



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112020009171-5 A2



(22) Data do Depósito: 07/11/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 03/11/2020

(54) Título: COMPOSIÇÕES ORAIS DE RIFAMICINA SV

(51) Int. Cl.: A61K 9/20; A61K 9/28; A61K 31/4164.

(30) Prioridade Unionista: 10/11/2017 US 62/584,226.

(71) Depositante(es): COSMO TECHNOLOGIES LTD..

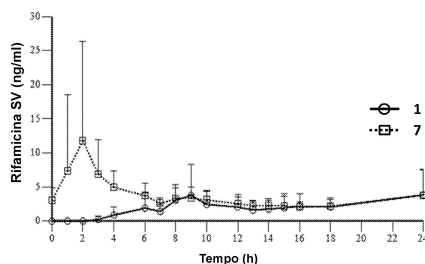
(72) Inventor(es): LUIGI MORO; LUIGI MARIA LONGO.

(86) Pedido PCT: PCT IB2018058748 de 07/11/2018

(87) Publicação PCT: WO 2019/092614 de 16/05/2019

(85) Data da Fase Nacional: 08/05/2020

(57) **Resumo:** Composições farmacêuticas orais contendo rifamicina SV, ou um sal farmacêuticamente aceitável das mesmas, caracterizado por serem formuladas com uma resistência superior (cerca de 600 mg/comprimido) e de maneira a obter um perfil modificado da rifamicina SV ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma na porção proximal do intestino, ou seja, no intestino delgado (duodeno, jejuno e íleo). Em uma modalidade, as composições farmacêuticas orais descritas são usadas na prevenção e/ou no tratamento em um indivíduo de crescimento bacteriano do intestino delgado (SIBO) e/ou síndrome do intestino irritável (IBS) e/ou no tratamento da cólera. Em uma modalidade, as composições farmacêuticas orais descritas são usadas na prevenção e/ou no tratamento em um indivíduo com encefalopatia hepática, cirrose hepática, pouchite e/ou peritonite bacteriana espontânea. Em uma modalidade, as composições farmacêuticas orais descritas são utilizadas na prevenção e/ou no tratamento em um indivíduo com doença hepática gordurosa não alcoólica, fígado gorduroso não alcoólico ou esteato-hepatite não alcoólica.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para:
"COMPOSIÇÕES ORAIS DE RIFAMICINA SV"

ANTECEDENTES

[001] As infecções intestinais são doenças comuns causadas pela colonização do intestino por agentes patogênicos estranhos de várias origens ou causadas por microrganismos intestinais que normalmente estão presentes e se tornam virulentos.

[002] Sabe-se que o intestino humano é dividido em duas porções distintas:

- a porção proximal, denominada "intestino delgado" ou "intestino delgado", formada por três distritos conhecidos sob o nome de, na direção craniocaudal, duodeno, jejuno e íleo, e incluídos entre duas válvulas biológicas, a saber o piloro e a válvula ileocecal;

- a porção distal, chamada "intestino grosso" ou "intestino grosso", formada pelo cólon e pelo ânus do reto (Faller A, Scevola G. *Anatomia e Fisiologia del Corpo Umano* (*Anatomia e Fisiologia do Corpo Humano*) Vol I. Edizioni Minerva Medica, Turim, 1973, pp. 235-254). Essa porção do intestino, por sua vez, inclui vários distritos conhecidos como cólon ascendente, cólon transversal, cólon descendente, cólon sigmoide e reto.

[003] As duas porções, intestino delgado e intestino grosso, são funcionalmente separadas anatomicamente pela

válvula ileocecal, que permite a passagem do conteúdo intestinal do intestino delgado para o intestino grosso, mas, em condições normais, não vice-versa. Além disso, do ponto de vista anatômico-estrutural, o intestino delgado é bem diferente do intestino grosso e, sobretudo, do ponto de vista funcional (Braga P C. Microflora entérica e sua regulação. Em *Drugs em Gastroenterology*. Raven Press, New York, 1991, pp. 501-508), com presença de uma grande superfície de absorção e forte peristaltismo sustentado por anéis musculares específicos no intestino delgado e presença de epitélio fenestrado e criptas evidentes e regulares no intestino grosso.

[004] Fatores ambientais locais, tais como condições de pH, presença de nutrientes e enzimas e tempo de trânsito diferenciado para cada região anatômica, determinam quais espécies microbianas predominam, além de determinar a concentração bacteriana em uma região específica. A concentração de bactérias no intestino delgado é geralmente muitas magnitudes mais baixas do que no intestino grosso, devido às diferenças ambientais e anatômicas entre as regiões.

[005] Essas muitas diferenças entre as características fisio-anatômicas do intestino delgado e do intestino grosso explicam a natureza distintiva de algumas patologias que ocorrem às custas do intestino delgado.

[006] Cabe ressaltar que as doenças do aparelho digestivo apresentam diferentes patologias etiológicas e apresentam vários sintomas que permitem seu diagnóstico. A expressão "doença inflamatória intestinal" ou IBD indica uma série de patologias intestinais inflamatórias crônicas, incluindo principalmente colite ulcerosa e doença de Crohn, que não devem ser confundidas com "síndrome do intestino irritável" ou IBS. A IBS pode ser categorizada em se apresentar como IBS-C (predominante constipação) ou IBS-D (predominante diarreia), embora sintomas mistos ou períodos alternados com ambos os sintomas possam estar presentes no mesmo indivíduo na apresentação IBS-M (tipo misto), e uma quarta categoria IBS-U (não categorizada) também foi proposta; no entanto, a subcategoria pode variar para um indivíduo ao longo do tempo.

[007] Diferentemente da IBD, a IBS não apresenta comprometimento anatômico óbvio da mucosa, de modo que é considerada uma doença predominantemente funcional. Do ponto de vista puramente clínico, a IBS é caracterizada por comprometimento da função intestinal com dor abdominal, inchaço e função intestinal alterada (diarreia, constipação ou ambos). A etiologia e a patogênese da IBS não são conhecidas, mas vários fatores podem contribuir para causar seu aparecimento. Esses fatores geralmente incluem anomalias na regulação do tônus e atividade da musculatura lisa da

parede intestinal, efeitos de substâncias irritantes de natureza bacteriana e influências psicológicas e emocionais. Como a fisiopatologia e as causas da IBS são pouco compreendidas, as abordagens de tratamento até o momento se concentraram principalmente no gerenciamento de sintomas para manter o funcionamento diário e melhorar a qualidade de vida do paciente. A base da intervenção até o momento tem sido o tratamento farmacológico com antiespasmódicos e antidiarreicos para diarreia, procinéticos e dietas ricas em fibras para constipação, e terapia de suporte com antidepressivos em baixas doses para normalizar tratamentos de motilidade gastrointestinal, visando aliviar os sintomas funcionais da doença. Outras intervenções, incluindo conselhos sobre estilo de vida e mudanças na dieta e aconselhamento psicológico também são usadas. No entanto, a IBS frequentemente não responde às opções de tratamento atuais, incluindo conselhos sobre dieta e estilo de vida, aconselhamento, suplementação de fibras, terapia psicológica e/ou farmacoterapia.

[008] Recentemente, foi relatado que o receptor pregnano X (PXR), um receptor nuclear ativado por ligante que detecta e responde a uma variedade de estímulos químicos, incluindo metabólitos microbianos intestinais, desempenha um papel fundamental no epitélio intestinal, regulando as respostas inflamatórias que melhoram a cicatrização de feridas e mantêm

a função de barreira sob condições inflamatórias (Garg A et al. em The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 359: 91-101, outubro de 2016). Nos seres humanos, a PXR é mais abundantemente expressa no intestino delgado, cólon, fígado e vesícula biliar e, em menor grau, no estômago. A ativação de PXR induz enzimas metabólicas (por exemplo, CYP3A4), que podem afetar a farmacocinética de xenobióticos e endobióticos. Além disso, a ativação do PXR demonstrou atenuar a sinalização do fator nuclear-kB (NF-kB), um fator-chave de transcrição que regula a expressão gênica de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias. A distribuição e as funções da PXR no trato GI sugerem que a função da PXR pode desempenhar um papel na manutenção da homeostase da mucosa. Assim, a ativação da PXR pode contribuir potencialmente para os efeitos terapêuticos em pacientes com IBS.

[009] A inflamação e a desregulação imunológica contribuem para a fisiopatologia de várias doenças gastrointestinais (GI), como doenças inflamatórias intestinais (IBD), síndrome do intestino irritável (IBS) e doença diverticular. Alterações na diafonia recíproca entre dois principais reguladores da inflamação, PXR e NFkB, podem desempenhar um papel na desregulação dos mecanismos inflamatórios na IBD e na IBS.

[0010] A exposição constante aos xenobióticos não é

apenas capaz de produzir inflamação e lesão intestinal, mas também pode prejudicar a função imunológica. Além de seu papel nos mecanismos de desintoxicação, foi demonstrado que a PXR inibe indiretamente a inflamação através da repressão da atividade de NFκB. NFκB é o principal fator de transcrição que regula a expressão gênica de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas. Pacientes com IBD apresentam expressão significativamente mais alta de NFκB em comparação com pacientes não-IBD. A ativação anormal de NFκB leva à produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias que causam inflamação crônica no intestino, um mecanismo principal da IBS.

[0011] O supercrescimento bacteriano do intestino delgado (SIBO) é um distúrbio da flora GI normal. Em SIBO, a concentração de organismos bacterianos no jejuno e íleo terminais aumenta e a distribuição normal das bactérias é perturbada. Em SIBO, há um número aumentado e/ou tipo de bactéria no intestino delgado. Um achado de $\geq 10^5$ UFC de bactérias por ml de aspirado jejunal proximal é típico em que, em condições normais, a concentração bacteriana no intestino delgado não é superior a 10^2 UFC.

[0012] De acordo com a opinião atual de um técnico no assunto, o SIBO pode surgir como resultado de uma condição subjacente, tal como insuficiência pancreática, síndromes de imunodeficiência, divertículos, cirurgia anterior,

esclerodermia, neuropatia autonômica no diabetes, enteropatia pós-irradiação ou uma combinação desses fatores. O prognóstico para pacientes com SIBO é geralmente sério e relacionado à condição subjacente. A má absorção resultante de nutrientes pode resultar em uma variedade de sintomas. Por exemplo, essa alteração na distribuição e concentração da flora GI normal na SIBO altera o metabolismo das moléculas de açúcar que, como parte de uma reação de fermentação, são inicialmente decompostas em ácidos graxos de cadeia curta (SCFA), dióxido de carbono (CO_2) e hidrogênio (H_2). Uma grande parte do CO_2 permanece no intestino e leva ao sintoma de inchaço. Os SCFA geram um gradiente osmótico e, ao fazê-lo, absorvem água no lúmen intestinal, o que leva ao sintoma de diarreia na IBS.

[0013] Como resultado, existe uma necessidade médica não atendida significativa de tratamentos mais eficazes para a medição direta do aspirado jejunal de IBS e o diagnóstico de SIBO pode levar a resultados falso-negativos, pois não inclui a avaliação do crescimento bacteriano em outras partes menos acessíveis da região distal do intestino delgado. O teste respiratório de hidrogênio menos invasivo pode fornecer informações adicionais sobre a extensão do SIBO. Embora as terapias prebióticas e probióticas destinadas a restaurar a flora GI natural tenham sido usadas empiricamente por muitos anos por pacientes com IBS, a erradicação do crescimento

bacteriano com antibióticos demonstrou reduzir os sintomas da IBS. Uma variedade de antibióticos de amplo espectro, incluindo tetraciclina, amoxicilina/clavulanato, metronidazol e várias fluoroquinolonas, tem sido usada para reduzir o crescimento bacteriano e tratar a IBS. No entanto, esses compostos frequentemente apresentam efeitos colaterais sistêmicos. Além disso, particularmente se usados com frequência, eles também podem contribuir para a resistência geral aos antibióticos nas espécies/cepas bacterianas.

[0014] Consequentemente, existe uma necessidade médica não atendida significativa de tratamentos mais eficazes e limitados localmente para SIBO e/ou IBS.

[0015] A cólera é uma infecção diarreica aguda causada pela ingestão de alimentos ou água contaminada com a bactéria *Vibrio cholerae*. A cólera continua a ser uma ameaça global à saúde pública, especialmente em países do Terceiro Mundo ou em países em desenvolvimento: os pesquisadores estimaram que todos os anos existem cerca de 1,3 a 4,0 milhões de casos e 21.000 a 143.000 mortes em todo o mundo (M. Ali et al. Updated Burden of Cholera in Endemic Countries. Negl. Trop. Dis 2015, 9 (6)). A cólera pode ser endêmica ou epidêmica.

[0016] A cólera é transmitida pela via fecal-oral. Os microrganismos patogênicos são sensíveis ao ácido e a maioria morre no estômago; os sobreviventes podem aderir e colonizar o intestino delgado, onde secretam a potente enterotoxina da

cólera (CT, também chamada de "coleragênica"). A cólera é uma doença extremamente virulenta que pode causar diarreia aquosa aguda grave que afeta crianças e adultos e pode matar em poucas horas se não for tratada.

