



MD 4180 B2 2012.08.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4180** ⁽¹³⁾ **B2**

(51) Int.Cl: **A61K 9/16** (2006.01) **A61K 31/395** (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01) **A61P 31/04** (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01) **A61P 1/04** (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01) **C07D 498/22** (2006.01)

(12) **BREVET DE INVENȚIE**

Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată în termen de 6 luni de la data publicării	
(21) Nr. depozit: a 2007 0267 (22) Data depozit: 2006.03.06 (31) Nr.: BO 2005 A 000123 (32) Data: 2005.03.07 (33) Țara: IT (41) Data publicării cererii: 2008.06.30, BOPI nr. 6/2008	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2012.08.31, BOPI nr. 8/2012 (85) 2007.10.05 (86) PCT/EP2006/002022, 2006.03.06 (87) WO 2006/094737 A2, 2006.09.14
(71) Solicitant: ALFA WASSERMANN S.P.A., IT (72) Inventatori: VISCOMI Giuseppe Claudio, IT; PALAZZINI Ernesto, IT; ZAMBONI Villiam, IT; PANTALEO Maria Rosaria, IT (73) Titular: ALFA WASSERMANN S.P.A., IT (74) Mandatar autorizat: GLAZUNOV Nicolae	

(54) **Procedeu de fabricare a compozițiilor farmaceutice cu conținut de rifaximină sub formă de microgranule gastrorezistente, compoziții și utilizarea lor în tratamentul afecțiunilor inflamatoare ale intestinelor**

(57) Rezumat:

1

Invenția se referă la un procedeu de fabricare a compozițiilor farmaceutice cu conținut de rifaximină sub formă de microgranule gastrorezistente, la compoziții în baza microgranulelor gastrorezistente respective și la utilizarea lor în tratamentul afecțiunilor inflamatoare ale intestinelor.

Procedeu de fabricare constă în pulverizarea într-un aparat cu pat fluidizat printr-o duză sub o presiune de 1,0...1,5 bar și la o viteză de 150...300 g/min a unei suspensii apoase, care conține un polimer gastrorezistent și agenți auxiliari. Totodată în aparat se menține în suspensie rifaximină activă împreună cu un agent de sporire a fluidității cu

2

ajutorul unui curent de aer încălzit până la temperatura de 50...75°C și cu un debit de ieșire de 450...650 m³/oră.

Microgranulele de rifaximină fabricate conform procedurii revendicate și compozițiile farmaceutice în baza lor sunt gastrorezistente datorită acoperirii polimerice insolubile la pH 1,5...4,0 și solubile la pH 5,0...7,7 și pot fi utilizate la fabricarea preparatelor medicamentoase pentru tratamentul eficient al afecțiunilor inflamatoare ale intestinelor, în special al maladiei Crohn.

Revendicări: 17

Figuri: 4

MD 4180 B2 2012.08.31

(54) Process for the manufacture of pharmaceutical formulations containing rifaximin in the shape of gastroresistant microgranules, formulations and their use in the treatment of inflammatory bowel diseases

(57) Abstract:

1
The invention relates to a process for the manufacture of pharmaceutical formulations containing in rifaximin the shape of gastroresistant microgranules, to formulations on base of said gastroresistant microgranules and to their use in the treatment of inflammatory bowel diseases.

The process for manufacture consists in spraying under a pressure between 1.0 and 1.5 bar and at a flow speed between 150 and 300 g/min through a nozzle an aqueous suspension containing a gastroresistant polymer together with auxiliary agents into a fluid bed apparatus in which an air flow warmed at a temperature between 50...75°C and with an output between

2
450 and 650 m³/hour keeps in suspension the active principle rifaximin mixed with a fluidity-enhancing agent.

The rifaximin microgranules manufactured according to the process claimed and the pharmaceutical formulations on their base are gastroresistant due to a polymer coating insoluble at pH values between 1.5 and 4.0 and soluble at pH values between 5.0 and 7.7 and can be used in the manufacture of medicinal preparations for the effective treatment of inflammatory bowel diseases and mainly Crohn's disease.

Claims: 17

Fig.: 4

(54) Способ изготовления фармацевтических композиций с содержанием рифаксими́на в форме гастрорезистентных микрогранул, композиции и их использование для лечения воспалительных заболеваний кишечника

(57) Реферат:

1
Изобретение относится к способу изготовления фармацевтических композиций, содержащих рифаксими́н в виде гастрорезистентных микрогранул, к композициям на основе соответствующих гастрорезистентных микрогранул и к их применению для лечения воспалительных заболеваний кишечника.

Способ изготовления состоит в пульверизации в аппарат с псевдооживленным слоем через форсунку под давлением 1,0...1,5 бар и при скорости 150...300 г/мин водной суспензии, содержащей гастрорезистентный полимер и вспомогательные вещества. При этом в аппарате поддерживают в суспензии активный рифаксими́н вместе с повышающим текучесть агентом при помощи потока воздуха,

2
нагретого до температуры 50...75°C и с выходным расходом 450...650 м³/час.

Микрогранулы рифаксими́на, изготовленные согласно заявленному способу и фармацевтические композиции на их основе являются гастрорезистентными благодаря полимерному покрытию нерастворимому при pH 1,5...4,0 и растворимому при pH 5,0...7,7 и могут быть применены при изготовлении лекарственных препаратов для эффективного лечения воспалительных заболеваний кишечника, в частности болезни Крона.

П. формулы: 17

Фиг.: 4

Descriere:

Invenția se referă la un procedeu de fabricare a compozițiilor farmaceutice cu conținut de rifaximină sub formă de microgranule gastrorezistente, la compoziții în baza microgranulelor gastrorezistente respective și la utilizarea lor în tratamentul afecțiunilor inflamatoare ale intestinelor.

Aparatul intestinal este afectat de numeroase afecțiuni inflamatoare cu denumirea generală de afecțiuni inflamatoare intestinale. În particular, boala Crohn reprezintă o afecțiune inflamatoare cronică, care afectează diverse nivele ale tractului digestiv, de la cavitatea bucală până la regiunea anală, în general, mai frecvent afectând ultimul segment al intestinului subțire, sau ileonul, sau colonul, sau ambele regiuni și uneori localizându-se în mucoasa colonului, precum și în regiunea anală. În segmentele intestinale menționate inflamația, edemul și ulcerarea cuprind peretele intestinal integral, provocând stenoza, ulcere sângerânde și dureri, în timp ce în segmentele neafectate țesuturile rămân nealterate. În evoluția bolii Crohn se remarcă perioade cu simptome inflamatoare de severitate variată, cu diaree, dureri abdominale, pierdere de masă corporală, deseori asociate cu fisuri sau fistule perirectale. La două treimi până la trei pătrimi din pacienții cu boala Crohn necesită intervenții chirurgicale într-o anumită perioadă a vieții lor. La tratament chirurgical se recurge sau pentru diminuarea simptomelor, care sunt refractare la tratamentul terapeutic, sau pentru corectarea unor așa complicații, cum ar fi blocajul, perforația, abcesul sau hemoragia în intestin.

Rolul florei microbiene intestinale în etiopatogenia afecțiunilor inflamatoare intestinale și, în particular, a bolii Crohn, este confirmat, de exemplu, prin frecvența localizării în regiunile cu concentrații înalte de microbi [1]; afectarea pasajului fecalelor influențează remisiunea alterărilor endoscopice, care se reinstalează la restabilirea canalizării [2]; modelele experimentale, de exemplu soarece “knock-out” asupra genei IL-10 etc., demonstrează că colita spontană nu se instalează în cazul menținerii unor condiții “axenice” [3]; inflamația mucoasei intestinale se instalează după contactul cu substanța fecalelor [4]; după un tratament chirurgical “curativ”, constând în anastomoză ileo-colică, tratamentul cu antibiotice stopează evoluția atât a recidivelor endoscopice, cât și a celor clinice [5]; și prezența fistulelor sau săculeților de puroi confirmă suplimentar contribuția microbilor în evoluția bolii.

Anterior boala Crohn era tratată cu medicamente abile să diminueze sau să stopeze inflamația, de exemplu, cu cortizoni, salazopirină, mesalazină, imunosupresante, substanțe chimioterapeutice specifice, antibiotice și inhibitori proteici ai factorului de necroză tumorală (TNF). În procesul tratamentului fazei acute a afecțiunii inflamatoare intestinale deseori sunt necesare intervenții terapeutice mai masive pentru a asigura alimentarea parenterală, pentru a restabili pierderile de proteine, lichide și săruri, pentru a permite intestinelor un repaus în scopul de a facilita cicatrizarea ulcerelor. Scopul unui asemenea tratament este de a reduce frecvența apariției repetate a simptomelor și de a reduce gravitatea acutizărilor, în cazul instalării acestora. În condițiile actuale, însă, acutizările răspund la tratamentul aplicat în circa 50...70% din cazuri, iar recidivele se instalează la 80% din pacienți.

Antibioticele de obicei sunt administrate pentru reducerea înmulțirii microbilor luminali; pentru diminuarea stării inflamatoare, susținute în urma înmulțirii microbilor; pentru reducerea simptomelor fazei acute a bolii, de exemplu, a diareei, durerii intestinale și a meteorismului, și pentru prevenirea și tratamentul complicațiilor septice, de exemplu, a abceselor, fistulelor și intoxicației.

