



(12) PATENT

(19) NO

(11) 340155

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 31/395 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20075046	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2006.03.06 PCT/EP2006/002022
(22)	Inng.dag	2007.10.08	(85)	Videreføringsdag	2007.10.08
(24)	Løpedag	2006.03.06	(30)	Prioritet	2005.03.07, IT, BO05A0123
(41)	Alm.tilgj	2007.12.05			
(45)	Meddelt	2017.03.13			
(73)	Innehaver	Alfa Wassermann SpA, 1, Via Enrico Fermi, IT-65020 ALANNO (PE), Italia			
(72)	Oppfinner	Guiseppe Claudio Viscomi, 5, Via Ragazzi del '99, IT-40133 BOLOGNA, Italia			
		Ernesto Palazzini, 5, Via Ragazzi del '99, IT-40133 BOLOGNA, Italia			
		William Zamboni, 19, Via Faenza, IT-40139 BOLOGNA, Italia			
		Maria Rosaria Pantaleo, 5, Via Ragazzi del '99, IT-40133 BOLOGNA, Italia			
(74)	Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua, 0306 OSLO, Norge			

(54)	Benevnelse	Gastroresistente farmasøytiske formuleringer inneholdende rifaximin		
(56)	Anførte publikasjoner	US 2005/008652 A US 2004/170617 A US 6861053 B1 US 2002/039599 A		
(57)	Sammendrag			

Oppfinnelsens målsetning består av farmasøytiske formuleringer som inneholder rifaximin i form av mikrogranulat som er gjort gastroresistent med en uløselig polymer ved pH verdier mellom 1,5 og 4,0 og løselig ved pH verdier mellom 5,0 og 7,5, deres fremstilling og deres bruk i produksjonen av medisinske preparater som er nyttige i behandlingen av inflammatoriske tarmsykdommer (IBD) og hovedsakelig Crohns sykdom.

Oppfinnelsens målsetning består av farmasøytiske formuleringer som inneholder rifaximin i form av mikrogranulat som er gjort gastroresistent med en uoppløselig polymer ved pH-verdier mellom 1,5 og 4,0 og løselig ved pH-verdier mellom 5,0 og 7,5, av deres fremstilling og av deres bruk i produksjonen av medisinsk preparater som er nyttige ved behandling av inflammatoriske tarmsykdommer (IBD) og hovedsakelig Crohns sykdom.

Oppfinnelsens bakgrunn

Tarmapparatet blir påvirket av mange inflammatoriske sykdommer, vanligvis betegnet som inflammatoriske tarmsykdommer. Spesielt er Crohns sykdom en alvorlig kronisk inflammatorisk sykdom som påvirker forskjellige nivåer i fordøyelseskanalen, fra munnen til endetarmen, spesielt kan den observeres i den siste delen av tynntarmen, enten ileum, tykktarmen eller begge, og noen ganger i slimhinnemembranen i tykktarmen og i endetarmsregionen også. I det angrepne tarmavsnittet opptrer inflammasjon, hevelse og sårdannelse i hele tarmveggen og forårsaker stenose, blødende sår og smerte, mens de ikke-påvirkede vevsavsnittene synes å være normale. Crohns sykdom viser vekslende perioder med inflammatoriske symptomer av variabel betydning med symptomer så som: diaré, magesmerter, vekttap, ofte fulgt av sprekkdannelser eller fistler rundt endetarmen. Fra to tredjedeler til tre fjerdedeler av pasientene med Crohns sykdom trenger kirurgi på et eller annet tidspunkt i livet. Kirurgi blir brukt enten for å lindre symptomer som ikke svarer på medisinsk terapi eller for å korrigere komplikasjoner så som tilstopping, perforering, abscess, eller blødning i tarmen.

Tarmbakteriefloraens rolle i etiologien/patogenesen til inflammatoriske tarmsykdommer og spesielt til Crohns sykdom, er bevist ved for eksempel hyppighet av lokalisasjoner til områder med høye bakteriekonsentrasjoner, se Jannowitz, H. D., i *Inflamm. Tarm Dis.*, 1998, 44, 29-39; avvikene i avføringsflyt bestemmer bedring av de endoskopiske skadene som kommer tilbake igjen ved gjenoppbygging av kanalen, se Rutgeerts, P., i *Lancet*, 1991, 338, 771-774; eksperimentelle modeller, for eksempel knock-out mus til IL-10 genet eller andre, viser at spontan kolitt ikke utvikles hvis en "bakteriefri" tilstand blir bibeholdt, se Blumberg R.S., in *Curr. Opin. Immunol.*, 1999, 11(6), 648-56; inflammasjon av tarmslimhinnemembran utvikles etter kontakt med avføringsmateriale, se Harper P. H., in *Gut* 1985, 26(3), 279-84; etter kirurgisk "kurativ" terapi som består av ileokolisk anastomose, forsinker antibiotikabehandling utviklingen av både endoskopiske og kliniske tilbakefall, se Cameron J.L. i *Ann.Surg.*, 1992, 215, 546-

52; og tilstedeværelse av fistler eller abscess-sekker gjør ytterligere oppmerksom på bakteriers bidrag til sykdomsutviklingen.

Crohns sykdom har tidligere blitt behandlet med legemidler som er i stand til å redusere eller kontrollere inflammasjonen, for eksempel, kortisonpreparater, 5 salazopyrin, mesalazin, immunsuppressive midler, spesifikke kjemoterapeutika, antibiotika og proteinhemmere med effekt på Tumor Nekrose Faktor (TNF). I løpet av behandlingen av den inflammatoriske tarmsykdommens akutte fase er kraftigere behandling ofte nødvendig for å sikre parenteral ernæring, for å rekonstituere tapet av proteiner, væske og salter, for å tillate tarmen å hvile og for å lette arrdannelse 10 av sår. Målsetningen med terapien er å redusere frekvensen av gjenoppståtte symptomer og å redusere alvorlighetsgraden av akutte episoder når de opptrer. Men med nåværende terapier svarer akutte episoder i omtrent 50-70 % av tilfellene, mens tilbakefall opptrer hos 80 % av pasientene.

Antibiotika blir vanligvis benyttet for å redusere veksten av bakteriene i tarmlumen; 15 for å redusere den inflammatoriske tilstanden som vedvarer som et resultat av bakterieveksten; for å redusere symptomene i sykdommens akutte fase, for eksempel diaré, tarmsmerter og meteorisme; og for å forhindre og kurere septiske komplikasjoner, for eksempel abscesser, fistler og toksiske tilstander.

De mest vanlig brukte antibiotikaene absorberes systemisk, for eksempel 20 metronidazol (aktiv mot noen parasitter sammen med mange anaerobe bakterier) og ciprofloksacin (aktive mot bakterier så som *E. Coli* og aerobe enterobakterier). Metronidazol har blitt brukt i doser på 10-20 mg/kg/dag i 4 måneder (Sunterland, L. Gut, 1991 32, 1071-5), mens ciprofloksacin har blitt brukt i doser på 1000 mg/dag i 6 uker (Colombel J.F. i Am.J. Gastroenterol., 1999, 94, 674-8), mens 25 Prantera i Am. J. Gastroenterol., 1996, 91, 328-32, tok i bruk kombinasjon av de to antibiotikaene ved å benytte metronidazol i doser på 1000 mg/dag og ciprofloksacin i doser på 1000 mg/dag i 12 uker. Den gode systemiske biotilgjengeligheten av disse antibiotikaene er roten til deres høye insidens av bivirkninger som har blitt registrert ved langtidsbehandling, noe som har en negativ innvirkning på bruken av 30 dem. Insidensen av bivirkninger ved bruk av metronidazol varierer fra 10 % til 20 %, avhengig av dosen og behandlingens varighet. De mest vanlige bivirkningene inkluderer metallsmak, maveintoleranse, kvalme, betennelse i tungen, hodepine, svimmelhet, ataxi, kramper og nervetoksisitet. Perifer nevropati har blitt rapportert hos 50-85 % av langtidsbehandlede pasienter, noe som kan forsvinne først etter 35 flere måneders behandlingsopphold. Prosentandel bivirkninger som er beskrevet i

ciprofloksacin studier er varierende og avhenger delvis av doseringen og varigheten av behandlingen. De mest vanlige bivirkningene er fra mave/tarmkanalen, men en økning av transaminaser og hudreaksjoner har også blitt hyppig beskrevet. Således er det et behov på området for en mulighet for langtidsbehandling av

5 inflammatoriske sykdommer i fordøyelseskanalen, for eksempel mave/tarmsykdommer.

