

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0708561-3 A2**

(22) Data de Depósito: 06/03/2007
(43) Data da Publicação: 07/06/2011
(RPI 2109)



(51) *Int.Cl.:*
C12N 15/74 2006.01

(54) Título: **PREPARAÇÃO FARMACÊUTICA, E MÉTODOS DE TRATAMENTO DE UM INDIVÍDUO QUE SOFRE DE UM DISTÚRBIO ANAL, E DE AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DE UM TRATAMENTO DE DISTÚRBIO ANAL EM UM INDIVÍDUO, MONITORAMENTO DO PROGRESSO DE UM INDIVÍDUO SENDO TRATADO PARA UM DISTÚRBIO ANAL, OU UM MÉTODO DE SELEÇÃO DE UM INDIVÍDUO PARA O TRATAMENTO DE DISTÚRBIO ANAL**

(57) Resumo: PREPARAÇÃO FARMACÊUTICA, E MÉTODOS DE TRATAMENTO DE UM INDIVÍDUO QUE SOFRE DE UM DISTÚRBIO ANAL, E DE AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DE UM TRATAMENTO DE DISTÚRBIO ANAL EM UM INDIVÍDUO, MONITORAMENTO DO PROGRESSO DE UM INDIVÍDUO SENDO TRATADO PARA UM DISTÚRBIO ANAL, OU UM MÉTODO DE SELEÇÃO DE UM INDIVÍDUO PARA O TRATAMENTO DE UM DISTÚRBIO ANAL. A presente invenção diz respeito às composições e métodos para o tratamento de distúrbios do reto.

(30) Prioridade Unionista: 09/03/2006 US 60/781144,
11/04/2006 US 60/791236

(73) Titular(es): Salix Pharmaceuticals, Inc.

(72) Inventor(es): Alan Safdi, David Taylor

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT US2007005846 de 06/03/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/103448 de 13/09/2007

“PREPARAÇÃO FARMACÊUTICA, E MÉTODOS DE TRATAMENTO DE UM INDIVÍDUO QUE SOFRE DE UM DISTÚRBIO ANAL, E DE AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DE UM TRATAMENTO DE DISTÚRBIO ANAL EM UM INDIVÍDUO, MONITORAMENTO DO PROGRESSO DE UM INDIVÍDUO SENDO TRATADO PARA UM DISTÚRBIO ANAL, OU UM MÉTODO DE SELEÇÃO DE UM INDIVÍDUO PARA O TRATAMENTO DE UM DISTÚRBIO ANAL”

PEDIDOS RELACIONADOS

Este pedido reivindica o benefício do Pedido Provisório US número de série 60/781.144, intitulado “Rifaximin Anti-Rectal Dysfunction Preparation”, depositado em 09 de março de 2006 e do Pedido Provisório US número de série 60/791.236, intitulado “Rifaximin Anti-Rectal Dysfunction Preparation”, depositado em 11 de abril de 2006, ambos dos quais são aqui incorporados por referência em sua totalidade.

FUNDAMENTOS

Em geral, os distúrbios anais, incluindo fissura anal, úlcera anal, e doença hemorroidal aguda, são condições benignas comuns do canal anal, que afetam indivíduos de todas as idades, raças e sexos. No entanto, estas condições podem ser problemáticas para tratar e inconvenientes se não dolorosas para tolerar. Um indivíduo com uma fissura ou úlcera anal freqüentemente experimenta dor e sangramento anal, a dor sendo mais pronunciada durante e após movimentos intestinais.

As hemorróidas são áreas vasculares especializadas que ficam subjacentes à mucosa anal. A doença hemorroidal sintomática se manifesta por sangramento, trombose e/ou prolapso dos tecidos hemorroidais. Comumente, o tecido hemorroidal interno forma protuberância no canal anal durante defecação causando hemorragia e dor. Quando o tecido se expande, mais hemorragia e dor, prolapso e trombose podem se seguir. A trombose das hemorróidas é uma outra causa de hemorragia e dor.

As causas básicas destes distúrbios anais são parcamente compreendidas, mas estas condições podem ser associadas com agentes infecciosos e infecções do tecido circunjacente, em que o tecido se torna contaminado. O caso de fissura/úlceras anal, uma anormalidade que contribui com a doença, parece ser um problema até agora não identificado do músculo do esfíncter anal interno. O esfíncter interno é um músculo involuntário diferenciado que se origina da camada muscular circular interna do reto. As medidas de pressão intra-anal obtidas de pessoas que sofrem da doença de fissura/úlceras anal típica mostram uma resposta de pressão exagerada à uma variedade de estímulos. A anormalidade de pressão intra-anal elevada é gerada pelo músculo do esfíncter e é responsável pela não cicatrização da fissura ou úlcera e a dor associada.

Várias terapias foram planejadas para tratar estes distúrbios anais. A cirurgia não cirúrgica típica inclui laxantes volumosos e banhos de assento. Os banhos de assento são proveitosos porque eles induzem ao relaxamento do mecanismo do esfíncter anal. Ver, por exemplo, Shafix, "Role of warm-water bath in anorectal conditions: The thermosphincteric reflex," *J. Clin. Gastroenterol.*, 16:304-308, 1993.

A terapia anal tópica é também usada em um esforço para promover a cicatrização, abrandar a dor, e reduzir o intumescimento e inflamação. Muitas preparações foram testadas incluindo aquelas contendo anestésicos locais, corticosteróides, adstringentes, e outros agentes. No entanto, nenhuma destas preparações foram apresentadas conclusivamente para reduzir o tempo de cicatrização ou confiantemente para melhorar a dor associada e alguns dos tratamentos, tais como ungüento Neosporin, são muito sensibilizantes. Além disso, os antibióticos não foram observados úteis no tratamento das doenças. Existe uma necessidade na técnica em fornecer composições úteis para reduzir os tempos de cicatrização, aliviar a dor e promover a cicatrização dos tecidos retais e anais afetados.

SUMÁRIO

A presente invenção é direcionada à uma composição e método para o tratamento de distúrbios e doenças tais como fissura anal, úlcera anal, doença hemorroidal, espasmo elevador, doença de Crohn, peri e
5 dermatite, fissuras retais ou anais, e inflamação da pele, mediante a aplicação tópica da composição na ou próxima da área afetada

Aqui descrito estão as novas preparações de rifaximina para a disfunção anti-retal e seu uso.

Em um aspecto, são aqui fornecidas as preparações
10 farmacêuticas compreendendo um agente e rifaximina para disfunção anti-retal.

Em uma forma de realização, o agente de disfunção anti-retal é um agente modulador de óxido nítrico.

Em uma outra forma de realização, o agente de disfunção anti-retal é um ou mais de um b-bloqueador, nitrato, agente esclerosante,
15 acebutolol, alprenolol, anlodipin, arotinolol, atenolol, barnidipin, bepridil, bevantolol, bucumolol, bufetolol, bufuralol, bunitrolol, bupranolol, carazolol, carteolol, celiprolol, maleato de cinepazet, diltazem, elgodipina, epanolol, felodipina, galopamil, imolamina, indenolol, dinitrato de isosorbide,
20 isradipina, limaprost, mepindolol, metoprolol, molsidomina, nadolol, nicardipina, nicorandil, nifedipina, nifenalol, nilvadipina, nipradilol, nitroglicerina, oxprenolol, oxifedrina, ozagrel, penbutolol, tetranitrato de pentaeritritol, pindolol, pronetalol, propranolol, ranolazina, semotiadil, sotalol, terodilina, timolol, toliprolol, fosfato de troinitrato, verapamil,
25 zatebradina, nomega-nitro-L-arginina metiléster (L-NAME), N-monometil-L-arginina (L-NMMA), antagonista do receptor de 5-hidroxitriptamina (HT ou serotonina), alosetron, diltiazem, nifedipina, verapamil, tetranitrato de eritritol, dinitrato de isossorbide, ou tetranitrato de pentaeritritol.

Em uma forma de realização, o agente modulador de óxido

nítrico libera o óxido nítrico sob condições de tratamento da doença anal.

Em uma outra forma de realização, o agente para disfunção anti-retal compreende entre cerca de 0,1 % a cerca de 10 % da preparação em peso.

5 Em uma forma de realização, o agente para disfunção anti-retal compreende entre cerca de 10 % a cerca de 50 % da preparação em peso.

Em uma forma de realização, a rifaximina compreende entre cerca de 10 % a cerca de 99 % da preparação em peso.

10 Em uma forma de realização, a rifaximina compreende entre cerca de 25 mg a cerca de 800 mg.

Em uma outra forma de realização, a rifaximina compreende entre cerca de 100 mg a cerca de 200 mg.

Em uma forma de realização, a composição pode ainda compreender um ou mais agentes terapêuticos adicionais.

15 Em uma forma de realização, os agentes terapêuticos adicionais compreendem agentes anti-inflamatórios, botox, antibióticos, compostos antivirais, compostos anti-neoplásticos, anestésicos, ou agentes anti-fungicos.

20 Em um aspecto, são aqui fornecidas preparações farmacêuticas compreendendo entre cerca de 100 a cerca de 200 mg de rifaximina e entre cerca de 0,1 % e cerca de 2 % de hidroclotisona.

Em uma forma de realização, a composição pode ainda compreender entre cerca de 0,01 % a cerca de 1 % de nitro-glicerina.

25 Em uma forma de realização, a preparação compreende um enema, uma espuma, um unguento, uma pasta, ou um supositório.

Em um aspecto, são fornecidos aqui métodos de tratamento de um indivíduo sofrendo de um distúrbio anal compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de uma preparação para a disfunção anti-retal próxima ou na área afetada do indivíduo.

Em uma outra forma de realização, a preparação para a disfunção anti-retal compreende rifaximina e um agente de disfunção anti-retal.

Em uma forma de realização, a área afetada compreende um ou mais do ânus externo ou canal anal distal do indivíduo.

Em uma forma de realização, o distúrbio anal selecionado de uma ou mais de fissura anal, úlcera anal, doença hemorroidal aguda, doença de Crohn, síndrome do intestino irritável, doença hemorroidal, síndrome do intestino irritável, doença intestinal inflamatória, diarreia do viajante, doença anal do intestino grosso, pancreatite crônica, insuficiência pancreática ou doença pós-cirúrgica.

Em outra forma de realização, o agente para disfunção anti-retal é um agente modulador de óxido nítrico.

Em uma outra forma de realização, o agente para disfunção anti-retal é um ou mais de b-bloqueador, nitrato, agente esclerosante, acebutolol, alprenolol, anlodipin, arotinolol, atenolol, barnidipin, bepridil, bevantolol, bucumolol, bufetolol, bufuralol, bunitrolol, bupranolol, carazolol, carteolol, celiprolol, maleato de cinepazet, diltazem, elgodipina, epanolol, felodipina, galopamil, imolamina, indenolol, dinitrato de isosorbide, isradipina, limaprost, mepindolol, metoprolol, molsidomina, nadolol, nicardipina, nicorandil, nifedipina, nifenalol, nilvadipina, nipradilol, nitroglicerina, oxprenolol, oxifedrina, ozagrel, penbutolol, tetranitrato de pentaeritritol, pindolol, pronetalol, propranolol, ranolazina, semotiadil, sotalol, terodilina, timolol, toliprolol, fosfato de troinitrato, verapamil, zatebradina, nomega-nitro-L-arginina metiléster (L-NAME), N-monometil-L-arginina (L-NMMA), antagonista do receptor de 5-hidroxitriptamina (HT ou serotonina), alosetron, diltiazem, nifedipina, verapamil, tetranitrato de eritritol, dinitrato de isossorbide, ou tetranitrato de pentaeritritol.

Em uma forma de realização, o agente modulador de óxido

nítrico é capaz de liberar o óxido nítrico sob condições fisiológicas.

Em uma outra forma de realização, o agente modulador de óxido nítrico é capaz de liberar o óxido nítrico sob condições de tratamento da doença anal.

5 Em uma forma de realização, a administração é tópica.

Em uma forma de realização, a administração é através de um supositório.

10 Em uma outra forma de realização, a preparação é aplicada próxima da ou na área afetada do ânus externo ou canal anal distal do indivíduo.

Em uma forma de realização, o agente de disfunção anti-retal compreende entre cerca de 0,01 % a 10 % em peso da preparação.

Em uma forma de realização, a rifaximina compreende entre cerca de 0,01 % a 10 % em peso da preparação.

15 Em uma forma de realização, a preparação ainda compreende um veículo.

Em outra forma de realização, o veículo é selecionado de um ou mais de petrolato branco, óleo mineral, lanolina, água destilada, acetona, e manteiga de cacau.

20 Em uma forma de realização, o método pode ainda compreender um corticosteróide.

Em uma forma de realização, o método pode ainda compreender um anestésico local.

25 Em uma forma de realização, a composição é formulada como um ungüento, um creme, um gel ou uma loção.

Em uma forma de realização, a composição é formulada como um líquido ou semi-sólido.

Em outra forma de realização, a composição é formulada como um supositório.

Em um aspecto, são aqui fornecidos métodos de avaliar a eficácia de um tratamento de distúrbio anal em um indivíduo, monitorar o progresso de um indivíduo sendo tratado de um distúrbio anal, ou um método de selecionar um indivíduo para o tratamento de um distúrbio anal, compreendendo:

determinar um nível de pré-tratamento de uma doença anal;

administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma ou mais de uma preparação de acordo com uma ou mais das reivindicações ao indivíduo; e

determinar um nível de pós-tratamento de doença anal após um período inicial de tratamento com a preparação.

Em uma outra forma de realização, a modulação do nível de doença anal indica a eficácia do tratamento.

Em outra forma de realização, uma diminuição na doença anal indica que o tratamento é eficaz.

Em uma forma de realização, a modulação da doença anal é uma indicação de que o indivíduo é provável de ter uma resposta clínica favorável ao tratamento.

Em uma forma de realização, a composição é formulada para uso tópico.

Apresentado aqui, de acordo com um aspecto, são os métodos de tratamento, prevenção ou alívio de um distúrbio anal compreendendo a administração a um indivíduo com sua necessidade de uma quantidade eficaz de uma preparação de rifaximina para disfunção anti-retal.