Mai frecvent antibioticele aplicate sunt absorbite sistemic, de exemplu, metronidazolul (activ împotriva anumitor paraziți, concomitent cu numeroase microorganisme anaerobe) și ciprofloxacina (activă împotriva unor așa microorganisme, cum ar fi *E. coli*, și enterobacteriile aerobe). Metronidazolul s-a administrat în doze de 10...20 mg/kg/zi timp de 4 luni [6]; în timp ce ciprofloxacina s-a administrat în doze de 1000 mg/zi timp de 6 săptămâni [7], alți autori au selectat o combinație de două antibiotice, folosind metronidazol în doza de 1000 mg/zi și ciprofloxacina în doza de 1000 mg/zi timp de 12 săptămâni [8]. Biodisponibilitatea sistemică înaltă a acestor antibiotice stă la baza incidenței înalte a efectelor lor adverse, înregistrate în cadrul tratamentelor de durată lungă, ceea ce influențează negativ asupra aplicării acestora. Frecvența efectelor adverse la administrarea metronidazolului constituie de la 10 până la 20%, în funcție de doză și durată

tratamentului. Efectele adverse mai frecvente includ: gust metalic, intoleranță gastrică, greață, glosită, cefalee pronunțată, vertij, ataxie, convulsii și neurotoxicitate. La 50...85% din pacienții, care au administrat un tratament de lungă durată, s-a înregistrat neuropatie periferică, care regresează doar peste câteva luni după suspendarea tratamentului.

5 Procentul efectelor adverse descrise în studiile asupra ciprofloxacinei variază și depinde parțial de doză și de durata tratamentului. Mai frecvente s-au dovedit a fi efectele adverse de origine gastrointestinală, dar deseori a fost descrisă și creșterea nivelului de transaminază și reacții cutanate. Astfel, în acest domeniu persistă necesitatea elaborării unui

10 tratament de lungă durată al afecțiunilor inflamatoare ale tractului digestiv, de exemplu al patologiilor gastrointestinale.

Pentru un preparat farmaceutic utilizat în tratamentul afecțiunilor inflamatoare intestinale (de exemplu, al patologiilor gastrointestinale) ar fi avantajoase una sau mai multe din următoarele caracteristici: activitate la nivel de intestin, absorbție redusă, controlul nivelului microorganismelor în lumenul intestinal, un spectru larg de acțiune

15 împotriva microbilor (de exemplu, componentelor intestinale gram-pozitive, gram-negative, aerobe și anaerobe), posibilitatea unei terapii de lungă durată fără efecte adverse, simplitatea administrării pentru a facilita respectarea de către pacient a regimului și a schemelor curative, chiar și în cazul unei posibile necesități de administrare a unei doze înalte, de exemplu, în cazul necesității unui tratament îndelungat și/sau a unei dozări multiple pe zi.

20

Antibioticul care posedă câteva din aceste caracteristici este rifaximina (INN - denumire comună internațională) [9], caracterizată printr-un spectru larg de acțiune împotriva numeroaselor microorganisme gram-pozitive și gram-negative, inclusiv microorganisme

25 aerobe și anaerobe. Un studiu al biodisponibilității la voluntarii sănătoși a demonstrat că la administrare orală se absoarbe mai puțin de 1% de rifaximină și se concentrează aceasta în lumenul intestinal și în fecale [10]. Absența absorbției rifaximinei a fost confirmată la pacienții cu afecțiuni cronice ale intestinelor [11]. În plus, profilul redus de absorbție al rifaximinei reduce frecvența efectelor adverse și riscul indezirabil de interacțiuni farmacologice. Astfel, rifaximina poate fi considerată a fi utilă în terapia afecțiunilor

30 inflamatoare cronice intestinale și, în particular, a bolii Crohn. Eficiența potențială a rifaximinei în afecțiunile inflamatoare cronice intestinale a fost confirmată [12], fiind recomandată administrarea rifaximinei pacienților cu colită ulceroasă nespecifică severă sau de gravitate medie, refractară la tratamentul cu steroizi.

A fost descrisă rifaximina [13, 14], precum și un procedeu de fabricare a rifaximinei

35 [18] cu folosirea rifaximinei O în calitate de material inițial.

Sunt cunoscute și instrucțiuni privind cristalizarea și uscarea rifaximinei [15, 16, 17, 18]. În condițiile experimentale descrise a fost posibilă obținerea formelor de rifaximină, numite formele α , β , γ , δ și ϵ , respectiv.

Rifaximina este aprobată în câteva țări pentru tratamentul patologiilor, etiologia cărora parțial sau completamente este consecință a unor infecții intestinale acute sau cronice, provocate de microorganisme gram-pozitive și gram-negative, cu sindroame de diaree, floră

40 microbiană intestinală alterată, episoade de vară similare cu diareea, diaree a călătorilor și enterocolită; în profilaxia pre- și postoperatorie a complicațiilor infecțioase în chirurgia gastrointestinală, precum și în terapia hiperamoniemiei în calitate de agent concomitent.

45 Rifaximina în prezent se comercializează în formă de tablete sau capsule în doze de 100 și 200 mg, în formulare pentru copii sau în formă de unguent pentru tratamentul topic al infecțiilor.

Studiile formelor disponibile, în particular, ale tabletelor de 200 mg, atestă utilitatea potențială a rifaximinei pentru prevenirea recidivelor bolii Crohn după o rezecție

50 endoscopică. Absența grupului placebo în testările clinice, însă, nu permite de a trage anumite concluzii [19]. Însă, posologia propusă de utilizare a tabletelor de 200 mg de rifaximină trebuie considerată a fi suboptimă, din cauza necesității administrării până la șase tablete pe zi timp de trei luni, ceea ce conduce la o nerespectare de către pacienți a regimului și a schemei de tratament. Tabletele de rifaximină de 200 mg au fost, de

55 asemenea, administrate în tratamentul bolii Crohn în doză de 600 mg/zi timp de 16 săptămâni [20].

Astfel, în domeniul dat există necesitatea unei compoziții farmaceutice de rifaximină pentru tratamentul infecțiilor, în special, al celor localizate în tractul intestinal.

Compozițiile anterioare după administrare se eliberează și se distribuie între stomac și intestine. Astfel, când rifaximina în final ajunge în tractul intestinal, concentrația este prea mică, ceea ce conduce la necesitatea majorării dozei. Pentru sporirea eficienței terapeutice a preparatelor antibiotice, în care este inclusă și rifaximina, în tratamentul afecțiunilor intestinale, cum sunt colitele ulcerose sau boala Crohn, s-au utilizat acoperiri enterosolubile și polimeri gastrorezistenți [21], precum și o formă galenică de 5-nitroimidazol ca microgranule gastrorezistente, care s-a utilizat de asemenea în tratamentul infecțiilor tractului gastrointestinal [22].

De asemenea, se mai cunoaște un procedeu de protecție a compușilor bioactivi de la dezactivare în tractul gastrointestinal, care se realizează prin utilizarea microgranulelor de acești compuși acoperite cu substanțe solubile în regiunea intestinelor [23]. Sau, se mai cunosc microgranule cu învelișuri gastroprotectoare, având una din destinațiile medicale identică cu cea precedentă [24].

astfel, acoperirea microgranulelor farmaceutice cu peliculă gastrorezistentă este o tehnică bine cunoscută în domeniul tehnologiei formulărilor farmaceutice. Ea se realizează, în general, în două etape: granulare și acoperire. În cazul unor substanțe active, care reprezintă particule de dimensiuni foarte mici, inclusiv rifaximina, este foarte dificilă folosirea tehnologiilor standard, cum ar fi acoperirea în strat pseudofluidizat sau în cuvă.

Aceste procedee au un șir de dezavantaje: aglomerația frecventă a macroparticulelor sau, în general, obținerea unui amestec aleatoriu de particule acoperite și neacoperite.

Procedeul de fabricare a compozițiilor farmaceutice cu conținut de rifaximină sub formă de microgranule gastrorezistente, conform prezentei invenții, înlătură dezavantajele menționate prin aceea că sub o presiune între 1,0 și 1,5 bar și la o viteză a curgerii între 150 și 300 g/min printr-o duză se pulverizează o suspensie apoasă, conținând un polimer gastrorezistent împreună cu un agent plastifiant, diluanți, agent antiadeziv, antiaglomerativ, de glisare, antispumant și coloranți, într-un aparat de acoperire cu strat pseudofluidizat, în care un curent de aer încălzit la o temperatură între 50 și 75°C și cu un debit de ieșire între 450 și 650 m³/oră menține în suspensie rifaximina activă, amestecată cu un agent de intensificare a fluidității.