Det er fordelaktig for farmasøytiske preparater som benyttes i behandling av inflammatoriske tarmsykdommer (for eksempel mave/tarmsykdommer) og som er basert på antibiotika, å ha en eller flere av de følgende egenskaper: tarmnivå

10 aktivitet, dårlig absorpsjon, bakterienivåkontroll i tarmlumen, bredspektret virkning mot mikrober (for eksempel Gram-positive, Gram-negative, aerobe og anaerobe tarmbakterier), mulighet for langtidsbehandling uten bivirkninger, enkel administrering for å bedre samarbeidsvilje selv med mulighet for nødvendig høy dosering for eksempel langtidsdosering og/eller multiple doseringer per dag.

15 Et antibiotikum som innehar flere av disse egenskapene er rifaximin (INN; se Merck Index, XIII Ed., 8304), som er karakterisert ved en bredspektret virkning mot mange Gram-positive og Gram-negative bakterier, inkludert aerobe og anaerobe bakterier. Biotilgjengelighetsstudier i friske frivillige som har vist at mindre enn 1 % rifaximin blir absorbert når det gis oralt og at det konsentreres i tarmlumen og i

20 avføring blir beskrevet her (*Descombe J.J. et al. Farmakokinetikkstudie av rifaximin etter oral administrering i friske frivillige. Int J Clin Pharmacol Res, 14 (2), 51-56, (1994)*). Fravær av rifaximin absorpsjon har blitt bekreftet hos pasienter som er angrepet av kronisk tarmsykdom, (se Rizzello, Eur. J. Clin. Pharmacol.(1998) 54, 91-93). Videre reduserer den lave absorpsjonsprofilen til rifaximin insidensen av

25 bivirkninger og uønsket risiko for farmakologiske interaksjoner. Således kan rifaximin bli ansett for å være brukbart i behandling av kronisk inflammatorisk tarmsykdom og spesielt Crohns sykdom. Den potensielle effekten av rifaximin i kroniske inflammatoriske tarmsykdommer har blitt bekreftet, se Gionchetti, P., Dig. Dis. Sci., 1999, 44, 1220-1, som laget en hypotese om bruken av rifaximin til

30 pasienter med moderat eller alvorlig ulcerøs kolitt som er motstandsdyktig mot steroidbehandling.

Rifaximin har blitt beskrevet i Italiensk Patent IT 1154655 (1980) og EP 0161534 (1985). EP 016153 beskriver en prosess til rifaximinproduksjon ved å benytte rifamycin O som startmateriale (Merck Index, XIII Ed., 8301).

Veiledning for krystallisering og tørking av rifaximin er beskrevet i italiensk patentsøknad nr. MI2003A002144 (2003), i europeisk patentsøknad nr. EP 1557421 (2003); i US Patentsøknad nr. 10/728,090 (2003) i PCT Patentsøknad nr. WO2005/044823. De eksperimentelle betingelsene som er beskrevet i disse

5 patentene tillater avkastning av polymorfe former av rifaximin som er kalt henholdsvis Form α , Form β , Form γ , Form δ og Form ϵ .

Rifaximin er godkjent i visse land til behandling av sykdomstilstander hvis etiologi er delvis eller helt forårsaket av akutte og kroniske tarminfeksjoner som skyldes Gram-positive og Gram-negative bakterier, med diarésyndromer, endret

10 bakterieflora i tarm, sommerdiaréliknende episoder, reisesykediaré og enterokolitt; pre- og postkirurgisk profylakse av infeksjonskomplikasjoner i mave/tarmkirurgi; og hyperammoniumemi-terapi som medhjelper. Rifaximin er for tiden markedsført som tablett eller kapsler i doser på 100 mg og 200 mg, i en bruksklar tilberedning til barn, eller som salve til behandling av lokale infeksjoner.

15 Studier med kommersielt tilgjengelige prøver, spesielt 200 mg tablett, har vist en potensiell nytte av rifaximin i å forhindre tilbakefall av Crohns sykdom etter endoskopisk reseksjon. Men fravær av en placebogruppe i den kliniske utprøvingen tillater ikke å trekke sikre konklusjoner, se Rizzello, Gut., 2000, 47, Supp. 3, A12. Men den foreslåtte doseringen ved bruk av rifaximin 200 mg tablett

20 må anses for å være suboptimal på grunn av nødvendigheten av å benytte opp til seks tablett per dag i tre måneder, noe som resulterer i en dårlig pasientmedvirkning. 200 mg tablett med rifaximin har også blitt brukt i behandling av Crohns sykdom med doser på 600 mg/dag i 16 uker som beskrevet av Shafran, I., Am. J. Gastroenterol., 2003, 98 (Suppl.) S-250.

25 US 2005/008652 beskriver en fremgangsmåte for diagnostisering av irritable tarmsyndrom og Crohns sykdom omfattende påvisning av nærværet av overvekst av bakterier i tynntarmen, og utrydding derav ved å administrere et antibakterielt middel eller et antimikrobielt kjemoterapeutisk middel eller tarmtømming eller et probiotisk middel eller et prokinetisk middel. Rifaximin nevnes på listen over

30 antibakterielle forbindelser, uten at det gis noen ytterligere informasjon.

US2004/170617 beskriver en fremgangsmåte for å behandle eller forebygge en sykdom forbundet med abnormal flora, ved behandling med en blanding omfattende et antibakterielt middel og/eller et probiotisk middel. Rifaximin nevnes

blant de antibakterielle midler, uten at det gis noen informasjon i beskrivelsen eller i eksemplene.

US 6,681,053 beskriver en fremgangsmåte for å diagnostisere irritable tarmsyndrom, og denne fremgangsmåte omfatter administrasjon av antimikrobielle, probiotiske og prokinetiske midler. Fremgangsmåten for å behandle Crohns sykdom omfatter anvendelse av rifaximin som antibiotisk middel, uten at det nevnes noen formulering.

US2002/0039599 beskriver en fremgangsmåte for å behandle overvekst av bakterier i tynntarmen hos mennesker forårsaket av mange tilstander så som Crohns sykdom, og en fremgangsmåte for å bestemme sykdommen. Fremgangsmåten omfatter påvisning i et menneske av nærværet eller fraværet av bakteriell overvekst i tynntarmen forårsaket av tarmens mikroflora, analytiske metoder for å bestemme dannede gasser, for eksempel massespektrometri, gasskromatografi og væskekromatografi, og deretter en terapeutisk metode med en liste over legemidler eller en blanding derav, uten at anvendelsen av rifaximin er nevnt.

Således er det et behov på området for en farmasøytisk formulering av rifaximin til behandling av infeksjoner som er spesielt lokalisert i tarmkanalen. Tidligere formuleringer blir frigjort og spredt mellom magen og tarmene etter administrering. Således er konsentrasjonen for lav når rifaximin til slutt når tarmkanalen, noe som resulterer i behov for økte doser. For å maksimere den terapeutiske effekten av rifaximin i behandling av tarmsykdommer, er nye farmasøytiske formuleringer fremskaffet her og inkluderer for eksempel rifaximin mikrogranulat overtrukket med en gastroresistent film som oppløses og frigjør antibiotikaen først i tarmkanalen. Denne nye formuleringen maksimerer kontakten mellom det aktive virkestoffet og tarmslimhinnen, delvis på grunn av det store overflatearealet på mikrogranulatet. De nye formuleringene tillater også med letthet høy- og lavdose administrasjon, for eksempel til pediatrik bruk.

De nye gastroresistente rifaximinformuleringene drar fordel av pH forskjellen mellom magemiljøet (for eksempel verdier fra omtrent 1,5 til omtrent 4,0, avhengig av fastende tilstand eller i nærvær av måltid) og tarmlumen (for eksempel verdier fra 5,0 til omtrent 7,5 avhengig av hvilket tarmavsnitt som er angrepet).

De nye formene benytter også polymorfe former av rifaximin. Overtrekking av farmasøytiske mikrogranulater med gastroresistent film er en teknikk som har vært kjent i mange år på det farmasøytisk området. Det blir vanligvis utført i to trinn: granulering og overtrekking. Ikke desto mindre er mange aktive substanser, inkludert rifaximin, karakterisert ved en meget liten partikkelstørrelse, for eksempel når det gjelder rifaximin har omtrent 50 % av partiklene en partikkeldiameter på mellom 10 μm og 40 μm . I slike tilfelle er det vanskelig å benytte konvensjonelle systemer som væskebadovertrekk eller panneteknologi. Svært ofte opptrer sammenklumping, eller tilfeldig blanding av belagte og ubelagte partikler blir vanligvis oppnådd.