De acordo com uma outra forma de realização, o distúrbio anal é ou é causada por uma ou mais de fissura anal, úlcera anal e doença hemorroidal aguda, síndrome intestinal irritável, doença anal do intestino grosso, pancreatite crônica, insuficiência pancreática ou doença pós-cirúrgica (por exemplo, bolsite).

Aqui apresentado, de acordo com um aspecto, são os métodos de avaliar a eficácia de um tratamento de distúrbio anal em um indivíduo, monitorar o progresso de um indivíduo sendo tratado com relação a um distúrbio anal, ou um método de selecionar um indivíduo para o tratamento de um distúrbio anal, compreendendo:

determinar um nível de pré-tratamento de uma doença anal;

administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma preparação de rifaximina para a disfunção anti-retal ao indivíduo; e

determinar um nível de pós-tratamento de uma doença anal após um período inicial de tratamento com a preparação de rifaximina para a disfunção anti-retal.

Em uma forma de realização, a modulação do nível de doença anal indica a eficácia do tratamento. Em uma forma de realização, é a melhora do sintoma que é a medida da eficácia de tratamento, por exemplo, uma diminuição na dor, diminuição na irritação, uma diminuição nos sintomas após exame físico, por exemplo, uma diminuição no intumescimento, e mudança na cor do tecido.

Em uma outra forma de realização, uma diminuição no tamanho e/ou número de fissuras indica que o tratamento é eficaz.

Em outra forma de realização, a modulação dos sintomas de doença anal é uma indicação de que o indivíduo é provável de ter uma resposta clínica favorável ao tratamento.

Aqui apresentado, de acordo com um aspecto, são os kits para o tratamento de um distúrbio anal em um indivíduo, compreendendo uma preparação de rifaximina para a disfunção anti-retal e instruções para uso.

Também aqui apresentado, de acordo com um aspecto são as composições empacotadas, compreendendo, uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma preparação de rifaximina para a disfunção anti-retal, em que a preparação é formulada para o tratamento de um

indivíduo sofrendo de ou suscetível a um distúrbio anal, e empacotadas com instruções para tratar um indivíduo que sofre de ou suscetível a um distúrbio anal.

Outras formas de realização são divulgadas *infra*.

5

DESCRIÇÃO DETALHADA

A presente invenção diz respeito às preparações de unguento de rifaximina e o seu uso na fabricação de preparações medicinais para o tratamento tópico de distúrbios da pele.

10 Como aqui usado, o termo “anal” inclui o tecido mucosal, muscular e vascular do ânus e/ou intestino inferior próximo a eles. O termo “doença anal” ou “distúrbio anal” se refere às doenças ou distúrbios do tecido que pode incluir a mucosa, a musculatura e/ou a vasculatura do ânus e/ou intestino inferior ou próximo a eles.

15 Como aqui usado, um “agente para disfunção anti-retal”, inclui “doadores de óxido nítrico”, por exemplo, compostos ou mistura de compostos com pelo menos um de tal(is) composto(s) que pode(m) liberar óxido nítrico sob condições de tratamento fisiológico ou de doença anal.

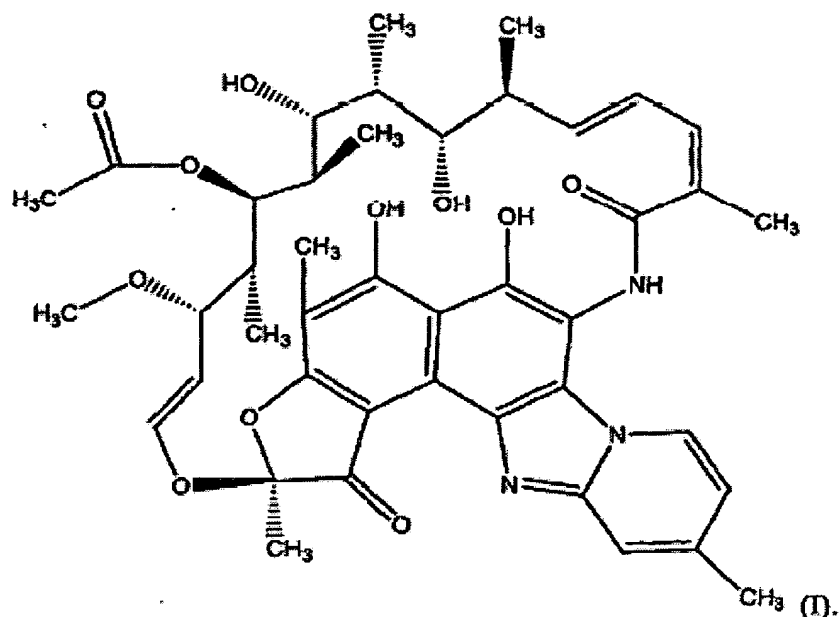
20 Uma “preparação de rifaximina para a disfunção anti-retal”, como aqui usada inclui unguentos, géis, loções, gel, solução, suspensão, pulverização, musse, loção, creme, unguento, pasta, pasta fluida, particulado, microparticulado, microsfera, película, pedaço de bolo, capa, barreiras, implantes, supositório retal, creme retal, unguento retal, gel retal ou enema. A composição farmacêutica pode ser formulada em uma solução, um gel, uma espuma, um unguento, um creme, uma pasta, uma pulverização, ou coisa
25 parecida; ou pode ser formulada como um componente de um supositório, uma película, um chumaço de algodão, um preservativo, um polímero bioadesivo, um diafragma, ou coisa parecida. Para a administração retal, a composição farmacêutica pode ser incluída em um supositório, unguento, enema, tablete ou creme para a liberação de um composto terapêutico nos

intestinos, flexura sigmóide e/ou reto.

A rifaximina (IN; ver The Merck Index, XIII Ed., 8304) é um antibiótico que pertence à classe da rifamicina de antibióticos (por exemplo, pirido-imidazo rifamicina. A rifaximina exerce sua ampla atividade antibacteriana, por exemplo, no trato gastrointestinal contra as bactérias gastrointestinais localizados que causam diarreia infecciosa, síndrome do intestino irritável, doença anal do intestino delgado, doença de Crohn, e/ou insuficiência pancreática. Foi relatado que a rifaximina é caracterizada por uma absorção sistêmica insignificante, devido às suas características químicas e físicas (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).

A rifaximina é descrita na Patente Italiana IT 1154655, EP 0161534, U.S.S.N. 11/135.651 e EP 15227, que são aqui incorporadas por referência em sua totalidade para todos os propósitos. Na prática terapêutica, os antibióticos podem causar resistência bacteriana ao mesmo ou outros antibióticos similares. Isto é particularmente relevante para a rifaximina porque ela pertence à família de rifamicina junto da rifampicina, que é o padrão de atendimento para o tratamento de tuberculose. O atual curso breve de tratamento para a tuberculose é uma terapia de combinação que envolve quatro ingredientes farmacêuticos ativos: rifampicina, isoniazid, etambutol e pirazinamida, com a rifampicina desempenhando um papel fundamental. Portanto, qualquer medicamento que arrisca a eficácia da terapia mediante a seleção para a resistência de rifampicina deve ser nocivo. (Kremer L. et al., “Re-emergence of tuberculosis: strategies and treatment”, Expert. Opin. Investig. Drugs, 11 (2), 153-157, (2002)).

A rifaximina é um composto tendo a estrutura de fórmula 1:



Como aqui usado, o uso para elaborar a preparação ou na preparação pode estar em uma forma polimórfica ou em uma forma amórfica. Exemplos de formas polimórficas de rifaximina incluem, por exemplo, organismo polimorfo α , organismo polimorfo β , organismo polimorfo γ ,
 5 organismo polimorfo δ e organismo polimorfo ϵ de rifaximina, como descrito no Pedido de Patente U.S. no. de série 10/728.090, Pedido de Patente U.S. no. de série 11/135.651, Pedido de Patente Européia o. 04005541, Pedido de Patente Italiana no., e Pedido de Patente Européia no. 15227.

10 Como aqui usado, o termo “cerca de” quando usado com referência as quantidades na formulação, pH, dosagens, se refere a variabilidade inerente da medição e planejamento da formulação clínica e dosagens. Uma pessoa de habilidade na técnica, tendo o benefício desta divulgação deve compreender o uso de “cerca de” nestes contextos.

15 O polimorfismo, como aqui usado, se refere à ocorrência de diferentes formas cristalinas de um único composto no estado hidratado distinto, por exemplo, uma propriedade de alguns compostos e complexos. Assim, os polimorfos são sólidos distintos que compartilham a mesma fórmula molecular, contudo cada polimorfo pode ter propriedades físicas distintas. Portanto, um composto único pode dar origem a uma variedade de

formas polimórficas onde cada forma possui propriedades físicas diferentes e distintas, tais como perfis de solubilidade, temperaturas de ponto de fusão, higroscopicidade, forma da partícula, densidade, fluxabilidade, capacidade de compactação e/ou picos de difração de raio x. A solubilidade de cada

5 polimorfo pode variar, desta maneira, a identificação da existência de polimorfos farmacêuticos é essencial para fornecer produtos farmacêuticos com perfis de solubilidade atribuíveis. É desejável investigar todas as formas no estado sólido de um medicamento, incluindo todas as formas polimórficas, determinar a estabilidade, dissolução e propriedades de fluxo de cada forma

10 polimórfica. As formas polimórficas de um composto podem ser distintas em um laboratório pela espectroscopia de difração de raio X e por outros métodos tais como, espectrometria de infravermelho. Para um exame geral de polimorfos e as aplicações farmacêuticas de polimorfos ver G. M. Wall, Pharm Manuf. 3, 33 (1986); J. K. Haleblian and W. McCrone, J. Pharm. Sci.,

15 58, 911 (1969); and J. K. Haleblian, J. Pharm. Sci., 64, 1269 (1975), todos dos quais são aqui incorporados por referência.

Como aqui usado, “indivíduo” inclui organismos que são capazes de sofrer de um distúrbio anal ou outro distúrbio tratável por rifaximina ou que podem de outra maneira se beneficiar da administração de

20 um composto polimórfico da invenção, tais como animais humanos e não humanos. Os animais humanos preferidos incluem pacientes humanos. O termo “animais não humanos” da invenção inclui todos os vertebrados, por exemplo, mamíferos, por exemplo, roedores, por exemplo, camundongos, e não mamíferos, tais como primatas não humanos, por exemplo, ovelha,

25 cachorro, vaca, galinha, anfíbios, répteis, etc. Suscetível a um distúrbio anal significa incluir indivíduos em risco de desenvolver uma infecção do distúrbio anal, isto é, indivíduos que sofrem de supressão imune, indivíduos que foram expostos a outros com uma infecção bacteriana, médicos, enfermeiros, indivíduos que viajam para áreas remotas conhecidas de abrigar bactérias que

causam diarreia do viajante, etc.

A linguagem “uma quantidade profilaticamente eficaz” de um composto se refere a uma quantidade de um composto da invenção da fórmula (I) ou de outra maneira aqui descrita que é eficaz, após a administração em dose única ou múltiplas doses ao paciente, na prevenção ou tratamento de uma doença anal.

A linguagem “quantidade terapeuticamente eficaz” de um composto da invenção se refere a uma quantidade de um agente que é eficaz, após a administração em dose única ou múltiplas doses ao paciente, na inibição do vírus, ou no prolongamento da capacidade de sobrevivência do paciente com uma tal doença anal além do que o esperado na ausência de tal tratamento.

Como aqui usado, “uma infecção” inclui todas as lesões da pele e infecções da membrana dérmica e mucosa.

A rifaximina exerce uma ampla atividade antibacteriana na aplicação tópica, assim como no trato gastrointestinal, contra as bactérias gastrointestinais localizadas que causam diarreia infecciosa, incluindo cepas anaeróbicas. Foi relatado que a rifaximina é caracterizada por uma absorção sistêmica insignificante, devido às suas características químicas e físicas (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)).

Como aqui usado, agentes para a disfunção anti-retal (por exemplo, agentes moduladores de óxido nítrico) incluem, por exemplo, b-bloqueadores, nitratos, agentes esclerosantes, incluindo, acebutolol, alprenolol, anlodipina, arotinolol, atenolol, barnidipina, bepridil, bevantolol, bucumolol, bufetolol, bufuralol, bunitrolol, bupranolol, carazolol, carteolol, celiprolol, maleato de cinepazet, diltazem, elgodipina, epanolol, felodipina, galopamil, imolamina, indenolol, dinitrato de isosorbide, isradipina,

limaprost, mepindolol, metoprolol, molsidomina, nadolol, nicardipina, nicorandil, nifedipina, nifenalol, nilvadipina, nipradilol, nitroglicerina, oxprenolol, oxifedrina, ozagrel, penbutolol, tetranitrato de pentaeritritol, pindolol, pronetalol, propranolol, ranolazina, semotiadil, sotalol, terodilina, timolol, toliprolol, fosfato de troinitrato, verapamil, zatebradina, nomega-
 5 nitro-L-arginina metiléster (L-NAME), N-monometil-L-arginina (L-NMMA), antagonista do receptor de 5-hidroxitriptamina (HT ou serotonina), tal como ondansetron (24 mg até cada 4 a 8 horas I.V.; pediátrico 0,1 mg/kg/dia) ou alosetron, diltiazem, nifedipina, verapamil, tetranitrato de eritritol, dinitrato de
 10 isossorbide, ou tetranitrato de pentaeritritol.

“Agente modulador de óxido nítrico”, como aqui usado, se refere aos compostos e/ou composições que são capazes ou adaptados para causar ou levar à liberação de óxido nítrico, por exemplo, sob condições de tratamento de doença anal.

15 Os agentes terapêuticos adicionais podem ser incluídos no agente de rifaximina para disfunção anti-retal. Por exemplo, agentes anti-inflamatórios, esteróides, antibióticos adicionais, agentes anti-fúngicos, analgésicos ou agentes anti-neoplásticos.