Astfel, s-a constatat că este posibilă fabricarea microgranulelor de rifaximină acoperite enteric prin aplicarea tehnologiei în strat pseudofluidizat (pat fluidizat), care în mod neevident a permis realizarea concomitentă într-o etapă a granulării umede a prafului și acoperirea enterică a microgranulelor formate cu un polimer rezistent la mediul gastric. Drept rezultat, se minimizează principalele dezavantaje ale granulării umede și ale acoperirii microgranulelor, ce se manifestă la efectuarea în etape separate. Acest rezultat se datorează și selectării unor parametri, în funcție de proprietățile rifaximinei, cum ar fi raportul potrivit al cantității de rifaximină, de polimer enteric, plastifiant și a parametrilor procesului. În plus, rifaximina tinde spre segregare, fără a permite obținerea unui amestec omogen. Procedeul, conform prezentei invenții, permite utilizarea pentru acoperire a unui aparat standard cu strat pseudofluidizat, pulverizarea polimerului enteric direct pe ingredientul activ, fără orice tratament preliminar, cum ar fi granulara sau stratificarea ingredientului activ pe particule inerte.

Microgranulele gastrorezistente de rifaximină, obținute prin procedeul revendicat, se folosesc în compoziții farmaceutice.

În aceste compoziții farmaceutice se folosesc microgranulele gastrorezistente de rifaximină cu un diametru între 1 și 900 μ. În alte variante de realizare microgranulele gastrorezistente de rifaximină din compozițiile farmaceutice, conform prezentei invenții, au mărimea diametrului ce variază între 10 și 500 μ.

În aceste compoziții farmaceutice se utilizează, de asemenea, polimeri gastrorezistenți, care sunt insolubili la valori pH între 1,5 și 4,0 și solubili la valori pH între 5,0 și 7,7. Acești polimeri se folosesc în calitate de învelișuri gastrorezistente, enterosolubile pentru eliberarea medicamentului în intestin în momentul dezirabil și sunt selectați din celulozacetatftalat, hidroxipropilcelulozacetatftalat, polivinilacetatftalat și copolimeri ai acidului metacrilic. Cantitatea de polimeri gastrointestinali în compozițiile farmaceutice, conform prezentei invenții, constituie între 5 și 75% de masă în raport cu masa totală a microgranulei. Amestecul gastrorezistent conține, de asemenea, solvenți, plastifianți, agenți de antiaglomerare, agenți antiadezivi, agenți de glisare, antispumanti și coloranți.

În compoziția farmaceutică, conform prezentei invenții, microgranulele gastrorezistente de rifaximină conțin una sau mai multe forme polimorfe de rifaximină sau formă brută. Formele polimorfe sunt selectate din formele α , β , γ , δ și ϵ .

5 Într-una din realizări compoziția farmaceutică, conform prezentei invenții, conține într-un pachetel sudat termic: între 1 și 3000 mg microgranule gastrorezistente de rifaximină menționate; între 0 și 450 mg de edulcorant, selectat din grupul ce include: aspartam, zahăr, xilitol, lactiol, SPLENDA[®], ciclamat de sodiu, dextroză, fructoză, glucoză, lactoză și sucroză, sau neohesperedina DC; între 0 și cca 50 mg de un acid organic, selectat din acid citric, acid acetic, acid adipic, acid fumaric, acid glutaric, acid malic, acid succinic sau acid tartric; între cca 1 și cca 500 mg agent de suspendare, selectat din unul sau mai mulți agenți, cum ar fi polivinilpirolidonă (PVP), carboximetilceluloză de sodiu, pectină, gumă de xantan sau agar-agar; între 0 și cca 500 mg manitol; între 0 și cca 4000 mg de alcool glucidic, selectat din unul sau mai mulți alcooli glucidici, cum este lactitol, maltitol, manitol, sorbitol și xilitol, gumă de xantan, dextrine sau maltodextrine; între 0 și cca 300 mg agenți de aromatizare, selectați din grupa ce include: arome de fructe sau legume, și între 0 și cca 100 mg de unul sau mai mulți agenți de glisare, selectați din silicagel, stearat de magneziu sau talc.

10 În plus, și mai semnificativ, microgranulele gastrorezistente de rifaximină pot fi, de asemenea, folosite nemijlocit pentru fabricarea tabletelor prin tehnologie de comprimare directă, adăugând umpluturi sau purtători standard.

20 Astfel, într-o asemenea realizare a prezentei invenții compoziția farmaceutică este formulată ca o tabletă comprimată și conține: între cca 50 și cca 1000 mg microgranule gastrorezistente de rifaximină menționate, între 1 și 500 mg de unul sau mai mulți agenți de diluare, selectați din dicalciufosfat, sulfat de calciu, celuloză, celuloză microcristalină (Avicel[®]), hidroxipropilmetilceluloză, amidon de porumb, lactoză, caolin, clorură de sodiumanitol, amidon uscat; între cca 1 și cca 500 mg agent de legătură, selectat din unul sau mai mulți agenți, cum ar fi amidon, gelatină, zaharuri, cum este sucroza, glucoza, dextroza, lactoza; gumă sintetică, alginat de sodiu, carboximetilceluloză, metilceluloză, polivinilpirolidonă, polietilenglicol, etilceluloză, apă, ceruri, alcool; între cca 0 și cca 20 mg agent de lubrifiere, selectat din talc, stearat de magneziu, stearat de calciu, acid stearic, uleiuri vegetale hidrogenate, polietilenglicol; între cca 0 și cca 20 mg de unul sau mai mulți agenți de glisare, selectați din dioxidul coloidal de siliciu, talc; între 0 și cca 200 mg de unul sau mai mulți agenți de dezințegrare, selectați din carboximetilceluloză sodată, amidon de porumb și amidon de cartof, croscarmeloză, crospovidon, glicolat de sodiu-amidon; între 35 0 și cca 10 mg agent de colorare, selectat din unul sau mai mulți agenți, cum este dioxidul de titan, oxidul de fier; între 0 și cca 500 mg de edulcorant, selectat din unul sau mai mulți agenți, cum este sucroza, sorbitolul, manitolul, zaharina, acesulfamina, neohesperedina.

40 Compoziția farmaceutică, acoperită cu peliculă, conține pentru o tabletă: între 0 și cca 50 mg de unul sau mai mulți polimeri, care sunt selectați din celuloză și derivații ei substituenți, cum ar fi hidroxipropilceluloză, hidroximetilceluloză, hidroxipropilmetilceluloză; polimeri acrilici, cum ar fi metacrilat și copolimeri metilmetacrilati; între 0 și cca 5 mg de unul sau mai mulți agenți de plastifiere, selectați din glicerină, propilenglicol, polietilenglicol, triacetină, monogliceride acetilate, esteri ai acidului citric și esteri ai acidului ftalic; între 0 și cca 1 mg agent de stabilizare, cum este EDTA; între 0 și cca 10 mg 45 de unul sau mai mulți coloranți, selectați din lacul de albumină, dioxidul de titan, oxidul de fier.

Un alt avantaj suplimentar al prezentei invenții este că compozițiile farmaceutice cu conținut de microgranule gastrorezistente de rifaximină pot fi utilizate direct pentru umplerea capsulelor.

50 Astfel, compoziția farmaceutică, conform prezentei invenții, poate fi, într-o altă realizare, introdusă în capsule gelatinoase solide, conținând într-o capsulă: între cca 50 și cca 450 mg microgranule gastrorezistente de rifaximină menționate, între 0 și cca 25 mg de unul sau mai mulți lubrifianți, selectați din talc, stearat de magneziu, stearat de calciu, acid stearic, uleiuri vegetale hidrogenate, polietilenglicol; între cca 1 și cca 225 mg de unul sau 55 mai mulți diluanți, selectați din dicalciufosfat, sulfat de calciu, celuloză, celuloză microcristalină, hidroxipropilmetilceluloză, amidon de porumb, lactoză, caolin, manitol, clorură de sodiu, amidon uscat.

Prezenta invenție mai prevede într-o altă variantă utilizarea microgranulelor gastro-rezistente cu conținut de rifaximină la fabricarea preparatelor medicinale pentru tratamentul afecțiunilor inflamatoare ale intestinelor, afecțiunea inflamatoare a intestinelor fiind boala Crohn. Valoarea proteinei C-reactive la pacienții cu maladia Crohn depășește valoarea standard.

Compozițiile farmaceutice cu conținut de microgranule gastrorezistente de rifaximină se prepară prin suspensionarea componentelor în apă demineralizată și omogenizarea suspensiei într-un sistem de amestecare cu viteză mare, potrivit fiind omogenizatorul Ultra Turax, pentru a obține o suspensie omogenă care conține de la 15 până la 30% de particule solide. Suspensia omogenă cu conținut de substanță gastrorezistentă poate fi aplicată cu un sistem de acoperire sau cu un aparat cu strat pseudofluidizat.

În prezenta invenție s-a folosit tehnologia cu strat pseudofluidizat. Amestecul cu conținut de ingredient activ se menține în suspensie cu un flux de aer cald, suspensia gastrorezistentă fiind pulverizată printr-o duză, montată în partea superioară (pulverizare superioară) sau în partea inferioară (pulverizare inferioară – sistemul Wurster) a aparatului. De exemplu, aparatul cu strat pseudofluidizat de tip Glatt GPG 30 a fost folosit cu un sistem Wurster de 18 țoli cu o duză de pulverizare de 1,8 mm.