Vi har funnet, og dette er en målsetning med oppfinnelsen, at det er mulig å oppnå entero-overtrukket mikrogranulat av rifaximin ved å benytte væskebadteknologi som overraskende tillater å utføre våtgranulering av pulveret og overtrekking av det dannede pulveret med en polymer som er resistent overfor magemiljøet, i ett trinn og samtidig, vanligvis kalt enteroovertrekking. Med denne tilnærmelsen er de hovedsakelige ulempene med våtgranulering og mikroranulatovertrekking, som i separate trinn er involvert med både tid og arbeid som er nødvendig for å utføre hele prosedyren, spesielt i stor skala, minimert. Dette resultatet kommer av en kombinasjon av egenskapene til rifaximin og en korrekt balanse mellom kvantumet av rifaximin, av enteropolymer, av bindemiddel og prosessparametre.

Effektiviteten av denne teknologien når det gjelder å gi et fullstendig overtrekkslag rundt rifaximin, er demonstrert ved SEM mikroskopi som rapportert i Figur 1a (Skanningselektronmikroskopi av gastroresistent mikrogranulat av rifaximin) og 1b (Skanningselektronmikroskopi av enkelte korn av gastroresistent mikrogranulat av rifaximin), som klart viser at rifaximin er fullstendig overtrukket av enteropolymeren. Partikkelstørrelsene er helt homogene uten store klumper eller meget fint pulver. Hvis de var til stede, ville begge disse aspektene ha en negativ innflytelse på enhver videre medisinsk fremstilling.

Som bekreftelse på fullstendigheten av overtrekkingen, viser oppløsnings-profilen til det gastroresistente mikrogranulatet av rifaximin at rifaximin er fullstendig bibeholdt ved lav pH og frigjort ved pH høyere enn 5,0, som rapportert i Figur 2 (Oppløsningsprofiler).

For å maksimere frigjøring av det aktive virkestoffet nær tarmslimhinne-membranen har det blitt benyttet stor pH forskjell mellom mavemiljø, verdier fra

1,5 til 4,0, avhengig av fastende tilstand eller i nærvær av måltid og tarmlumen, verdier fra 5,0 til 7,5 avhengig av hvilket tarmavsnitt som skal behandles. Med denne målsetning har enteropolymermaterialer som har egenskapen at de er løselige ved pH verdier mellom 5,0 og 7,5 blitt brukt, inkludert: metakrylsyre
 5 copolymerer med en akryl eller metakrylester som metakrylsyreetylakrylat copolymer (1:1) og metakrylsyremetylmetakrylat copolymer (1:2), polyvinylacetatftalat, hydroksypropylcelluloseacetatftalate og celluloseacetatftalat.

Søknaden om disse gastroresistente overtrekkene på rifaximin pulver eller korn er utført med konvensjonelt apparat til væskebadovertrekksteknologi.
 10 Filmovertrekket, løst i organiske løsningsmidler eller suspendert i vann, blir påsatt ved å spraye det på pulveret eller kornene som holdes i suspensjon med luft i væskebadsystemer. De mest benyttede løsningsmidlene er: metylenklorid, metylalkohol, isopropylalkohol, aceton, tri-etylacetat og etylalkohol. Alternativt kan det polymere gastroresistente materialet bli påsatt suspendert i vann. Denne
 15 teknikken er foretrukket fordi den ikke har behov for bruk av løsningsmidler og dermed unngår den de toksikologiske og sikkerhetsrelaterte problemene.

Andre tilsetninger med anti-klumpeegenskaper, som talkum; bindemiddel-egenskaper, som acetylerede glyserider, dietylftalat, propylenglykol og polyetylen glykol; overflateaktive stoffer som polysorbat og polyoksyetylenatestere,
 20 anti-skum og også anti-klistermidler kan tilsettes sammen med det polymere materialet.

Den vellykkede anvendelsen av ovennevnte teknologi vedrørende overtrekking av rifaximinpulver er bemerkelsesverdig fordi det ikke er vanlig innefor væskebadteknologien å spraye enteropolymeren direkte på det aktive virkestoffet
 25 uten noen preliminær behandling som granulering eller pålegging av det aktive virkestoffet på uvirksomme partikler. Faktisk kan flere ulemper opptre uten forbehandling av pulveret, så som stor grad av klumpdannelse, stor variasjon av partikkeldiameter, ikke-homogen blanding av mikrogranulat, og ujevnt overtrekkslag. Opptreden av noen av disse ulempene er vanlig med rifaximin, et
 30 pulver som består av fine partikler, og som er ekstremt hydrofobe, elektrostatiske, hygroskopiske og vanskelig å blande med vanlige tilsetninger til pulver. Videre er det predisponert til å skille seg og dermed ikke gi noen homogen blanding. I nærvær av slike uheldige egenskaper når det gjelder å blir overtrukket, ville rifaximin trenge å benytte flere enn ett trinn og en stor mengde tilsetningsstoffer,
 35 noe som ville begrense den farmasøytiske styrken på doser til mennesker.

En ytterligere fordel av den foreliggende oppfinnelse er at det gastroresistente mikrogranulatet av rifaximin som er fremstilt på grunnlag av den beskrevne teknologien i den foreliggende oppfinnelse kan bli benyttet direkte til å fylle kapsler eller det kan bli blandet med tilsetningsstoffer og søtningsmidler som gjør det mulig
5 å administrere en vandig suspensjon.

I tillegg og mer bemerkelsesverdig kan det gastroresistente mikrogranulatet av rifaximin også blir brukt direkte til tablettfremstilling gjennom direkte sammenpressingsteknologi ved å tilsette konvensjonelle formidlere eller bærere. Som en tilleggsfordel kan tablettene få et skår for å kunne endre dosestyrken, eller
10 for å knuse dem for å kunne forenkle inntak uten å tape den gastroresistente egenskapen til mikrogranulatet.

Alle disse mulighetene gir betydelig verdi til teknologien som er beskrevet i den foreliggende oppfinnelse vedrørende fremstilling av gastroresistent mikrogranulat av rifaximin, som gjør det egnet til et bredt spekter av doseringer og farmasøytiske
15 former.

Til slutt viser den foreliggende oppfinnelse, med hensyn til andre markedsførte rifaximinpreparater, bemerkelsesverdige forbedringer som kan oppsummeres som muligheten til produksjon i bare ett trinn av gastroresistent mikrogranulat av rifaximin som forblir uoppløselig i magen (for eksempel ved verdier av pH mellom
20 omtrent 1,5 og omtrent 4,0) og løselig i tarmen (for eksempel ved høyere pH, for eksempel mellom omtrent 5,5 og omtrent 7,5), for å administrere store doser med målsetning om maksimal frigjøring av det aktive virkestoffet i tarmen og samtidig maksimere kontakten med tarmslimhinne-membranen på grunn av det store overflatearealet av mikrogranulatet.

25 Beskrivelse av oppfinnelsen

Målsetningen med den foreliggende oppfinnelsen består av farmasøytiske formuleringer som inneholder mikrogranulat av rifaximin som er overtrukket med en gastroresistent polymer som er uoppløselig ved pH verdier som varierer mellom 1,5 og 4,0 og løselig ved pH verdier som varierer mellom 5,0 og 7,5, deres
30 fremstilling og deres bruk til inflammatoriske tarmsykdommer og spesielt til Crohns sykdom.

Mikrogranulatet kan være fra mellom omtrent 1 mikron til omtrent 900 mikroner i diameter, eller mer ønskelig fra mellom omtrent 10 mikroner til omtrent 500 mikroner i diameter.

5 Gastroresistens kan oppnås ved å benytte ethvert materiale som er uoppløselig ved pH verdier som varierer mellom omtrent 1 til omtrent 4,9, fra omtrent 1,4 til omtrent 4,2, eller fra omtrent 1,5 og omtrent 4,0. Passende polymerer kan også være løselig ved pH verdier som varierer fra mellom omtrent 5,0 til omtrent 7,0, 5,0 til omtrent 7,5, eller 5,0 og omtrent 7,7 og over.