Antibióticos adicionais também podem ser desejados na
 20 formulação, por exemplo, dapsona, cloranfenicol, neomicina, cefaclor, cefadroxil, cefalexina, cefradine, eritromicina, clindamicina, lincomicina, amoxicilina, ampicilina, bacampicilina, carbenicilina, dicloxacilina, ciclacilina, picloxacilina, hetacilina, metecilina, nafcilina, penicilina, polimixina, tetraciclina, anfotericin-b, candidicina, dermostatina, filipina,
 25 fungicromina, haquimicina, hamicina, lucensomicina, mepartricina, natamicina, nistatina, pecilocina, perimicina, azaserina, griseofulvina, oligomicinas, undecilenato de neomicina, pirroinetrina, sicanin, tubercidina, viridina, picloxacilina, hetacilina, metecilina, nafcilina, penicilina, polimixina ou tetraciclina.

Os doadores de óxido nítrico orgânicos incluem, por exemplo, pelo menos um nitrato orgânico, que inclui ésteres de ácido nítrico e pode ser um composto acíclico ou cíclico, tal como representado pela seguinte fórmula geral:



em que:

R é um componente orgânico ou H (hidro) ou ligação covalente, preferivelmente um hidrocarboneto de 2 a cerca de 12 carbonos ou hidrocarboneto substituído por oxigênio, especialmente aquele tendo de 2 a 6 carbonos e de 0 a 2 oxigênios;

R' é um componente orgânico ou hidro ou ligação covalente, e preferivelmente metila; alquila inferior, para incluir etila, propila, butila, pentila e hexila; metóxi; alcóxi inferior; ou hidro;

R'' é um componente orgânico ou hidro ou ligação covalente, preferivelmente metila, alquila inferior, metóxi, alcóxi inferior, ou hidro, e especialmente hidro; e

x é um número inteiro de 1 a cerca de 12, e preferivelmente de 2 a 6.

Por exemplo, o nitrato orgânico pode ser dinitrato de etileno glicol; nitrato de isopropila; gliceril-1-mononitrato; gliceril-1,2-dinitrato; gliceril-1,3-dinitrato; nitroglicerina (GTN); butano-1,2,4-triol-trinitrato; tetranitrato de eritritila (ETN); tetranitrato de pentaeritritol (PETN); mononitrato de isossorbide (SMN), que pode incluir isossorbide-2-mononitrato (IS2N) e/ou isossorbide-5-mononitrato (IS5N); e/ou dinitrato de isossorbide (ISDN), e assim por diante e outros mais. Um nitrato orgânico vantajoso é GTN, e outros nitratos orgânicos vantajosos incluem ISDN, ETN, PETN, etc., que podem ter sido inclinados a aprovação reguladora para uso em tratamentos em outros campos da medicina em indivíduos humanos. Em geral, o doador de óxido nítrico orgânico, para incluir o nitrato orgânico, está

presente em qualquer quantidade que seja eficaz na prática do tratamento de doença anal. Na prática típica da invenção o doador de óxido nítrico orgânico pode estar presente em uma concentração de cerca de 0,01 a cerca de 10 por cento em peso. Todas as porcentagens em peso nesse particular são baseadas no peso total da composição. Se a GTN for um nitrato orgânico, concentrações preferidas residem na faixa de cerca de 0,01 a cerca de 5 por cento em peso. A seguinte tabela lista algumas faixas gerais mais particulares para outros nitratos orgânicos nas composições da invenção: Porcentagens em Peso Aproximadas de Composto de ISDN de 0,01 a 7,5, para incluir de 0,3 a 3 ETN de 0,01 a 4, para incluir de 0,1 a 1,5 PETN de 0,01 a 4, para incluir de 0,1 a 1,5.

Opcionalmente, um corticosteróide pode estar presente nas composições da presente invenção. Por exemplo, o corticosteróide pode incluir hidrocortisona, isto é, 11-17-21-triidroxipregn-4-eno-3,20-diona ou cortisol, acetato de cortisol, fosfato de hidrocortisona, succinato de hidrocortisona 21-sódio, tebutato de hidrocortisona, corticosterona, acetato de corticosterona, cortisona, acetato de cortisona, 21B-ciclopentanopropionato de cortisona, fosfato de cortisona, hexacetonida de triancinolona, fosfato de dexametasona, desonide, dipropionato de betametasona, furato de mometasona, e assim por diante e outros mais. Em geral, o corticosteróide pode estar presente em qualquer quantidade que seja eficaz na prática do tratamento de doença anal. Na prática típica da invenção, o corticosteóide pode estar presente em uma concentração de cerca de 0,001 a cerca de 10 por cento em peso e preferivelmente de cerca de 0,1 a cerca de 5 por cento em peso. Se o cortisol for o corticosteróide, as concentrações preferidas residem na faixa de cerca de 0,5 a cerca de 2,5 por cento em peso. Se a hidrocortisona for o corticosteróide, concentrações preferidas residem na faixa de cerca de 0,5 a cerca de 5 por cento em peso. Se o fosfato de dexametasona for o corticosteróide, as concentrações preferidas residem na faixa de cerca de

0,005 a cerca de 0,03 por cento em peso.

O corticosteróide e o anestésico típico podem ser empregados juntos nas formulações junto com a rifaximina e um agente de disfunção anti-retal.

5 Os agentes terapêuticos adicionais podem também incluir agentes antifúngicos, por exemplo, alilaminas tais como butenafina, naftifina, imidazóis tais como bifonazol, butoconazol, clordantoína, clormidazol, cloconazol, clotrimazol, econazol, enilconazol, fenticonazol, flutrimazol, isoconazol, cetoconazol, lanoconazol, miconazol, omoconazol, nitrato de
10 oxiconazol, sertaconazol, sulconazol, tioconazol, triazóis tais como fluconazol, itraconazol, saperconazol, terconazol, e outros tais como acrisorcina, amorolfina, bifenamina, bromossalicilcloranilida, buclosamida, propionato de cálcio, clofenesina, ciclopirox, cloxiquina, coparafinato, dientazol, dicloridreto, exalamida, flucitosina, haletazol, hexetidina,
15 loflucarban, nifuratel, iodeto de potássio, propionatos, ácido propiônico, piritiona, salicilanilida, sulbentina, tenonitrozol, triacetina, ujtiona, ácido undecilênico.

Os agentes antifúngicos podem também incluir, por exemplo, polienos tais como anfotericina-b, candicidina, dermostatina, filipina,
20 fungicromina, haquimicina, hamicina, lucensomicina, mepartricina, natamicina, nistatina, pecilocina, perimicina, azasserina, griseofulvina, oligomicinas, undecilenato de neomicina, pirroinitrina, sicanina, tubercidina, viridina, alilaminas tais como butenafina, naftifina, imidazóis tais como bifonazol, butoconazol, clordantoína, clormidazol, cloconazol, clotrimazol,
25 econazol, enilconazol, fenticonazol, flutrimazol, isoconazol, cetoconazol, lanoconazol, miconazol, omoconazol, nitrato de oxiconazol, sertaconazol, sulconazol, tioconazol, triazóis tais como fluconazol, itraconazol, saperconazol, terconazol, acrisorcina, amorolfina, bifenamina, bromossalicilcloranilida, buclosamida, propionato de cálcio, clofenesina,

ciclopírox, cloxiquina, coparafinato, dantazol, dicloridreto, exalamida, flucitosina, haletazol, hexetidina, loflucarban, nifuratel, iodeto de potássio, propionatos, ácido propiônico, piritiona, salicilanilida, sulbentina, tenonitrozol, triacetina, ujtiona ou ácido undecilênico.

- 5 O outro agente terapêutico pode incluir um esteróide ou um agente anti-inflamatório não esteroide. Os agentes anti-inflamatórios não esteroideais, incluem, mas não são limitados a estes, aspirina, ibuprofen, diclofenac, naproxen, benoxaprofen, flurbiprofen, fenoprofen, flubufen, cetoprofen, indoprofen, piroprofen, carprofen, oxaprozin, pramoprofen,
- 10 muoprofen, trioxaprofen, suprofen, aminoprofen, ácido tiaprofênico, fluprofen, ácido buclórico, indometacina, sulindac, tolmetina, zomepirac, tiopinac, zidometacina, acetmetacina, fentiazac, clidanac, oxpinac, ácido mefenâmico, ácido meclofenâmico, ácido flufenâmico, ácido niflúmico, ácido tolfenâmico, diflurisal, flufenisal, piroxicam, sudoxicam, isoxicam; derivados
- 15 de ácido salicílico, incluindo aspirina, salicilato de sódio, trissalicilato de colina magnésio, salsalato, diflunisal, ácido salicilsalicílico, sulfassalazina, e olsalazina; derivados de para-aminofenol incluindo acetaminofeno e fenacetina; ácidos indol e indeno acéticos, incluindo indometacina, sulindac, e etodolac; ácidos heteroaril acéticos, incluindo tolmetina, diclofenac e
- 20 cetorolac; ácidos antranílicos (fenamatos), incluindo ácido mefenâmico, e ácido meclofenâmico; ácidos enólicos, incluindo oxicans (piroxicam, tenoxicam), e pirazolidinadionas (fenilbutazona, oxifentartazona); e alcanonas, incluindo nabumetona e sais farmacologicamente aceitáveis destes e suas misturas. Para uma descrição mais detalhada dos NSAIDs, ver Paul A.
- 25 Insel, Analgesic-Antipyretic and Antiinflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout, in Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 617-57 (Perry B. Molinoff and Raymond W. Ruddon eds., 9th ed 1996) e Glen R. Hanson, Analgesic, Antipyretic and Anti -Inflammatory Drugs in Remington: The Science and

Practice of Pharmacy Vol II 1196-1221 (A.R. Gennaro ed. 19th ed. 1995) os quais são por meio desta incorporados por referência em suas totalidades.

Para inflamação, os tratamentos preferidos para uso na terapia de combinação com as composições desta invenção incluem (sem limitação)

- 5 naproxen sódio (Anaprox® e Anaprox® DS, Roche), flurbiprofen (Ansaid®; Pharmacia), diclofenaco sódico + misoprostil (Arthrotec®, Searle), valdecoxib (Bextra®, Pharmacia), diclofenaco potássico (Cataflam® e Voltaren®, Novartis), celecoxib (Celebrex®, Pfizer), sulindac (Clinoril®, Merck), oxaprozin (Daypro®, Pharmacia), salsalato (Disalcid®, 3M),
10 diflumisal (Dolobid®, Merck), naproxen sódio (EC Naprosyn®, Roche), piroxicam (Feldene®, Pfizer), indometacina (Indocin® e Indocin SR®, Merck), etodolac (Lodine® e Lodine XL®, Wyeth), meloxicam (Mobic®, Boehringer Ingelheim), ibuprofen (Motrin®, Pharmacia), naproxen (Naprelan®, Elan), naproxen (Naprosyn®, Roche), cetoprofen (Orudis® e
15 Oruvail®, Wyeth), nabumetona (Relafen®, SmithKline), tolmetina sódio (Tolectin®, McNeil), trissalicilato de colina magnésio (Trilisate®, Purdue Fredrick), e rofecoxib (Vioxx®, Merck).

Agentes antineoplásticos também podem ser incluídos nos agentes para disfunção anti-retal e incluem, por exemplo, vincristina,

- 20 vinblastina, vindesina, busulfan, clorambucil, espiroplatina, cisplatina, carboplatina, metotrexato, adriamicina, mitomicina, bleomicina, citosina arabinoside, arabinosil adenina, mercaptopurina, mitotano, procarbazona, dactinomicina (antinomicina D), daunorrubicina, cloridreto de doxorrubicina, taxol, plicamicina, aminoglutetimida, estramustina, flutamida, leuprolide,
25 acetato de megestrol, tamoxifen, testolactona, trilostano, ansacrina (m-AMSA), asparaginase (L-asparaginase), etoposide, e interferon a-2a e 2b.

Os agentes anti-virais também pode ser incluídos nos agentes para a disfunção anti-retal e incluem, por exemplo, aciclovir, amantadina, azidotimidina, ribavirina ou vidarabina.

Em qualquer caso onde causam dor em um componente do distúrbio alvo, o outro agente terapêutico pode ser um analgésico. Os analgésicos úteis incluem, mas não são limitados a eles, fenacetina, butacetina, acetaminofen, nefopam, acetoamidoquinona, e misturas destes.

- 5 Opcionalmente, um anestésico tópico pode estar presente na composição da invenção. Por exemplo, o anestésico tópico pode incluir dibucaína, lidocaína, pramoxina, benzocaína, tetracaína, e assim por diante e outros mais. Em geral, o anestésico tópico pode estar presente em qualquer quantidade que seja eficaz na prática do tratamento de doença anal. Na prática
- 10 típica da invenção, o anestésico tópico pode estar presente em uma concentração de cerca de 0,1 a cerca de 5 por cento em peso e preferivelmente de cerca de 0,5 a cerca de 4 por cento em peso com base no peso total da composição. Se a dibucaína for o anestésico tópico, as concentrações preferidas residem na faixa de cerca de 0,25 a cerca de 2 por cento em peso.
- 15 Se a benzocaína for o anestésico tópico, as concentrações preferidas residem na faixa de cerca de 10 a cerca de 20 por cento em peso. Se a tetracaína for o anestésico tópico, as concentrações preferidas residem na faixa de cerca de 1 a cerca de 2 por cento em peso.