[0017] Embora existam vacinas contra a cólera, sua proteção contra a *V. cholerae* é limitada a alguns meses: (Vacinas contra a cólera: documento da posição da OMS em agosto de 2017. Registro epidemiológico semanal. 92: 477-500. 25 de agosto de 2017). Portanto, a vacina não pode proteger totalmente contra surtos de cólera em áreas endêmicas. O tratamento atual da cólera inclui uma rápida reidratação (por via oral ou intravenosa) para substituir os fluidos e eletrólitos perdidos devido à diarreia aquosa. Além disso, recomenda-se o tratamento com antibióticos, especialmente para pacientes desidratados grave ou moderadamente e que continuam a passar um grande volume de fezes durante o tratamento de reidratação. As escolhas de antibióticos devem ser informadas pelos padrões locais de suscetibilidade a antibióticos. Na maioria dos países, a doxiciclina é recomendada como tratamento de primeira linha para adultos, enquanto a azitromicina é recomendada como tratamento de primeira linha para crianças e mulheres grávidas. Também ampicilina, eritromicina e fluoroquinolonas foram relatadas como antibióticos eficazes para o tratamento da cólera. Nos últimos anos, no entanto, vários relatórios

sobre cepas de *V. cholerae* resistentes a vários medicamentos foram publicados na literatura científica especializada (T. Shrestha et al. BMC Infectious Diseases (2015) 15: 104; J Health Popul. Nutr. (2007), 25 (2): 241-243; M. Kitaoka et al., Journal of Medical Microbiology (2011), 60, 397-407).

[0018] Portanto, existe a necessidade de uma nova antibioticoterapia para a cólera, possivelmente direcionada ao trato gastrointestinal onde o *Vibrio Cholerae* coloniza o hospedeiro: isso permitiria uma concentração máxima local do antibiótico onde ele deve agir, com uma consequente rápida erradicação das bactérias patogênicas e uma resolução mais rápida dos sintomas.

[0019] Atualmente, a terapia oral de infecções intestinais utiliza substâncias com atividade antibacteriana que devem ter características específicas, tais como: atividade de amplo espectro nas bactérias Gram+ e Gram-, resistência a ambientes fortemente ácidos, tal como o ambiente gástrico, atividade anti-infecciosa independente da presença da biomassa intestinal, residência no intestino por um período de tempo adequado, boa penetrabilidade na célula hospedeira infectante e boa tolerabilidade (Braga P C. Interação de antibióticos na microflora entérica. Em: *Drugs in Gastroenterology*. Raven Press, Nova York, 1991, pp. 509-517).

[0020] A terapia com agentes antibacterianos

administrados nas preparações orais empregadas hoje tem pelo menos duas limitações. Em primeiro lugar, os agentes antibacterianos, se não estiverem adequadamente protegidos, podem perder sua eficácia devido à inativação enzimática ou degradativa que ocorre durante sua passagem pelo estômago.

[0021] Além disso, as formas farmacêuticas atualmente utilizadas, embora permitam a administração do ingrediente ativo em doses discretas, liberam-no muito rapidamente em relação ao tempo necessário para passar pelo trato digestivo, de modo que o ingrediente ativo desempenhe sua atividade anti-infecciosa de maneira indiscriminada ao longo de todo o trato gastrointestinal.

[0022] Além disso, embora os agentes antimicrobianos utilizados para a desinfecção do trato digestivo não tenham frequentemente uma alta taxa de metabolismo, a fim de manter inalterada a possibilidade terapêutica relacionada à administração de uma forma tradicional contendo agentes antimicrobianos, nenhum fenômeno de degradação metabólica deve ocorrer, a fim de evitar qualquer enfraquecimento da eficácia terapêutica associada à presença do agente antimicrobiano.

[0023] Portanto, nesses casos, para garantir a real eficácia da terapia anti-infecciosa na SIBO, IBS ou cólera, é necessária uma forma de administração estendida e específica do local no intestino delgado, com possível

transferência para o intestino grosso, em aderência ao trânsito do bolo no interior do trato digestivo.

[0024] A encefalopatia hepática (HE) é um distúrbio cerebral que se desenvolve em alguns indivíduos com doença hepática. A HE é um distúrbio complexo que abrange um espectro ou continuum de doença que varia de uma condição sutil sem sinais ou sintomas externos a uma forma grave que pode causar complicações graves e com risco de vida. Os sintomas estão relacionados à disfunção progressiva do cérebro e podem incluir alterações de personalidade, comprometimento intelectual, comprometimento da memória e perda de consciência (coma). A HE pode ocorrer em indivíduos com doença do fígado (hepática) aguda ou crônica ou em indivíduos cujo fígado é desviado por uma derivação portossistêmica (sem doença hepática presente). Uma derivação portossistêmica é uma passagem anormal que permite que o sangue do trato gastrointestinal passe pelo fígado. Eles podem estar presentes no nascimento (congênitos) ou adquiridos durante a vida. HE é causada quando toxinas que normalmente são eliminadas do corpo pelo fígado se acumulam no sangue, eventualmente viajando para o cérebro. Muitos dos sintomas da encefalopatia hepática são reversíveis quando detectados e tratados prontamente. A patogênese exata da HE não está completamente esclarecida. Teoriza-se que substâncias neurotóxicas, incluindo amônia e manganês,

possam entrar no cérebro em situações de insuficiência hepática. Em particular, a amônia é produzida no trato gastrointestinal pela degradação de aminas, aminoácidos, purinas e ureia pela microflora bacteriana. Normalmente, a amônia produzida é desintoxicada no fígado por conversão em ureia pelo ciclo de Krebs-Henseleit. A amônia também é consumida na conversão de glutamato em glutamina, uma reação que depende da atividade da glutamina sintetase. Dois fatores contribuem para a hiperamonemia observada na HE em pacientes cirróticos. Primeiro, há uma diminuição na massa de hepatócitos funcionantes, resultando em menos oportunidades de desintoxicação da amônia pelos processos acima. Em segundo lugar, o desvio portossistêmica pode desviar o sangue contendo amônia do fígado para a circulação sistêmica.

[0025] As terapias iniciais podem ter como objetivo identificar e remover um evento desencadeante, tal como infecção, sangramento gastrointestinal, certos medicamentos ou disfunção renal. Tais terapias podem incluir medicamentos para tratar infecções, medicamentos ou procedimentos para aliviar ou controlar o sangramento, interrompendo o uso de medicamentos que podem desencadear um episódio e qualquer terapia apropriada para problemas renais.

[0026] A encefalopatia hepática é uma complicação cronicamente debilitante da cirrose hepática. Outra complicação da cirrose hepática são as infecções bacterianas

que são mais comuns em pacientes com cirrose do que na população em geral, e aqueles com cirrose descompensada são mais suscetíveis à infecção do que aqueles com lesão compensada. Os antibióticos são um curso de tratamento para essas infecções. Além disso, a profilaxia com antibióticos é necessária em pacientes com cirrose com sangramento gastrointestinal.

[0027] Pacientes com IBD, especialmente Colite Ulcerativa (UC), nos quais a terapia médica disponível falhou ou ocorreram complicações graves, devem ser submetidos a uma cirurgia para remover o cólon e o reto (proctocolectomia) para resolver suas doenças. Após o paciente ter sido submetido a uma proctocolectomia total, é realizado um procedimento chamado anastomose ileal da bolsa anal (IPAA). Em um IPAA, o íleo, ou parte mais baixa do intestino delgado, é conectado ao ânus para criar uma estrutura (bolsa) que pode armazenar e eliminar as fezes. O IPAA cria um reservatório para as fezes no períneo onde estava o reto e restaura a funcionalidade do ânus com as fezes passadas sob controle voluntário do paciente. A pouchite é uma inflamação (inchaço) da bolsa que ocorre quando a bolsa fica irritada e inflamada. A inflamação pode causar aumento da frequência intestinal, cólicas ou inchaço abdominal, dor abdominal inferior ou às vezes sangue nas fezes. A causa da pouchite não é totalmente clara, mas quase sempre ocorre em pacientes

com colite ulcerosa ou outra forma de colite, e às vezes naqueles com polipose adenomatosa familiar (PAF), uma condição genética (herdada) na qual muitos pólipos se formam no cólon. A pouchite é geralmente tratada com um curso de 14 dias de antibióticos. A pouchite aguda (um episódio isolado de pouchite) é geralmente tratada com antibióticos, tais como metronidazol, rifaximina ou ciprofloxacina, frequentemente associados a medicamentos anti-inflamatórios.

[0028] A peritonite bacteriana espontânea (PAS) é definida como uma infecção do líquido ascítico sem uma fonte tratável cirurgicamente intra-abdominal evidente. Suspeita-se da presença de PAS, que quase sempre ocorre em pacientes com cirrose e ascite, devido a sinais e sintomas sugestivos, tais como febre, dor abdominal ou estado mental alterado, embora alguns pacientes sejam assintomáticos e sejam detectados quando sofrem paracentese após sendo admitido no hospital por outro motivo. Pacientes que sofrem de PAS apresentam um prognóstico terrível e têm uma taxa de mortalidade em um ano que varia de 50% a 90%. A PAS é tratada e pode ser evitada com antibióticos, tais como antibióticos betalactâmicos ou quinolonas.

[0029] Agora está bem estabelecido que a flora intestinal e as doenças hepáticas crônicas estão intimamente relacionadas. Essa associação é mais evidente nos estágios finais da doença: a cirrose e a insuficiência hepática estão

associadas a supercrescimento bacteriano intestinal, dismotilidade do intestino delgado, aumento da permeabilidade intestinal e diminuição das defesas imunológicas, que promovem a translocação bacteriana do intestino para a circulação sistêmica, levando a infecções que, por sua vez, agravam a disfunção hepática em um círculo vicioso. A disbiose intestinal (isto é, alterações da microflora saprófita normal do intestino) tem sido implicada em distúrbios metabólicos crônicos, tais como obesidade, síndrome metabólica, diabetes e doenças cardiovasculares. A doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD) é a manifestação hepática da síndrome metabólica e, portanto, evolui no mesmo contexto que essas doenças metabólicas. Portanto, não é surpreendente que a literatura recente enfatize um papel potencial para a disbiose intestinal na fisiopatologia da NAFLD. A doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD) é uma causa comum de doença hepática crônica, representativa da crescente prevalência da síndrome metabólica. A maioria dos pacientes com NAFLD apresenta fígado gorduroso simples não progressivo, denominado fígado gorduroso não alcoólico (NAFL). A esteato-hepatite não alcoólica (NASH) é uma forma mais grave de NAFLD que é amplamente definida pela presença de esteatose com inflamação e fibrose progressiva que, por fim, leva à cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC). Um subconjunto de pacientes

com NAFLD desenvolve NASH através de mecanismos pouco compreendidos. Evidências crescentes sugerem a presença de correlações entre microbiota intestinal, translocação bacteriana e incidência de NAFLD. Alterações na microbiota intestinal resultantes de uma dieta rica em gordura podem induzir NASH e exacerbação de CHC relacionado. Como as terapias atuais para encefalopatia hepática, cirrose hepática, pouchite, peritonite bacteriana espontânea, NAFLD, NAFL e NASH têm várias desvantagens (eficácia baixa ou limitada, insurgência de complicações ou reações adversas, recorrência), há a necessidade de novos tratamentos serem desenvolvidos. Em particular, porque as infecções bacterianas desempenham um papel importante na patogênese dessas doenças, há uma necessidade significativa de novos tratamentos com antibióticos eficazes para erradicar as infecções e limitar a exposição sistêmica ao antibiótico.

[0030] US 8.263.120B2 descreve composições farmacêuticas orais com liberação controlada e/ou programada contendo pelo menos uma rifamicina SV ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, com atividade antimicrobiana e/ou anti-infecciosa, tal como rifamicina SV e/ou metronidazol para o tratamento de infecções do intestino grosso, em particular o cólon, em que é necessária sua ação esterilizante específica. Em particular, as composições farmacêuticas orais de US8.263.120B2 deixam inalterada a flora bacteriana presente

nas porções do intestino delgado, liberando a rifamicina SV, ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma, apenas no cólon, dando, assim, uma eficácia anti-infecciosa localizada e restrita.

[0031] Atualmente, a rifamicina SV está em desenvolvimento para o tratamento da diarreia do viajante (TD) e colite infecciosa: foi formulada em um comprimido gastro-protégido para evitar a exposição da rifamicina SV ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma ao ambiente gástrico, onde o pH ácido pode danificar a integridade do medicamento, diminuindo assim o efeito antibiótico da dosagem administrada. Considerando que o DT e a colite infecciosa estão localizados principalmente na última parte do trato gastrointestinal, especificamente no cólon, não é desejável uma liberação precoce da rifamicina SV, ou de um sal farmacêuticamente aceitável da mesma, para evitar qualquer exposição possível à ação metabólica das enzimas presentes no intestino delgado ou no estômago, e também a diluição do fármaco nos fluidos aquosos do intestino delgado deveria ser possivelmente evitada.

SUMÁRIO

[0032] A presente invenção se refere a composições farmacêuticas orais compreendendo rifamicina SV, ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma, formuladas para obter um perfil de liberação prolongada da rifamicina SV ou um sal

farmaceuticamente aceitável da mesma. O perfil de liberação prolongada das composições da presente invenção exibe uma liberação da rifamicina SV, ou de um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, iniciando na porção proximal do intestino, isto é, no intestino delgado (duodeno, jejuno e íleo) e pode opcionalmente continuar por todo o intestino grosso.