10 Polymermaterialer som er benyttet i gastroresistente rifaximinformuleringer løser seg, som diskutert ovenfor, ved pH verdier i samsvar med tarmlumen, for eksempel, fra mellom omtrent 4,9 og omtrent 7,7, og kan bli brukt som gastroresistent, enteroløselig overtrekk til legemiddelfrigjøring i tarmene når det er ønskelig. Eksempler på egnede polymermaterialer inkluderer for eksempel
15 akrylpolymerer, metakrylsyre copolymerer med en akryl eller metakrylester (for eksempel metakrylsyre copolymer (1:1) og metakrylsyre metylmetakrylat copolymer (1:2), polyvinylacetatftalat, hydroksypropylcelluloseacetatftalat og celluloseacetatftalat), og også celluloseacetatftalat, hydroksypropylmetylcelluloseftalat, polyvinylacetatftalat.

20 Enteromaterialene som er løselige ved høyere pH verdier, brukes hyppig til kolonspesifikke avleveringssystemer og er anvendelige i de gastroresistente rifaximinformuleringene som er beskrevet her. Enteropolymerene som er benyttet kan også bli modifisert ved å blande dem med andre overtrekksprodukter som ikke er pH sensitive. Eksempler på slike overtrekksprodukter inkluderer for eksempel
25 nøytrale metakrylsyreestere med en liten andel trimetylammoniummetylmetakrylatklorid; en nøytral esterdispergering uten noen funksjonelle grupper; polysakkarider som amylose, chitosan, kondroitinsulfat, dekstran, guar gummi, inulin og pektin; og andre pH uavhengige overtrekksprodukter.

30 Polymeren er fra mellom omtrent 5 % og omtrent 75 % av vekten av mikrogranulatet. I andre utførelser er polymeren fra mellom omtrent 10 % og omtrent 60 %, 20 % og omtrent 55 %, omtrent 30 % til omtrent 80 %, eller 25 % og omtrent 50 % av vekten til mikrogranulatet. Vektprosenten av polymeren til vekten av mikrogranulatet kan avhenge delvis av hvilken polymer som benyttes, temperaturen til polymeren, formuleringen (for eksempel pose, pille, kapsel etc.), og pHen i hvilken polymeren er løselig.

Det gastroresistente rifaximinmikrogranulatet kan videre bestå av en eller flere løsningsmidler, bindemidler, antiklumpemidler, antiklebemidler, smøremidler, anti-skum overflateaktive stoffer, eller fargetilsetningsstoffer. Disse, sammen med andre polymerer og overtrekk (for eksempel beskyttende overtrekk, over-
5 overtrekk, og filmer) er beskrevet under.

Egnede tilsetningsstoffer kan bli inkorporert i overtrekksformuleringene så som bindemidler som for eksempel inkluderer adipater, azelater, benzoater, sitrater, isobukater, ftalater, sebakater, stearater og glykoler. Representative bindemidler inkluderer acetylerede monoglyserider, butylftalylbutylglykolat, dibutyltartrat,
10 dietylftalat, dimetylftalat, etylftalyletylglykolat, glyserin, etylenglykol, propylenglykol, triacetinsitrat, triacetin, tripropinoin, diacetin, dibutylftalat, acetylmonoglyserid, polyetylenglykoler, lakserolje, trietylsitrat, polyhydriske alkoholer, acetatestere, glyseroltriacetat, acetyltrietylsitrat, dibenzylftalat, diheksylftalat, butyloktylftalat, diisononylftalat, butyloktylftalat, dioktylazelat,
15 epoksyttallat, triisoktyltrimellitat, dietylheksylftalat, di-n-oktylftalat, di-1-oktylftalat, di-1-decylftalat, di-n-undecylftalat, di-n-tridecylftalat, tri-2-ethylheksyltrimellitate, di-2-ethylheksyladipate, di-2-etylheksylsebakat, di-2-etylheksylazelat, dibutylsebakat, glyserylmonokaprylat, og glycerylmonokaprat. Man kan også tenke seg andre forskjellige lag som er kjent for fagpersoner. Mengden bindemidler som
20 benyttes i det polymeriske materialet varierer typisk fra omtrent 10 % til omtrent 50 %, for eksempel omtrent 10, 20, 30, 40 eller 50 %, basert på vekten av det tørre polymeret.

Valgfrie modifiseringskomponenter i et beskyttende lag som kan bli benyttet over enteroovertrekket eller andre overtrekk inkluderer et barrierelag mot
25 vanninntrenging (semi-permeabel polymer) som med hell kan overtrekkes etter enteroovertrekking eller andre overtrekk for å redusere vanninntrengningsraten gjennom enteroovertrekkslaget og således øke forsinkelsestiden til legemiddelfrigjøringen. Overtrekk som er vanlig kjent for en fagperson kan bli benyttet med denne målsetningen med overtrekks-teknikker så som
30 væskebadsovertreking som benytter løsninger av polymerer i vann eller egnede organiske løsningsmidler eller ved å benytte vandige polymerdispersjoner. For eksempel inkluderer nyttige materialer cellulose-acetat, celluloseacetatbutyrat, celluloseacetatpropionat, etylcellulose, fettsyrer og deres estere, voks, zein, og vandige polymerdispersjoner, celluloseacetatlateks. Kombinasjoner av polymerer og
35 hydrofile polymerer så som hydroksyetylcellulose, hydroksy-av propylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose, polyvinylpyrrolidon kan også bli benyttet.

Anti-skummidler kan også bli inkludert i de gastroresistente rifaximin-formuleringene. I en utførelse er anti-skummidlet simetikon. Mengden av anti-skummiddel som benyttes består typisk av fra 0 % til 0,5 % av den ferdige formuleringen. Andre midler kan tilsettes for å forbedre prosessevnen til en
5 fugemasse eller barrierelag. Slike midler inkluderer for eksempel talkum, kolloidal silika, polyvinylalkohol, titandioksyd, mikronisert silika, røkt silika, glyserolmonostearat, magnesiumtrisilikat, og magnesiumstearat eller en blanding av disse.

Mengden av polymer som skal benyttes i de gastroresistente formuleringene er
10 typisk tilpasset for å oppnå de ønskede legemiddelavleveringsenskapene, inkludert mengden av legemiddel som skal avlevers, hastighet og lokalisasjon for legemiddelavlevering, tidsforsinkelse av legemiddelavlevering og størrelsen på multipartiklene i formuleringen. Kombinasjonen av alle faste komponenter i det polymeriske materialet, inkludert co-polymerer, fyllere, bindemidler, og valgfrie
15 tilsetninger og prosesseringshjelpemidler gir typisk omtrent 1 % til omtrent 50 % av vekten av kjernen.

Det gastroresistente rifaximinmikrogranulatet består av rifaximin i en polymorf form og/eller en ubehandlet form. Formene i ethvert mikrogranulat kan være en blanding eller det kan være en ren form. Formen av rifaximin kan avhenge delvis
20 av formen av det rifaximinet som er overtrukket, av blandingen av tilsetninger, og av hvilken prosess som benyttes for å danne mikrogranulatet. De rifaximin polymorfe formene er utvalgt fra Form α , Form β , Form γ , Form δ , eller Form ϵ av rifaximin, nevnt ovenfor.

Blandingens som inneholder det gastroresistente materialet er fremstilt ved å
25 suspendere komponentene i demineralisert vann og homogenisere suspensjonen med et høyhastighetsblandingssystem, fortrinnsvis en Ultra Turax homogeniserer for å oppnå en homogen suspensjon som inneholder mellom 15 % og 30 % faste partikler. Den homogene suspensjonen som inneholder det gastroresistente materialet kan bli benyttet ved hjelp av et overtrekkingssystem eller et
30 væskebadapparat.

I den foreliggende oppfinnelse har væskebadteknologi blitt benyttet. Blandingens som inneholder det aktive virkestoffet blir holdt i suspensjon ved en flyt av varm luft samtidig som den gastroresistente suspensjonen blir sprayet ved hjelp av en dyse benyttet i øvre del (toppspray) eller i nedre del (bunnspray –Wurster system)

av apparatet. For eksempel har et væskebadapparat type Glatt GPG 30 blitt benyttet med et Wurster system på 18 inch med en 1,8 mm spraydyse.

5 Prosessparametre, inkludert temperatur i inngangsluft, produkttemperatur og hastighet på filmpåsetting, blir kontrollert spesifikt. Hastigheten på filmpåsetting og lufttemperaturen er balansert for å forhindre overoppheting av produktet som resulterer i en ikke-homogen gastroresistent mikrogranulatdannelse (for hurtig tørking av produktet) eller en sammenklumping av blandingen som skal overtrekkes på grunn av for langsom tørking av produktet.