Parametrii procesului, inclusiv temperatura aerului, care intră, temperatura produsului și viteza de aplicare a peliculei, sunt controlați special. Viteza de aplicare a peliculei și temperatura aerului sunt ajustate pentru a evita supraîncălzirea produsului în urma formării neomogene a microgranulelor gastrorezistente (uscarea rapidă a produsului) sau aglomerarea amestecului, care urmează a fi acoperit, pentru a încetini uscarea produsului.

La fabricarea, de exemplu, a unui lot de 25 kg de rifaximină gastrorezistentă se poate folosi pulverizarea prin duză de la 150 până la 300 g/min. Se poate folosi, de asemenea, pulverizarea prin duză de la 150 până la 250 g/min și la o presiune de la 1,0 până la 1,5 bar ($1,0 \dots 1,5 \times 10^5$ Pa). Viteza și presiunea pot fi reglate independent. Temperatura produsului în timpul pulverizării se menține constantă între circa 20 și 40°C. Temperatura aerului la intrare de asemenea poate fi reglată între circa 40 și 75°C, mai potrivită fiind între circa 60 și 70°C.

Microgranulele gastrorezistente obținute sunt formulate în compoziții de preparate farmaceutice în scopul obținerii, după adăugarea apei, a unor suspensii cu gust plăcut pentru pacienți. În acest scop se adaugă edulcoranți, cum ar fi zaharoză, sorbitol, manitol, zaharină, acesulfam, neohesperidină; agenți de suspensionare, de exemplu, polivinilpirolidonă (PVP), carboximetilceluloză sodată, pectină, gumă de xantan, agar și agenți de glisare, de exemplu silicagel.

Microgranulele gastrorezistente se amestecă cu excipienții menționați într-un aparat potrivit, de exemplu, cu malaxorul biconic sau cu malaxorul în formă de V, într-o perioadă de timp necesară pentru omogenizarea microgranulelor gastrorezistente în amestec. Raportul dintre microgranulele gastrorezistente și excipienți constituie de la 1:0,1 până la 1:10, mai potrivit fiind de la 1:0,5 până la 1:5. Amestecul obținut se poate distribui în pachetele, care conțin rifaximină în cantitate de la 1 mg până la 3000 mg, mai potrivită fiind de la 50 până la 800 mg.

Microgranulele gastrorezistente de rifaximină obținute pot fi comprimate direct în tablete după amestecarea cu excipienți potriviți, cum ar fi diluanți, de exemplu dicalciu-fosfat, sulfat de calciu, celuloză, celuloză microcristalină (AVICEL®), hidroxipropilmetilceluloză, amidon de porumb, lactoză, caolin, manitol, clorură de sodiu, amidon uscat; agenți de legătură, de exemplu, amidon, gelatină; zaharuri, cum ar fi zaharoză, glucoză, dextroză, lactoză, gumă sintetică, alginat de sodiu, carboximetilceluloză, metilceluloză, polivinilpirolidonă, polietilenglicol, etilceluloză, apă, ceruri, alcool; lubrifianți, de exemplu, talc, stearat de magneziu, stearat de calciu, acid stearic, uleiuri vegetale hidrogenate, polietilenglicol; agenți de glisare, cum ar fi dioxidul de siliciu coloidal, talc; agenți de dezintegrare, de exemplu, amidon de porumb și amidon de cartofi, croscarmeloză, crospovidon, glicolat de sodiu-amidon; agenți de colorare, edulcoranți, de exemplu, zaharoză, sorbitol, manitol, zaharină, acesulfam, neohesperidină.

Pentru fabricarea tabletelor se pot folosi tehnologii și aparate standard, cunoscute oricărui specialist în domeniu. Microgranulele gastrorezistente sunt amestecate cu excipienții menționați într-un aparat potrivit, cum ar fi malaxorul biconic sau agitatorul în

formă de V, o perioadă de timp necesară pentru a obține omogenitatea microgranulelor gastrorezistente în amestec.

Granulele gastrorezistente de rifaximină au proprietăți bune în ceea ce privește fluiditatea, coeziunea și lubrifierea, astfel raportul între microgranulele gastrorezistente și excipienți constituie de la 1:0,2 până la 1:0,05, mai potrivit fiind de la 1:0,15 până la 1:0,1. Amestecul obținut poate fi presat, folosind un poanson potrivit, pentru a obține tablete cu conținut de la 50 până la 600 mg, mai potrivit fiind de la 100 până la 500 mg. Cum s-a menționat, proprietățile utile ale microgranulelor gastrorezistente de rifaximină permit de a obține un amestec potrivit pentru comprimare directă cu adăția unei cantități minime de excipient. Posibilitatea obținerii tabletelor, folosind un amestec cu conținut de până la 93% de microgranule gastrorezistente, este un avantaj suplimentar: aceasta permite de a menține o doză de 400 mg cu dimensiuni potrivite pentru ca pacientul să respecte regimul și schema de tratament.

Tabletele pot fi acoperite cu o peliculă hidrofilă standard pentru a obține mascarea gustului și pentru a ameliora aspectul exterior. Substanțe potrivite ar putea fi: hidroxietilceluloza, hidroxipropilceluloza, (KLUCEL®, Hercules Corp.), hidroxipropilmetilceluloza (METHOCEL®, Dow Chemical Corp.), polivinilpirolidona.

Tableta cu conținut de microgranule gastrorezistente de rifaximină poate fi acoperită cu peliculă prin oricare procedeu standard, cunoscut oricărui specialist în domeniu, selectând în calitate de polimer una sau mai multe substanțe, selectate din celuloză și variantele ei substituente, cum ar fi hidroxipropilceluloză, hidroximetilceluloză, hidroxipropilmetilceluloză. Alternativă pentru eterii celulozei pot fi unii acilați, de exemplu copolimeri de metacrilat și metilmecrilat. Polimerii pot fi utilizați în formă de soluții sau sisteme apoase, sau sisteme pe bază de solvenți organici. Includerea unui plastifiant ameliorează flexibilitatea peliculei de acoperire; grație adăției plastifiantului se reduce riscul fisurării peliculei și se ameliorează adeziunea peliculei la substrat. Exemplele de plastifianți tipici includ: glicerină, propilenglicol, polietilenglicol, triacetină, monogliceride acetilate, eteri citrați și eteri ftalați.

Pentru ameliorarea aspectului exterior al produsului de obicei se folosesc coloranții. Pot fi folosiți coloranți hidrosolubili și/sau solubili în solvenți organici, de exemplu lac de albumină, dioxid de titan, oxid de fier. În final, la acoperire pot fi adăugați stabilizatori, de exemplu EDTA.

Invenția se explică prin desenele din fig. 1-4, care reprezintă:

- fig. 1, microfotografia SEM a microgranulelor gastrorezistente de rifaximină, care demonstrează eficiența procedurii, conform prezentei invenții, în realizarea unui strat complet de acoperire în jurul rifaximinei;

- fig. 2, microfotografia SEM a unei singure granule din microgranulele gastrorezistente de rifaximină, care demonstrează expres că rifaximina este acoperită în întregime cu un polimer enteric. Dimensiunile particulelor sunt suficient de omogene, fără glomerule mari sau praf foarte fin. În cazul în care acestea ar fi prezente, unul sau ambele aspecte ar avea un impact negativ în orice preparat medicamentos ulterior;

- fig. 3, profilurile (curbele) de dizolvare. Drept confirmare a acoperirii complete profilul de dizolvare a microgranulelor gastrorezistente de rifaximină atestă că rifaximina este completamente reținută la un pH redus și eliminată la un pH mai mare de 5,0;

- fig. 4, microfotografia SEM a microgranulelor gastrorezistente de rifaximină comprimate în tabletă.

Rezultatele din această figură și din fig. 3 atestă că comprimarea nu afectează integritatea stratului gastrorezistent al microgranulelor comprimate în tablete.

Exemplele care urmează vor fi considerate ilustrative și nu restrictive.

Exemplul 1

Procedeul de fabricare a compozițiilor cu conținut de rifaximină sub formă de microgranule gastrorezistente

Intr-un aparat cu strat pseudofluidizat Glatt GPC 30, cu sistemul Wurster de 18 țoli cu o duză de pulverizare de 1,8 mm se încarcă 25000 g praf de rifaximină și 125 g Aerosil în calitate de fluidizant. Totodată, într-un malaxor prin agitație se prepară o suspensie, folosind 48107 g apă demineralizată, 9281 g copolimer de acid metacrilic și etilacrilat, comercializat cu marca KOLLICOAT® MAE 100 P, 1392 g propilenglicol, 2475 g talc,

- 557 g dioxid de titan FU și 62 g oxid de fier E172. Componentele solide ale suspensiei se amestecă omogen în apă demineralizată cu un omogenizator cu viteză înaltă (Ultra Turax). Suspensia preparată se debitează în sistemul de pulverizare al aparatului cu strat pseudofluidizat și se pulverizează sub o presiune de la 1,0 până la 1,5 bar ($1,0 \dots 1,5 \times 10^5$ Pa) printr-o duză de 1,8 mm pe amestecul de praf de rifaximină și Aerosil 200, menținut în suspensie în stratul fluid cu un flux de aer cald.