- As composições farmacêuticas podem incluir, por exemplo,
- 20 Botox ou “toxina botulínica”. O botox, como aqui usado significa uma neurotoxina produzida pelo *Clostridium botulinum*, assim como uma toxina botulínica (ou a cadeia leve ou a cadeia pesada desta) produzida de forma recombinante por uma espécie não Clostridial. A frase “toxina botulínica” como aqui usada, abrange os sorotipos de toxina botulínica A, B, C, D, E, F e
- 25 G. A toxina botulínica, como aqui usada, também abrange tanto um complexo de toxina botulínica (isto é, os complexos de 300, 600 e 900 kDa) assim como a toxina botulínica purificada (isto é, cerca de 150 kDa). A “toxina botulínica purificada” é definida como uma toxina botulínica que é isolada, ou substancialmente isolada, de outras proteínas, incluindo as proteínas que

formam um complexo de toxina botulínica. Uma toxina botulínica purificada pode ser mais do que 95 % pura, e preferivelmente é mais do que 99 % pura. A toxina botulínica A, como aqui usada, se refere ao tipo de toxina botulínica A como aqui ainda descrito e como conhecido na técnica. A toxina botulínica B, como aqui usada, se refere ao tipo de toxina botulínica B como aqui ainda descrito e como conhecido na técnica. A toxina botulínica A foi anteriormente descrita, por exemplo, por Thompson, D. E. et al. (1990) Eur. J. Biochem. 189:73-81 e Binz, T., et al. (1990) J. Biol. Chem. 265:9153-9158. A seqüência de toxina botulínica A pode ser observada, por exemplo, como Genbank Accession Number Q45894. A toxina botulínica B foi anteriormente descrita, por exemplo, por Whelan, S.M. et al. (1992) Appl. Environ. Microbiol. 58:2345-2354. A seqüência de toxina botulínica B pode se observada, por exemplo, como Genbank Accession Number: P10844.

Métodos de Tratamento

Fornecidos aqui são os métodos de tratamento, prevenção ou alívio de distúrbios anais compreendendo a administração a um indivíduo com sua necessidade de uma quantidade eficaz de rifaximina. Os distúrbios anais incluem um ou mais de fissura anal, úlcera anal, doença hemorroidal, espasmo elevador, doença intestinal inflamatória com envolvimento anal, síndrome do intestino irritável, diarréia, diarréia associada com micróbio, diarréia associada com *Clostridium difficile*, diarréia do viajante, doença anal do intestino delgado, doença de Crohn, pancreatite crônica, insuficiência pancreática, colite, encefalopatia hepática, ou bolsite.

No tratamento de acordo com a invenção, uma quantidade de ingrediente ativo (por exemplo, rifaximina e agente de disfunção anti-retal) ou composição da invenção é colocada em contato com ou aplicada na área anal afetada ou próxima a esta tal que uma quantidade eficaz de ingrediente ativo seja administrada. A quantidade de ingredientes ativos ou composição que é empregada deve ser eficaz para a melhora, controle e/ou cicatrização da

doença anal e para o controle pontual e dramático ou alívio da dor resultante da doença ou associada com ela. Por exemplo, uma composição de unguento da invenção pode ser aplicada topicamente em cada aplicação ao ânus externo e no canal anal distal com o dedo ou um aplicador. Como uma alternativa ilustrativa, a medicação pode ser liberada intra-retalmente como um supositório. A medicação pode ser aplicada desta maneira, por exemplo, três ou mais vezes ao dia no caso do unguento ou uma vez ou mais vezes no caso do supositório.

Para obter a liberação eficiente de uma composição de rifaximina para disfunção anti-retal na pele, uma forma de realização da invenção inclui várias formulações de lipossomas (vesículas com base em fosfolípídeo, lipossomas catiônicos, lipossomas não iônicos, lipossomas iônicos/catiônicos, lipossomas submetidos a peg, polímero PINC, e mistura de propileno glicol e etanol (veículo comumente usado para a administração de monoxidila)), e misturas de lipossoma não iônico/propileno glicol e etanol. Os lipossomas reativos podem ser preferíveis para outras formas de realização da presente invenção. A inclusão de anfífilos catiônicos como um componente secundário de lipossomas facilita a associação com solutos negativamente carregados, a ligação rápida de lipossomas à superfície celular, e a absorção celular de lipossomas. Os lipossomas sensíveis ao pH foram desenvolvidos para melhorar a eficiência da liberação citoplásmica de medicamentos anti-tumorais, proteínas e ácidos nucleicos. A maioria dos lipossomas sensíveis ao pH foi preparada usando fosfatidiletanolamina (PE). A PE isoladamente não forma lipossomas e é propensa a formar a fase hexagonal invertida (HI). No entanto, os lipossomas podem ser preparados pela adição de um outro estabilizante da bicamada, componente de lipídeo anfifílico à PE. Os anfífilos tituláveis tendo um grupo de carboxila foram usados como um componente para a preparação de lipossomas sensíveis ao pH. Desde que a capacidade de estabilizar uma membrana de bicamada por estes anfífilos tituláveis diminua

sob condições acídicas, a desestabilização resulta na fusão dos lipossomas. Os lipossomas sensíveis ao pH são estáveis em pH fisiológico, e são internalizados pelas células através de uma via endocítica, que expõe os lipossomas a um pH ácido. Os lipossomas dentro da endossoma são desestabilizados e possivelmente fundem com a membrana endossômica, resultando na liberação de seus conteúdos no citoplasma sem a degradação pelas enzimas lisossômicas.

Em outras formas de realização da invenção, os lipossomas inertes estericamente estabilizados são particularmente adequados. Em mais outras formas de realização, os lipossomas direcionados podem ser usados com vantagem.

Para muitas aplicações, a liberação mucosal será usada para a liberação de rifaximina e agentes para a disfunção anti-retal. A liberação mucosal aqui definida é a liberação local de efetores de poliamina na mucosa da boca, trato GI e urogenital. Os medicamentos mucosalmente ativos podem ser formulados como soluções, emulsões ou cremes, ungüentos, géis ou lipossomas usando os ingredientes descritos acima. Além disso, também existem excipientes especiais especialmente designados para a liberação mucosal. A descrição, composição e aplicabilidade destes tipos principais de formas de liberação mucosal são apresentadas abaixo. Cada uma é considerada adequada para a prática de várias formas de realização da presente invenção.

Em geral, a estrutura da superfície mucosal é composta de uma camada externa de epitélio escamoso estratificado, abaixo do qual fica uma membrana basal, uma lâmina própria seguida pela submucosa como a camada interna. A mucosa das áreas sujeitas à tensão mecânica tais como gengivas ou o palato duro é também submetida a queratina, similar à epiderme. Dependendo da queratinização, a mucosa é um pouco permeável. A permeabilidade da mucosa oral é de 4 a 4000 vezes maior do que aquela da

permeabilidade da pele da mucosa intestinal. As células do epitélio são circundadas por uma substância pulverizada intracelular, mucoso, os componentes principais da qual são complexos de proteína, carboidratos, lipídeos e ceramidas. Principalmente, as células secretoras mucosas especiais, chamadas células caliciformes, sintetizam a mucosa. No entanto, na mucosa oral, a maior parte da mucosa é produzida pelas glândulas salivares principais e secundárias. A mucosa forma uma estrutura de gel fortemente coesiva que se ligará à superfície celular epitelial como uma camada gelatinosa. A penetração desta camada mucosa e a retenção local de composto por causa de sua permeabilidade devem ser alcançadas para a liberação de medicamento mucosal eficaz. Entretanto, esta via de administração é muito importante para a liberação de compostos designados para proteger as superfícies mucosais da terapia de câncer. Visto que a superfície mucosal é um sítio comum em que muitos efeitos colaterais indesejáveis ocorrem, o uso de medicamentos formulados mucosalmente ativos designados para prevenir estes efeitos é justificado.

Os resultados a serem considerados com a liberação mucosal são (1) fluxo ou transporte de medicamento baixo através da camada mucosa e (2) fraca retenção e bioaderência no sítio mucosal. Os intensificadores da permeação mucosal são designados para melhorar o fluxo ou penetração de medicamento na superfície mucosal. O uso destes intensificadores pode aumentar a permeabilidade do medicamento em 100 vezes ou mais. Vários intensificadores da permeação/absorção variam no peso molecular e propriedades físicoquímicas. Em uma forma de realização preferida para a liberação mucosal, os intensificadores da permeação são incluídos nas formulações para a liberação de uma preparação de rifaximina para a disfunção anti-retal na superfície mucosal. A maioria dos tipos de intensificadores são detergentes que incluem: glicocolato de sódio, taurocolato de sódio, polissorbato 80, lauril sulfato de sódio, ácido láurico, e

vários glicosídeos de alquila. Outros exemplos de intensificadores incluem: dextrinas (ciclodextrina, sulfato de dextrano), ácidos graxos (fosfatidilcolina, lisofosfatidilcolina), compostos heterocíclicos (azônio), e moléculas pequenas (cloreto de benzacônio, brometo de cetiltrimetilamônio). Cada um é
5 contemplado para uso na presente invenção como são os outros ingredientes não listados tipicamente usados para tal propósito, como seria observado por uma pessoa de habilidade na técnica.

A adição de mucoadesivos na formulação pode melhorar a retenção local de compostos mucosalmente liberados. Em uma outra forma de
10 realização preferida para a liberação mucosal, mucoadesivos são incluídos nas formulações efetoras de poliamina da invenção. Os compostos mucoadesivos são principalmente polímeros sintéticos ou naturais que podem se aderir à superfície mucosal úmida. Estes incluem polímeros sintéticos tais como alfa cianoacrilato monomérico, ácido poliacrílico, hidroxipropil metilcelulose, e
15 derivados de poli metacrilato. Os polímeros semelhantes a cola incluem resinas de epóxi e poliuretanos. Os mucoadesivos de ocorrência natural incluem quitosano, ácido hialurônico e goma xantana. Cada um é contemplado para uso na presente invenção como são os outros ingredientes não listados tipicamente usados para tal propósito, como seria observado por
20 uma pessoa de habilidade na técnica.

Outros veículos de liberação são também adequados para uso na presente invenção, particularmente para a administração de efetores de poliamina na mucosa e lúmen do trato GI e urogenital. Exemplos não limitativos incluem: (1) óleos tais como óleos vegetais ou óleos de peixe, por
25 exemplo, óleo de oliva (que podem ser encapsulados nas cápsulas de gel padrão); e (2) emulsões preparadas, por exemplo, pela dispersão de éteres de polioxietileno, por exemplo, éter 10-estearílico (Brij 76) em tampão aquoso.

Outros exemplos de veículos de liberação adequados para a mucosa GI ou urogenital incluem micropartículas biodegradáveis

(preferivelmente na faixa de 0,1 a 10 uM de diâmetro) de ácido poliláctico poliglicólico, que foram usadas para liberar proteínas nas células Caco-2 como um sistema de modelo in vitro para a absorção gastrointestinal através da liberação de medicamento oral (Desai et al., Pharm. Res. 14: 1568-1573, 5 1997). A absorção significativa de proteínas carregadas pelas partículas de poliestireno em células que revestem o intestino delgado do rato foi demonstrada (Hillery et al., J. Drug Targeting 2: 151-156, 1994). De fato, a liberação de micropartículas contendo proteína foi relatada a partir do lúmen GI até o fim da vasculatura submucosal (Aphrandan et al., Biol. Cell 61: 69- 10 76, 1987). Portanto, tais micropartículas poliméricas são bastante adequadas para a liberação oral de efetores de poliamina nas células epiteliais gastrointestinais, que são encontrados na superfície do lúmen GI.

A extensão do tratamento para um distúrbio anal particular dependerá em parte do distúrbio. Por exemplo, as fissuras retais podem 15 apenas requerer duração de tratamento de 4 vezes/dia a cerca de 6 meses, enquanto as hemorróidas podem requerer durações de tratamento de cerca de 2 vezes/dia por entre cerca de 1 dia a cerca de 6 meses. As dosagens de preparações de rifaximina para disfunção anti-retal também variarão dependendo do estado doentio. As faixas de dosagem apropriadas são aqui 20 fornecidas infra.

A identificação destes pacientes que estão com necessidade de tratamento profilático para um distúrbio anal está bem dentro da capacidade e conhecimento de uma pessoa versada na técnica. Alguns dos métodos para a identificação de pacientes que estão em risco de desenvolver um distúrbio 25 anal que podem ser tratados pelo método objeto são observados nas técnicas médicas, tais como a história pessoal, história familiar, história de viagem e planos de viagem esperados, a presença de fatores de risco associados com o desenvolvimento deste estado doentio no paciente objeto. Um médico versado na técnica pode facilmente identificar tais pacientes candidatos, pelo uso de,

por exemplo, testes clínicos, exame físico e história médica/familiar/de viagem.

Um método de avaliar a eficácia do tratamento em um indivíduo inclui a determinação do nível de pré-tratamento de doença anal por métodos bem conhecidos na técnica (por exemplo, observação, exame, sintomas do paciente, etc.) e depois a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma preparação de rifaximina para a disfunção anti-retal ao indivíduo. Após um período de tempo apropriado (por exemplo, após um período inicial de tratamento) após a administração da preparação, por exemplo, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas ou 72 horas, o nível de doença anal é determinado novamente. A modulação do nível bacteriano indica a eficácia do tratamento. O nível de doença anal pode ser determinado periodicamente em todo o tratamento. Por exemplo, a doença anal pode ser verificada a cada algumas horas, dias ou semanas para avaliar a outra eficácia do tratamento. Uma diminuição na doença anal indica que o tratamento é eficaz. O método descrito pode ser usado para fazer triagem ou selecionar os pacientes que podem se beneficiar do tratamento com uma preparação de rifaximina para a disfunção anti-retal.

Em mais um outro aspecto, um método de tratamento de um indivíduo que sofre de ou suscetível a um distúrbio anal compreendendo a administração a um indivíduo com sua necessidade de uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma preparação de rifaximina para a disfunção anti-retal aqui descrita, para desse modo tratar o indivíduo. Após identificação de um indivíduo que sofre ou suscetível a um distúrbio anal, por exemplo, fissura retal, uma preparação de rifaximina para a disfunção anti-retal é administrada.

Em um aspecto, os métodos de avaliar a eficácia do tratamento com uma preparação de rifaximina para a disfunção anti-retal em um indivíduo compreendem a determinação do nível de pré-tratamento da doença

anal, administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma preparação de rifaximina para a disfunção anti-retal ao indivíduo, e a determinação da doença anal após um período inicial de tratamento com a preparação de rifaximina para a disfunção anti-retal, em que a modulação da
5 doença anal indica a eficácia de um tratamento com a preparação de rifaximina para a disfunção anti-retal.