10 Ved dannelse av for eksempel en batch på 25 kg gastroresistent rifaximin, kan en dysespray på mellom 150 og 300 g/minutt bli benyttet. En dysespray på 150 og 250 g/minutt, og trykk mellom 1,0 og 1,5 bar kan også benyttes. Hastigheten og trykk kan bli manipulert uavhengig. Produkttemperaturen i løpet av sprayingen blir bibeholdt ved en konstant temperatur mellom omtrent 20°C og omtrent 40°C. Lufttemperaturen ved inngangen kan også reguleres til mellom omtrent 40°C og
15 omtrent 75°C, fortrinnsvis mellom omtrent 60°C og omtrent 70°C.

20 Det oppnådde gastroresistente mikrogranulatet blir formulert til medisinske preparater for å oppnå en suspensjon med behagelig smak for pasientene etter tilsetning av vann. Søtningmidler som: sukrose, sorbitol, mannitol, sakkarin, acesulfam, neohesperedin; løsningsmidler som polyvinylpyrrolidon (PVP), natriumkarboksymetylcellulose, pektin, xantangummi, agar og smøremidler som
silikagel kan bli tilsatt til det gastroresistente mikrogranulatet på slutten.

25 Det gastroresistente mikrogranulatet blir blandet med de ovennevnte tilsetningene i et passende apparat som en bikonisk mikser eller V mikser i den tiden som er nødvendig for å oppnå homogenitet i det gastroresistente mikrogranulatet inne i blandingen. Forholdet mellom gastroresistent mikrogranulat og tilsetninger er mellom 1:0,1 og 1:10, fortrinnsvis mellom 1:0,5 og 1:5. Den oppnådde blandingen kan bli fordelt i poser som inneholder en kvantitet av rifaximin på mellom 1 mg og 3000 mg, fortrinnsvis mellom 50 mg og 800 mg.

30 Det oppnådde gastroresistente mikrogranulatet av rifaximin kan bli presset direkte til tabletter etter å ha blandet det med passende tilsetninger så som løsningsmidler så som dikalsiumfosfat, kalsiumsulfat, cellulose, mikrokrySTALLinsk cellulose, hydroksypropylmetylcellulose, maisstivelse, laktose, kaolin, mannitol, natriumklorid, tørr stivelse; bindemidler så som stivelse, gelatin, sukker som

sukrose, glukose, dekstrose, laktose, syntetisk gummi, natriumalginat, karboksymetylcellulose, metylcellulose, polyvinylpyrrolidon, polyetylglykol, etylcellulose, vann, voks, alkohol; smøremidler så som talkum, magnesiumstearat, kalsiumstearat, stearinsyre, hydrogenerte vegetabiliske oljer, polyetylglykol;

5 smøremidler så som kolloidal silikondioksyd, talkum; nedbrytningsmidler så som mais- og potetstivelse, kroskarmelose, krosprovidon, natriumstivelseglykolat, fargetilsetningsstoffer, søtningsmidler så som sukrose, sorbitol, mannitol, sakkarin, acesulfam, neohesperedin.

Konvensjonell teknologi og apparater som er kjent av eksperter på

10 tablettfremstilling, kan bli benyttet. De gastroresistente mikrogranulatene blir blandet med de ovennevnte tilsetningsstoffene i et egnet apparat som en bikonisk mikser eller V mikser i den tiden som er nødvendig for å oppnå homogenitet av de gastroresistente mikrogranulatene inne i blandingen.

De gastroresistente kornene av rifaximin har gode egenskaper med hensyn til evne

15 til å flyte fritt, henge sammen og smøre, derfor er forholdet mellom gastroresistent mikrogranulat og tilsetningsstoffer mellom 1:0,2 og 1:0,05, fortrinnsvis mellom 1:0,15 og 1:0,1. Den oppnådde blandingen kan bli presset, ved bruk av et egnet stempel, for å oppnå tabletter som inneholder en mengde rifaximin mellom 50 mg og 600 mg, fortrinnsvis mellom 100 mg og

20 500 mg. Som beskrevet ovenfor tillater de gunstige egenskapene til gastroresistent mikrogranulat av rifaximin å oppnå en egnet blanding til direkte pressing med tillegg av minimal mengde tilsetningsstoffer. Muligheten for å oppnå tabletter ved å benytte en blanding som inneholder opptil 93 % av gastroresistent mikrogranulat representerer en ytterligere fordel: det tillater å bibeholde dosen på 400 mg i en

25 egnet størrelse for å beholde et godt samarbeid med pasienten.

Tabletter kan deretter bli overtrukket med en konvensjonell hydrofil film for å oppnå smaksmaskerende egenskaper og forbedre utseende. Egnede materialer kan være: hydroksyetylcellulose, hydroksypropylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose, polyvinylpyrrolidon.

30 Tabletten som inneholder gastroresistent mikrogranulat av rifaximin kan bli overtrukket med en film ved å følge konvensjonell prosedyre som er kjent for fagpersoner som kan utvelge som polymer en eller flere av cellulose og dets substitutter så som hydropropylcellulose, hydrometylcellulose, hydropropylmetylcellulose. Alternativer til cellulose-etere er visse akryler så som metakrylat og

metylmetakrylate copolymerer. Polymerer kan bli benyttet som løsninger, enten vandige eller organiske løsningsbaserte system. Ved å inkorporere et bindemiddel forbedres fleksibiliteten til overtrekksfilmen; ved tilsetning av bindemidler er risikoen for filmbrudd redusert og klebing av filmen til substratet blir forbedret.

- 5 Eksempler på typiske bindemidler inkluderer glyserin, propylenglykol, polyetylenglykoler, triacetin, acetylerede monoglyserider, sitratestere og ftalatestere. Farvestoffer blir vanligvis benyttet for å forbedre utseende til produktet. Vannløselig og/eller organiske løsningsmiddelløselige farvestoffer kan bli benyttet som albumin lakkfarge, titandioksyd, jernoksyd. Endelig kan stabilisatorer så som EDTA bli tilsatt
- 10 til overtrekket.

Bildet som er vist i Figur 3 (Scanningselektronmikroskopi av gastroresistent mikrogranulat av rifaximin presset til tabletter) og dataene i Figur 2 viser at pressingen ikke endrer integriteten til det gastroresistente laget av mikrogranulatet som er presset i tablettene.

- 15 Videre har det oppnådde gastroresistente mikrogranulatet av rifaximin slike gunstige egenskaper med hensyn til partikkelstørrelse og kapasitet til fri flyt at det kan bli benyttet direkte med tillegg av uvirksomme løsningsmidler og smøremidler til å fylles i harde gelatinkapsler. Eksempler på typiske løsningsmidler inkluderer dikalsiumfosfat, kalsiumsulfat, cellulose, mikrokrystallcellulose,
- 20 hydroksypropylmetylcellulose, maisstivelse, laktose, kaolin, mannitol, natriumklorid, tørr stivelse, fra mellom omtrent 1 og til omtrent 225mg. I dette tilfellet tillater tettheten av det gastroresistente mikrogranulatet mellom 0,25 og 0,45 mg/ml å fylle omtrent 140 - 250 mg Rifaximin i konvensjonelle 000 harde gelatinkapsler ifølge innholdet av Rifaximin i det gastroresistente mikrogranulatet.
- 25 All medisinframstilling, nemlig termosveisede poser, tabletter og kapsler kan være nyttig i behandlingen av inflammatoriske tarmsykdommer som også inkluderer Crohns sykdom.

De følgende eksemplene har blitt antatt å gi en videre beskrivelse av oppfinnelsens målsetning og må ikke ses som noen begrensning.

Eksempel 1Rifaximinpreparat som gastroresistent mikrogranulat

I et væskebadapparat, Glatt GPC 30, med et Wurster system på 18 inch med en 1,8 mm spraydyse, blir 25000 g rifaximinpulver og 125 g Aerosil som flytemiddel, ladet. Samtidig blir en suspensjon fremstilt i en mikser under rystelse ved å benytte 48107 g demineralisert vann, 9281g metakrylsyre etylakrylat copolymer, markedsført under varemerket Kollicoat® MAE 100 P, 1392 g propylglykol, 2475 g talkum, 557 g titandioksyd FU og 62 g jernoksyd E 172. De faste komponentene i suspensjonen blir homogent blandet i demineralisert vann med en høyhastighetshomogeniserer (Ultra Turrax). Den fremstilte suspensjonen mater spraysystemet i væskebadapparatet og forstøver ved et trykk mellom 1,0 og 1,5 bar, gjennom 1,8 mm dysen på blandingen av rifaximinpulver og Aerosil 200 som er bibeholdt i suspensjonen i væskebadet med en varm luftstrøm.

