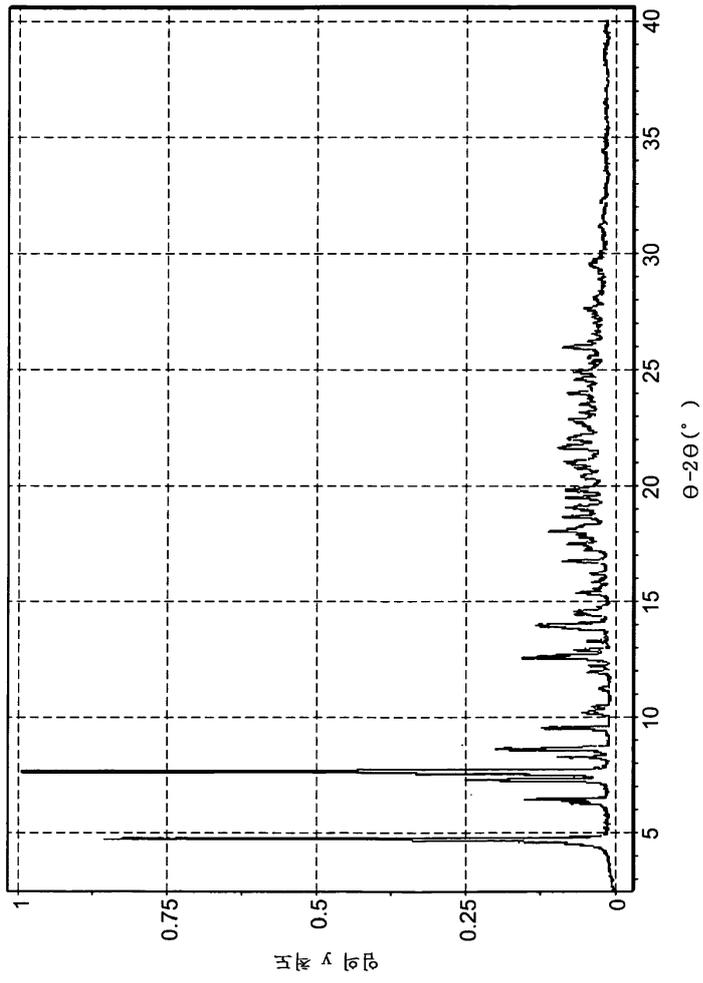
리팍시딘 형태 오미크론의 고체 상태 ^{13}C NMR 스펙트럼



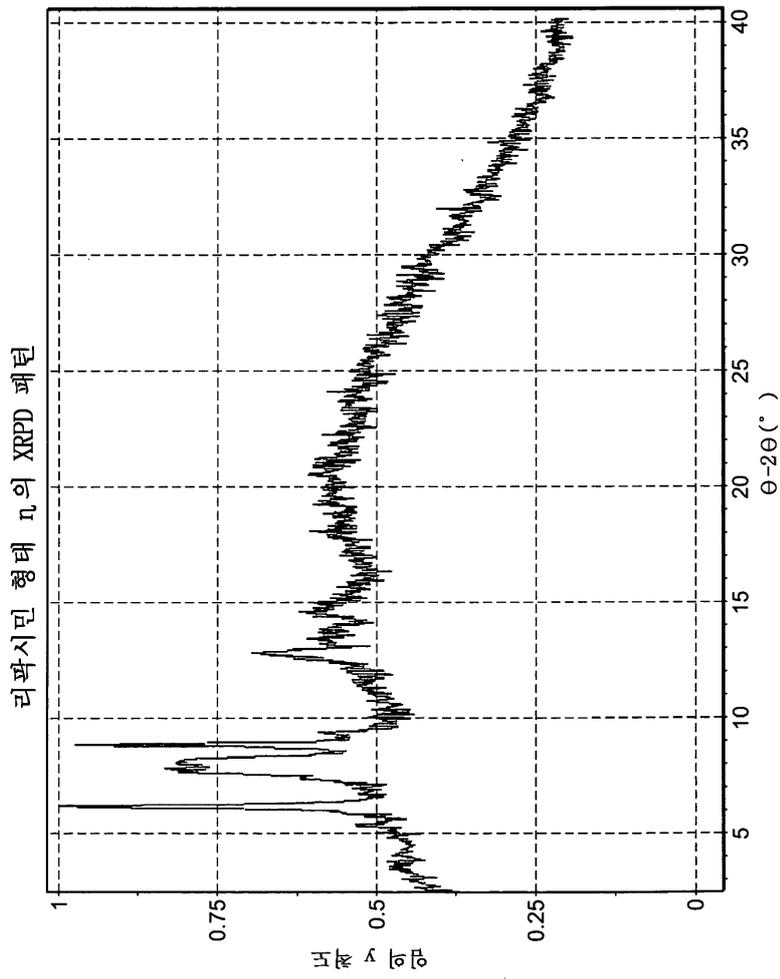
도면42



도면43

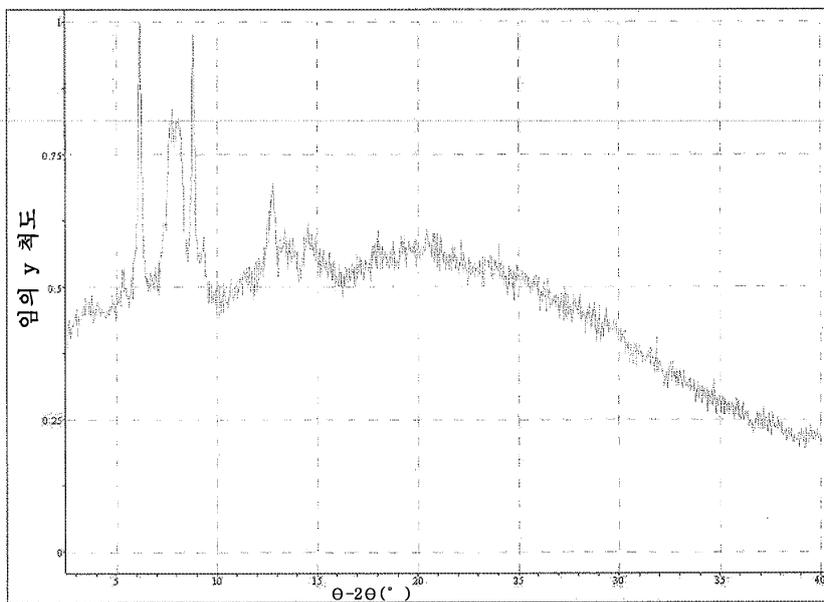


도면44



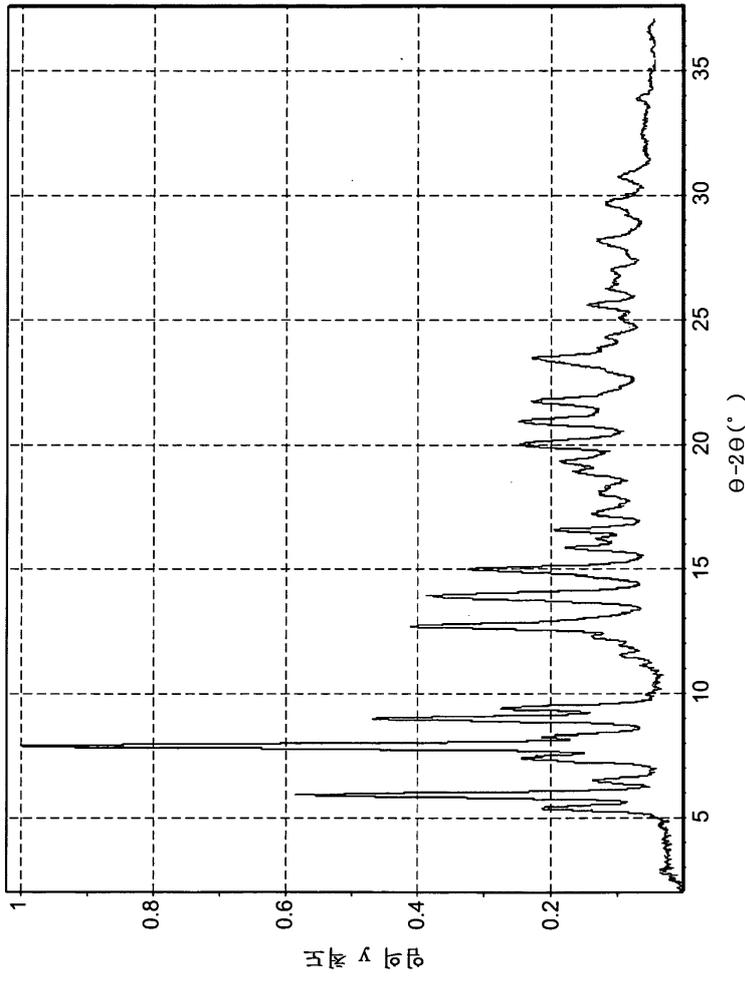
도면45

리팍시민 형태 n의 XRPD 패턴

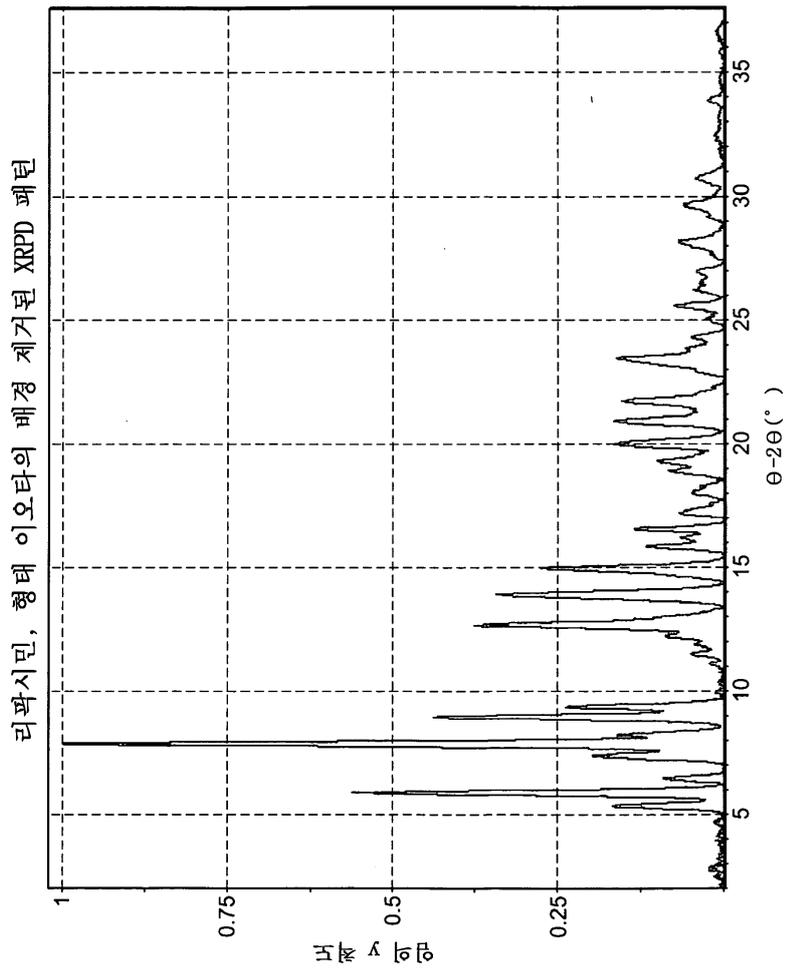