A eficácia de um tratamento pode ser medida, por exemplo, como redução da doença anal. A eficácia também pode ser medida em termos de uma redução de sintomas associados com o distúrbio anal, uma
10 estabilização dos sintomas, ou uma cessação dos sintomas associados com um distúrbio anal, por exemplo, uma redução de sangramento, cicatrização de uma fissura anal, diminuição na dor associada com a doença anal, uma diminuição no número ou tamanho das fissuras ou hemorróida, ulceração, infecção de tecido (dermatite, (infecção da pele)), e outras mais.

Em um aspecto, os métodos de monitoramento do progresso de um indivíduo sendo tratado com um polimorfo de rifaximina compreendem a determinação do nível de pré-tratamento da doença anal, administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um polimorfo de rifaximina ao indivíduo, e determinação da doença anal após um período
15 inicial de tratamento com um polimorfo de rifaximina, em que a modulação da doença indica a eficácia de um tratamento anti-viral.

Preparações e Formulações Farmacêuticas

A invenção também fornece composições farmacêuticas, compreendendo uma quantidade eficaz de rifaximina e um veículo
25 farmaceuticamente aceitável. Em uma outra forma de realização, a quantidade eficaz é efetiva para tratar uma infecção bacteriana, por exemplo, doenças anais incluindo, uma ou mais de fissura anal, úlcera anal, e doença hemorroidal aguda, síndrome do intestino irritável, diarreia do viajante, doença anal do intestino delgado, doença de Crohn, pancreatite crônica,

insuficiência pancreática, colite, encefalopatia hepática, colite associada com antibiótico, e/ou doença diverticular.

Em uma forma de realização específica, a preparação farmacêutica é formulada para a liberação tópica na pele ou folículos do cabelo, e o veículo de liberação compreende uma mistura de álcool aquoso e, 5 opcionalmente, propileno glicol. As preparações deste tipo podem ser formuladas como cremes, loções, ungüentos ou géis. Em uma outra forma de realização específica, a preparação farmacêutica é formulada para a liberação tópica na cavidade oral ou passagens naso-esofágicas. Nesta forma de 10 realização o veículo de liberação preferivelmente compreende uma substância mucoaderente. Pode ser formulado como um aerossol, bochecho oral, ungüento ou gel. Em mais uma outra forma de realização específica, a preparação farmacêutica é formulada para a liberação vaginal ou retal e compreende uma substância mucoaderente. Estas preparações podem ser 15 formuladas como cremes, ungüentos, loções, géis, espumas ou supositórios. Em mais outra forma de realização específica, a preparação farmacêutica é formulada para a liberação tópica no trato gastrointestinal e o veículo de liberação compreende um ou mais lipossomas não iônicos e substâncias mucoaderentes. Preferivelmente, a preparação é formulada como um líquido 20 para o revestimento da superfície do trato gastrointestinal.

Quando administrado em um ungüento, gel, espuma ou coisa parecida, em cerca de 0,1 a 2 gramas, geralmente cerca de 0,25 a 0,75 grama, quando administrado como um supositório ou em combinação com um substrato sólido. Uma quantidade eficaz de uma preparação de rifaximina 25 para a disfunção anti-retal também pode ser medida em uma quantidade de peso:peso (p:p) ou peso:volume (p:v), por exemplo, cerca de 0,1 % a 3 % p:p com respeito a um substrato sólido ou cerca de 0,1 % a 3 % p:v com respeito a um veículo farmacêuticamente aceitável. Além disso, uma quantidade de uma preparação de rifaximina para a disfunção anti-retal suficiente para

reduzir, aliviar ou curar uma doença retal, pode ser determinada usando métodos clínicos rotineiros, incluindo testes clínicos de Fase I, II e III.

A invenção fornece composições farmacêuticas compreendendo uma preparação de rifaximina para a disfunção anti-retal. A
5 composição farmacêutica ainda compreende excipientes, por exemplo, um ou mais de um agente de diluição, agente de ligação, agente lubrificante, agente desintegrante, agente colorante, agente flavorizante ou agente adoçante. A composição pode ser formulada para uso tópico.

Em uma forma de realização, uma preparação de rifaximina
10 para a disfunção anti-retal é administrada ao indivíduo usando uma formulação farmaceuticamente aceitável, por exemplo, uma formulação farmaceuticamente aceitável que fornece liberação controlada da preparação de rifaximina para a disfunção anti-retal em um indivíduo durante pelo menos
12 horas, 24 horas, 36 horas, 48 horas, uma semana, duas semanas, três
15 semanas ou quatro semanas após a formulação farmaceuticamente aceitável ser administrada ao indivíduo. Exemplos de dispositivos de liberação prolongada incluem, por exemplo, emplastos.

Em certas formas de realização, estas composições farmacêuticas são adequadas para a administração tópica ou oral a um
20 indivíduo, por exemplo, como um creme, unguento ou pulverização aplicada na pele; intravaginal ou intrarretalmente, por exemplo, como um supositório vaginal, creme ou espuma; ou aerossol, por exemplo, como um aerossol aquoso, preparação lipossômica ou partículas sólidas contendo o composto.

A frase “farmaceuticamente aceitável” se refere a aqueles
25 polimorfos de rifaximina da presente invenção, composições contendo tais compostos, e/ou formas de dosagem que são, dentro do escopo do julgamento médico confiável, adequadas para uso em contato com os tecidos de seres humanos e animais sem toxicidade, irritação, resposta alérgica, ou outro problema ou complicação excessiva, comensurável com uma relação razoável

de benefício/risco.

A frase “veículo farmaceuticamente aceitável” inclui material, composição ou veículo farmaceuticamente aceitável, tal como uma carga líquida ou sólida, diluente, excipiente, solvente ou material de encapsulamento, envolvido no carregamento ou transporte do produto químico objeto a partir de um órgão, ou parte do corpo, para um outro órgão, ou parte do corpo. Cada veículo deve ser “aceitável” no sentido de ser compatível com os outros ingredientes da formulação e não prejudicial ao paciente. Alguns exemplos de materiais que podem servir como veículos farmaceuticamente aceitáveis incluem: (1) açúcares, tais como lactose, glicose e sacarose; (2) amidos, tais como amido de milho e amido de batata; (3) celulose, e seus derivados, tais como carboximetil celulose de sódio, etil celulose e acetato de celulose; (4) tragacanto em pó; (5) malte; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tais como manteiga de cacau e ceras de supositório; (9) óleos, tais como óleo de amendoim, óleo de semente de algodão, óleo de cártamo, óleo de gergelim, óleo de oliva, óleo de milho e óleo de soja; (10) glicóis, tais como propileno glicol; (11) polióis, tais como glicerina, sorbitol, maniitol, e polietileno glicol; (12) ésteres, tais como oleato de etila e laurato de etila; (13) agar; (14) agentes tamponantes, tais como hidróxido de magnésio e hidróxido de alumínio; (15) ácido algínico; (16) água livre de pirogênio; (17) salina isotônica; (18) solução de Ringer; (19) álcool etílico; (20) soluções tamponantes de fosfato; e (21) outras substâncias compatíveis não tóxicas empregadas nas formulações farmacêuticas.

Agentes umectantes, emulsificantes e lubrificantes, tais como lauril sulfato de sódio e estearato de magnésio, assim como agentes colorantes, agentes de revestimento, adoçantes, flavorizantes e agentes perfumantes, conservantes e antioxidantes também podem estar presentes nas composições.

Exemplos de antioxidantes farmaceuticamente aceitáveis

incluem: (1) antioxidantes solúveis em água, tais como ácido ascórbico, cloridreto de cisteína, bissulfato de sódio, metabissulfato de sódio, sulfito de sódio e outros mais; (2) antioxidantes solúveis em óleo, tais como palmitato de ascorbila, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT),
5 lectina, propil galato, alfa-tocoferol, e outros mais; e (3) agentes quelantes de metal, tais como ácido cítrico, ácido etilenodiamina tetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico, e outros mais.

As preparações de rifaximina para a disfunção anti-retal podem convenientemente ser apresentadas na forma de dosagem unitária e
10 podem ser preparadas por quaisquer métodos bem conhecidos na técnica de farmácia. A quantidade de ingrediente ativo (por exemplo, rifaximina e um agente de disfunção anti-retal) que pode ser combinada com um material veículo para produzir uma forma de dosagem unitária variará dependendo do hospedeiro sendo tratado e do modo particular de administração. A
15 quantidade de ingrediente ativo que pode ser combinada com um material veículo para produzir uma forma de dosagem unitária geralmente será aquela quantidade do composto que produz um efeito terapêutico. Geralmente, dentre 100 %, esta quantidade variará de cerca de 1 % a cerca de 99 % de ingrediente ativo, preferivelmente de cerca de 5 % a cerca de 70 %, mais
20 preferivelmente de cerca de 10 % a cerca de 30 %.

Os métodos de preparação destas composições incluem a etapa de levar em associação a rifaximina e um agente para disfunção anti-retal com o veículo e, opcionalmente, um ou mais ingredientes acessórios. Em geral, as formulações são preparadas por uniforme e intimamente levar em associação
25 os ingredientes ativos com veículos líquidos, ou veículos sólidos finamente divididos, ou ambos, e depois, se necessário, moldagem do produto.

As composições da invenção adequadas para a administração oral podem estar na forma de cápsulas, gélulas, pílulas, tabletes, pastilhas (usando uma base flavorizada, geralmente sacarose e acácia ou tragacanto),

pós, grânulos, ou como uma solução ou uma suspensão em um líquido aquoso ou não aquoso, ou com uma emulsão líquida de óleo em água ou água em óleo, ou como um elixir ou xarope, ou como pastilhas (usando uma base inerte, tal como gelatina e glicerina, ou sacarose ou acácia) e/ou como loção

5 bucal e outros mais, cada um contendo uma quantidade predeterminada de um polimorfo de rifaximina como um ingrediente ativo. Um composto pode também ser administrado como um bolo, eletuário ou pasta.

As preparações medicinais para uso tópico podem conter rifaximina e um agente de disfunção anti-retal juntamente com os excipientes

10 usuais, tais como petrolato branco, cera branca, lanolina e derivados destes, álcool estearílico, propileno glicol, lauril sulfato de sódio, éteres de álcoois de polioxietileno graxos, ésteres de ácidos de polioxietileno graxos, monoestearato de sorbitano, monoestearato de glicerila, monoestearato de propileno glicol, polietileno glicóis, metilcelulose, hidroximetil

15 propilcelulose, carboximetilcelulose de sódio, alumínio coloidal e silicato de magnésio, alginato de sódio.

A presente invenção diz respeito a todas as preparações tópicas, por exemplo, ungüentos, pomadas, cremes, géis e loções.

Quando administrado em um ungüento, gel, espuma,

20 pulverização ou coisa parecida, cerca de 0,1 a 2 gramas, geralmente cerca de 0,25 a 0,75 grama, quando administrado com um supositório ou em combinação com um substrato sólido. Uma quantidade eficaz de uma preparação de rifaximina para a disfunção anti-retal também pode ser medida em uma quantidade de peso:peso (p:p) ou peso:volume (p:v), por exemplo,

25 cerca de 0,1 % a 3 % p:p com respeito a um substrato sólido ou cerca de 0,1 % a 3 % p:v com respeito a um veículo farmacêuticamente aceitável. Além disso, uma quantidade de uma preparação de rifaximina para a disfunção anti-retal suficiente para reduzir, aliviar ou cura uma doença retal, pode ser determinada usando métodos clínicos rotineiros, incluindo os testes clínicos

de Fase I, II e III.

Suspensões, além da rifaximina ativa e agente de disfunção anti-retal, a preparação pode conter agentes de suspensão como, por exemplo, álcoois isoestearílicos etoxilados, polioxietileno sorbitol e ésteres de sorbitano, celulose microcristalina, metaidróxido de alumínio, bentonita, agar-agar e tragacanto, e misturas destes.

As composições farmacêuticas da invenção para a administração retal ou vaginal podem ser apresentadas como um supositório, que pode ser preparado mediante a mistura da rifaximina e do agente de disfunção anti-retal com um ou mais excipientes não irritativos adequados ou veículos compreendendo, por exemplo, manteiga de cacau, polietileno glicol, uma cera de supositório ou um salicilato, e que é sólido em temperatura ambiente, mas líquido na temperatura corporal e, portanto, derreterá no reto ou na cavidade vaginal e liberará o agente ativo.

As composições da presente invenção que são adequados para a administração vaginal também incluem supositórios vaginais, tampões de algodão, cremes, géis, pastas, espumas ou formulações de pulverização contendo tais veículos com são conhecidos na técnica a ser apropriada.

As formas de dosagem para a administração tópica ou transdérmica de agente de rifaximina para a disfunção anti-retal incluem pós, pulverizações, ungüentos, pastas, cremes, loções, géis, soluções, emplastros e inalantes. A rifaximina ativa e o agente de disfunção anti-retal podem ser misturados sob condições estéreis com um veículo farmacêuticamente aceitável, e com quaisquer conservantes, tamponantes ou propulsores que podem ser requeridos.

Os ungüentos, pastas, cremes e géis podem conter, além da rifaximina e do agente de disfunção anti-retal da presente invenção, excipientes, tais como gorduras animais e vegetais, óleos, ceras, parafinas, amido, tragacanto, derivados de celulose, polietileno glicóis, siliconas,

bentonitas, ácido silícico, talco e óxido de zinco, ou misturas destes.

Os pós e pulverizações podem conter, além da rifaximina e do agente de disfunção anti-retal, excipientes tais como lactose, talco, ácido silícico, hidróxido de alumínio, silicatos de cálcio e pó de poliamida, ou misturas destas substâncias. As pulverizações podem adicionalmente conter propulsores costumeiros, tais como clorofluoroidrocarbonetos e hidrocarbonetos não substituídos voláteis, tais como butano e propano.