De benyttede betingelsene er beskrevet in tabell 1:

15 Tabell 1

Prosessparametre	Før varm fase	Påsetning av overtrekksløsning	Tørking
Luftstrøm ved inngang (m ³ /time)	400 ± 100	550 ± 100	350 ± 50
Lufttemperatur ved inngang (°C)	60 ± 2	60°C ± 10	50 ± 2
Produkttemperatur (°C)	32	25 - 27	30 ± 2
Dysetrykk (bar) (initial fase)		1-1,5 ± 0,1	
Dysehastighet (g/minutt)		150 - 200	

Det oppnådde mikrogranulatet blir overført til granulometrianalyse med lysspredningsteknologi som benytter Malvern Mastersizer 2000 apparat som oppnår følgende resultater:

- 20 100 % < 200 mikron
99,17 % < 150 mikron
90,03 % < 100 mikron

16

48,37 % < 50 mikron

6,20 % < 10 mikron

Rifaximinet i det gastroresistente mikrogranulatpreparatet tilsvarer 61,4 % av den totale partikkelvekten.

5

Eksempel 2

SEM Mikroskopi av gastroresistent mikrogranulat av of rifaximin

Et SEM Philips 515 instrument blir benyttet til observasjonene.

5 Gastroresistent mikrogranulat av rifaximin blir sprutet med gull ved en løpende strømstyrke på 30mA, som gir et gull-lag på omtrent 100nm. En økende spenning på 15kV blir benyttet.

Bildene blir registrert digitalt med et CCD kamera.

Et bilde av mikrogranulat av rifaximin er vist i Figur 1A, mens en detalj av et enkelt mikrogranulatkorn er vist i Figur 1B.

10 Eksempel 3

Gastroresistent mikrogranulat av rifaximin fremstil i termosveisede poser

15 9,12 kg gastroresistent rifaximinmikrogranulat fremstilt ifølge eksempel 1, 19,58 kg sorbitol, 0,49 kg aspartam, 0,21 kg tørr sitronsyre, 2,10 kg pektin, 2,10 kg mannitol, 0,21 kg neohesperidin DC, 1,12 kg kirsebærsmak og 0,07 kg silika gel blir silt gjennom en sil med maskevidde på 0,5 mm og deretter mikset i 20 minutter i en V mikser. Den resulterende blandingen blir fordelt i termosveisede poser som inneholder 5 gram produkt tilsvarende 800 mg rifaximin. I den følgende Tabell 2 er blandingen av den medisinske spesialiteten, termosveisede poser, rapportert:

Tabell 2

Komponenter	Mengde	
	(mg)	%
Gastroresistent rifaximinmikrogranulat (tilsvarende 800 mg rifaximin)	1303	26,06
Aspartam	70	1,40
Tørr sitronsyre	30	0,60
Pektin	300	6,00
Mannitol	300	6,00
Neohesperidin DC	30	0,60
Sorbitol	2797	55,94
Kirsebærsmak	160	3,20
Silikagel	10	0,20

Eksempel 4Gastroresistent mikrogranulat av rifaximin fremstilt i pressede tabletter

- 5 9,3 kg gastroresistent rifaximinmikrogranulat fremstilt ifølge eksempel 1, 593 g Natrium Stivelse Glykolat, 100 g magnesiumstearat blir silt gjennom en sil med maskevidde på 0,5 mm og deretter blandet i 20 minutter i en V mikser. Den resulterende blandingen blir presset ved å benytte en roterende tablett-maskin (Fette 1200) utstyrt med avlange, skårede 19 x 9 mm stempler med sluttvekt på
- 10 718 mg (tilsvarende et innhold på 400 mg rifaximin).

Tablettblandingen er rapportert i Tabell 3.

Tabell 3

Tablettblanding	Mengde	
	mg	%
Rifaximin gastroresistent mikrogranulat (tilsvarende 400 mg rifaximin)	650,00	90,53
natrium karboksymetylcellulose	34,95	4,87
Avicel PH 101	24,31	3,34
Mg-stearat	8,74	1,21
	718,00	100,00

- Tablettene blir deretter overtrukket med en hydroksypropylmetylcellulosefilm ved å benytte konvensjonelt panneutstyr for å forbedre utseende og oppnå
- 5 smaksmaskerende egenskaper. Enhetsfilmblandingen er rapportert i Tabell 4:

Tabell 4

Overtreksblanding	Mengde (mg)
HPMC	14,07
Titandioksyd	4,10
Na-EDTA	0,05
Propylenglykol	1,37 ₁₀
Rød jernoksyd E 172	0,41

Eksempel 5Gastroresistent mikrogranulat av rifaximin fremstilt i hard kapsel

- 9,0 Kg gastroresistent rifaximinmikrogranulat fremstilt ifølge eksempel 1, blir
- 15 blandet og silt gjennom 0,5 mm med 110 g talkum og 1,1 kg laktose. Den resulterende blandingen blir innført i harde gelatinkapsler type 000 ved å benytte konvensjonelt utstyr som Zanasi LZ64 med en sluttvekt på 461,00, tilsvarende et innhold på omtrent 270 mg rifaximin. Kapselblanding er rapportert i Tabell 5.

Tabell 5

Kapselblanding	Mengde	
	mg	%
Rifaximin gastroresistent granulat (tilsvarende 270 mg rifaximin)	406,00	88,01
Talkum	5,00	1,01
Laktose	50,00	10,8

Eksempel 6Oppløsningsytelse av gastroresistent mikrogranulat av rifaximin medisinske preparater

5

Gastroresistensen til det farmasøytiske preparatet blir evaluert ifølge det som er beskrevet på side 247 i US Pharmacopeia (USP), 28^a Ed.

Oppløsningstest av medisinske preparater som inneholder gastroresistent mikrogranulat av rifaximin, beskrevet i eksemplene 1, 3 og 4 og som består av
10 henholdsvis rifaximin gastroresistent mikrogranulat, termosveidede poser som inneholder rifaximin gastroresistent mikrogranulat, og tabletter som inneholder rifaximin gastroresistent mikrogranulat, blir evaluert ved å benytte følgende betingelser:

Utstyr: SOTAX AT7 Smart

15 Medium: HCl 0,1 N, pH 1; etter 2 timer blir en fosfatbuffer med 2 % natriumlaurylsulfat tilsatt for å bringe pH opp til 6,8

Røringshastighet: 100 rpm

Temperatur: 37 °C

Prøvetagningstid: 120, 135, 150, og 180 minutter.

20 Innhold av oppløst rifaximin blir målt med en HPLC metode.

Resultatene, rapportert i Tabell 6, er gjennomsnitt av seks målinger og er uttrykt som prosent oppløsning over den totale mengde rifaximin.

Tabell 6

Medium & pH	Tid (min)	Oppløsning (%)		
		Mikrogranulat	Tabletter	Poser
HCl 0,1 N, pH 1	120	2,41	1,07	2,57
Fosfatbuffer, pH 6,8	135	93,8	67,9	90,3
Fosfatbuffer, pH 6,8	150	95,4	81,6	95,1
Fosfatbuffer, pH 6,8	165	97,2	88,1	96,4
Fosfatbuffer, pH 6,8	180	97,4	93,1	96,2

Etter 12 måneders lagring ved 25°C viser mikrogranulat, fremstilt som i Eksempel 1, en lignende oppløsningsprofil, nærmere bestemt en oppløsning på 2,2 % etter
 5 120 minutter ved pH 1 i 0,1 N saltsyre og på 91,1 % etter 60 minutter i fosfatbuffer ved pH 6,8.