도면46

리튬시멘트 형태 이오타의 XRPD 패턴

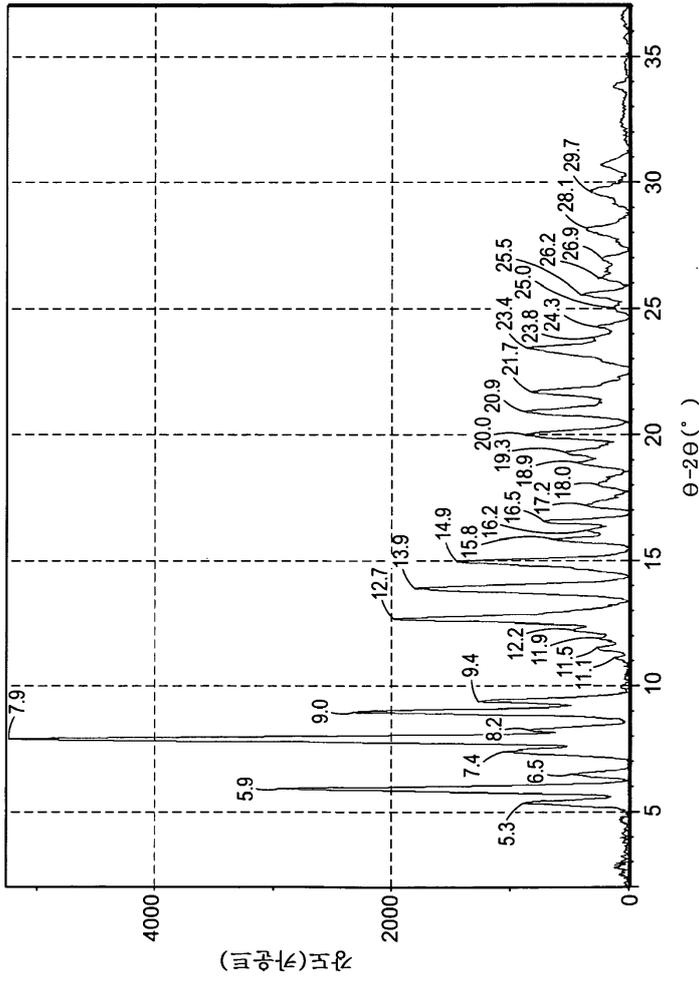


도면47



도면48

리팩시딘, 형태 이오타에 대해 관찰된 피크의 리스트. 이러한 이미지에서 피크 라벨들은 시각 보조물을 의미함을 주목한다.



도면49a

리팍시민, 형태 이오타에 대해 관찰된 피크들

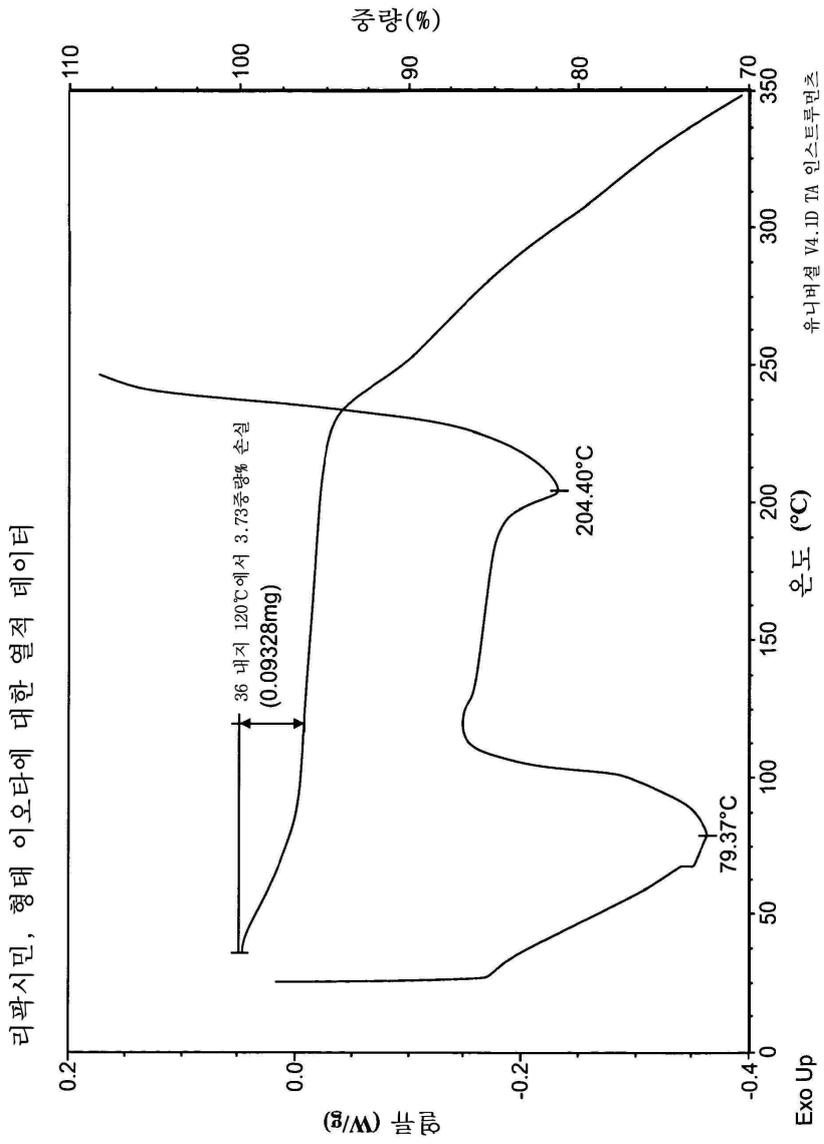
2θ	d 거리 (Å)	강도 (%)
5.3 ± 0.1	16.550 ± 0.316	17
5.9 ± 0.1	15.031 ± 0.260	54