Condițiile de fabricare sunt prezentate în tab. 1.

Tabelul 1

Parametrii procesului	Faza de încălzire prealabilă	Aplicarea soluției de acoperire	Uscarea
Fluxul de aer la intrare (m^3/h)	400 ± 100	550 ± 100	350 ± 50
Temperatura aerului la intrare ($^{\circ}\text{C}$)	60 ± 2	60 ± 10	50 ± 2
Temperatura produsului ($^{\circ}\text{C}$)	32	25...27	30 ± 2
Presiunea de pulverizare (bar) (faza inițială)		$1 \dots 1,5 \pm 0,1$	
Viteza de pulverizare (g/min)		150...200	

10

Microgranulele obținute au fost supuse unei analize granulometrice prin tehnologia de difuzie a luminii, folosind aparatul Malvern Mastersizer 2000, și s-au înregistrat rezultatele următoare:

- 100% < 200 μ
 99,17% < 150 μ
 90,03% < 100 μ
 48,37% < 50 μ
 6,20% < 10 μ .

15

In preparatul cu microgranule gastrorezistente rifaximina constituie 61,4% din masa totală de particule.

20

Exemplul 2

Microscopia SEM a microgranulelor gastrorezistente de rifaximină

Pentru observații s-a folosit instrumentul SEM Philips 151.

25

Pe microgranulele gastrorezistente de rifaximină se pulverizează aur sub un curent continuu de 30 mA, obținând un strat de Au de circa 100 nm. S-a aplicat o tensiune de accelerare de 15 kV.

Imaginile se înregistrează în formă digitală cu o cameră CCD (cameră cu legătură de sarcină). Imaginea microgranulelor de rifaximină este prezentată în fig. 1a, în timp ce în fig. 1b este prezentat elementul unei microgranule aparte.

30

Exemplul 3

Microgranule gastrorezistente de rifaximină, preparate în pachetele sudate termic

- 9,12 kg de microgranule gastrorezistente de rifaximină, preparate conform exemplului 1, 19,58 kg sorbitol, 0,49 kg aspartam, 0,21 kg acid citric anhidru, 2,10 kg pectină, 2,10 kg manitol, 0,21 kg neohesperidină DC, 1,12 kg aromatizant de vișin și 0,07 kg silicagel se cern printr-o sită cu orificii de 0,5 mm, apoi se amestecă timp de 20 min într-un malaxor de tip V. Amestecul obținut se distribuie în pachetele sudate termic, conținând câte 5 g de produs, care corespunde cantității de 800 mg de rifaximină.

40

În tab. 2 este prezentată compoziția produsului medicamentos din pachetul sudat termic.

Tabelul 2

5

Componente	Cantitate	
	mg	%
Microgranule gastrorezistente de rifaximină (corespunzătoare cantității de 800 mg de rifaximină)	1303	26,06
Aspartam	70	1,40
Acid citric anhidru	30	0,60
Pectină	300	6,00
Manitol	300	6,00
Neohesperidină DC	30	0,60
Sorbitol	2797	55,94
Agent de corijare de vișin	160	3,20
Silicagel	10	0,20

Exemplul 4

Microgranule gastrorezistente de rifaximină, preparate în formă de tablete comprimate

10 9,3 kg microgranule gastrorezistente de rifaximină, preparate conform exemplului 1, 593 g glucolat sodiu amidon, 100 g stearat de magneziu se cern printr-o sită cu orificii de 0,5 mm, apoi se amestecă timp de 20 min într-un malaxor de tip V. Amestecul obținut se presează, folosind o mașină rotativă de tabletare (Fette 1200), utilată cu poansoane alungite cu gradația 19x9 mm, masa finală fiind de 718 mg (care corespunde conținutului de rifaximină de 400 mg).

15 Compoziția tabletei este prezentată în tab. 3.

Tabelul 3

Compoziția tabletei	Cantitatea	
	mg	%
Microgranule gastrorezistente de rifaximină (corespunzător unei cantități de 400 mg de rifaximină)	650,00	90,53
Sodiu-carboximetilceluloză	34,95	4,87
Avicel PH 101	24,31	3,34
Stearat de magneziu	8,74	1,21
Total	718,00	100,00

20 Tabletele se acoperă apoi cu o peliculă de hidroxipropilmetilceluloză, folosind utilaj tradițional cu cuvă, pentru a ameliora aspectul exterior și gustul.

Compoziția peliculei unitare este prezentată în tab. 4.

Tabelul 4

Compoziția de acoperire	Cantitatea (mg)
HPMC	14,07
Dioxid de titan	4,10
Na-EDTA	0,05
Propilenglicol	1,37
Oxid de fier roșu E 172	0,41

5

Exemplul 5

Microgranule gastrorezistente de rifaximină, preparate în capsulă solidă

9,0 kg microgranule gastrorezistente de rifaximină se prepară conform exemplului 1, se amestecă și se cern printr-o sită cu orificii de 0,5 mm cu 110 g talc și 1,1 kg lactoză. Amestecul obținut se introduce în capsule gelatinoase solide de tip 000, utilizând echipament standard, similar dispozitivului Zanasi LZ64, cu masa finală de 461,00, corespunzător unui conținut de 270 mg rifaximină.

10

Compoziția pentru o capsulă este prezentată în tab. 5.

15

Tabelul 5

Compoziție pentru o capsulă	Cantitatea	
	mg	%
Microgranule gastrorezistente de rifaximină (corespunzător unei cantități de 270 mg rifaximină)	406,00	88,01
Talc	5,00	1,01
Lactoză	50,00	10,8

Exemplul 6

Performanța de dizolvare a microgranulei gastrorezistente de preparat farmaceutic cu conținut de rifaximină

Gastrorezistența preparatului farmaceutic s-a estimat în conformitate cu descrierea de la pag. 247 din US Pharmacopeia (USP), ed. 28^a.

Testul de dizolvare a preparatelor farmaceutice cu conținut de microgranule gastrorezistente de rifaximină, descrise în exemplele 1, 3 și 4, a celor care constau din microgranule gastrorezistente de rifaximină, a pachetelilor sudate termic cu conținut de microgranule gastrorezistente de rifaximină și a tabletelor, care conțin microgranule gastrorezistente de rifaximină, respectiv, s-a efectuat în condițiile următoare:

Echipament: SOTAX AT7 Smart

Mediu: HCl 0,1N, pH 1; peste 2 ore se adaugă un tampon fosfat cu 2% laurilsulfat de sodiu pentru ajustarea pH-ului până la 6,8.

Viteză de agitare: 100 rot/min

Temperatură: 37°C

Timpul de colectare a mostrelor: 120, 135, 150 și 180 min.

Conținutul de rifaximină dizolvată se măsoară prin metoda HPLC.

Rezultatele prezentate în tab. 6 reprezintă media din șase măsurări și se exprimă în procente de dizolvare în raport cu cantitatea sumară de rifaximină.

35

Tabelul 6

	Timpul (min)	Dizolvare (%)		
		Microgranule	Tablete	Pachețele
HCl 0,1 N, pH 1	120	2,41	1,07	2,57
Tampon fosfat, pH 6,8	135	93,8	67,9	90,3
Tampon fosfat, pH 6,8	150	95,4	81,6	95,1
Tampon fosfat, pH 6,8	165	97,2	88,1	96,4
Tampon fosfat, pH 6,8	180	97,4	93,1	96,2

- 5 După 12 luni de păstrare la 25°C microgranulele, preparate conform exemplului 1, demonstrează profil similar de dizolvare, și anume dizolvarea constituind 2,2% peste 120 min la pH 1 în acid clorhidric de 0,1n și 91,1% - peste 60 min în tampon fosfat la pH 6,8.

Exemplul 7

10 Tratamentul maladiei Crohn

- Preparatul farmaceutic de rifaximină cu conținut de microgranule gastrorezistente, descris în exemplul 3, s-a utilizat într-o cercetare clinică randomizată multicentrică, în comparație cu placebo, la pacienții afectați de boala Crohn. Lotul de studiu l-au constituit 55 pacienți cu boala Crohn în faza acută, și în fază cu gravitate de la ușoară până la moderată, cu valori ale CDAI (Indice Activ al Maladiei Crohn) de la 200 până la 300 puncte. Rezultatul final primar reprezenta procentul pacienților cu remisiune clinică, definită ca CDAI sub 150 de puncte la finalul studiului. Pacienții, repartizați în două loturi: lotul A din 27 pacienți și lotul B - 28 pacienți, au fost tratați timp de 12 săptămâni în conformitate cu următoarele scheme terapeutice:

- 20 Lotul A: rifaximină 800 mg, administrată de 2 ori pe zi în doză sumară egală cu 1600 mg/24 ore;

Lotul B: placebo, administrată de 2 ori pe zi în cantitate corespunzătoare conținutului de substanță activă în doză.

- 25 Rezultatul final primar, remisiune clinică peste 12 săptămâni de tratament, s-a înregistrat la 51,9% din pacienții, care au administrat preparat gastrorezistent, și la 32,1% din pacienții, care au administrat placebo. În plus, numai unul din pacienții tratați cu rifaximină a fost nevoit să părăsească acest studiu clinic mai devreme din cauza eșecului tratamentului, în timp ce dintre pacienții tratați cu placebo nouă au întrerupt tratamentul.