[0033] As composições farmacêuticas orais da invenção são úteis na prevenção e/ou no tratamento de uma doença ou distúrbio, tal como cólera ou supercrescimento bacteriano do intestino delgado (SIBO) e/ou síndrome do intestino irritável (IBS).

[0034] As composições farmacêuticas orais da invenção também são úteis na prevenção e/ou no tratamento de uma doença ou distúrbio, tal como encefalopatia hepática, cirrose hepática, pouchite, peritonite bacteriana espontânea, NAFLD, NAFL e/ou NASH.

[0035] Em um aspecto, são fornecidas composições farmacêuticas orais na forma de uma forma de dosagem sólida compreendendo cerca de 600 mg de rifamicina SV, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, e um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis, em que a composição farmacêutica oral é formulada para liberação modificada.

[0036] Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das

composições farmacêuticas orais aqui descritas, em que a composição farmacêutica oral é formulada para liberação prolongada.

[0037] Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas, em que a composição farmacêutica oral é formulada para liberação retardada.

[0038] Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais descritas neste documento, em que a composição farmacêutica oral é formulada para liberação retardada e prolongada.

[0039] Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas, em que a composição farmacêutica oral é formulada para liberar a rifamicina SV, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, substancialmente no intestino delgado.

[0040] Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas para uso na prevenção e/ou no tratamento do supercrescimento bacteriano do intestino delgado (SIBO).

[0041] Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas para uso na prevenção e/ou no tratamento da síndrome do intestino irritável (IBS).

[0042] Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das

composições farmacêuticas orais aqui descritas para uso na prevenção e/ou no tratamento da síndrome do intestino irritável com diarreia predominante (IBS-D).

[0043] Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas para uso na prevenção e/ou no tratamento da síndrome do intestino intestinal com diarreia predominante e constipação alternadas (IBS-M).

[0044] Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas para uso na prevenção e/ou no tratamento da cólera.

[0045] Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas para uso na prevenção e/ou no tratamento de encefalopatia hepática.

[0046] Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas para uso na prevenção e/ou no tratamento de cirrose hepática.

[0047] Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas para uso na prevenção e/ou no tratamento de pouchite.

[0048] Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas para uso na prevenção e/ou no tratamento de peritonite bacteriana espontânea.

[0049] Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das

composições farmacêuticas orais aqui descritas para uso na prevenção e/ou no tratamento de NAFLD.

[0050] Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas para uso na prevenção e/ou no tratamento de NAFL.

[0051] Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas para uso na prevenção e/ou no tratamento de NASH.

[0052] Em um aspecto, é fornecido um método de tratamento e/ou prevenção do supercrescimento bacteriano do intestino delgado (SIBO) em um indivíduo em necessidade do mesmo, compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de qualquer composição farmacêutica oral aqui descrita.

[0053] Em um aspecto, é fornecido um método de tratamento e/ou prevenção da síndrome do intestino irritável (IBS) em um indivíduo em necessidade do mesmo, compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de qualquer composição farmacêutica oral descrita neste documento.

[0054] Em um aspecto, é fornecido um método de tratamento e/ou prevenção da síndrome do intestino irritável (IBS) em um indivíduo em necessidade do mesmo, em que o IBS tem diarreia predominante (IBS-D).

[0055] Em um aspecto, é fornecido um método de tratamento e/ou prevenção da síndrome do intestino irritável (IBS) em um indivíduo em necessidade do mesmo, em que o IBS tem

diarreia predominante ou constipação alternados (IBS-M).

[0056] Em um aspecto, é fornecido um método de tratamento e/ou prevenção da cólera em um indivíduo em necessidade do mesmo, compreendendo a administração ao indivíduo de uma quantidade eficaz de qualquer composição farmacêutica oral descrita neste documento.

[0057] Em um aspecto, é fornecido um método de tratamento e/ou prevenção da encefalopatia hepática em um indivíduo em necessidade do mesmo, compreendendo a administração ao indivíduo de uma quantidade eficaz de qualquer composição farmacêutica oral descrita neste documento.

[0058] Em um aspecto, é fornecido um método de tratamento e/ou prevenção de cirrose hepática em um indivíduo em necessidade do mesmo, compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de qualquer composição farmacêutica oral descrita neste documento.

[0059] Em um aspecto, é fornecido um método de tratamento e/ou prevenção de pouchite em um indivíduo em necessidade do mesmo, compreendendo a administração ao indivíduo de uma quantidade eficaz de qualquer composição farmacêutica oral aqui descrita.

[0060] Em um aspecto, é fornecido um método de tratamento e/ou prevenção da peritonite bacteriana espontânea em um indivíduo em necessidade do mesmo, compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de qualquer composição

farmacêutica oral descrita neste documento.

[0061] Em um aspecto, é fornecido um método de tratamento e/ou prevenção de NAFLD em um indivíduo em necessidade do mesmo, compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de qualquer composição farmacêutica oral descrita neste documento.

[0062] Em um aspecto, é fornecido um método de tratamento e/ou prevenção de NAFL em um indivíduo em necessidade do mesmo, compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de qualquer composição farmacêutica oral descrita neste documento.

[0063] Em um aspecto, é fornecido um método de tratamento e/ou prevenção de NASH em um indivíduo em necessidade do mesmo, compreendendo a administração ao indivíduo de uma quantidade eficaz de qualquer composição farmacêutica oral aqui descrita.

[0064] A menos que definido de outra forma, todos os termos da técnica, notações e outras terminologias científicas usadas neste documento têm o significado comumente entendido por aqueles técnicos no assunto a que esta divulgação se refere. Em alguns casos, termos com significados comumente entendidos são aqui definidos para maior clareza e/ou referência imediata; assim, a inclusão de tais definições neste documento não devem ser interpretada como representando uma diferença substancial em relação ao

que é geralmente entendido na técnica.

[0065] O termo "anfifílico", conforme usados aqui, se refere a uma afinidade por lipídios e uma afinidade por água.

[0066] Os termos "aproximadamente" e "cerca de", conforme aqui utilizados, se referem à faixa do erro experimental, que pode ocorrer em uma medição, como por exemplo, erro de 10%, 5%, 2,5%, 2% ou 1%.

[0067] O termo "bioequivalente" tem o significado definido em 21 C.F.R. Seção 314.3 e se refere à ausência de uma diferença significativa na taxa e extensão em que a rifamicina se torna disponível no local da ação do medicamento quando administrada na mesma dose molar e sob condições semelhantes. Dois produtos podem ser considerados bioequivalentes se o intervalo de confiança de 90% dos valores farmacocinéticos relevantes da rifamicina observados em um indivíduo quando uma determinada composição é administrada a um indivíduo estiver entre cerca de 80% e 125% dos valores observados para o produto de referência.

[0068] O termo "cólera" aqui utilizado se refere a uma condição patológica conhecida pelos técnicos no assunto como causada pela infecção pelo microrganismo *Vibrio cholerae*.

[0069] Os termos "compreendendo", "tendo", "incluindo" e "contendo", conforme aqui utilizados, podem ser usados de forma intercambiável e devem ser interpretados como termos abertos (isto é, significando "incluindo, mas não se

limitando a") e devem ser considerados como fornecendo suporte também para termos como "consistir essencialmente em", "consistir essencialmente em", "consistir em" ou "consistindo em".

[0070] Os termos "consistem essencialmente em", "consistindo essencialmente em", conforme usado aqui, podem ser usados de forma intercambiável e devem ser interpretados como termos semi-fechados, o que significa que nenhum outro ingrediente que afeta materialmente as características básicas e novas da invenção está incluído (excipientes opcionais podem ser incluídos).

[0071] Os termos "consiste em", "consistindo em", conforme usados aqui, podem ser usados de forma intercambiável e devem ser interpretados como um termo fechado.

[0072] O termo "núcleo" se refere a uma matriz, mistura, mistura comprimida ou dispersão da rifamicina SV ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, pelo menos um composto lipofílico, pelo menos um composto hidrofílico e, opcionalmente, pelo menos um composto anfifílico e, opcionalmente, pelo menos um excipiente fisiologicamente aceitável.

[0073] O termo "liberação retardada", como aqui utilizado em relação a uma forma de dosagem, descreve uma forma de dosagem que libera um fármaco (ou fármacos) em um momento

que não seja imediatamente após a administração oral da forma de dosagem a um indivíduo.

[0074] O termo "liberação prolongada", como aqui utilizado em relação a uma forma de dosagem, descreve uma forma de dosagem formulada para disponibilizar um medicamento por um período prolongado de tempo após a administração oral da forma de dosagem a um indivíduo.

[0075] O termo "revestimento gastro-resistente", como usado aqui, se refere a um revestimento que permite que uma composição, tal como uma forma de dosagem oral sólida, como um comprimido, passe pelo trato gástrico, tal como o estômago, sem ser danificada ou erodida e que então se dissolve ou erode, ou dissolve ou erode substancial ou completamente, com a consequente liberação da rifamicina SV, ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma, compreendendo a forma de dosagem, como quando as condições ambientais mudam como, por exemplo, quando o pH do trato gastrointestinal muda. O revestimento pode ser aplicado diretamente no núcleo.

[0076] O termo "hidrofílico", como usados aqui, se refere a uma afinidade pela água.

[0077] Os termos "IBS" e "síndrome do intestino irritável", usados aqui depois, se referem a condições conhecidas pelos técnicos no assunto como distúrbios funcionais do intestino que podem resultar em dor abdominal,

inchaço e função intestinal alterada (diarreia, constipação ou ambos). O termo "IBS" usados aqui inclui IBS-C (constipação predominante), IBS-D (diarreia predominante), IBS-M (tipo misto) e IBS-U (não categorizado).

[0078] Os termos "intestino grosso", conforme aqui utilizados, se referem à última parte do trato gastrointestinal ou ao sistema digestivo. O intestino grosso inclui ceco, cólon, reto e canal anal.

[0079] O termo "lipofílico", como usados aqui, se refere a uma afinidade por lipídios e uma baixa afinidade por fluidos aquosos.

[0080] O termo "matriz", conforme aqui utilizado, se refere a uma estrutura macroscopicamente homogênea quando idealmente cortada em todos os seus eixos ou em todo o seu volume. O termo "homogêneo" não requer que os excipientes no núcleo sejam dispersos homogeneamente ou misturados homogeneamente, mas destina-se a descrever a ausência de camadas discretas na estrutura do núcleo.

[0081] O termo "mistura", conforme usados aqui, se refere a uma composição formada ou produzida pela mistura de duas ou mais substâncias em que as substâncias são misturadas, mas não quimicamente unidas a uma nova substância.

[0082] O termo "liberação modificada", como aqui utilizado em relação a uma dosagem, descreve uma forma de dosagem cujas características de liberação do fármaco ao

longo do tempo e/ou local são escolhidas para atingir objetivos terapêuticos ou de conveniência não oferecidos pelas formas de dosagem convencionais, tal como uma solução ou uma forma de dosagem de liberação imediata. As formas de dosagem oral sólidas de liberação modificada incluem medicamentos de liberação retardada e prolongada.

[0083] O termo "sais farmacologicamente aceitáveis", conforme aqui utilizado, se refere aos sais que possuem a eficácia e propriedades biológicas do composto salificado e que não produzem reações adversas quando administrados a um mamífero, preferencialmente um ser humano. Os sais farmacologicamente aceitáveis podem ser sais inorgânicos ou orgânicos; exemplos de sais farmacologicamente aceitáveis incluem, mas não estão limitados a: sódio, potássio, magnésio, carbonato, cloreto de hidrogenocarbonato, brometo, sulfato, sulfato de hidrogênio, citrato, maleato, fumarato, trifluoroacetato, 2-naftalenossulfonato e para-toluenossulfonato. Em uma modalidade, o sal farmacologicamente aceitável é o sódio. Mais informações sobre sais farmacologicamente aceitáveis podem ser encontradas no *Handbook of pharmaceutical salts*, P. Stahl, C. Wermuth, WILEY-VCH, 127-133, 2008, aqui incorporado por referência.

[0084] O termo "excipiente fisiologicamente aceitável", conforme aqui utilizado, se refere a uma substância

desprovida de qualquer efeito farmacológico próprio e que não produz reações adversas quando administrada a um mamífero, preferencialmente um humano. Os excipientes fisiologicamente aceitáveis são bem conhecidos na técnica e são descritos, por exemplo, no *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, sexta edição 2009, aqui incorporado por referência.

[0085] O termo "rifamicina B", como aqui utilizado, se refere ao composto químico que possui os resumos químicos nº 13929-35-6 e o nome químico 4-O-(carboximetil) rifamicina; 21-acetato do ácido [(1,2-di-hidro-5,6,17,19,21-penta-hidroxi-23-metoxi-2,4,12,16,18,20,22-heptametil-1,11-dioxo-2,7-(epoxypentadeca [1,11,13] trienimino) nafto [2,1-b] furan-9-il) oxi] acético.