6.5 ± 0.1	13.683 ± 0.215	9
7.4 ± 0.1	12.011 ± 0.165	20
7.9 ± 0.1	11.220 ± 0.144	100
8.2 ± 0.1	10.757 ± 0.132	16
9.0 ± 0.1	9.870 ± 0.111	44
9.4 ± 0.1	9.449 ± 0.102	24
11.1 ± 0.1	7.957 ± 0.072	2
11.5 ± 0.1	7.695 ± 0.067	5
11.9 ± 0.1	7.450 ± 0.063	5
12.2 ± 0.1	7.231 ± 0.059	9
12.7 ± 0.1	6.992 ± 0.055	37
13.9 ± 0.1	6.371 ± 0.046	34
14.9 ± 0.1	5.930 ± 0.040	27
15.8 ± 0.1	5.602 ± 0.035	12
16.2 ± 0.1	5.478 ± 0.034	7
16.5 ± 0.1	5.360 ± 0.032	14
17.2 ± 0.1	5.162 ± 0.030	7
18.0 ± 0.1	4.928 ± 0.027	5
18.9 ± 0.1	4.700 ± 0.025	8
19.3 ± 0.1	4.604 ± 0.024	10
20.0 ± 0.1	4.448 ± 0.022	17
20.9 ± 0.1	4.250 ± 0.020	17
21.7 ± 0.1	4.099 ± 0.019	15
23.4 ± 0.1	3.795 ± 0.016	16
23.8 ± 0.1	3.733 ± 0.015	6
24.3 ± 0.1	3.663 ± 0.015	5
25.0 ± 0.1	3.559 ± 0.014	3
25.5 ± 0.1	3.488 ± 0.013	8
26.2 ± 0.1	3.401 ± 0.013	5
26.9 ± 0.1	3.310 ± 0.012	4
28.1 ± 0.1	3.176 ± 0.011	7
29.7 ± 0.1	3.010 ± 0.010	6