- 30 Rezultatele sunt prezentate în tab. 7.

Tabelul 7

Lotul	Numărul cazurilor de remisiuni clinice	Numărul cazurilor de eșec al tratamentului
A (rifaximină) 27 pacienți	14 (51,9%)	1 (3,4%)
B (placebo) 28 pacienți	9 (32,1%)	9 (32,1%)

Exemplul 8

- 35 Tratamentul pacienților cu boala Crohn, caracterizată prin nivel de proteină C-reactivă, care depășește nivelul normal

- În debutul tratamentului la 31 de pacienți se înregistra un nivel al proteinei C-reactive și al indicelui de inflamație în proces ce depășea nivelul normal. Pacienții au fost repartizați în două loturi: unul din 16 persoane, care au administrat rifaximină, și al doilea - 15 persoane tratate cu placebo, cum se descrie în exemplul 3.

- 40 Rezultatul final primar, remisiune clinică, s-a înregistrat la 62,5% din pacienții tratați cu compoziție nouă de rifaximină și doar la 20,5% din pacienții tratați cu placebo. În plus, niciunul din pacienții tratați cu rifaximină nu a părăsit studiul clinic din cauza eșecului terapeutic, comparativ cu 6 pacienți tratați cu placebo.

În tab. 8 sunt prezentate rezultatele obținute.

Tabelul 8

Subgrupul cu nivelul proteinei C depășind cel normal	Numărul cazurilor de remisiune clinică	Numărul cazurilor de eșec al tratamentului
16 pacienți tratați cu rifaximină	10 (62,5%)	0 (0%)
15 pacienți tratați cu placebo	3 (20%)	6 (40%)

5

Procentul efectelor adverse a fost similar în ambele loturi, confirmând toleranța foarte bună a compoziției cu rifaximină la o administrare continuă și îndelungată.

10

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. Jannowitz, H.D., Inflamm. Bowel Dis., 1998, 44, 29-39
2. Rutgeerts, P., Lancet, 1991, 338, 771-774
3. Blumberg, R.S., Curr. Opin. Immunol., 1999, 11(6), 648-656
4. Harper P.H., Gut, 1985, 26(3), 279-284
5. Cameron J. L., Ann. Surg., 1992, 215, 546-552
6. Sunterland, L., Gut, 1991, 32, 1071-1705
7. Colombel J. F., Am. J. Gastroenterol., 1999, 94, 674-678
8. Prantera, Am. J. Gastroenterol., 1996, 91, 328-332
9. The Merck Index, XIII Ed., 8304
10. Descombe J.J. et al., Int. J. Clin. Pharmacol. Res., 1994, 14(2), 51-56
11. Rizzello, Eur. J. Clin Pharmacol., 1998, 54, 91-93
12. Gionchetti P., Eur. J. Clin. Pharmacol., 1999, 44, 1220-1221
13. IT 1154655 B 1987.01.21
14. EP 0161534 A2 1985.11.21
15. MI2003002144 A 2003
16. EP 1557421 A1 2005.07.27
17. US 20050101598 A1 2005.05.12
18. WO 2005044823 A2 2005.05.19
19. Rizzello, Gut., 2000, 47, Supp. 3, A12
20. Shafran, I. Am. J. Gastroenterol., 2003, 98 (Suppl.) S-250
21. US 68610053 B1 2005.03.01
22. US 5549911 A 1996.08.27
23. US 5592021 A 1997.01.07
24. US 6355676 A1 2001.03.12

(57) Revendicări:

1. Procedeu de fabricare a compozițiilor farmaceutice cu conținut de rifaximină sub formă de microgranule gastrorezistente, având dimensiunea între cca 1 și 900 μm , constând în pulverizarea sub o presiune între 1,0 și 1,5 bar și cu o viteză a curgerii între 150 și 300 g/min printr-o duză a unei suspensii apoase, conținând un polimer gastrorezistent împreună cu un agent plastifiant, diluanți, antiadezivi, antiaglomerativ, glisant, antispumant și colorant, într-un aparat de acoperire cu pat fluidizat, în care un curent de aer încălzit la o temperatură între 50 și 75°C și cu un debit de ieșire între 450 și 650 m³/oră menține în suspensie rifaximina activă, amestecată cu un agent de sporire a fluidității.

2. Compoziție farmaceutică cu conținut de microgranule gastrorezistente de rifaximină obținute conform procedurii definite în revendicarea 1.

3. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 2, **caracterizată prin aceea că** microgranulele gastrorezistente de rifaximină au mărimea diametrului între 1 și 900 μm .

4. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 3, **caracterizată prin aceea că** microgranulele gastrorezistente de rifaximină au mărimea diametrului între 10 și 500 μm .

5. Compoziție, conform oricăreia din revendicările de la 2 până la 4, **caracterizată prin aceea că** se utilizează polimeri gastrorezistenți, care sunt insolubili la valori pH între 1,5 și 4,0 și solubili la valori pH între 5,0 și 7,7.

6. Compoziție, conform revendicării 5, **caracterizată prin aceea că** polimerii sunt selectați din celulozacetatftalat, hidroxipropilcelulozacetatftalat, polivinilacetatftalat și copolimeri ai acidului metacrilic.

7. Compoziție, conform oricăreia din revendicările 5 și 6, **caracterizată prin aceea că** cantitatea de polimeri gastrointestinali constituie între 5 și 75% de masă în raport cu masa totală a microgranulei.

8. Compoziție, conform oricăreia din revendicările de la 5 până la 7, **caracterizată prin aceea că** amestecul gastrorezistent conține de asemenea solvenți, plastifianți, agenți de antiaglomerare, glisanți, antiaderenți, antispumanți și coloranți.

9. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 2, **caracterizată prin aceea că** microgranulele gastrorezistente de rifaximină conțin una sau mai multe forme polimorfe de rifaximină sau forma brută.

10. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 2, **caracterizată prin aceea că** formele polimorfe sunt selectate din formele α , β , γ , δ și ϵ .

11. Compoziție farmaceutică, care conține într-un pachetel sudat termic:

între 1 și 3000 mg microgranule gastrorezistente de rifaximină, conform revendicării 2;

între 0 și 450 mg de unul sau mai mulți edulcoranți, selectați din aspartam, zahăr, xilitol, lactitol, SPLENDA®, ciclamat de sodiu, dextroză, fructoză, glucoză, lactoză și sucroză, sau neohesperedină DC;

între 0 și cca 50 mg de unul sau mai mulți acizi organici, selectați din acid citric, acid acetic, acid adipic, acid fumaric, acid glutaric, acid malic, acid succinic sau acid tartric;

între cca 1 și cca 500 mg de unul sau mai mulți agenți de suspendare, selectați din polivinilpirolidonă (PVP), carboximetilceluloză sodată, pectină, gumă de xantan sau agar-agar;

între 0 și cca 500 mg manitol;

între 0 și cca 4000 mg de unul sau mai mulți alcooli glucidici, selectați din grupul constituit din lactitol, maltitol, manitol, sorbitol și xilitol, gumă de xantan, dextrine sau maltodextrine;

între 0 și cca 300 mg de unul sau mai mulți agenți aromatizanți, selectați din una sau mai multe arome de fructe sau legume și

între 0 și cca 100 mg de unul sau mai mulți glisanți, selectați din silicagel, stearat de magneziu sau talc.

12. Compoziție farmaceutică, care conține într-o tabletă comprimată:

între cca 50 și cca 1000 mg microgranule gastrorezistente de rifaximină, conform revendicării 2;

între 1 și 500 mg de unul sau mai mulți agenți de diluare, selectați din dicalciufosfat, sulfat de calciu, celuloză, celuloză microcristalină (Avicel®), hidroxipropilmetilceluloză, amidon de porumb, lactoză, caolin, clorură de sodiumanitol, amidon uscat;

între cca 1 și cca 500 mg de unul sau mai mulți lianți, selectați din amidon, gelatină, zaharuri ca sucroza, glucoza, dextroza, lactoza; guma sintetică, alginatul de sodiu, carboximetilceluloza, metilceluloza, polivinilpirolidona, polietilenglicolul, etilceluloza, apa, cerurile, alcoolul;

între 0 și cca 20 mg de unul sau mai mulți lubrifianți, selectați din talc, stearat de magneziu, stearat de calciu, acid stearic, uleiuri vegetale hidrogenate, polietilenglicol;

între 0 și cca 20 mg de unul sau mai mulți glisanți, selectați din dioxidul coloidal de siliciu, talc;

între 0 și cca 200 mg de unul sau mai mulți agenți de dezintegrare, selectați din carboximetilceluloză sodată, amidon de porumb și cartof, croscarmeloză, crospovidon, glicolat de sodium-amidon;

între 0 și cca 10 mg de unul sau mai mulți coloranți, selectați din dioxid de titan, oxid de fier;

între 0 și cca 500 mg de unul sau mai mulți edulcoranți, selectați din sucroză, sorbitol, manitol, zaharină, acesulfamină, neohesperedină.