[0086] O termo "rifamicina S", conforme usados aqui, se refere ao composto químico que possui os resumos químicos nº 13553-79-2 e o nome químico 21-acetato de 5,17,19,21-Tetrahidroxi-23- metoxi-2,4,12,16,18,20,22-heptametil-2,7-(epoxipentadeca [1,11,13] trienimino) nafto [2,1-b] furan-1,6,9,11 (2H)- tetrona.

[0087] Os termos "rifamicina SV" e "rifamicina", conforme aqui utilizados, são intercambiáveis e se referem ao composto químico que possui os Resumos Químicos nº 6998-60-3 e o nome químico (2S, 12Z, 14E, 16S, 17S, 18R, 19R, 20R, 21S, 22R, 23S, 24E) -21- (acetiloxi) -6,9,17,19-tetra-hidroxi-23-

metoxi- 2,4,12,16,18,20,22-heptametil- 1,11-dioxo-1,2-di-
 hidro-2,7- (epoxipentadeca [1,11,13] trienimino) nafto [2,1-
 b]furan-5-ol e Acetato de (2S, 12Z, 14E, 16S, 17S, 18R, 19R,
 20R, 21S, 22R, 23S, 24E) -5,6,9,17,19- penta-hidroxi- 23-
 metoxi- 2,4,12,16,18,20,22-heptametil-1,11-dioxo-1,2-di-
 hidro-2,7- (epoxipentadeca [1,11,13] trienoimino) nafto
 [2,1-b] furan-21-ilo.

[0088] Os termos "rifamicina de sódio", "sal de rifamicina de sódio", "rifamicina sódica", "rifamicina de sódio SV", "sal de sódio de rifamicina SV" e "rifamicina sódica SV", conforme aqui utilizados, são intercambiáveis e se referem ao sal de sódio de rifamicina SV, com o Resumo Químico No. 14897-39-3.

[0089] A expressão "600 mg de rifamicina SV ou um de sal farmaceuticamente aceitável da mesma" aqui se refere a uma quantidade de 600 mg de rifamicina SV como substância seca (anidra) ou a 600 mg de um sal farmaceuticamente de rifamicina SV como substância seca, incluindo, mas não se limita a uma quantidade de 600 mg do sal de sódio da rifamicina SV ou a uma quantidade de um sal farmaceuticamente aceitável da rifamicina SV que é equivalente a 600 mg de rifamicina SV como substância seca (anidra). Em um aspecto, 600 mg do sal de sódio da rifamicina SV como substância seca são equivalentes a 582 mg de rifamicina SV como substância seca. Em um aspecto, 600 mg do sal de sódio da rifamicina SV

são equivalentes a 582 mg de rifamicina SV e 18 mg de íons sódio.

[0090] Conforme usados aqui, os termos "prevenir", "prevenção" e "prevenindo" se referem à redução ou inibição no risco de adquirir ou desenvolver uma determinada condição, ou à redução ou inibição da recorrência ou da referida condição em um indivíduo que não está doente, mas que esteve ou pode estar perto de uma pessoa com uma doença ou distúrbio.

[0091] Os termos "SIBO" e "supercrescimento bacteriano do intestino delgado", como aqui utilizados, depois se referem a condições conhecidas pelos técnicos no assunto como supercrescimento bacteriano do intestino delgado, é um distúrbio da flora GI normal. Em SIBO, a concentração de organismos bacterianos no jejuno e íleo terminais aumenta e a distribuição normal das bactérias é perturbada. Em SIBO, há um número aumentado e/ou tipo de bactéria no intestino delgado. Um achado de $\geq 10^5$ UFC de bactérias por ml de aspirado jejunal proximal é típico, em que em condições normais, a concentração bacteriana no intestino delgado não é maior que 10^2 .

[0092] O termo "intestino delgado", conforme usado neste documento, se refere à parte proximal do intestino que é a área do trato gastrointestinal entre o estômago e o intestino grosso e é onde ocorre a maior parte da absorção final dos

alimentos. O intestino delgado tem três regiões distintas - o duodeno, o jejuno e o íleo.

[0093] Os termos "tratar", "tratamento" e "tratando", conforme aqui utilizados, se referem a tratamentos terapêuticos. Por exemplo, os tratamentos terapêuticos incluem a redução ou melhoria da progressão, gravidade e/ou duração de condições mediadas por doença ou distúrbio, ou a melhoria de um ou mais sintomas (especificamente, um ou mais sintomas discerníveis) de condições mediadas por doenças ou distúrbios, resultantes da administração de uma ou mais terapias (por exemplo, um ou mais agentes terapêuticos, como uma composição da invenção). Em modalidades específicas, o tratamento terapêutico inclui a melhoria de pelo menos um parâmetro físico mensurável de uma condição mediada por doença ou distúrbio. Em outras modalidades, o tratamento terapêutico inclui a inibição da progressão de uma condição mediada por doença ou distúrbio, fisicamente por, por exemplo, estabilização de um sintoma discernível, fisiologicamente por, por exemplo, estabilização de um parâmetro físico, ou ambos. Em outras modalidades, o tratamento terapêutico inclui a redução ou estabilização de uma doença ou distúrbio mediado por sintomas.

" $C_{\max, 0-6}$ ": concentração máxima no plasma alcançada no intervalo selecionado (0-6 horas).

" $C_{\max, 0-24}$ ": concentração máxima no plasma alcançada

no intervalo selecionado (0-24 horas).

" $T_{\max, 0-6}$ ": tempo para atingir $C_{\max, 0-6}$.

" $T_{\max, 0-24}$ ": tempo para atingir $C_{\max, 0-24}$.

" λ_z ": constante da taxa de eliminação terminal, calculada após a primeira dose, se possível, por regressão log-linear usando pelo menos três pontos.

" $T_{1/2}$ ": meia-vida, calculada após a primeira dose, se possível, como $\ln 2 / \lambda_z$.

" AUC_{0-6} ": Área sob a curva de concentração/tempo durante o intervalo selecionado (0-6 horas) calculada pelo método trapezoidal.

" AUC_{0-24} ": Área sob a curva de concentração/tempo durante o intervalo selecionado (0-24 horas) calculada pelo método trapezoidal.

" $AUC_{0-\infty}$ ": Área sob a curva de concentração-tempo extrapolada para o infinito, calculada após a primeira dose, se possível, como $AUC_{0-6} + C_t / \lambda_z$, onde C_t é a última concentração de medicamento mensurável.

" Cl_t / F ": depuração total do corpo, calculada após a primeira dose, se possível, como $Dose / AUC_{0-\infty}$.

" Cl_r ": depuração renal, calculada após a primeira dose como Ae_{0-6} / AUC_{0-6} .

" V_z / F ": volume terminal aparente de distribuição, calculado após a primeira dose, se viável,

como $\text{Dose}/\lambda_z \times \text{AUC}_{0-\infty}$.

" $C_{\max,ss,12-18}$ ": concentração máxima de plasma no intervalo selecionado (12-18 horas) alcançado no estado estacionário.

" $C_{\min,ss,12-18}$ ": concentração mínima de plasma no intervalo selecionado (12-18 h) alcançado no estado estacionário.

" $\text{AUC}_{ss,12-18}$ ": Área sob a curva de concentração/tempo durante o intervalo selecionado (12-18 horas) no estado estacionário calculado pelo método trapezoidal.

" $\text{AUC}_{ss,0-24}$ ": Área sob a curva de concentração/tempo durante o intervalo selecionado (0-24 horas) no estado estacionário calculado pelo método trapezoidal.

" $T_{\max,ss,12-18}$ ": tempo para atingir $C_{\max,ss,12-18}$.

" $C_{\text{ave},12-18}$ ": concentração média de plasma no intervalo selecionado (12-18 horas), calculada como $\text{AUC}_{ss,12-18}/\tau$, onde τ é o intervalo de dosagem (6 horas).

" $\text{PTF}\%_{12-18}$ ": flutuação de pico, calculada no intervalo selecionado (12-18 horas) como

$$\frac{C_{\max,ss12-18} - C_{\min,ss12-18}}{C_{\text{ave},12-18}} \times 100$$

" Ae_{0-24} ": quantidade total de analito excretado na urina durante o intervalo selecionado (24 h).

" $\% \text{ Ae}_{0-24}$ ": quantidade percentual de analito excretado na urina, calculada como

$$(\text{Ae}_{0-24}/\text{dose} \times 3) \times 100.$$

EC₅₀: Meia concentração efetiva máxima: se refere à concentração do composto testado, que induz uma resposta a meio caminho entre a linha de base e a resposta máxima.

IC₅₀: Meia concentração inibitória máxima: se refere à concentração do composto testado, que inibe uma resposta a meio caminho entre a linha de base e a resposta máxima.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[0094] Fig. 1: Mostra a média ($\pm$ o desvio padrão (DP)) da concentração de rifamicina SV (ng/mL) vs. perfis de tempo no dia 1 e no dia 7 durante um tratamento de estudo de voluntários saudáveis com o comprimido revestido de rifamicina SV 600 mg de acordo com a invenção relatada na seção experimental. 1: concentrações de rifamicina SV vs. tempo no dia 1 (●); 7: concentrações de rifamicina SV vs. tempo no dia 7 (□).

[0095] Fig. 2: Mostra a estimulação por rifamicina SV da atividade transcricional de PXR. A atividade da rifamicina SV (■) é comparada à rifaximina (▼) e rifampicina (●) (usada como controle) neste teste. Os dados foram calculados a partir de 3 experimentos independentes.

[0096] Fig. 3: Mostra a atividade de NFkB de inibição da rifamicina SV (induzida por TNF α). No teste, a atividade da rifamicina SV (■) é comparada à rifaximin (▼), uma droga que obteve aprovação do FDA para IBS-D. Os dados foram calculados a partir de 2 experimentos independentes.

[0097] Figs. 4A-4C: Mostram inibição da rifamicina SV (■), rifaximina (▼) ou rifampicina (●) da atividade transcricional de NFkB induzida por PMA (4A), TNF α (4B) ou LPS (4C) em uma linhagem de células repórteres de NFkB.

DESCRIÇÃO DETALHADA

[0098] Em um aspecto, é fornecida uma composição farmacêutica oral na forma de uma forma de dosagem sólida compreendendo cerca de 600 mg de rifamicina SV, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, e um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis, em que a composição farmacêutica oral é formulada para liberação modificada. Em um aspecto, 600 mg do sal de sódio da rifamicina SV como substância seca é equivalente a 582 mg de rifamicina SV como substância seca.

[0099] Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas, em que a composição farmacêutica oral é formulada para liberação prolongada.

[00100] Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas, em que a composição farmacêutica oral é formulada para liberação retardada.

[00101] Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas, em que a composição farmacêutica oral é formulada para liberação

retardada e prolongada.

[00102] Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas, em que a composição farmacêutica oral é formulada para liberar a rifamicina SV, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, substancialmente no intestino delgado.

[00103] Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas, em que a composição farmacêutica oral é formulada para liberar a rifamicina SV, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, seguindo substancialmente a passagem da forma de dosagem sólida para a passagem do piloro na parte proximal do intestino.

[00104] Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas, compreendendo ainda um ou mais de um composto lipofílico, um composto hidrofílico e um composto anfifílico.

[00105] Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas, compreendendo ainda um ou mais compostos lipofílicos.

[00106] Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas, compreendendo ainda um ou mais compostos hidrofílicos.

[00107] Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas,

compreendendo ainda um ou mais compostos anfifílicos.

[00108] Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas, compreendendo ainda um ou mais compostos lipofílicos e um ou mais compostos hidrofílicos.

[00109] Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas, compreendendo ainda um ou mais compostos lipofílicos e um ou mais compostos anfifílicos.

[00110] Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas, compreendendo ainda um ou mais compostos hidrofílicos e um ou mais compostos anfifílicos.

[00111] Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas, compreendendo ainda um revestimento gastro-resistente.

[00112] Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas, em que a rifamicina SV, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, é liberada da forma de dosagem sólida quando a forma de dosagem sólida é colocada em um meio aquoso com um pH na faixa de cerca de pH 5 a cerca de pH 7,5. Em outros aspectos, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas, em que a rifamicina SV, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, é liberada da forma de

dosagem sólida quando a forma de dosagem sólida é colocada em um meio aquoso com um pH na faixa de cerca de pH 5 a cerca de pH 7 ou de cerca de pH 5 a cerca de pH 6,5 ou de cerca de pH 5 a cerca de pH 6.

[00113] Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas, em que a forma de dosagem sólida compreende um núcleo e um revestimento gastro-resistente que reveste o núcleo. Em um aspecto o revestimento é aplicado diretamente no núcleo. Em uma modalidade, o núcleo pode compreender também um ou mais de celulose microcristalina, lactose (tal como lactose monohidratada), dióxido de silício coloidal, povidona e ou co-povidona, e celulose microcristalina.

[00114] Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas, em que a administração de uma ou mais formas de dosagem sólidas a um indivíduo exibe em um $t_{\max, 0-24}$ da rifamicina no plasma do indivíduo por cerca de 9,50 horas.

[00115] Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas, em que a administração de três ou mais formas de dosagem sólidas a um indivíduo exibe uma $C_{\max, 0-6}$ da rifamicina SV no plasma do indivíduo de cerca de $2,19 \pm 1,94$ ng/mL. Em um aspecto, é fornecido qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas, em que a administração de três ou mais das

formas de dosagem sólidas a um indivíduo exibe uma $C_{\max,0-6}$ da rifamicina SV no plasma do indivíduo maior que cerca de 2,19 ng/mL.