도면49b

리팍시민, 형태 이오타에 대한 두드러진 피크들

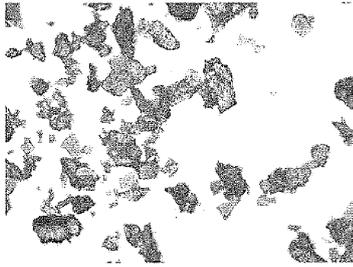
2θ	d 거리 (Å)	강도 (%)
5.9 ± 0.1	15.031 ± 0.260	54
7.9 ± 0.1	11.220 ± 0.144	100
9.0 ± 0.1	9.870 ± 0.111	44
12.7 ± 0.1	6.992 ± 0.055	37
13.9 ± 0.1	6.371 ± 0.046	34
14.9 ± 0.1	5.930 ± 0.040	27

도면50

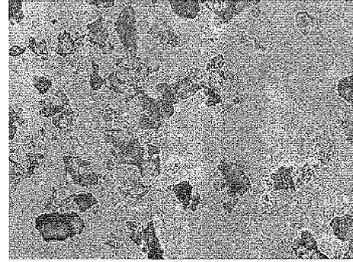


도면51a

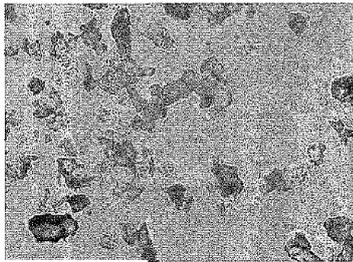
리팍시민, 형태 1의 핫 스테이지 현미경 검사



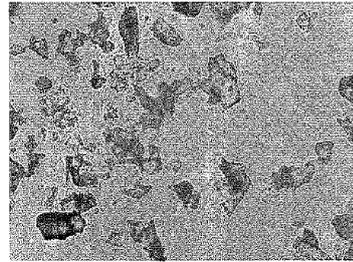
T= 30°C



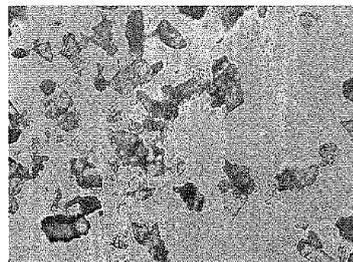
T= 30°C



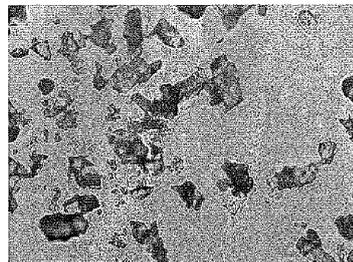
T= 80°C



T= 120°C



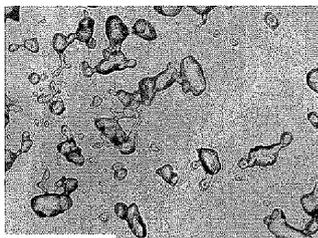
T= 190°C



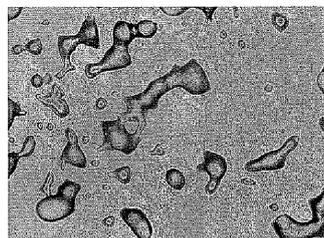
T= 204°C

도면51b

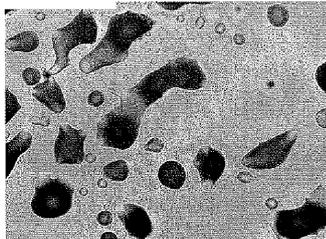
리팍시민, 형태 1의 핫 스테이지 현미경 검사



T= 218°C

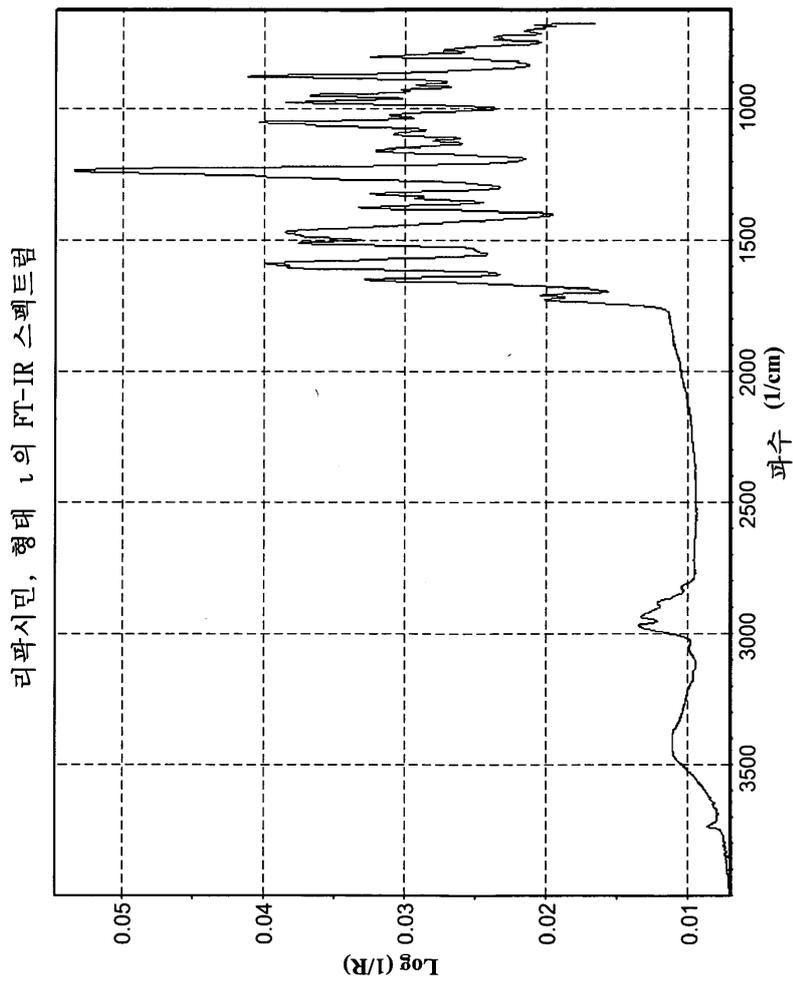


T= 222°C



T= 250°C

도면52



도면53