Eksempel 7Behandling av Crohns sykdom

10 Det medisinske rifaximinpreparatet som inneholder gastroresistent mikrogranulat beskrevet i eksempel 3 har blitt benyttet i en klinisk multisenter randomisert utprøving versus placebo i pasienter angrepet av Crohns sykdom. 55 pasienter med Crohns sykdom i akutt fase, mild til moderat grad, som har CDAI (Crohns Sykdom Aktive Indeks) verdi mellom 200 og 300, har blitt rekruttert. Det primære endepunktet var representert ved den prosentvise andelen pasienter i klinisk
 15 remisjon definert som CDAI lavere enn 150 poeng ved slutten av studien. Pasientene som var randomisert i to grupper: gruppe A på 27 pasienter og gruppe B på 28 pasienter, har blitt behandlet i 12 uker ifølge de følgende terapeutiske skjemaene:

20 Gruppe A: rifaximin 800 mg, administrert 2 ganger daglig i en total dose lik 1600 mg/dag;

Gruppe B: placebo, administrert 2 ganger daglig i en slik kvantitet at det tilsvarer innholdet av dosene med det aktive stoffet.

25 Det primære endepunktet, kliniske remisjoner etter 12 ukers behandling ble oppnådd av 51,9 % av pasientene som fikk den gastroresistente formuleringen og av 32,1 % av pasientene som ble behandlet med placebo. Videre var det bare en

pasient i gruppen behandlet med rifaximin som ble nødt til å forlate den kliniske utprøvingen på grunn av manglende effekt, mens ni pasienter behandlet med placebo avsluttet behandlingen.

Resultatene er oppsummert i Tabell 7

5 Tabell 7

Gruppe	Antall kliniske remisjoner	Antall terapeutiske nederlag
A (rifaximin) 27 pasienter	14 (51,9 %)	1(3,4 %)
B (placebo) 28 pasienter	9 (32,1 %)	9 (32,1 %)

Eksempel 8

Behandling av Crohns-pasienter karakterisert ved en C reaktivt protein verdi høyere enn normalt

10 Ved begynnelsen av behandlingen hadde 31 pasienter en C reaktivt protein verdi, en indeks på inflammasjon i forløpet, som var høyere enn normalt. Pasientene har blitt inndelt i to grupper: en på 16 behandlet med rifaximin og den andre behandlet med placebo, som beskrevet i eksempel 3.

15 Det primære endepunktet, kliniske remisjon, har blitt oppnådd hos 62,5 % av pasientene som ble behandlet med den nye formuleringen av rifaximin og hos bare 20,5 % av pasientene som ble behandlet med placebo. Videre var det ingen av pasientene i undergruppen som ble behandlet med rifaximin som gikk ut av studien på grunn av terapeutisk nederlag, mens 6 av pasientene i undergruppen som ble behandlet med placebo gikk ut.

20 Tabell 8 viser de oppnådde resultater.

Tabell 8

Undergruppe med C reaktivt protein verdi høyere enn normale verdier	Antall kliniske remisjoner	Antall terapeutiske nederlag
16 pasienter behandlet med rifaximin	10 (62,5 %)	0 (0 %)
15 pasienter behandlet med placebo	3 (20 %)	6(40 %)

Insidensen av bivirkninger har vært lik i de to gruppene, noe som bekrefter den utmerkede tålbareheten av rifaximinformuleringen i kontinuerlig og forlenget bruk.

P a t e n t k r a v

1. Farmasøytisk sammensetning inneholdende gastroresistent rifaximin mikrogranulat hvor:

nevnte mikrogranuler har en dimensjon fra mellom 1 mikron til 900 mikron i diameter og hvor nevnte mikrogranuler omfatter polymerer som er uoppløselige ved pH-verdier mellom 1,5 og 4,0 og oppløselige ved pH-verdier mellom 5,0 og 7,5.
2. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1, hvor dimensjonen av de gastroresistente rifaximin mikrogranuler er fra mellom 10 mikron til 500 mikron i diameter.
3. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1, hvor polymerene er valgt fra celluloseacetatftalat, hydroksypropylcelluloseacetatftalat, polyvinyl acetatftalat og kopolymerer av metakrylsyre.
4. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1, hvor mengden av gastroresistente polymerer er mellom 5 % og 75 % i vektprosent med hensyn til den totale vekten av mikrogranulatet.
5. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1, hvor det gastroresistente mikrogranulat omfatter ett eller flere fortynningsmidler, bindemidler, anti-klumpemidler, antiklebemidler, glidemidler, anti-skummidler og fargestoffer.
6. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1, hvori det gastroresistente rifaximin mikrogranulatet omfatter én eller flere polymorfe former av rifaximin eller en ubehandlet form av rifaximin.
7. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 6, hvori de rifaximin polymorfe formene er utvalgt fra Form α , Form β , Form γ , Form δ , eller Form ϵ .
8. Farmasøytisk sammensetning i en termosveiset pose omfattende: fra mellom 1 til 3000 mg av gastroresistente rifaximin mikrogranuler ifølge krav 1, fra mellom 0 til 450 mg av et søtningsmiddel utvalgt fra én eller flere av aspartam, sukker, xylitol, laktitol, sukralose, natrium syklamat, dekstrose, fruktose, glukose, laktose og sukrose, eller neohesperidin DC, fra mellom 0 til 50 mg av en organisk

syre utvalgt fra én eller flere blant sitronsyre, eddiksyre, fettsyre, sitronsyre, fumarsyre, glutarsyre, eplesyre, ravsyre, eller vinsyre, fra mellom 1 til 500 mg av et suspensjonsmiddel utvalgt fra én eller flere blant polyvinyl-pyrrolidon (PVP), natriumkarboksymetylcellulose, pektin, xantangummi, eller agar agar, fra mellom 0
 5 til 500 mg mannitol, fra mellom 0 til 4000 mg sukkeralkohol utvalgt fra én eller flere blant sukkeralkoholer så som laktitol, maltitol, mannitol, sorbitol, og xylitol, xantangummi, dekstriner eller maltodekstriner, fra mellom 0 til 300 mg av et smakstilsettende stoff utvalgt fra én av flere blant frukt- eller vegetabilsk smakstilsetning og fra mellom 0 til 100 mg av et glidemiddel utvalgt fra én eller
 10 flere blant silicagel, magnesiumstearat, eller talkum.

9. Farmasøytisk sammensetning i sammenpressede tabletter omfattende: fra mellom 50 til 1000 mg av gastroresistente rifaximin mikrogranuler ifølge krav 1, fra mellom 1 til 500 mg av et fortynningsmiddel utvalgt fra én eller flere blant dikalsiumfosfat, kalsiumsulfat, cellulose, mikrokrystallinsk cellulose,
 15 hydroksypropylmetylcellulose, maisstivelse, laktose, kaolin, mannitolnatrium-klorid, tørr stivelse, fra mellom 1 til 500 mg av et bindemiddel utvalgt fra én eller flere blant stivelse, gelatin, sukker så som sukrose, glukose, dekstrose, laktose, syntetisk gummi, natriumalginat, karboksymetylcellulose, metylcellulose, polyvinylpyrrolidon, polyetylen glykol, etylcellulose, vann, voks, alkohol; fra mellom
 20 0 til 20 mg av et smøremiddel utvalgt fra én eller flere blant talkum, magnesiumstearat, kalsiumstearat, stearinsyre, hydrogenerte vegetabiliske oljer, polyetylen glykol; fra mellom 0 til 20 mg av et glidemiddel utvalgt fra én eller flere blant kolloidal silikondioksyd, talkum; fra mellom 0 til 200 mg av et disintegreringsmiddel utvalgt fra én eller flere blant natriumkarboksymetylcellulose,
 25 mais- og potetstivelse, croscarmelose, crospovidon, natriumstivelseglykolat, fra mellom 0 til 10 mg av et fargetilsetningsstoff utvalgt fra én eller flere blant titandioksyd, jernoksyd; fra mellom 0 til 500 mg av et søtningsmiddel utvalgt fra én eller flere blant sukrose, sorbitol, mannitol, sakkarin, acesulfam, neohesperedin.

10. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 9, hvor tablettene er filmbelagte.

30 11. Farmasøytisk sammensetning i hardgelatinkapsler omfattende: fra mellom 50 til 450 mg av gastroresistente rifaximin mikrogranuler; fra mellom 0 til 25 mg av et smøremiddel utvalgt fra én eller flere blant talkum, magnesiumstearat, kalsiumstearat, stearinsyre, hydrogenerte vegetabiliske oljer, polyetylen glykol; fra mellom 1 til 225 mg av fortynningsmidler utvalgt fra én eller
 35 flere blant dikalsiumfosfat, kalsiumsulfat, cellulose, mikrokrystallinsk cellulose,

hydroksypropylmetylcellulose, maisstivelse, laktose, kaolin, mannitol, natriumklorid, tørr stivelse.

12. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1 for anvendelse ved behandling av inflammatoriske tarmsykdommer.

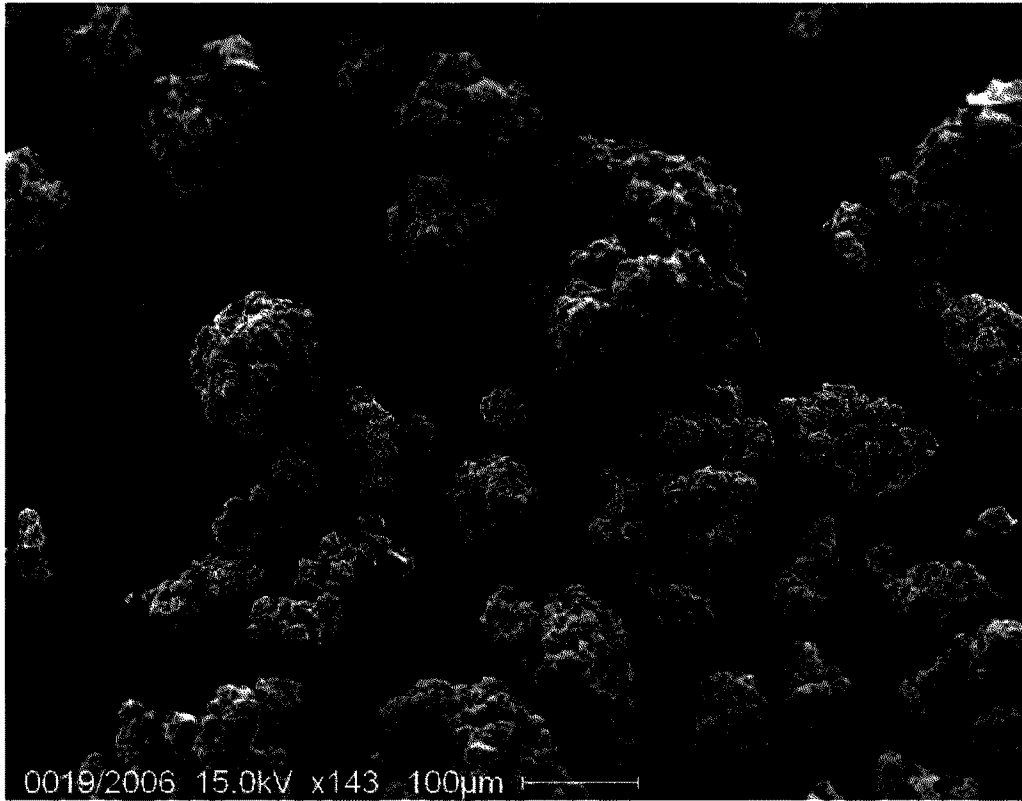
5 13. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 12, hvor den inflammatoriske tarmsykdommen er Crohns sykdom.

14. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 13 for behandling av pasienter som lider av Crohns sykdom,
k a r a k t e r i s e r t v e d at verdien av C-reaktivt protein er høyere enn standarden.
10

15. Fremgangsmåte for fremstilling av rifaximin gastroresistente mikrogranuler ifølge krav 1, omfattende trinnet å spraye en vandig suspensjon inneholdende en gastroresistent polymer som er uoppløselig ved pH-verdier mellom 1,5 og 4,0 og oppløselige ved pH-verdier mellom 5,0 og 7,5, sammen med bindemidler,
15 fortynningsmidler, anti-klebmidler, anti-klumpemidler, glidemidler, anti-skummidler og fargetilsetningsstoff i en flytende bed-innretning hvor en luftstrøm varmet til en temperatur mellom 50°C og 75°C og med et utbytte på mellom 450 og 650 m³ per time under et trykk på mellom 1,0 og 1,5 bar og ved en flythastighet på mellom 150 og 300 g/minutt gjennom en dyse på blandingen av rifaximin-pulver
20 holdt i suspensjon i flytende bed.

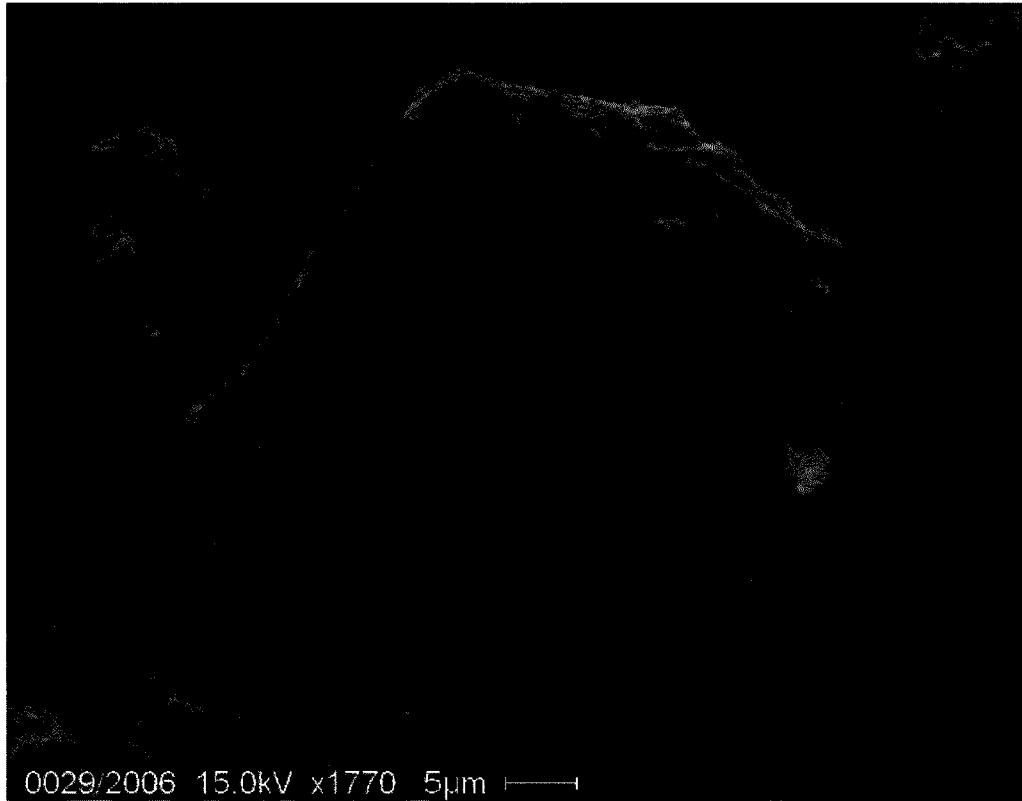
1/4

Figur 1A



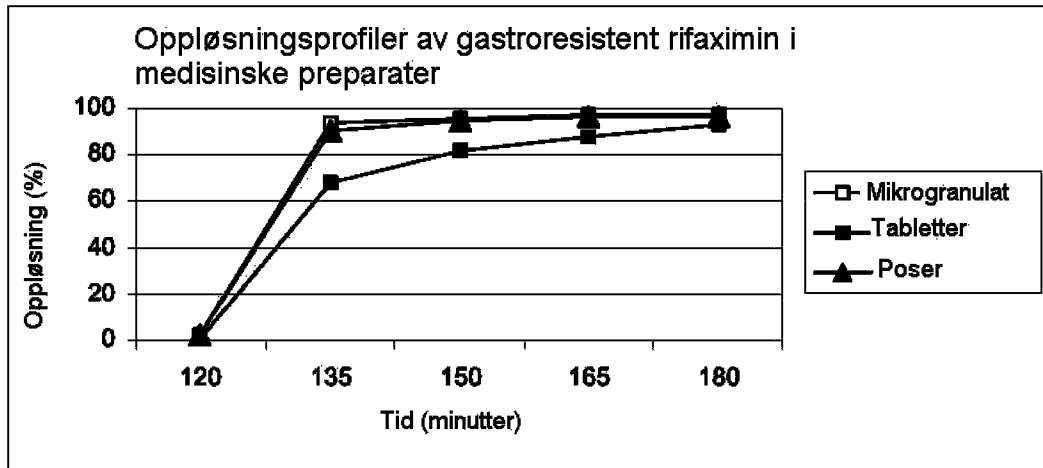
2/4

Figur 1B



:3/4

Figur 2



4/4

Figur 3