[00116] Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas, em que a administração de três ou mais formas de dosagem sólidas a um indivíduo exibe uma $C_{\max,0-24}$ da rifamicina SV no plasma do indivíduo de cerca de $5,79 \pm 4,24$ ng/mL. Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas, em que a administração de três ou mais formas de dosagem sólidas a um indivíduo exibe uma $C_{\max,0-24}$ da rifamicina SV no plasma do indivíduo maior que cerca de 5,79 ng/mL.

[00117] Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas, em que a administração de três ou mais formas de dosagem sólidas a um indivíduo exibe uma AUC_{0-6} da rifamicina SV no plasma do indivíduo de cerca de $3,26 \pm 2,85$ (ng) (h)/mL. Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas, em que a administração de três ou mais formas de dosagem sólidas a um indivíduo exibe uma AUC_{0-6} da rifamicina SV no plasma do indivíduo maior que cerca de 3,26 (ng) (h)/mL

[00118] Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas, em que a

administração de três ou mais formas de dosagem sólidas a um indivíduo exibe uma AUC_{0-24} da rifamicina SV no plasma do indivíduo de cerca de $43,67 \pm 20,15$ (ng)(h)/mL. Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas, em que a administração de três ou mais formas de dosagem sólidas a um indivíduo exibe uma AUC_{0-24} da rifamicina SV no plasma do indivíduo maior que cerca de 43,67 (ng)(h)/mL.

[00119] Em um aspecto, é fornecido qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas, em que a administração da composição farmacêutica oral a um indivíduo exibe uma AUC e/ou C_{max} da rifamicina SV no plasma do indivíduo que está em cerca de 80% a 125% dos valores descritos aqui.

[00120] Em um aspecto, é fornecida uma composição farmacêutica oral que é bioequivalente a qualquer uma das composições farmacêuticas orais descritas aqui.

[00121] Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais descritas neste documento, em que fornece uma taxa de eliminação de urina da rifamicina SV em um indivíduo ao qual a composição farmacêutica oral é administrada de não mais do que cerca de 1% da quantidade total de rifamicina SV, ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma, administrado ao indivíduo.

[00122] Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas, em que a

referida composição farmacêutica libera não mais que cerca de 10% da quantidade de rifamicina SV, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, compreendendo a composição farmacêutica quando a composição farmacêutica é colocada em um aparelho de dissolução USP II em conformidade com USP <711> por 2 horas, em que o aparelho de dissolução compreende 1000 mL de uma solução aquosa compreendendo ácido clorídrico 0,1 M e 0,4% de éter cetostearílico de macrogol a pH 1 e a uma temperatura de $37 \pm 0,5$ °C, e em que a solução aquosa é agitada a uma taxa de 50 rpm. Em outros aspectos, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas, em que a composição farmacêutica libera não mais do que cerca de 5%, não mais do que cerca de 2,5%, não mais do que cerca de 2% ou não mais do que cerca de 1% da quantidade de rifamicina SV, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, compreendendo a composição farmacêutica quando a composição farmacêutica é colocada no aparelho de dissolução USP II em conformidade com USP <711> por 2 horas, em que o aparelho de dissolução compreende 1000 mL de uma solução aquosa compreendendo Ácido clorídrico 0,1 M e éter cetostearílico de macrogol a 0,4% a pH 1 e a uma temperatura de $37 \pm 0,5$ °C, e em que a solução aquosa é agitada a uma taxa de 50 rpm.

[00123] Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas, em que a

composição farmacêutica libera não mais que cerca de 20% da quantidade de rifamicina SV, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, compreendendo a composição farmacêutica quando a composição farmacêutica é colocada em um aparelho de dissolução USP II em conformidade com USP <711> por 1 hora, em que o aparelho de dissolução compreende 900 mL de um tampão aquoso a pH 6,4 e a uma temperatura de $37 \pm 0,5$ °C, e em que a solução aquosa é agitada a uma taxa de 100 rpm. Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas, em que a composição farmacêutica libera não mais que cerca de 15%, não mais que cerca de 10%, não mais que cerca de 5%, não mais que cerca de 2,5%, não mais que cerca de 2%, ou não mais do que cerca de 1% da quantidade de rifamicina SV, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, compreendendo a composição farmacêutica quando a composição farmacêutica é colocada em um aparelho de dissolução USP II em conformidade com USP <711> por 1 hora, em que o aparelho de dissolução compreende 900 mL de um tampão aquoso a pH 6,4 e a uma temperatura de $37 \pm 0,5$ °C, e em que a solução aquosa é agitada a uma taxa de 100 rpm.

[00124] Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas, em que a composição farmacêutica libera entre cerca de 20% e cerca de 60% da quantidade de rifamicina SV, ou um sal

farmaceuticamente aceitável da mesma, compreendendo a composição farmacêutica quando a composição farmacêutica é colocado em um aparelho de dissolução USP II em conformidade com USP <711> por 3 horas, em que o aparelho de dissolução compreende 900 mL de um tampão aquoso a pH 6,4 e a uma temperatura de $37 \pm 0,5$ °C, e em que a solução aquosa é agitada a uma taxa de 100 rpm.

[00125] Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas, em que a composição farmacêutica libera não menos que cerca de 50% da quantidade de rifamicina SV, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, compreendendo a composição farmacêutica quando a composição farmacêutica é colocada em um aparelho de dissolução USP II em conformidade com USP <711> por 6 horas, em que o aparelho de dissolução compreende 900 mL de um tampão aquoso a pH 6,4 e a uma temperatura de $37 \pm 0,5$ °C, e em que a solução aquosa é agitada a uma taxa de 100 rpm. Em outros aspectos, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas, em que a composição farmacêutica libera não menos que cerca de 60%, não menos que cerca de 70%, não menos que cerca de 75%, não menos que cerca de 80%, não menos que cerca de 85%, não menos do que cerca de 90% ou não menos do que cerca de 95% da quantidade de rifamicina SV, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, compreendendo a composição farmacêutica

quando a composição farmacêutica é colocada no aparelho de dissolução USP II em conformidade com USP <711> por 6 horas, em que o aparelho de dissolução compreende 900 mL de um tampão aquoso a pH 6,4 e a uma temperatura de $37 \pm 0,5$ °C, e em que a solução aquosa é agitada a uma taxa de 100 rpm.

[00126] Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas, em que a composição farmacêutica contém não mais do que cerca de 2% em peso de rifamicina S. Em outros aspectos, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas, em que a composição contém não mais de cerca de 1,5% em peso, não mais que cerca de 1,25% em peso, não mais que cerca de 1% em peso, não mais que cerca de 0,75% em peso, não mais que cerca de 0,5% em peso, não mais que cerca de 0,25% em peso, não mais que cerca de 0,2% em peso, não mais que cerca de 0,1% em peso ou não mais que cerca de 0,05% em peso de rifamicina S.

[00127] Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas, em que a composição farmacêutica contém não mais do que cerca de 1% em peso de rifamicina B. Em outros aspectos, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas, em que a composição farmacêutica contém não mais de cerca de 0,75% em peso, não mais que cerca de 0,5% em peso, não mais que cerca de 0,25% em peso, não mais que cerca

de 0,2% em peso, não mais que cerca de 0,15% em peso ou não mais que cerca de 0,1% em peso de rifamicina B.

[00128] Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas, em que a composição farmacêutica contém não mais que 10.000 partes por milhão de etanol. Em outros aspectos, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas, em que a composição farmacêutica contém não mais que 7.500 partes por milhão, não mais que 7.000 partes por milhão, não mais que 6.000 partes por milhão, não mais que 5.500 partes por milhão, não mais que 5.000 partes por milhão ou mais de 4.500 partes por milhão de etanol.

[00129] Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas, em que a forma de dosagem sólida contém menos de cerca de 2% em peso de rifamicina S após o armazenamento da forma de dosagem sólida a 25 °C e 60% de umidade relativa por 3 meses. Em outros aspectos, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas, em que a forma de dosagem sólida contém menos de cerca de 1% em peso, menos de cerca de 0,75% em peso, menos de cerca de 0,5% em peso,%, menos de cerca de 0,25% em peso, ou menos do que cerca de 0,1% em peso de rifamicina S após armazenamento da forma de dosagem sólida a 25 °C e 60% de umidade relativa por 3 meses.

[00130] Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das

composições farmacêuticas orais aqui descritas, em que a forma de dosagem sólida contém menos de cerca de 2% em peso de rifamicina S após o armazenamento da forma de dosagem sólida a 40 °C e 75% de umidade relativa por 1 mês. Em outros aspectos, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas, em que as formas de dosagem sólidas contêm menos que cerca de 1,75% em peso, menos que cerca de 1,5% em peso, menos que cerca de 1,25% em peso, menos que cerca de 1% em peso, menos de cerca de 0,75% em peso, menos de cerca de 0,5% em peso, menos de cerca de 0,25% em peso ou menos de cerca de 0,1% em peso de rifamicina S após armazenamento da forma de dosagem sólida a 40 °C e 75% de umidade relativa por 1 mês.

[00131] Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas, em que a forma de dosagem sólida contém menos de 1% em peso de rifamicina B após o armazenamento da forma de dosagem sólida a 40 °C e 75% de umidade relativa por 1 mês. Em outros aspectos, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas, em que as formas de dosagem sólidas contêm que menos que cerca de 0,75% em peso, menos que cerca de 0,5% em peso, menos que cerca de 0,25% em peso ou menos que cerca de 0,1% em peso de rifamicina B após armazenamento da forma de dosagem sólida a 40 °C e 75% de umidade relativa por 1 mês.

[00132] Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas, em que a forma de dosagem sólida contém menos de 2% em peso de rifamicina S após o armazenamento da forma de dosagem sólida a 30 °C e 65% de umidade relativa por 1 mês. Em outros aspectos, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas, em que as formas de dosagem sólidas contém menos que cerca de 1,75% em peso, menos que cerca de 1,5% em peso, menos que cerca de 1,25% em peso, menos que cerca de 1% em peso, menos de cerca de 0,75% em peso, menos de cerca de 0,5% em peso, menos de cerca de 0,25% em peso ou menos de cerca de 0,1% em peso de rifamicina S após armazenamento da forma de dosagem sólida a 30 °C e 65% de umidade relativa por 1 mês. Toda a% em peso acima mencionada de rifamicina S é medida em relação à quantidade de rifamicina SV (conforme reivindicação rotulada) presente na composição.

[00133] Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas, em que a forma de dosagem sólida contém menos de 1% em peso de rifamicina B após o armazenamento da forma de dosagem sólida a 30 °C e 65% de umidade relativa por 1 mês. Em outros aspectos, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas, em que as formas de dosagem sólidas contém menos que menos que cerca de 0,75% em

peso, menos que cerca de 0,5% em peso, menos que cerca de 0,25% em peso ou menos que cerca de 0,1% em peso de rifamicina B após armazenamento da forma de dosagem sólida a 30 °C e 65% de umidade relativa por 1 mês.

[00134] Nas modalidades descritas acima, a % em peso de rifamicina S e rifamicina B é expressa como a quantidade de rifamicina S e rifamicina B, respectivamente, dividida pela quantidade reivindicada rotulada de rifamicina SV na composição. Por exemplo, uma composição destinada a compreender 600 mg de rifamicina de sódio SV teria uma quantidade reivindicada rotulada de rifamicina de sódio SV de 600 mg. Uma tal quantidade reivindicada rotulada de rifamicina de sódio SV de 600 mg pode também ou alternativamente corresponder a uma quantidade reivindicada rotulada de 582 mg de rifamicina SV.

[00135] Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas, em que a forma de dosagem sólida está contida em uma embalagem, em que a embalagem compreende materiais para proteger a forma de dosagem sólida do calor e da luz. Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas, em que a embalagem compreende alumínio. Em um aspecto são fornecidas qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas, em que a embalagem compreende embalagens de blister de alumínio.

[00136] Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas, em que a forma de dosagem sólida está na forma de um comprimido. Em um aspecto, são fornecidas quaisquer composições farmacêuticas orais aqui descritas, em que o comprimido compreende um núcleo de comprimido e um revestimento gastro-resistente que reveste o referido núcleo de comprimido. Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas, em que o revestimento gastro-resistente compreende um ou mais de um polímero de ácido acrílico, um copolímero de ácido acrílico, um polímero de ácido metacrílico e um copolímero de ácido metacrílico. Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas, em que o revestimento gastro-resistente é aplicado ao núcleo do comprimido usando uma composição de revestimento. Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas, em que a composição de revestimento compreende um ou mais dentre um solvente orgânico e água. Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas, em que o solvente orgânico compreende um ou mais de um ou mais álcool orgânico. Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas, em que o um ou mais álcool orgânico é selecionado dentre um ou mais de etanol e polietileno glicol.

Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas, em que a composição de revestimento exclui substancialmente a água. Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas, em que a composição de revestimento exclui substancialmente etanol.

[00137] Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas para uso na prevenção da ocorrência/recorrência e/ou tratamento do crescimento bacteriano do intestino delgado (SIBO).

[00138] Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas para uso na prevenção da ocorrência/recorrência e/ou tratamento da síndrome do intestino irritável (IBS).