Os agentes de rifaximina para a disfunção anti-retal podem ser alternativamente administrados por aerossol. Isto é executado pela preparação de um aerossol aquoso, preparação lipossômica ou partículas sólidas contendo o composto. Uma suspensão não aquosa (por exemplo, propulsor de fluorocarbono) pode ser usada. Os nebulizantes sônicos são preferíveis porque eles minimizam a exposição do agente ao cisalhamento, que pode resultar na degradação do composto.

Ordinariamente, um aerossol aquoso é produzido pela formulação de uma solução ou suspensão aquosa do agente juntamente com veículos e estabilizantes farmacêuticamente aceitáveis convencionais. Os veículos e estabilizantes variam com as necessidades do composto particular, mas tipicamente incluem tensoativos não iônicos (Tweens, Pluronicos, ou polietileno glicol), proteínas inócuas como albumina de soro, ésteres de sorbitano, ácido oléico, lecitina, aminoácidos tais como glicina, tamponantes, sais, açúcares ou álcoois de açúcar. Os aerossóis geralmente são preparados a partir de soluções isotônicas.

Os emplastros transdérmicos possuem a vantagem adicional de fornecer liberação controlada de agentes de rifaximina para a disfunção anti-retal no corpo. Tais formas de dosagem podem ser produzidas mediante a dissolução ou dispersão do agente no próprio meio. Os intensificadores de absorção podem também ser usados para aumentar o fluxo dos ingredientes ativos através da pele. A taxa de tal fluxo pode ser controlada por fornecer

uma membrana controladora da taxa ou dispersar o ingrediente ativo em uma matriz polimérica ou gel.

As composições farmacêuticas da invenção adequadas para a administração tópica compreendem rifaximina e agentes para a disfunção anti-retal em combinação com uma ou mais soluções, dispersões, suspensões ou emulsões aquosas ou não aquosas isotônicas estéreis farmacêuticamente aceitáveis, ou pós estéreis que podem ser reconstituídos em soluções ou dispersões injetáveis estéreis exatamente antes do uso, que podem conter antioxidantes, tamponantes, bacteriostatos, solutos que tornam a formulação isotônica com o sangue do recebedor destinado ou agentes de suspensão ou espessantes.

Exemplos de veículos aquosos e não aquosos adequados que podem ser empregados nas composições farmacêuticas da invenção incluem água, etanol, polióis (tais como glicerol, propileno glicol, polietileno glicol, e outros mais), e misturas adequadas destes, óleos vegetais, tais como óleo de oliva, e ésteres orgânicos injetáveis, tais como oleato de etila. A fluidez apropriada pode ser mantida, por exemplo, mediante o uso de materiais de revestimento, tais como lecitina, mediante a manutenção do tamanho de partícula requerido no caso de dispersões, e mediante o uso de tensoativos.

Estas composições podem também conter adjuvantes tais como conservantes, agentes umectantes e agentes dispersantes. A prevenção da ação dos microorganismos pode ser garantida pela inclusão de vários outros agentes antibacterianos e antifúngicos, por exemplo, parabeno, clorobutanol, ácido fenol sórbico, e outros mais. Pode também ser desejável incluir agentes isotônicos, tais como açúcares, cloreto de sódio, e outros mais nas composições. Além disso, a absorção prolongada da forma farmacêutica injetável pode ser efetuada pela inclusão de agentes que retardam a absorção tais como monoestearato de alumínio e gelatina.

Em alguns casos, para prolongar o efeito de um medicamento,

é desejável retardar a absorção do medicamento da injeção subcutânea ou intramuscular. Isto pode ser executado pelo uso de uma suspensão líquida de material cristalino ou amorfo tendo solubilidade fraca em água. A taxa de absorção do medicamento então depende de sua taxa de dissolução que, por sua vez, pode depender do tamanho de cristal e forma cristalina. Alternativamente, a absorção retardada de uma forma de medicamento parenteralmente administrada é executada pela dissolução ou suspensão do medicamento em um veículo oleoso.

As formas de depósito injetáveis são produzidas pela formação de matrizes microencapsuladas de polímero(s) de rifaximina em polímeros biodegradáveis tais como polilactídeo-poliglicolídeo. Dependendo da relação de medicamento para polímero, e a natureza do polímero particular empregado, a taxa de liberação de medicamento pode ser controlada. Exemplos de outros polímeros biodegradáveis incluem poli(ortoésteres) e poli(anidridos). As formulações injetáveis de depósito são também preparadas mediante a captura do medicamento em lipossomas ou microemulsões que sejam compatíveis com o tecido corporal.

Quando os polímero(s) de rifaximina são administrados como produtos farmacêuticos, em seres humanos e animais, eles podem ser fornecidos per se ou como uma composição farmacêutica contendo, por exemplo, de 0,1 a 99,5 % (mais preferivelmente, de 0,5 a 90 %) de ingrediente ativo em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável.

Independente da via de administração selecionada, o(s) polímero(s) de rifaximina, que pode(m) ser usado(s) em uma forma hidratada adequada, e/ou as composições farmacêuticas da presente invenção, são formulado(s) em formas de dosagem farmacêuticamente aceitáveis por métodos convencionais conhecidos por aqueles de habilidade na técnica.

Os níveis de dosagem reais e o curso de tempo de

administração dos ingredientes ativos nas composições farmacêuticas da invenção podem ser variados de modo a obter uma quantidade do ingrediente ativo que seja eficaz para alcançar a resposta terapêutica desejada para um paciente, composição e modo de administração particulares, sem ser tóxica ao

5 paciente. Uma faixa de dose exemplar é de 100 a 1800 mg per dia.

Uma dose preferida do polimorfo de rifaximina com relação à presente invenção é o máximo que um paciente pode tolerar e não desenvolver efeitos colaterais graves. Preferivelmente, o polimorfo de rifaximina da presente invenção é administrado em uma concentração de

10 cerca de 1 mg a cerca de 200 mg per quilograma de peso corporal, cerca de 1 a cerca de 100 mg/kg ou cerca de 40 mg a cerca de 80 mg/kg de peso corporal. As faixas intermediárias aos valores recitados acima também são destinadas a serem parte da invenção.

No tratamento pela terapia de combinação, tanto os compostos

15 desta invenção quanto os outros agentes medicamentosos são administrados aos mamíferos (por exemplo, seres humanos, machos ou fêmeas) por métodos convencionais. Os agentes podem ser administrados em uma forma de dosagem única ou nas formas de dosagem separadas. As quantidades eficazes dos outros agentes terapêuticos são bem conhecidos por aqueles versados na

20 técnica. No entanto, está bem dentro da competência do artífice versado determinar a outra faixa de quantidade eficaz ideal de agente terapêutico. Em uma forma de realização da invenção onde um outro agente terapêutico é administrado a um animal, a quantidade eficaz do composto desta invenção é menor do que a que sua quantidade eficaz devia ser onde o outro agente

25 terapêutico não é administrado. Em uma outra forma de realização, a quantidade eficaz do agente convencional é menor do que a que sua quantidade eficaz seria onde o composto desta invenção não é administrado. Desta maneira, os efeitos colaterais indesejados associados com as doses elevadas de cada agente podem ser minimizados. Outras vantagens potenciais

(incluindo sem limitação os regimes de dosagem melhorados e/ou o custo reduzido do medicamento) serão evidentes para aqueles de habilidade na técnica.

5 Em várias formas de realização, as terapias (por exemplo, agentes profiláticos ou terapêuticos) são administradas menos do que 5 minutos à parte, 1 hora à parte, em cerca de 1 hora à parte, em cerca de 1 a cerca de 2 horas à parte, em cerca de 2 horas a cerca de 3 horas à parte, em cerca de 3 horas a cerca de 4 horas à parte, em cerca de 4 horas a cerca de 5 horas à parte, em cerca de 5 horas a cerca de 6 horas à parte, em cerca de 6
10 horas a cerca de 7 horas à parte, em cerca de 7 horas a cerca de 8 horas à parte, em cerca de 8 horas a cerca de 9 horas à parte, em cerca de 9 horas a cerca de 10 horas à parte, em cerca de 10 horas a cerca de 11 horas à parte, em cerca de 11 horas a cerca de 12 horas à parte, em cerca de 12 horas a 18 horas à parte, 18 horas a 24 horas à parte, 24 horas a 36 horas à parte, 36
15 horas a 48 horas à parte, 48 horas a 52 horas à parte, 52 horas a 60 horas à parte, 60 horas a 72 horas à parte, 72 horas a 84 horas à parte, 84 horas a 96 horas à parte, ou 96 horas a 120 horas à parte. Nas formas de realização preferidas, duas ou mais terapias são administradas dentro da mesma consulta de patente.

20 Em certas formas de realização, um ou mais compostos da invenção e uma ou mais terapias (por exemplo, agentes profiláticos ou terapêuticos) são ciclicamente administrados. A terapia cíclica envolve a administração de uma primeira terapia (por exemplo, um primeiro agente profilático ou terapêutico) durante um período de tempo, seguido pela
25 administração de uma segunda terapia (por exemplo, um segundo agente profilático ou terapêutico) durante um período de tempo, opcionalmente, seguido pela administração de uma terceira terapia (por exemplo, agente profilático ou terapêutico) durante um período de tempo e assim por diante, e repetindo esta administração seqüencial, isto é, o ciclo de modo a reduzir o

desenvolvimento de resistência a uma das terapias, para evitar ou reduzir os efeitos colaterais de uma das terapias, e/ou melhorar a eficácia das terapias.

Em certas formas de realização, a administração dos mesmos compostos da invenção pode ser repetida e as administrações podem ser separadas em pelo menos 1 dia, 2 dias, 3 dias, 5 dias, 10 dias, 15 dias, 30 dias, 45 dias, 2 meses, 75 dias, 3 meses, ou pelo menos 6 meses. Em outras formas de realização, a administração da mesma terapia (por exemplo, agente profilático ou terapêutico) diferente de um polimorfo de rifaximina pode ser repetida e a administração pode ser separada em pelo menos 1 dia, 2 dias, 3 dias, 5 dias, 10 dias, 15 dias, 30 dias, 45 dias, 2 meses, 75 dias, 3 meses, ou pelo menos 6 meses.

Certas indicações podem requerer tempos de tratamento mais longos. Por exemplo, o tratamento de diarreia do viajante pode durar apenas entre cerca de 12 horas a cerca de 72 horas, enquanto um tratamento para a doença de Crohn pode ser entre cerca de 1 dia a cerca de 3 meses.

Os sistemas de liberação com base em solução são particularmente adequados para a liberação de moléculas orgânicas pequenas. Em uma forma de realização preferida da invenção, particularmente para a administração de uma preparação de rifaximina para a disfunção anti-retal na epiderme, soluções alcoólicas, como descritas acima, são utilizadas. Um veículo aquoso de liberação com base em álcool tem sido comprovado de ser altamente eficaz para a administração tópica de uma preparação de rifaximina para a disfunção anti-retal. As vantagens deste sistema de liberação incluem, facilidade de fabricação, facilidade de aplicação, secagem rápida, carência de resíduo sobre a pele, e facilidade de análise do composto medicamentoso ativo após a formulação. As formulações do tipo solução são tipicamente administradas usando frascos conta-gotas ou como aerossóis.

As emulsões formam a base das formulações tipo creme e loção. Tipicamente, estas formulações são dispersões coloidais compostas de

duas fases imiscíveis; uma fase oleosa e uma fase aquosa com um emulsificante. Os óleos típicos usados nas emulsões incluem álcool estearílico, lanolato de isopropila, miristato de isopropila, álcool cetílico, e vitamina E. Os emulsificantes são essencialmente tensoativos que diminuem a tensão superficial das fases imiscíveis. A maioria dos emulsificantes tende a ser ésteres de ácido graxo ou estearatos de glicerol, sorbitano ou polioxietileno (POE). Dependendo da localização do óleo e água, as emulsões são de óleo em água, água em óleo ou combinações destes. A preparação de uma emulsão comumente requer alguma força de cisalhamento mecânica com calor para misturar as fases internas e externas. A maioria das emulsões tópicas contém reforçadores da viscosidade tais como gomas naturais (alginatos, carragenina, tragacanto, pectina, xantana ou colágeno) em 1 a 5 % para espessar a preparação. Porcentagens mais elevadas de reforçadores da viscosidade produzem cremes, uma porcentagem mais baixa forma loções. As formulações completas para emulsões (cremes e loções) geralmente incluem água, álcool, propileno glicol, lauril sulfato de sódio e cera branca. Nas formulações alternativas, elas incluem água, álcool, glicerol, fosfatidil colina, isofosfatidil colina e triglicerídeos. Para a administração de uma preparação de rifaximina para a disfunção anti-retal na epiderme, as emulsões são particularmente bem adequadas. Facilidade de administração, boa retenção local e liberação lenta de medicamento são algumas das características atrativas das emulsões para um sistema de liberação tópica.

Os ungüentos são compostos de hidrocarbonetos fluidos enredados em uma matriz de hidrocarbonetos sólidos de fusão mais elevada. A base de ungüento de hidrocarboneto é tipicamente petrolato e ungüento branco. Os ungüentos são preparados mediante a fusão da base, seguido pela adição de excipientes, tais como antioxidantes ao fluido. O medicamento é depois colocado em suspensão no ungüento mediante a trituração. Devido ao teor elevado de óleo, os ungüentos tendem a ser oleosos. A adição de

componentes, tais como celulose microcristalina, que dá ao unguento uma sensação seca sobre a pele, pode reduzir a qualidade gordurosa. Todos os ingredientes listados acima para a preparação de unguentos são adequados para uso na presente invenção, assim como os ingredientes não listados tipicamente empregados para tal propósito por uma pessoa de habilidade na técnica.