13. Compoziție farmaceutică, preparată folosind o compoziție conform revendicării 2, acoperită cu peliculă, care conține pentru o tabletă:

între 0 și cca 50 mg de unul sau mai mulți polimeri, selectați din celuloză și derivații săi ca hidroxipropilceluloza, hidroximetilceluloza, hidroxipropilmetilceluloza; polimeri acrilici, cum ar fi metacrilatul și copolimerii metilmetacrilati;

între 0 și cca 5 mg de unul sau mai mulți plastifianți, selectați din glicerină, propilen-glicol, polietilenglicol, triacetină, monogliceride acetilate, esteri ai acidului citric și ftalic;

între 0 și cca 1 mg agent de stabilizare, de exemplu EDTA;

între 0 și cca 10 mg de unul sau mai mulți coloranți, selectați din lacul de albumină, dioxidul de titan, oxidul de fier.

14. Compoziție farmaceutică sub formă de capsule gelatinoase vâtoase, care conține într-o capsulă:

între cca 50 și 450 mg microgranule gastrorezistente de rifaximină, conform revendicării 2;

între 0 și cca 25 mg de unul sau mai mulți lubrifianți, selectați din talc, stearat de magneziu, stearat de calciu, acid stearic, uleiuri vegetale hidrogenate, polietilenglicol;

între cca 1 și cca 225 mg de unul sau mai mulți diluanți, selectați din dicalciufosfat, calciusulfat, celuloză, celuloză microcristalină, hidroxipropilmetilceluloză, amidon de porumb, lactoză, caolin, manitol, clorură de sodiu, amidon uscat.

15. Utilizare a microgranulelor gastrorezistente cu conținut de rifaximină, conform revendicării 2, la fabricarea preparatelor medicinale pentru tratamentul afecțiunilor inflamatoare ale intestinelor.

16. Utilizare, conform revendicării 15, **caracterizată prin aceea că** afecțiunea inflamatoare a intestinelor reprezintă boala Crohn.

17. Utilizare, conform revendicării 16, **caracterizată prin aceea că** valoarea proteinei C-reactive la pacienții cu boala Crohn depășește valoarea standard.