[00139] Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas para uso na prevenção da ocorrência/recorrência e/ou tratamento da síndrome do intestino irritável com diarreia predominante (IBS-D).

[00140] Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas para uso na prevenção da ocorrência/recorrência e/ou tratamento da síndrome do intestino irritável com diarreia predominante e constipação alternadas (IBS-M).

[00141] Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das

composições farmacêuticas orais aqui descritas para uso na prevenção da ocorrência/recorrência e/ou tratamento da cólera.

[00142] Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas para uso na prevenção da ocorrência/recorrência e/ou tratamento da encefalopatia hepática. Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas para uso na redução do risco de recorrência de encefalopatia hepática (HE) e/ou redução no risco de recorrência de avanço evidente de HE.

[00143] Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas para uso na prevenção da ocorrência/recorrência e/ou tratamento de cirrose hepática.

[00144] Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas para uso na prevenção da ocorrência/recorrência e/ou tratamento de pouchite.

[00145] Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas para uso na prevenção da ocorrência/recorrência e/ou tratamento da peritonite bacteriana espontânea.

[00146] Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas para uso na

prevenção da ocorrência/recorrência e/ou tratamento de NAFLD.

[00147] Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas para uso na prevenção da ocorrência/recorrência e/ou tratamento de NAFL.

[00148] Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas para uso na prevenção da ocorrência/recorrência e/ou tratamento de NASH.

[00149] Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas, em que a composição farmacêutica oral é administrada a um indivíduo a uma dose diária de cerca de 600 mg, cerca de 1200 mg ou cerca de 1800 mg de um sal farmaceuticamente aceitável de rifamicina SV. Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas, em que a composição farmacêutica oral compreende o sal de sódio da rifamicina SV e é administrada a um indivíduo em uma dose diária equivalente a cerca de 582 mg, cerca de 1164 mg ou cerca de 1746 mg de rifamicina SV.

[00150] Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas, em que a composição é administrada a um indivíduo uma vez, duas ou três vezes ao dia.

[00151] Em um aspecto, é fornecido um método de tratamento e/ou prevenção do supercrescimento bacteriano do intestino

delgado (SIBO) em um indivíduo em necessidade do mesmo, compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas.

[00152] Em um aspecto, é fornecido um método de tratamento e/ou prevenção da síndrome do intestino irritável (IBS) em um indivíduo em necessidade do mesmo, compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de compreender administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descrito. Em um aspecto, é fornecido um método de tratamento, em que o IBS tem diarreia predominante (IBS-D). Em um aspecto, é fornecido um método de tratamento, em que o IBS tem diarreia predominante ou constipação alternados (IBS-M).

[00153] Em um aspecto, é fornecido um método de tratamento da cólera em um indivíduo em necessidade do mesmo, compreendendo a administração ao indivíduo de uma quantidade eficaz de qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas.

[00154] Em um aspecto, é fornecido um método de tratamento e/ou prevenção da encefalopatia hepática em um indivíduo em necessidade do mesmo, compreendendo a administração ao indivíduo de uma quantidade eficaz de qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas. Em um aspecto, é fornecido um método para reduzir o risco de

recorrência aberta da encefalopatia hepática (HE) em um indivíduo em necessidade e/ou reduzir o risco de avanço evidente recorrente de HE em um indivíduo em necessidade, compreendendo administrar ao indivíduo um quantidade eficaz de qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas.

[00155] Em um aspecto, é fornecido um método de tratamento e/ou prevenção de cirrose hepática em um indivíduo em necessidade do mesmo, compreendendo a administração ao indivíduo de uma quantidade eficaz de qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas.

[00156] Em um aspecto, é fornecido um método de tratamento e/ou prevenção de pouchite em um indivíduo em necessidade do mesmo, compreendendo a administração ao indivíduo de uma quantidade eficaz de qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas.

[00157] Em um aspecto, é fornecido um método de tratamento e/ou prevenção da peritonite bacteriana espontânea em um indivíduo em necessidade do mesmo, compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas.

[00158] Em um aspecto, é fornecido um método de tratamento e/ou prevenção de NAFLD em um indivíduo em necessidade do mesmo, compreendendo a administração ao indivíduo de uma quantidade eficaz de qualquer uma das composições

farmacêuticas orais aqui descritas.

[00159] Em um aspecto, é fornecido um método de tratamento e/ou prevenção de NAFL em um indivíduo em necessidade do mesmo, compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas.

[00160] Em um aspecto, é fornecido um método de tratamento e/ou prevenção de NASH em um indivíduo em necessidade do mesmo, compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas.

[00161] Em um aspecto, é fornecido qualquer um dos métodos de tratamento aqui descritos, em que a composição farmacêutica oral é administrada ao indivíduo a uma dose diária de 600 mg, 1200 mg ou 1800 mg de um sal farmaceuticamente aceitável de rifamicina SV. Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas, em que a composição farmacêutica oral compreende o sal de sódio da rifamicina SV e é administrada a um indivíduo em uma dose diária equivalente a cerca de 582 mg, cerca de 1164 mg ou cerca de 1746 mg de rifamicina SV.

[00162] Em um aspecto, é fornecido qualquer um dos métodos de tratamento aqui descritos, em que a composição farmacêutica oral é administrada ao indivíduo uma vez, duas, três vezes ou várias vezes ao dia.

[00163] Em um aspecto, é fornecido qualquer um dos métodos de tratamento aqui descritos, compreendendo a administração ao indivíduo de qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas, em que a composição farmacêutica oral é administrada ao indivíduo três vezes por dia durante 1 ou mais dias. Em outros aspectos, é fornecido qualquer um dos métodos de tratamento aqui descritos, compreendendo a administração ao indivíduo de qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas, em que a composição farmacêutica oral é administrada ao indivíduo três vezes por dia por 1 ou mais, ou 2 ou mais, ou 3 ou mais, ou 4 ou mais, ou 5 ou mais, ou 6 ou mais, ou 7 ou mais, ou 8 ou mais, ou 9 ou mais, ou 10 ou mais, ou 11, ou mais, ou 12 ou mais, ou 13 ou mais, ou 14 ou mais, ou 15 ou mais, ou 16 ou mais, ou 17 ou mais, ou 18 ou mais, ou 19 ou mais, ou 20 ou mais, ou 21 ou mais, ou 22 ou mais, ou 23 ou mais, ou 24 ou mais, ou 25 ou mais, ou 26 ou mais, ou 27 ou mais, ou 28 ou mais, ou 29 ou mais, ou 30 ou mais dias.

[00164] Em um aspecto, é fornecido qualquer um dos métodos de tratamento aqui descritos, compreendendo a administração ao indivíduo de qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas, em que a composição farmacêutica oral é administrada ao indivíduo três vezes por dia durante 1 dia. Em outros aspectos, é fornecido qualquer um dos métodos de tratamento aqui descritos, compreendendo a administração

ao indivíduo de qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas, em que a composição farmacêutica oral é administrada ao indivíduo três vezes por dia durante 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 ou 30 dias.

[00165] Em um aspecto, é fornecido um método de tratamento de um indivíduo com IBS-D, compreendendo a administração ao indivíduo de uma quantidade eficaz de qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas, em que após a administração da composição farmacêutica oral ao indivíduo, o indivíduo experimenta uma melhoria na escala de forma de fezes de Bristol. Em outros aspectos, após a administração de uma quantidade eficaz de qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas, o indivíduo experimenta 20% ou mais, 25% ou mais, 30% ou mais, 40% ou mais, 45% ou mais, ou 50% ou mais, 55% ou mais, 60% ou mais, 65% ou mais, 70% ou mais, 75% ou mais, 80% ou mais, 85% ou mais, 90% ou mais ou 95% ou mais de redução no número de dias por semana durante os quais o indivíduo tem fezes com uma pontuação de 6 ou 7 na escala de forma de fezes de Bristol.

[00166] Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas, em que a rifamicina SV, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, é rifamicina sódica.

[00167] Em um aspecto é fornecido qualquer um dos usos ou métodos descritos neste documento, em que a rifamicina SV, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, é a rifamicina sódica.

[00168] Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas compreendendo rifamicina SV ou um sal farmaceuticamente derivado, de preferência o sal de sódio, que é formulado para obter um perfil de liberação prolongada da rifamicina SV ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma.

[00169] Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas compreendendo rifamicina SV ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, preferencialmente o sal de sódio, que libera a rifamicina SV, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, no intestino delgado (duodeno, jejuno e íleo).

[00170] Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas, compreendendo rifamicina SV ou um sal farmaceuticamente derivado, de preferência o sal de sódio, que inicia a liberação da rifamicina SV ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma no intestino delgado (duodeno, jejuno e íleo) e pode continuar no intestino grosso.

[00171] Em uma modalidade, a rifamicina SV, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, é liberada da

composição da presente invenção, iniciando após a dissolução e/ou quebra do revestimento gastro-resistente no início da parte proximal do intestino, a saber o intestino delgado. Em uma modalidade da presente invenção, a rifamicina SV, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, é liberada da composição da presente invenção somente após a passagem do piloro na parte proximal do intestino, ou seja, intestino delgado, iniciando na dissolução e/ou quebra do revestimento gastro-resistente. Em uma modalidade da presente invenção, a rifamicina SV, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, é liberada da composição da presente invenção quando a composição é exposta a um meio de cerca de pH 5 a cerca de pH 7,5, preferencialmente de cerca de pH 5,5 a cerca de pH 7,0, mais preferencialmente de cerca de pH 6,0 a cerca de pH 6,5. Em uma modalidade preferida, a rifamicina SV, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, é liberada da composição da presente invenção quando a composição é exposta a um meio de cerca de pH 6,4. Em uma modalidade da presente invenção, a rifamicina SV, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, é liberada da composição da presente invenção em uma quantidade superior a 80% durante um período de cerca de 3 a cerca de 12 horas, de preferência durante um período de 4 a 11 horas, mais preferencialmente durante um período de tempo de cerca de 5 horas a cerca de 10 horas, muito mais preferencialmente de cerca de 5 horas a cerca de 9 horas. Em

um modalidade preferida, a rifamicina SV, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, é libertada da composição da presente invenção em uma quantidade superior a 80% durante um período de cerca de 6 horas. Em uma modalidade da presente invenção, a rifamicina SV, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, é liberada da composição da presente invenção em uma quantidade superior a 80% durante um período de cerca de 3 a cerca de 12 horas quando exposto a um meio de cerca de pH 5 a cerca de pH 7,5.

[00172] Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas, em que a rifamicina SV, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, é liberada a partir da composição da presente invenção, iniciando no intestino delgado e, opcionalmente, continuando no intestino grosso.

[00173] Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas, compreendendo rifamicina SV ou um sal farmaceuticamente derivado, de preferência o sal de sódio, que inicia a liberação da rifamicina SV ou um sal farmaceuticamente aceitável, somente após a passagem do piloro, na parte proximal do intestino, após a dissolução e/ou quebra do revestimento gastro-resistente.

[00174] Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas compreendendo

rifamicina SV ou um sal farmaceuticamente derivado, de preferência o sal de sódio, no qual a rifamicina SV, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, é liberada quando a composição é exposta a um meio de cerca de pH 5 a cerca de pH 7,5, preferencialmente de cerca de pH 5,5 a cerca de pH 7,0, mais preferencialmente de cerca de pH 6,0 a cerca de pH 6,5.

[00175] Em um aspecto, é fornecida qualquer uma das composições farmacêuticas orais aqui descritas, em que a liberação da rifamicina SV, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, a partir da composição começa quando a composição é exposta a um meio de cerca de pH 5,5. Em outra modalidade, as composições farmacêuticas das em que a liberação da rifamicina SV, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, ocorre quando a composição é exposta a um meio de cerca de pH 6,0. Em outra modalidade, as composições farmacêuticas aqui descritas iniciam a liberação da rifamicina SV, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, quando a composição é exposta a um meio de cerca de pH 6,4.

[00176] A presente invenção se refere a composições farmacêuticas orais compreendendo rifamicina SV ou um sal farmaceuticamente derivado, de preferência o sal de sódio, que inicia a liberação da rifamicina SV, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, após cerca de 3 horas

da administração da composição e pode continue até 12 horas. De preferência, o lançamento inicia após cerca de 3 horas e continua até 9 horas.

[00177] Os sais adequados da rifamicina SV de acordo com a invenção podem ser selecionados entre sódio ou potássio, preferencialmente o sal de sódio.

[00178] As composições farmacêuticas orais da invenção são úteis para a prevenção e/ou tratamento da cólera e/ou SIBO e/ou IBS. Em particular, as composições farmacêuticas orais da invenção são úteis para a prevenção e/ou tratamento de IBS-C, IBS-D, IBS-M e/ou IBS-U; de preferência as composições da invenção são úteis para a prevenção e/ou tratamento de IBS-D.

[00179] As composições farmacêuticas orais da invenção também são úteis para a prevenção e/ou tratamento de doenças ou distúrbios como encefalopatia hepática, cirrose hepática, pouchite, peritonite bacteriana espontânea, NAFLD, NAFL e/ou NASH.