Os géis são semi-sólidos consistindo de um agente de formação de gel que é penetrado com solvente líquido. A concentração e o peso molecular do agente de formação de gel afetam a consistência da formulação de veículo. O agente de formação de gel é uma suspensão de moléculas orgânicas grandes ou inorgânicas pequenas. As moléculas orgânicas grandes consistindo de polímeros naturais ou sintéticos existem como cadeias aleatoriamente enroladas que se embarçam e formam a estrutura do gel. Alguns polímeros comuns desta espécie são as gomas naturais, derivados de celulose e polímeros de ácido acrílico. Uma outra classe destes géis, chamados de géis termicamente sensíveis, é preparada de polaxâmeros. Ao contrário, as moléculas inorgânicas pequenas formam a estrutura de gel mediante a formação de uma rede tridimensional um tanto organizada. Os polímeros inorgânicos pequenos comuns incluem sólidos coloidais encontrados em sílica e argilas. A natureza do solvente determina se o gel é um hidrogel (com base em água) ou um organogel (com base em solvente não aquoso). Os géis são veículos de liberação tópica atrativos para uma preparação de rifaximina para a disfunção anti-retal porque eles são relativamente fáceis de se preparar e tendem a ter um tempo de permanência longo no local de aplicação permitindo a liberação lenta de composto no local desejado. Todos os ingredientes listados acima para a preparação de géis são adequados para uso na presente invenção, assim como os ingredientes não listados tipicamente empregados por uma pessoa versada na técnica para tal propósito.

Os lipossomas são vesículas consistindo de lipídeos anfifáticos dispostos em uma ou mais bicamadas concêntricas. Quando os lipídeos forem colocados em meio aquoso, a interação hidrófila dos grupos principais de lipídeo com água resulta na formação de sistemas multilamelares e unilamelares ou vesículas que se parecem com membranas biológicas na forma de uma estrutura esférica. Os lipossomas podem ser vesículas multilamelares pequenas (0,025 a 0,05 μm) a grandes (0,05 a 10 μm). Os lipídeos usados para preparar os lipossomas incluem fosfolipídeos, esfingolipídeos, glicoesfingolipídeos, glicerídeos saturados, esteróides (por exemplo, colesterol) e fosfolipídeos sintéticos. Os lipossomas são tipicamente preparados pela fusão do lipídeo entre si em solvente aquoso com um emulsificante semelhante a POE. O medicamento é depois adicionado e os lipossomas são gerados através de mistura ou sonicação. O medicamento é geralmente capturado na estrutura da vesícula. Estes lipossomas básicos são às vezes referidos como “lipossomas convencionais”. Vários outros tipos de preparações lipossômicas existem incluindo (1) lipossomas estericamente estabilizados, que são revestidos na superfície com um polímero hidrófilo inerte, tal como polietileno glicol; (2) lipossomas direcionados, aos quais são ligados os ligandos de direcionamento, tais como anticorpos ou fragmentos destes, lectinas, oligossacarídeos ou peptídeos (por exemplo, a coleratoxina B (CTB) é usada para direcionar os lipossomas ao epitélio gastrointestinal); e (3) lipossomas reativos ou “polimórficos”, que mudam sua fase e estrutura em resposta a uma interação particular (este grupo inclui lipossomas sensíveis aos íons (pH, cátions), calor e luz, entre outros estímulos).

Os lipossomas são bons veículos para aplicações dermatológicas. A liberação lipossômica oferece certas vantagens sobre as formulações mais convencionais, incluindo: (1) efeitos colaterais graves reduzidos e incompatibilidade de absorção sistêmica indesejavelmente elevada; (2) acúmulo significativamente acentuado da substância liberada no

local de administração devido à compatibilidade elevada dos lipossomas com o estrato córneo; (3) pronta incorporação de uma ampla variedade de moléculas hidrófilas e hidrofóbicas na pele; (4) proteção do composto capturado da degradação metabólica; e (5) próxima semelhança com a

5 estrutura de membrana natural e suas biocompatibilidade e biodegradabilidade associadas. Todos os ingredientes listados acima e para a preparação de vários tipos de lipossomas são adequados para uso na presente invenção, assim como quaisquer outros tais ingredientes tipicamente empregados por uma pessoa versada na técnica para tal propósito.

10 Assim, uma preparação de rifaximina para a disfunção anti-retal é formulada como preparações farmacêuticas para a administração tópica ou local aos pacientes. Os seguintes sítios de administração local destas preparações farmacêuticas são contemplados: oral, nasal, oftálmico, gastrointestinal, urogenital e dérmico (cutâneo). A seleção de uma preparação

15 farmacêutica adequada depende do método de administração escolhido, e pode ser produzida de acordo com os protocolos bem conhecidos da química medicinal.

A seguinte composição geral é usada para preparar uma forma de dosagem de supositório contendo rifaximina e um agente de disfunção

20 anti-retal. Esta forma de dosagem é usada para a administração retal ou vaginal para o tratamento de doença retal. Os seguintes ingredientes são usados nas quantidades aproximadas indicadas.

100 mg ou 200 mg de rifaximina em 30 g de creme

1 % hidrocordozona

25 0,2 % nitroglicerina

Opcionalmente inclui bloqueadores do canal de cálcio (longa atuação)

Na forma de um enema – 4X um supositório 800 mg.

Rifaximina 200 mg

Cremophor RH 40 222.0 222.0 222.0

Macrogol 1500 (PhEur)

Macrogol 4000 (PhEur)

Os ungüentos, pastas, cremes e géis também podem conter
5 excipientes, tais como amido, tragacanto, derivados de celulose, siliconas, bentonitas, ácido silícico e talco, ou misturas destes. Os pós e pulverizações também podem conter excipientes tais como lactose, talco, ácido silícico, hidróxido de alumínio e silicatos de cálcio, ou misturas destas substâncias. Soluções de metais antimicrobianas nanocristalinas podem ser convertidas em
10 aerossóis ou pulverizações por qualquer um dos meios conhecidos rotineiramente usados para a produção de produtos farmacêuticos de aerossol. Em geral, tais métodos compreendem pressurização ou fornecimento de um meio para a pressurização de um recipiente da solução, geralmente com um gás veículo inerte, e passagem do gás pressurizado através de um pequeno
15 orifício. Os pulverizadores podem adicionalmente conter propulsores costumeiros, por exemplo, gases inertes tais como nitrogênio, dióxido de carbono, argônio ou néon.

Em uma forma de realização da invenção, uma formulação farmacêutica é fornecida como um ungüento contendo rifaximina e um agente
20 de disfunção anti-retal como aqui definido. O ungüento contém aproximadamente de 0,01 a 10 % em peso, preferivelmente de 0,5 a 8 % em peso, mais preferivelmente de 4 % em peso a 8 % em peso, e de forma ideal de 4 % em peso a 6 % em peso de agente ativo, que pode ou não pode estar na forma cristalina. O ungüento também contém um intensificador de penetração
25 da pele ou uma combinação de intensificadores para aumentar a taxa em que o agente ativo penetra na e/ou através da pele ou tecido mucoso. Preferivelmente, o intensificador também estabiliza o medicamento, isto é, se torna menos sensível ao calor e/ou umidade. O ungüento conterá menos do que cerca de 5 % em peso, preferivelmente menos do que cerca de 1 % em

peso, mais preferivelmente menos do que cerca de 0,5 % em peso de solventes práticos que são líquidos em temperaturas de menos do que cerca de 30 °C, por exemplo, água, alcanóis inferiores, e outros mais.

Em uma forma de realização, um ungüento contém uma
5 composição intensificadora que compreende pelo menos um componente que é um éster monofuncional ou polifuncional saturado que pode ser de cadeia aberta ou cíclica. Tais compostos foram observados de intensificar a estabilidade do agente ativo nesse particular. Isto é, tais ésteres não apenas resultam em uma formulação que é química e fisicamente estável, mas,
10 surpreendentemente, fornecem uma formulação tendo maior estabilidade do que apresentada pelo agente ativo isoladamente. Além disso, os ésteres monofuncionais ou polifuncionais servem como auxiliares de liberação com o potencial para aumentar a permeação do agente ativo na e/ou através da pele ou tecido mucoso.

15 Os componentes de éster adequados para incorporação na composição intensificadora são compostos orgânicos não tóxicos que são física e quimicamente compatíveis com o agente ativo e em que o agente ativo possui pelo menos alguma solubilidade. Os ésteres preferidos são líquidos em temperatura ambiente e possuem um peso molecular de menos do
20 que cerca de 250. Os ésteres típicos contêm de 3 a 18 átomos de carbono e de um a três funcionalidades de éster, e são geralmente ésteres alquílicos inferiores ou ésteres cíclicos. Os ésteres particularmente preferidos são succinato de dietila, carbonato de propileno (PC), adipato de diisopropila (DIA) e triacetina (também conhecida como triacetato de glicerila). De fato,
25 foi observado que estes últimos quatro ésteres trabalham excepcionalmente bem em combinação, para fornecer intensificação ideal de estabilidade. Geralmente, as formulações farmacêuticas aqui contêm na ordem de 0,02 % em peso a 50 % em peso, preferivelmente na ordem de 0,02 % em peso a 20 % em peso, de composição intensificadora. Para uma formulação contendo

aproximadamente 6 % em peso de agente ativo, o agente deve ser pelo menos cerca de 15 % (p/p) solúvel no componente de éster.

Nesta forma de realização, o agente ativo e a composição intensificadora estão presentes em uma base de ungüento. Como conhecido na técnica, os ungüentos são preparações semi-sólidas que são tipicamente baseados em petrolato ou outros derivados de petróleo. A base de ungüento específica a ser usada, como será observado por aqueles versados na técnica, é aquela que fornecerá liberação de medicamento ideal, e, preferivelmente, fornecerá outras características desejadas igualmente, por exemplo, emoliência. Assim como com outros veículos ou veículos, uma base de ungüento deve ser inerte, estável, não irritativo e não sensibilizante. Como explicado em Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th Ed. (Easton, Pa.: Mack Publishing Co., 1995), nas páginas de 1399 a 1404, a base de ungüento pode ser agrupada em quatro classes: bases oleaginosas; bases emulsificáveis; bases de emulsão; e bases solúveis em água. As bases de ungüento oleaginosas incluem, por exemplo, óleos vegetais, gorduras obtidas de animais, e hidrocarbonetos semi-sólidos obtidos de petróleo. As bases de ungüento emulsificáveis, também conhecidas como bases de ungüento absorventes, contêm pouca ou nenhuma água e incluem, por exemplo, sulfato de hidroxiestearina, lanolina anídrica e petrolato hidrófilo. As bases de ungüento de emulsão são ou emulsões de água em óleo (W/O) ou emulsões de óleo em água (O/W), e incluem, por exemplo, álcool cetílico, lanolina e ácido esteárico. As bases de ungüento solúveis em água preferidas são preparadas de polietileno glicóis de peso molecular variável; novamente, referência pode ser tomada de Remington: The Science and Practice of Pharmacy para mais informação. Qualquer uma das bases de ungüento anteriormente mencionadas pode ser aqui usada, embora o petrolato branco é preferível.

Além do agente ativo, da composição intensificadora, e da

base de ungüento, a formulação pode conter vários aditivos, conhecidos por aqueles versados na técnica. Exemplos de aditivos incluem emulsificantes, agentes solubilizantes, opacificadores, antioxidantes, agentes antimicrobianos, agentes de formação de gel, agentes espessantes, estabilizantes, e outros mais.

A preparação de ungüentos empregará técnicas de formulação de medicamento, particularmente formulação de medicamento tópica, que estão dentro da habilidade da técnica. Tais técnicas são completamente explicadas na literatura. Ver Remington: The Science and Practice of Pharmacy, cited supra, as well as Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Ed. (New York: McGraw-Hill, 1996). Geralmente, a base de ungüento, por exemplo, petrolato ou coisa parecida, é aquecida, combinada com todos os componentes a serem incorporados na formulação final, e misturada completamente. O agente ativo é tipicamente, embora não necessariamente, dissolvido no intensificador de penetração de éster e adicionado por último. Após homogeneidade suficiente ter sido alcançada, o ungüento é esfriado. Pode ser desejável executar o processo sob uma atmosfera inerte, por exemplo, sob argônio.

KITS

Os kits também são aqui fornecidos, por exemplo, kits para o tratamento de um distúrbio anal em um indivíduo são fornecidos. Os kits podem conter, por exemplo, uma preparação de rifaximina para a disfunção anti-retal e instruções para uso. As instruções para uso podem conter informação proscrita, informação de dosagem, informação de armazenagem, e outras mais.

As composições acondicionadas são também fornecidas, e podem compreender uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma preparação de rifaximina para a disfunção anti-retal e um veículo ou carreador ou diluente farmacologicamente aceitável, em que a composição é formulada

para o tratamento de um indivíduo que sofre ou é suscetível a um distúrbio anal, e acondicionadas com instruções para tratar um indivíduo sofrendo ou suscetível a um distúrbio anal.

EXEMPLOS

5 EXEMPLO 1

Tablete de rifaximina foi solubilizado em acetona até 200 mg de rifaximina foram adicionados a 30 g de ungüento. Nitroglicerina foi também adicionada ao ungüento.

EXEMPLO 2

10 Um ungüento é preparado mediante a mistura de 12,5 g de 2 por cento de nitroglicerina em petrolato branco, lanolina, e água destilada (ungüento de nitroglicerina, USP 2 %; E. Fougera & Co., Melville, N.Y.) com 37,5 g de petrolato branco, USP (VASELINE; Chesebrough-Ponds USA Co., Greenwich, Conn.) e com 100 mg de rifaximina em um recipiente de mistura
15 de laboratório em temperatura ambiente.

EXEMPLO 3

Um ungüento de 12,5 g de 2 por cento de nitroglicerina em petrolato branco, lanolina, e água destilada (ungüento de nitroglicerina, USP 2 %; E. Fougera & Co., Melville, N.Y.) é misturado com 20 g de 2,5 por cento
20 de hidrocortisona em petrolato branco e óleo mineral leve (ungüento de hidrocortisona, USP 2,5 %; Clay-Park Labs, Inc., Bronx, N.Y.), 100 mg de rifaximina e com 17,5 g de petrolato branco, USP (VASELINE; Chesebrough-Ponds USA Co., Greenwich, Conn.) em um recipiente de mistura de laboratório em temperatura ambiente.