Șef Secție:	IUSTIN Viorel
Examinator:	JOVMIR Tudor
Redactor:	CANȚER Svetlana

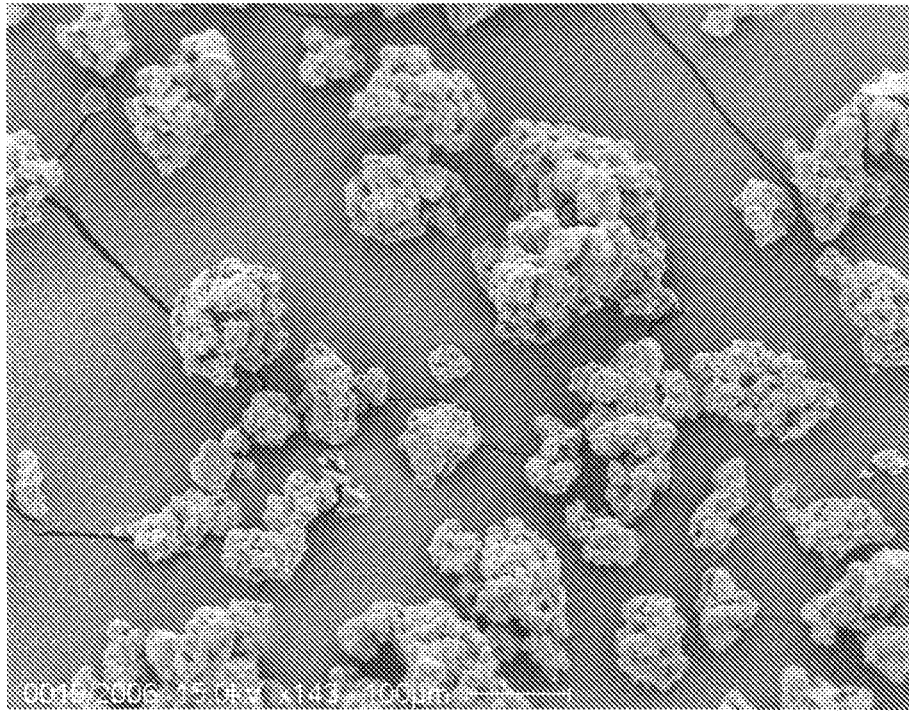


Fig. 1

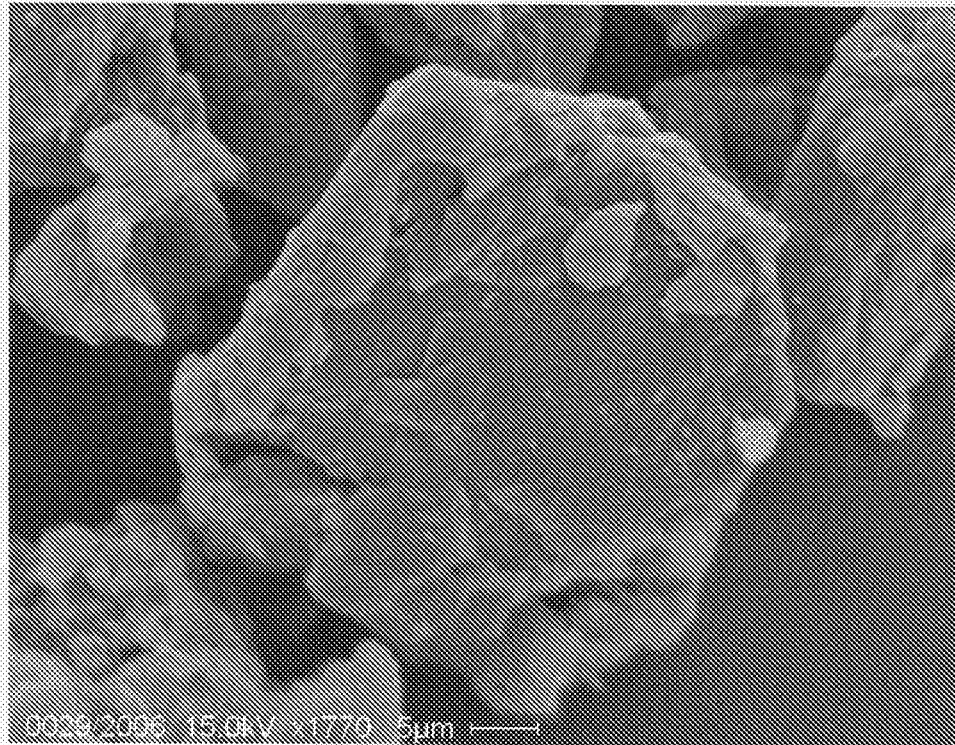


Fig. 2

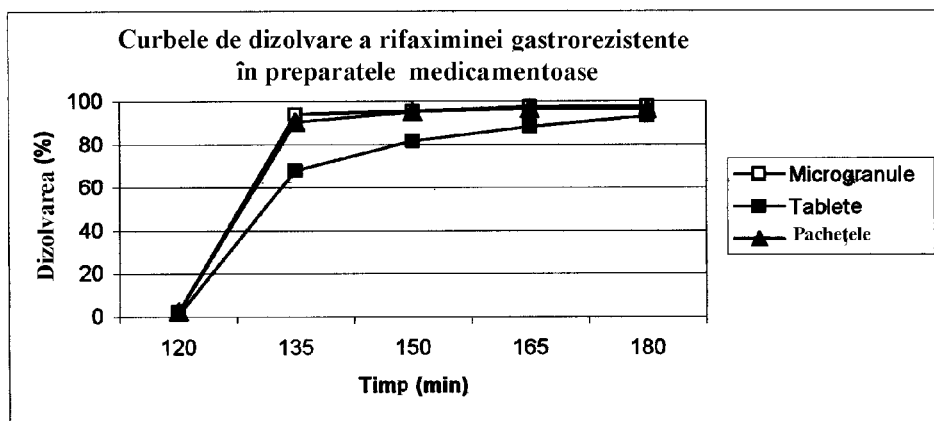


Fig. 3

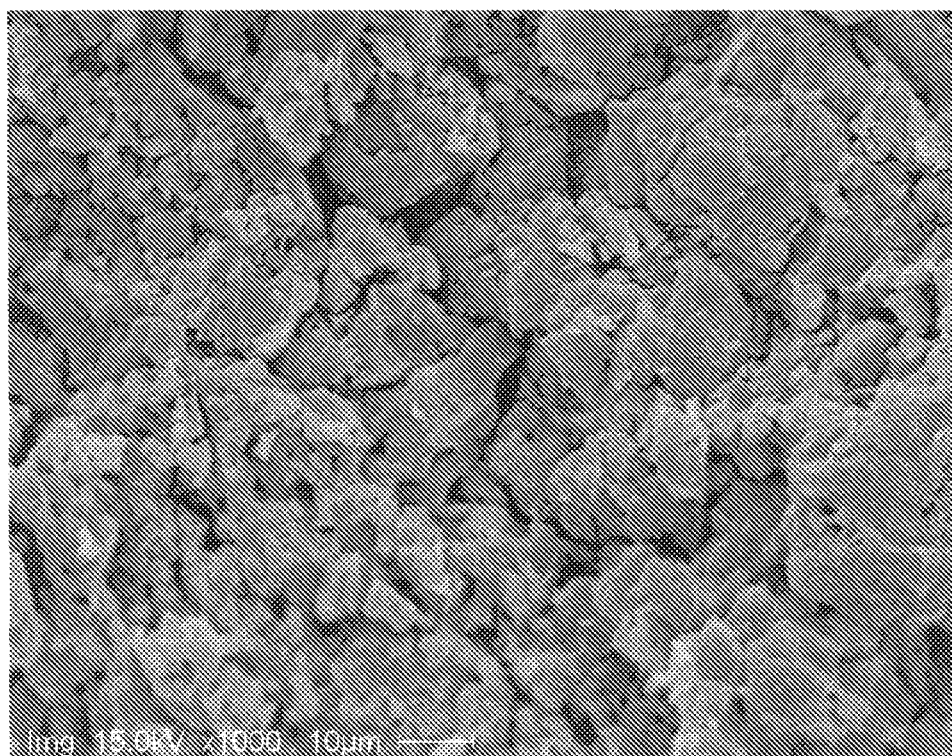


Fig. 4

RAPORT DE DOCUMENTARE

(21) Nr. depozit: a 2007 0267 (22) Data depozit: 2006.03.06		(85) Data fazei naționale PCT: 2007.10.05 (86) Cerere internațională PCT: PCT/EP2006/002022, 2006.03.06
Prioritatea invocată : (31) nr.: BO 2005 A 000123 32) data : 2005.03.07 33) țara :IT (51) : Int. Cl.: A61K 9/16 (2006.01) A61K 31/395 (2006.01) A61K 31/44 (2006.01) A61P 1/00 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01) C07D 498/22 (2006.01) Alți indici de clasificare: Titlul : Compoziție farmaceutică gastrorezistentă cu conținut de rifaximină (71) Solicitantul : ALFA WASSERMANN S.P.A., IT Termeni caracteristici : Compoziție farmaceutică gastrorezistentă cu conținut de rifaximină Gastroresistant pharmaceutical formulations containing rifaximin		
I. Minimul de documente consultate (sistema clasificării și indici de clasificare Int. Cl. Int. Cl.: A61K 9/16 (2006.01) A61K 31/395 (2006.01) A61K 31/44 (2006.01) A61P 1/00 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01) C07D 498/22 (2006.01)		
MD 1994-2005, EA 1995-2005, SU 1970-1991, inclusiv și colecția „nepublică”		
II. Documente considerate ca relevante		
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
Y	US 2005/008652 A1 2005.01.13	1-11, 13-17
Y	US 2004/170617 A1 2004.09.02	1-11, 13-17
Y	US 6 861 053 B1 2005.03.01	1-11, 13-17
Y	US 2002/039599 A1 2002.04.04	1-11, 13-17
X	EP 0 616 808 A 1994.09.28	1, 4, 5, 7, 10, 11, 13
Y	US 5549911 A 1996.08.27	1-11, 13-17
☐ Documentele următoare sunt indicate în continuare a rubricii II		☐ Informația referitoare la brevete paralele se anexează
* categoriile speciale ale documentelor consultate:		P - document publicat înainte de data de depozit dar după data priorității invocate
A - document care definește stadiul anterior general		T - document publicat după data de depozit sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidența principiul sau teoria care conține baza invenției
E - document anterior dar publicat la data de depozit național reglementar sau după aceasta data		X - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă
L - document care poate pune în discuție data priorității invocate, poate contribui la determinarea datei publicării altor divulgări sau pentru un motiv expres (se va indica motivul)		Y - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe alte documente de aceeași natură, aceasta combinație fiind evidentă pentru o persoană de specialitate
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expunere sau orice altă		& - document care face parte din aceeași familie de documente
Data finalizării documentării		2010.02.22
Examinatorul		EGOROVA Tamara

ANEXĂ

RAPORT DE DOCUMENTARE

Informația referitoare la brevete paralele	(21) Nr depozit:
--	------------------

Date de identificare ale documentelor citate in raport	Data publicării	Brevete paralele	Data publicării
1	2	3	4
US 2005008652 A1 US 2004170617 A1 US 6861053 B1	2005.01.13 2004.09.02 2005.03.01	AU 6538300 A EP 1200828 A2 WO 0111077 A2 US 2003 031625 A1	2001.03.05 2002.05.02 2001.02.15 2003.02.13
US 2002039599 A1 EP 0616808 A	2002.04.04 1994.09.28	AT 142495 T CA 2115381 A1 DE 69400493 D1 DE 69400493 T2 DK 616808 T3 ES 2091649 T3 GR 3020984 T3 IT 1264494 B1 JP 2755550 B2 JP 6298768 AKR 177846 B1 US 5352679 A	1996.09.15 1994.09.24 1996.10.17 1997.01.23 1996.09.30 1996.11.01 1996.12.31 1996.09.24 1998.05.20 1994.10.25 1999.03.20 1994.10.04
US 5549911 A	1996.08.27	AT187068 T AU705570 B2 AU1580395 A BR9506507 A CA2180837 C CN1088357 C CZ286080 B6 DE69513632 T2 DK739201 T3 EP0739201 B1 ES2139883 T3 FR2715067 B1 GR3032734 T3 HU74741 A2 IL112321 A JP9507499 T MA23429 A1 MX9602772 A NZ279238 A OA10583 A PL178424 B1 PT739201 E RU2152212 C1 SK282066 B6 US5549911 A WO9519168 A1 ZA9500246 A	1999-12-15 1999-05-27 1995-08-01 1997-09-09 2004-10-26 2002-07-31 2000-01-12 2000-04-06 2000-05-01 1999-12-01 2000-02-16 1996-04-05 2000-06-30 1997-02-28 2000-02-29 1997-07-29 1995-10-01 1997-05-31 1998-03-25 2002-07-10 2000-04-28 2000-05-31 2000-07-10 2001-10-08 1996-08-27 1995-07-20 1995-09-15

RAPORT DE DOCUMENTARE SUPLIMENTARĂ EFECTUAT ÎN URMA REEXAMINĂRII

I. Datele de identificare a cererii	
(21) Nr. depozit: a 2007 0267	(32) Data de prioritate recunoscută: 07.03.2005
(22) Data depozit: 2006.03.06	Raport de documentare internațională: da
(54) Titlul: Compoziție farmaceutică gastrorezistentă cu conținut de rifaximină	
(71) Solicitant: ALFA WASSERMANN S.P.A., IT	
(51) (Int.Cl): Int.Cl: A61K 9/16 (2006.01) A61P 1/00 (2006.01) A61K 31/395 (2006.01) A61P 1/04 (2006.01) A61K 31/44 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01) C07D 498/22 (2006.01)	
II. Condiții de unitate a invenției: X satisface ☐ nu satisface Note:	
III.Revendicări: claritatea, susținerea de descriere Note: X satisface ☐ nu satisface	
IV. Colecții și Baze de date de brevete cercetate (denumirea, termeni caracteristici, ecuații de căutare)	
MD « Documentare Invenții » (inclusiv cereri nepublicate; trunchiere automată stânga/dreapta): microgranul* "Worldwide" (Espacenet) : rifaximin* ; intestinal ; gastroprotect* ; « gastrorezistant » ; microgranul* OR microtablet* OR micropellet* ; microgran* AND fluid AND bed ; microgranul* AND fluidized AND bed ; enteri* AND microgranul* ; microgranul* AND rifaximin ; micropellet* AND coated AND fluidized ; « enteric coated microgranules » ; enteric AND coated AND microtablets ; « gastric fluid » ; « inflammatory bowel » ; « Crohn s disease » AND microgranul* ; EA, CIS (Earpatis) : микрогранул* ; микротаблетк* ; гастропротектор ; рифаксимин ; Alte BD – Google ; Scirus ; Pubmed ;	
V. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate	

VI. Documente considerate a fi relevante	
Categoria* pertinente vizate	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor Numărul revendicării US 2005/008652 A1 2005.01.13 US 2004/170617 A1 2004.09.02 US 6 861 053 B1 2005.03.01 US 2002/039599 A1 2002.04.04 EP 0 616 808 A 1994.09.28 US 5549911 A 1996.08.27
* categoriile speciale ale documentelor citate:	
A – document care definește stadiul anterior general	T – document publicat după data depozitului sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidență principiul sau teoria pe care se bazează invenția
X – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă când documentul este luat în considerație de unul singur	E – document anterior dar publicat la data depozit național reglementar sau după aceasta dată
Y – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe documente de aceeași categorie	D – document menționat în descrierea cererii de brevet
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expoziție sau la orice alte mijloace de divulgare	C – document considerat ca cea mai apropiată soluție
	& – document, care face parte din aceeași familie de brevete
P - document publicat înainte de data de depozit, dar după data priorității invocate	L – document citat cu alte scopuri
Data finalizării documentării 2011.11.04	
Examinator JOVMIR Tudor	