[00180] Em uma modalidade, as composições farmacêuticas orais de acordo com a presente invenção compreendem rifamicina SV ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, pelo menos um composto lipofílico, pelo menos um composto hidrofílico, opcionalmente pelo menos um composto anfifílico e opcionalmente um revestimento gastro-resistente.

[00181] A dosagem da rifamicina SV, ou um sal

farmaceuticamente aceitável da mesma, ou seja, rifamicina SV ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, nas composições farmacêuticas orais da invenção pode estar entre cerca de 400 mg/dose unitária e cerca de 2400 mg/dose unitária, entre cerca de 400 mg/unidade de dose e cerca de 2000 mg/unidade de dose, entre cerca de 400 mg/unidade de dose e cerca de 1500 mg/unidade de dose, entre cerca de 400 mg/unidade de dose e cerca de 1000 mg/unidade de dose, entre cerca de 400 mg/dose unidade e cerca de 800 mg/unidade de dose, entre cerca de 500 mg/unidade de dose e cerca de 700 mg/unidade de dose ou entre cerca de 550 mg/unidade de dose e cerca de 650 mg/unidade de dose, preferencialmente cerca de 600 mg de rifamicina SV ou um farmaceuticamente aceitável seu sal, na forma anidra (seca). Mais preferencialmente, a dosagem da rifamicina SV, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, na composição farmacêutica oral da invenção é de cerca de 600 mg/unidade de dose do sal de sódio da rifamicina SV na forma anidra (seca). Todas as dosagens acima devem ser destinadas na forma anidra (base seca).

[00182] Em um aspecto, quando a composição farmacêutica oral compreende o sal de sódio da rifamicina SV (como substância seca), a quantidade equivalente de rifamicina SV (como substância seca) na composição farmacêutica está entre cerca de 388 mg/dose unitária e cerca de 2328 mg/unidade de dose, entre cerca de 388 mg/unidade de dose e cerca de 1940

mg/unidade de dose, entre cerca de 388 mg/unidade de dose e cerca de 1455 mg/unidade de dose, entre cerca de 388 mg/unidade de dose e cerca de 960 mg/unidade de dose, entre cerca de 388 mg/unidade de dose e cerca de 776 mg/unidade de dose, entre cerca de 485 mg/unidade de dose e cerca de 679 mg/unidade de dose ou entre cerca de 533,5 mg/unidade de dose e cerca de 630,5 mg/unidade de dose, preferencialmente cerca de 582 mg de rifamicina SV na forma anidra (seca). Mais preferencialmente, a dosagem da rifamicina SV, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, na composição farmacêutica oral da invenção é de cerca de 600 mg/dose unitária do sal de sódio da rifamicina SV na forma anidra (seca) que é equivalente a 582 mg/dose de rifamicina SV na forma anidra (seca). Todas as dosagens acima devem ser destinadas na forma anidra (base seca).

[00183] Em uma modalidade, as composições farmacêuticas da invenção são administradas em uma dose diária variando de cerca de 600 mg a cerca de 2400 mg, de cerca de 600 mg a cerca de 1800 mg, de cerca de 600 mg a cerca de 1200 mg, de cerca de 800 mg a cerca de 2400 mg, de cerca de 1200 mg a cerca de 2400 mg, ou de cerca de 1200 mg a cerca de 1800 mg na forma anidra (seca). Em uma modalidade, as composições farmacêuticas da invenção são administradas em uma dose diária de cerca de 600 mg ou cerca de 1200 mg ou cerca de 1800 mg na forma anidra (seca).

[00184] Em uma modalidade, quando a composição farmacêutica oral compreende o sal de sódio da rifamicina SV, a quantidade equivalente de rifamicina SV como substância seca na composição farmacêutica é administrada em uma dose diária varia de cerca de 582 mg a cerca de 2328 mg, de cerca de 582 mg a cerca de 1746 mg, de cerca de 582 mg a cerca de 1146 mg, de cerca de 776 mg a cerca de 2328 mg, de cerca de 1164 mg a cerca de 2328 mg ou de cerca de 1164 mg a cerca de 1746 mg na forma anidra (seca). Em uma modalidade, a quantidade equivalente de rifamicina SV como uma substância seca nas composições farmacêuticas da invenção, essas composições farmacêuticas são administradas em uma dose diária de cerca de 582 mg ou cerca de 1164 mg ou cerca de 1746 mg na forma anidra (seca).

[00185] A dosagem preferida da rifamicina SV, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, ou seja, rifamicina SV ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, nas composições farmacêuticas orais da invenção é de cerca de 600 mg/dose unitária na forma anidra (seca) ou um equivalente de Unidade de 582 mg/dose de rifamicina SV na forma anidra (seca) quando a dosagem compreende 600 mg/unidade de dose do sal de sódio da rifamicina SV na forma anidra (seca). Sabe-se que o teor de água é geralmente de cerca de 12-17% para a rifamicina SV ou seus sais. De acordo com a presente invenção, nos referimos, portanto, à rifamicina SV ou seus

sais farmaceuticamente aceitáveis na forma anidra (seca). Para obter uma das dosagens de rifamicina SV ou um seu sal farmaceuticamente aceitável na forma anidra acima, a substância a ser ponderada deve ser corrigida pelo teor de água.

[00186] De acordo com uma modalidade da invenção, a proporção em peso entre o referido pelo menos um composto lipofílico e o referido pelo menos um composto hidrofílico está entre cerca de 1:30 e cerca de 1:90, preferencialmente cerca de 1:66 ou cerca de 1:67.

[00187] De acordo com uma modalidade da invenção, a proporção em peso entre o referido pelo menos um composto lipofílico e o referido pelo menos um composto anfifílico opcional está entre cerca de 1:1 e cerca de 6:1, preferencialmente cerca de 3:1.

[00188] De acordo com uma modalidade da invenção, a proporção em peso entre o referido pelo menos um composto anfifílico opcional e o referido pelo menos um composto hidrofílico e está entre cerca de 1:10 e cerca de 1:30, preferencialmente cerca de 1:20.

[00189] De acordo com uma modalidade da invenção, a razão em peso entre a rifamicina SV, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, preferencialmente o sal de sódio, e o referido pelo menos um composto lipofílico está entre cerca de 10: 1 e cerca de 30: 1, preferencialmente de cerca de 20:

1.

[00190] De acordo com uma modalidade da invenção, a razão em peso entre a rifamicina SV, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, preferencialmente o sal de sódio, e o referido pelo menos um composto hidrofílico está entre cerca de 1: 1 e cerca de 6: 1, preferencialmente de cerca de 3: 1.

[00191] De acordo com uma modalidade da invenção, a proporção em peso entre a rifamicina SV ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, preferencialmente o sal de sódio, e o referido pelo menos um composto anfifílico opcional está entre cerca de 30: 1 e cerca de 90: 1, de preferência de cerca de 60: 1.

[00192] De acordo com uma modalidade da invenção, o pelo menos um composto lipofílico pode ser selecionado a partir de álcoois insaturados ou hidrogenados (como álcool cetílico, álcool esteárico, álcool miristílico, álcool mirurílico, álcool laurílico ou álcool oleílico) ou ácidos graxos, sais e seus ésteres (tais como ácido palmítico, esteárico, mirístico, láurico, laurílico ou oleico); mono-, di- ou triglicerídeos de ácidos graxos ou seus derivados polietoxilados, tais como estearina; ceras, como cera de abelha ou cera de carnaúba; ceramidas; derivados de colesterol ou suas misturas. O ácido esteárico, ou um de seus sal (como, por exemplo, estearato de magnésio), é o preferido, pelo menos, um composto lipofílico. Em outra

modalidade, o composto lipofílico é um éster de um álcool graxo hidrogenado. Em uma modalidade, o composto lipofílico é estearil fumarato de sódio. Opcionalmente, o pelo menos um composto lipofílico tem um ponto de fusão inferior a cerca de 250 °C, preferencialmente de cerca de 30 a cerca de 200 °C.

[00193] De acordo com outra modalidade, o pelo menos um composto hidrofílico é representado por substâncias poliméricas ou copoliméricas geralmente reticuladas ou lineares, que são conhecidas como hidrogéis, isto é, substâncias que ao passar do estado seco para o hidratado, sofrem o chamado "relaxamento molecular", ou seja, um aumento notável de massa e peso após a coordenação de um grande número de moléculas de água pelos grupos polares presentes em suas cadeias poliméricas. Em particular, o pelo menos um hidrofílico pode ser selecionado a partir de derivados de celulose e seus ésteres e/ou sais, como hidroxialquilceluloses (por exemplo hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose ou hidroxipropilmetilcelulose de sódio), alquilcelulose, carboxialquilcelulose (como carboximetilcelulose de sódio); álcoois polivinílicos; derivados de carboxivinilo; polissacarídeos, tais como dextrinas, pectinas, amidos e derivados; gomas naturais ou sintéticas; ácido algínico; poliálcoois como xilitol, maltitol ou manitol. Manitol ou carboximetilcelulose de

sódio são os preferidos pelo menos um composto hidrofílico; mais preferencialmente, ambos estão contidos na composição farmacêutica oral da presente invenção. Por exemplo, o pelo menos um composto hidrofílico pode compreender amido ou glicolato de amido e sódio. Em uma modalidade, o pelo menos um composto hidrofílico compreende amido. Em uma modalidade, o pelo menos um composto hidrofílico compreende amido glicolato de sódio.

[00194] De acordo com uma modalidade, as composições da invenção contêm ainda pelo menos uma substância higroscópica. A presença de pelo menos uma substância higroscópica permite controlar e/ou corrigir o nível de umidade na própria composição, a fim de garantir que a rifamicina SV, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, não seja danificada após armazenamento e/ou exposição à umidade. A pelo menos uma substância higroscópica pode ser selecionada a partir de manitol, sorbitol, lactose, maltodextrinas ou uma mistura dos mesmos. De preferência, pelo menos uma substância higroscópica é manitol.

[00195] Como mencionado acima, a rifamicina SV ou seus sais têm um teor de água de cerca de 12 a 17% e, portanto, há a necessidade adicional de manter ou melhorar a estabilidade desta rifamicina SV, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, na própria composição através da contato com outras substâncias auxiliares com menor teor de água coordenada.

[00196] O controle do teor de água da composição, além de contribuir para a manutenção ou melhoria do perfil de estabilidade da rifamicina SV ou de seus sais na composição, também garante as características de compressão mais adequadas no caso de um comprimido, criando uma resistência aceitável perfil à tensão mecânica de um procedimento de compressão industrial.

[00197] O pelo menos um composto anfifílico, que pode ser usado opcionalmente de acordo com a invenção, compreende lipídios polares do tipo I ou II (lecitina, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina), ceramidas, éteres alquil glicol, como éter dietilenoglicol monometílico (Transcutol®), natural ou gomas sintéticas. A lecitina é o preferido pelo menos um composto anfifílico na composição.

[00198] A composição farmacêutica oral de acordo com a presente invenção também pode conter pelo menos um excipiente fisiologicamente aceitável, por exemplo excipientes bioadesivos, tal como quitosanos, poliacrilamidas, gomas naturais ou sintéticas, polímeros de ácido acrílico e copolímeros.

[00199] De qualquer forma, deve-se notar que em diferentes ambientes os compostos e/ou excipientes acima podem ter um comportamento diferente.

[00200] A composição farmacêutica oral de acordo com a presente invenção pode ser fabricada de acordo com o processo

ou métodos de fabricação mais gerais de comprimidos descritos em WO0076478, que são aqui incorporados por referência.

[00201] De acordo com uma modalidade, as composições farmacêuticas orais da invenção podem ser cobertas com um revestimento gastro-resistente (filme), que pode conter polimetacrilatos, polímeros acrílicos e/ou ácidos metacrílicos ou copolímeros ou derivados de celulose, como acetoftalato de celulose. De acordo com uma modalidade preferida, o revestimento gastro-protetor contém polimetacrilatos, incluindo mas não limitado a compostos conhecidos comercialmente como Eudragit S100 (copolímero de ácido metacrílico-metilmetacrilato) 1: 2, Eudragit L100 (copolímero de Eudragit L100 (copolímero de ácido metacrílico-metilmetacrilato 1: 1) e/ou Eudragit L30 D55 (copolímero de 1: 1 de ácido metilacrílico-etilacrilato). De acordo com uma modalidade preferida, o revestimento gastro-protetor contém copolímero 1: 1 de ácido metacrílico-metilmetacrilato de metila (Eudragit L100). De acordo com outra modalidade preferida, o revestimento gastro-protetor contém copolímero 1: 1 do ácido metilacrílico-etilacrilato (Eudragit L30 D55). Em uma modalidade, o revestimento gastro-resistente (filme) pode compreender ainda um ou mais de talco, trietilcitrato, dióxido de titânio e um ou mais compostos que conferem uma cor à composição farmacêutica oral.

[00202] De acordo com uma modalidade, o solvente usado para a solubilização do revestimento gastro-resistente pode ser orgânico, aquoso e/ou uma mistura dos mesmos. Os solventes orgânicos podem ser selecionados entre etanol, isopropanol, acetona ou sua mistura. Preferencialmente, o solvente orgânico é etanol.