25 EXEMPLO 4

Um ungüento de 12,5 g de 2 por cento de nitroglicerina em petrolato branco, lanolina, e água destilada (ungüento de nitroglicerina, USP 2 %; E. Fougera & Co., Melville, N.Y.) é misturado com 25 g de 1 por cento de dibucaína, USP, e 200 mg de rifaximina em petrolato branco, óleo mineral

leve, bissulfito de acetona sódica, lanolina, e água purificada (NUPERCAINAL; Ciba Consumer Pharmaceuticals, Edison, NJ.) e com 12,5 g de petrolato branco, USP (VASELINE; Chesebrough-Ponds USA Co., Greenwich, Conn.) em um recipiente de mistura de laboratório em temperatura ambiente.

EXEMPLO 5

Um ungüento de 2,5 g de 2 por cento de nitroglicerina em petrolato branco, lanolina, e água destilada (ungüento de nitroglicerina, USP 2 %; E. Fougera & Co., Melville, N.Y.) é misturado com 20 g de 2,5 por cento de hidrocortisona, e 200 mg de rifaximina em petrolato branco e óleo mineral leve (ungüento de hidrocortisona, USP 2,5 %; Clay- Park Labs, Inc., Bronx, N.Y.) e com 25 g de 1 por cento de dibucaína, USP, em petrolato branco, óleo mineral leve, bisulfito de acetona sódica, lanolina, e água purificada (NUPERCAINAL; Ciba Consumer Pharmaceuticals, Edison, N.J.) e com 2,5 g de petrolato branco, USP (VASELINE; Chesebrough-Ponds USA Co., Greenwich, Conn.) em um recipiente de mistura de laboratório em temperatura ambiente.

EXEMPLO 6

Um ungüento é preparado mediante a mistura de 8,75 g de 2 por cento de nitroglicerina em petrolato branco, lanolina, e água destilada (ungüento de nitroglicerina, USP 2 %; E. Fougera & Co., Melville, N.Y.) com 41,25 g de petrolato branco, USP (VASELINE; Chesebrough-Ponds USA Co., Greenwich, Conn.) e 100 mg de rifaximina em um recipiente de mistura de laboratório em temperatura ambiente.

O ungüento é eficaz no tratamento de doença anal quando aplicado topicamente ou próximo da área afetada. Com isso, o alívio da dor e cicatrização são significativos, e os efeitos colaterais tais como dor de cabeça são raros e/ou suaves. O ungüento pode ser empregado com humanos.

EXEMPLO 7

Ungüento de Rifaximina

Tablete de rifaximina moído e dissolvido em 0,5 ml de óleo de oliva. Colocar a mistura através de um moinho de ungüento 3 vezes com uma base de Vaseline™. O creme surge em uma cor clara.

5 200 mg de rifxamina em 30 g somente ou 100 mg de rifaximina em 30 g foram usados. Alternativamente, um pó de rifaximina pode ser usado.

EXEMPLO 8

10 Uma mulher com 77 anos de idade apresentada com dor retal recorrente. Ela foi observada de ter uma fissura com inflamação circundante. Sua história médica passada incluía fissuras recorrentes, pólipos colônicos, diverticulose, hemorroidectomia, e um dilaceramento profundo durante o trabalho de parto e liberação. Ela tinha rompimento significativo do esfíncter anal interno. A cirurgia foi sugerida, mas não foi feita por causa da
15 possibilidade intensificada de incontinência retal. Ela foi inicialmente tratada com creme de nitroglicerina 0,2 % três vezes ao dia após os movimentos intestinais. Emolientes de evacuação, banhos de assento, e dieta com alto teor de fibras foram também recomendados. Visto que a inflamação não respondia, ela foi iniciada com ungüento de rifaximina (200 mg em 30 g de
20 base de Vaselina). Ela foi instruída a usar 3 vezes por dia e com cada movimento intestinal junto de outra terapia. A paciente foi vista 4 semanas mais tarde e toda a dor, inflamação e desconforto se resolveu. Ela não teve uma recaída depois do tratamento com o ungüento de rifaximina.

EXEMPLO 9

25 Um homem saudável de 49 anos de idade com altura e peso normal apresentado com várias fissuras. O paciente tinha um passado médico de refluxo. Emolientes de evacuação, banhos de assento, tampões de pregas e dieta com alto teor de fibras foram recomendados. Durante um período de 18 meses as fissuras foram tratadas com nitroglicerina 0,2 %, Analpram HC 1 %

e 2 %, AnaMantle HC, e supositórios de neomicina acrescida de hidrocortisona. O paciente também tratou por conta própria com Neosporin acrescido de nitroglicerina sem a direção de seu médico. O tratamento com Analpram HC, AnaMantle HC, supositórios de neomicina acrescida de hidrocortisona, e Neosporin acrescido de nitroglicerina foi malsucedido. O paciente continuou o tratamento com nitroglicerina 0,2 % porque ele teve algum alívio assim como os emolientes de evacuação, banhos de assento, tampões de dobras e dieta com alto teor de fibras. Após 18 meses o paciente (50 anos de idade) foi observado de ter uma fissura posterior profunda com inflamação circundante e irritação que entrou no músculo. Rifaximina 100 mg em 30 g de base de Vaselina 3 vezes ao dia e com cada movimento intestinal foi adicionada na terapia corrente. Ele foi tratado durante 4 meses antes de existir sinais de cicatrização. O paciente experimentou 3 recaídas durante um tempo. Cada vez ele foi tratado com rifaximina.

EXEMPLO 10

Um motorista de caminhão homem com 50 anos de idade com fissuras crônicas durante 4 a 5 anos apresentado com uma fissura que não cicatriza. Ele foi anteriormente tratado com Botox e passaria por cirurgia. Seis após a cirurgia ele se apresentou com uma fissura que não cicatriza, Ele foi iniciado com nitroglicerina 0,2 %, banhos de assento duas vezes ao dia, tampões Preparation H, Colace duas vezes ao dia, suplemento de fibra duas vezes ao dia, e rifaximina 100 mg em 30 g de base de Vaselina. O paciente usou o ungüento de rifaximina 2 vezes ao dia. Ele se queixou de ardência quando aplicava o ungüento de rifaximina; no entanto se resolveu após 2 semanas. O paciente se apresentou 3 meses mais tarde curado. Nenhum outro seguimento estava disponível para este paciente.

REIVINDICAÇÕES

1. Preparação farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um agente de disfunção anti-retal e rifaximina.

2. Preparação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o agente de disfunção anti-retal é um agente modulador de óxido nítrico.

3. Preparação farmacêutica de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que o agente de disfunção anti-retal é um ou mais de um b-bloqueador, nitrato, agente esclerosante, acebutolol, alprenolol, anlodipina, arotinolol, atenolol, barnidipina, bepridil, bevantolol, bucumolol, bufetolol, bufuralol, bunitrolol, bupranolol, carazolol, carteolol, celiprolol, maleato de cinepazet, diltazem, elgodipina, epanolol, felodipina, galopamil, imolamina, indenolol, dinitrato de isosorbide, isradipina, limaprost, mepindolol, metoprolol, molsidomina, nadolol, nicardipina, nicorandil, nifedipina, nifenalol, nilvadipina, nipradilol, nitroglicerina, oxprenolol, oxifedrina, ozagrel, penbutolol, tetranitrato de pentaeritritol, pindolol, pronetalol, propranolol, ranolazina, semotiadil, sotalol, terodilina, timolol, toliprolol, fosfato de troinitrato, verapamil, zatebradina, nomega-nitro-L-arginina metiléster (L-NAME), N-monometil-L-arginina (L-NMMA), antagonista do receptor de 5-hidroxitriptamina (HT ou serotonina), alosetron, diltiazem, nifedipina, verapamil, tetranitrato de eritritol, dinitrato de isossorbide, ou tetranitrato de pentaeritritol.

4. Preparação farmacêutica de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que o agente modulador de óxido nítrico libera óxido nítrico sob condições de tratamento de doença anal.

5. Preparação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o agente de disfunção anti-retal compreende entre cerca de 0,1 % a cerca de 10 % da preparação em peso.

6. Preparação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1,

caracterizada pelo fato de que o agente de disfunção anti-retal compreende entre cerca de 10 % a cerca de 50 % da preparação em peso.

5 7. Preparação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a rifaximina compreende entre cerca de 10 % a cerca de 99 % da preparação em peso.

8. Preparação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a rifaximina compreende entre cerca de 25 mg a cerca de 800 mg.

10 9. Preparação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a rifaximina compreende entre cerca de 100 mg a cerca de 200 mg.

10. Preparação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que ainda compreende um ou mais agentes terapêuticos adicionais.

15 11. Preparação farmacêutica de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pelo fato de que os agentes terapêuticos adicionais compreendem agentes anti-inflamatórios, botox, antibióticos, compostos antivirais, compostos anti-neoplásticos, anestésicos, ou agentes antifúngicos.

20 12. Preparação farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende entre cerca de 100 a cerca de 200 mg de rifaximina e entre cerca de 0,1 % e cerca de 2 % hidrocortisona.

13. Preparação farmacêutica de acordo com a reivindicação 12, caracterizada pelo fato de que ainda compreende entre cerca de 0,01 % a cerca de 1 % de nitroglicerina.

25 14. Preparação farmacêutica de acordo com a reivindicação 12, caracterizada pelo fato de que a preparação compreende um enema, uma espuma, um ungüento, uma pasta ou um supositório.

15. Método de tratamento de um indivíduo que sofre de um distúrbio anal, caracterizado pelo fato de que compreende a administração de

uma quantidade eficaz de uma preparação para a disfunção anti-retal próxima ou na área afetada do indivíduo.

16. Método de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que a preparação para a disfunção anti-retal compreende
5 rifaximina e um agente de disfunção anti-retal.

17. Método de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que a área afetada compreende um ou mais do canal anal distal ou ânus externo do indivíduo.

18. Método de acordo com a reivindicação 15, caracterizado
10 pelo fato de que o distúrbio anal selecionado de um ou mais de fissura anal, úlcera anal, doença hemorroidal aguda, doença de Crohn, síndrome do intestino irritável, doença hemorroidal, síndrome do intestino irritável, doença intestinal inflamatória, diarreia do viajante, doença anal do intestino grosso, pancreatite crônica, insuficiência pancreática ou doença pós-cirúrgica.

15 19. Método de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que o agente de disfunção anti-retal é um agente modulador de óxido nítrico.

20. Método de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que o agente de disfunção anti-retal é um ou mais de um b-
20 bloqueador, nitrato, agente esclerosante, acebutolol, alprenolol, anlodipina, arotinolol, atenolol, barnidipina, bepridil, bevantolol, bucumolol, bufetolol, bufuralol, bunitrolol, bupranolol, carazolol, carteolol, celiprolol, maleato de cinepazet, diltazem, elgodipina, epanolol, felodipina, galopamil, imolamina, indenolol, dinitrato de isosorbide, isradipina, limaprost, mepindolol,
25 metoprolol, molsidomina, nadolol, nicardipina, nicorandil, nifedipina, nifenalol, nilvadipina, nipradilol, nitroglicerina, oxprenolol, oxifedrina, ozagrel, penbutolol, tetranitrato de pentaeritritol, pindolol, pronetalol, propranolol, ranolazina, semotiadil, sotalol, terodilina, timolol, toliprolol, fosfato de troinitrato, verapamil, zatebradina, nomega-nitro-L-arginina

metiléster (L-NAME), N-monometil-L-arginina (L-NMMA), antagonista do receptor de 5-hidroxitriptamina (HT ou serotonina), alosetron, diltiazem, nifedipina, verapamil, tetranitrato de eritrinol, dinitrato de isossorbide, ou tetranitrato de pentaeritrinol.

5 21. Método de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que o agente modulador de óxido nítrico é capaz de liberar óxido nítrico sob condições fisiológicas.

 22. Método de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que o agente modulador de óxido nítrico é capaz de liberar óxido
10 nítrico sob condições de tratamento de doença anal.

 23. Método de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que a administração é tópica.

 24. Método de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que a administração é através de um supositório.

15 25. Método de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que a preparação é aplicada próxima ou na área afetada do canal anal distal ou ânus externo do indivíduo.

 26. Método de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que o agente de disfunção anti-retal compreende entre cerca de
20 0,01 % a 10 % em peso da preparação.

 27. Método de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que a rifaximina compreende entre cerca de 0,01 % a 10 % em peso da preparação.

 28. Método de acordo com a reivindicação 15, caracterizado
25 pelo fato de que a preparação ainda compreende um veículo.

 29. Método de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo fato de que o veículo é selecionado de um ou mais de petrolato branco, óleo mineral, lanolina, água destilada, acetona e manteiga de cacau.

 30. Método de acordo com a reivindicação 15, caracterizado

pelo fato de que ainda compreende um corticosteróide.

31. Método de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que ainda compreende um anestésico local.

5 32. Método de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que a composição é formulada como um ungüento, um creme, um gel, ou uma loção.

33. Método de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que a composição é formulada como um líquido ou semi-sólido.

10 34. Método de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que a composição é formulada como um supositório.

35. Método de avaliação da eficácia de um tratamento de distúrbio anal em um indivíduo, monitoramento do progresso de um indivíduo sendo tratado para um distúrbio anal, ou um método de seleção de um indivíduo para o tratamento de um distúrbio anal, caracterizado pelo fato de que
15 compreende:

determinar um nível de pré-tratamento da doença anal;

administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma ou mais da preparação como definida em uma ou mais das reivindicações de 1 a 14 ao indivíduo; e

20 determinar um nível de pós-tratamento da doença anal após um período inicial de tratamento com a preparação.

36. Método de acordo com a reivindicação 35, caracterizado pelo fato de que a modulação do nível de doença anal indica eficácia do tratamento.

25 37. Método de acordo com a reivindicação 35, caracterizado pelo fato de que uma diminuição na doença anal indica que o tratamento é eficaz.

38. Método de acordo com a reivindicação 35, caracterizado pelo fato de que a modulação da doença anal é uma indicação de que o indivíduo é provável de ter uma resposta clínica favorável ao tratamento.

RESUMO

5

10