[00203] Foi surpreendentemente descoberto que um solvente aquoso usado para obter o revestimento gastro-resistente da invenção pode garantir uma estabilidade melhorada da rifamicina SV, ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma, nas composições farmacêuticas, reduzindo a formação de impurezas da rifamicina SV, ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma. Isso foi surpreendentemente descoberto considerando a sensibilidade conhecida da rifamicina SV ou seu sal à presença de água, e era inesperado que uma estabilização de tal rifamicina SV, ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma, fosse obtida na composição da presente invenção. Em uma modalidade, o revestimento gastro-resistente aquoso garante ter menos de cerca de 2,0% em peso de impurezas totais após 24 meses a 25 °C e 60% de umidade relativa. Em outra modalidade, o revestimento gastro-resistente aquoso garante ter menos de cerca de 1,5% em peso de impurezas totais após 24 meses a 25 °C/60% de umidade relativa.

[00204] Em uma modalidade, o revestimento gastro-

resistente aquoso garante ter menos de cerca de 3,0% em peso de impurezas totais após 36 meses a 25 °C e 60% de umidade relativa. Em outra modalidade, o revestimento gastro-resistente aquoso garante ter menos de cerca de 2,5% em peso de impurezas totais após 36 meses a 25 °C e 60% de umidade relativa. Em outra modalidade, o revestimento gastro-resistente aquoso garante ter menos de cerca de 2,0% em peso de impurezas totais após 36 meses a 25 °C e 60% de umidade relativa. A % em peso acima das impurezas totais é contada em relação à quantidade de rifamicina SV (conforme reivindicação rotulada).

[00205] O revestimento gastro-resistente das composições farmacêuticas da invenção pode modular o início da liberação da rifamicina SV, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, a partir das composições farmacêuticas da invenção, como descrito acima.

[00206] De acordo com uma modalidade adicional, o revestimento gastro-resistente também pode opcionalmente compreender pelo menos um plastificante, pelo menos um corante ou uma mistura dos mesmos.

[00207] A composição farmacêutica oral da invenção pode ser selecionada a partir de comprimidos, cápsulas, grânulos e/ou microgrânulos, preferencialmente comprimidos.

[00208] De acordo com uma modalidade da invenção, a composição farmacêutica oral é um comprimido, compreendendo

um núcleo e um revestimento gastro-resistente. Em outra modalidade, a composição farmacêutica oral é uma mesa que consiste essencialmente em um núcleo e um revestimento gastro-resistente. Em outra modalidade, a composição farmacêutica oral é uma mesa que consiste em um núcleo e um revestimento gastro-resistente. Em uma modalidade, o revestimento reveste o núcleo. Em outra modalidade, o revestimento é aplicado diretamente no ou no núcleo.

[00209] Em uma modalidade, o núcleo é uma matriz que compreende os ingredientes encontrados no núcleo, conforme descrito aqui. Em outra modalidade, o núcleo é uma mistura compreendendo os ingredientes encontrados no núcleo, como aqui descrito. Em uma modalidade, o núcleo é uma mistura compactada compreendendo os ingredientes encontrados no núcleo, conforme descrito aqui. Em uma modalidade, o núcleo é uma dispersão compreendendo os ingredientes encontrados no núcleo, conforme descrito aqui.

[00210] Em uma modalidade, o núcleo é uma matriz que consiste em ingredientes nos quais os ingredientes compreendem os ingredientes aqui descritos. Em outra modalidade, o núcleo é uma mistura que consiste em ingredientes nos quais os ingredientes compreendem os ingredientes aqui descritos. Em uma modalidade, o núcleo é uma mistura comprimida que consiste em ingredientes nos quais os ingredientes compreendem os ingredientes aqui descritos.

Em uma modalidade, o núcleo é uma dispersão que consiste em ingredientes nos quais os ingredientes compreendem os ingredientes aqui descritos.

[00211] De acordo com uma modalidade, o núcleo pode conter rifamicina de sódio SV, ácido ascórbico, lecitina, ácido esteárico, carboximetilcelulose de sódio, manitol, sílica anidra coloidal e estearato de magnésio; o revestimento gastro-resistente pode conter poli (ácido metacrílico-etilacrilato 1: 1 - Eudragit L30 D55) ou poli (ácido metacrílico-metil metacrilato 1: 1 - Eudragit L100), um ou mais corantes (como dióxido de titânio e óxido férrico), talco, trietilcitrato e opcionalmente PEG6000. O revestimento gastro-resistente pode ser preparado em soluções aquosas ou alcoólicas (orgânicas).

[00212] Uma das vantagens da composição farmacêutica oral da invenção é, portanto, representada por sua especificidade específica do local em relação ao intestino delgado. Obrigado à composição específica da presente invenção, a rifamicina SV, ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma, é de fato liberada da composição começando após a dissolução e/ou quebra do revestimento gastro-resistente no início da parte proximal do intestino, maximizando o efeito terapêutico da rifamicina SV, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, na porção afetada pela SIBO e/ou IBS e/ou cólera.

[00213] Outra vantagem da composição farmacêutica oral da

invenção é representada pela possibilidade de obter uma estabilização melhorada da rifamicina SV, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

[00214] Em outra modalidade, as composições farmacêuticas orais da presente invenção têm uma taxa de dissolução menor que cerca de 10% durante cerca de 2 horas quando medidas em pH 1.

[00215] Em uma modalidade, as composições farmacêuticas orais da presente invenção têm uma taxa de dissolução inferior a cerca de 20% durante cerca de 1 hora, quando medidas a cerca de pH 6,4.

[00216] Em uma modalidade, as composições farmacêuticas orais da presente invenção têm uma taxa de dissolução entre cerca de 20% e cerca de 60% durante cerca de 3 horas, quando medidas a pH 6,4.

[00217] Em uma modalidade, as composições farmacêuticas orais da presente invenção têm uma taxa de dissolução maior ou igual a cerca de 80% da rifamicina SV durante cerca de 6 horas, quando medidas a pH 6,4.

[00218] De acordo com a invenção, as dissoluções são medidas com o aparelho de dissolução USP do tipo II equipado com uma pá a 100 rpm a $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$.

[00219] Em uma modalidade, as composições farmacêuticas orais da presente invenção têm uma taxa de dissolução inferior a cerca de 20% durante cerca de 1 hora, entre cerca

de 20% e cerca de 60% durante cerca de 3 horas e igual ou superior a cerca de 80% durante cerca de 6 horas, quando medido a cerca de pH 6,4 com o aparelho de dissolução USP do tipo II equipado com uma pá a 100 rpm a $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$.

[00220] Em algumas modalidades, a rifamicina SV, ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma, é assim liberada apenas no intestino delgado, garantindo assim a liberação completa da rifamicina SV ou seu sal, preferencialmente sal de sódio, onde é necessário maximizar o tratamento e a eficácia.

[00221] Em algumas outras modalidades, a rifamicina SV, ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma, é liberada começando no intestino delgado e continuando no intestino grosso.

[00222] As composições farmacêuticas orais da invenção são particularmente úteis para a prevenção e/ou tratamento de SIBO e/ou IBS, porque diminuem o crescimento bacteriano para um nível normal de crescimento.

[00223] As composições farmacêuticas orais da invenção são particularmente úteis para a prevenção e/ou tratamento da cólera.

[00224] Em uma modalidade, a presente invenção é, portanto, um método para prevenir e/ou tratar SIBO, IBS e/ou cólera, compreendendo a administração de uma composição farmacêutica oral da presente invenção, como descrito acima,

para um indivíduo em necessidade, preferencialmente um indivíduo humano.

[00225] Em uma modalidade, a presente invenção é um método de prevenção e/ou tratamento de IBS-C, IBS-D, IBS-M e/ou IBS-U; preferencialmente o tratamento de IBS-D compreendendo a administração de uma composição farmacêutica oral da presente invenção a um indivíduo em necessidade, de preferência um indivíduo humano.

[00226] Em outra modalidade, a presente invenção é um método de tratamento da cólera, compreendendo a administração de uma composição farmacêutica oral da presente invenção a um indivíduo em necessidade, de preferência um indivíduo humano.

[00227] Em outra modalidade, a presente invenção é um método de tratamento e/ou prevenção de encefalopatia hepática, cirrose hepática, pouchite e/ou perotinite bacteriana espontânea compreendendo a administração de uma composição farmacêutica oral da presente invenção a um indivíduo em necessidade, de preferência um indivíduo humano.

[00228] Em outra modalidade, a presente invenção é um método de tratamento e/ou prevenção de NAFLD, NAFL e/ou NASH compreendendo a administração de uma composição farmacêutica oral da presente invenção a um indivíduo em necessidade, de preferência um indivíduo humano.

[00229] As composições farmacêuticas orais da invenção contêm preferencialmente cerca de 600 mg/unidade de dose da rifamicina SV, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, na forma anidra (isto é, rifamicina SV ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, preferencialmente sal de sódio da rifamicina SV). Quando as composições farmacêuticas orais da invenção contêm 600 mg/unidade de dose do sal de sódio da rifamicina SV na forma anidra, a quantidade equivalente de rifamicina SV na forma anidra é 582 mg/unidade de dose.

[00230] Em uma modalidade, as composições são preferencialmente administradas de acordo com um regime de dose de três comprimidos por dia (isto é, t.i.d., ter inoperante ou todos juntos uma vez ao dia), a fim de atingir a dose diária ideal de cerca de 1800 mg/dia. O referido t.i.d. o regime de dose diária dura de preferência 14 dias, mas pode ser prolongado por vários meses.

[00231] Em outra modalidade, a composição farmacêutica oral das invenções é preferencialmente administrada de acordo com um regime de dose de dois comprimidos por dia (isto é, b.i.d., bis in die ou todos juntos uma vez ao dia), para atingir a dose diária ideal de cerca de 1200 mg/dia. Disse b.i.d. os regimes de dose diária duram preferencialmente um período de 1-4 semanas, preferencialmente por 14 dias, mas podem ser prolongados por

vários meses.

[00232] A seção experimental a seguir descreve a invenção em detalhes, sem limitar seu conteúdo de forma alguma.

EXEMPLOS

[00233] **Exemplo 1:** Foram fabricados comprimidos revestidos de liberação prolongada de 600 mg de rifamicina sódica com a composição quali-quantitativa descrita na Tabela 1.

[00234] Filme orgânico revestido (revestimento gastro-resistente)

Tabela 1

Ingredientes	Unidade	Quantidade por comprimido
Composição do núcleo		
Rifamicina SV de sódio ⁽¹⁾	mg	600 ⁽¹⁾
Ácido ascórbico	mg	30,0
Lecitina	mg	10,0
Ácido esteárico	mg	30,0
Carboximetilcelulose de sódio (Na CMC)	mg	200,0
Manitol	mg	215,0 ⁽²⁾
Sílica anidra coloidal	mg	20,0
Estearato de magnésio	mg	25,0
Composição de revestimento		

Ácido Metacrílico - Copolímero de Metacrilato de Metila (1: 1) (Eudragit® L100)	mg	41,0
Dióxido de titânio	mg	11,0
Óxido férrico vermelho	mg	0,6
Talco	mg	18,2
Trietilcitrato	mg	8,2
Polietileno glicol 6000	mg	1,0
Etanol ³	--	--
Água purificada ³	--	--

⁽¹⁾ como substância anidra (seca), sendo equivalente a cerca de 702 mg de sal de sódio de rifamicina SV na forma hidratada, considerando um teor médio de água de cerca de 14,5%.

⁽²⁾ a quantidade de manitol é ajustada para compensar a correção da quantidade de rifamicina SV de sódio com base no teor de água.

⁽³⁾ Água purificada e etanol são essencialmente removidos durante o processo de fabricação.

[00235] A rifamicina SV (sal de sódio), ácido ascórbico, lecitina, ácido esteárico e uma porção de estearato de magnésio foram misturados em um recipiente adequado até a homogeneidade da dispersão ser obtida. Em seguida foram adicionados manitol, carboximetilcelulose de sódio e sílica e a mistura foi misturada novamente; a adição de estearato

de magnésio foi concluída e o pó foi comprimido em uma máquina rotativa de comprimidos para obter os núcleos dos comprimidos. Estes últimos foram então revestidos em uma unidade de revestimento com Eudragit L100, trietilcitrato, talco, dióxido de titânio e dióxido férrico vermelho usando etanol como solvente para aplicar a camada de revestimento gastro-resistente. Os comprimidos foram então polidos adicionando um pouco de polietilenoglicol 6000 em uma solução aquosa.

[00236] Os comprimidos preparados foram avaliados em um teste de dissolução a pH1 nas condições da Tabela 2:

Tabela 2

Instrumentação	Aparelho de dissolução USP II em conformidade com a USP <711>; Espectrofotômetro UV- visível conectado a um PC para gravação de dados
Velocidade do agitador	50 rpm
Médio	HCl 0,1M + 0,4% de éter cetostearílico de Macrogol
Volume	1000 mL
Temperatura média	37 ± 0,5 °C
Período de testes	2 horas
Comprimento de onda	299 nm
Célula de vidro de quartzo	0,1 cm

[00237] O teste de dissolução foi realizado transferindo 1000 mL de meio de dissolução de pH 1 para o recipiente de

teste e aquecendo a solução a $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Um comprimido da composição foi adicionado ao recipiente de teste. Após 2 horas, o meio de dissolução de cada recipiente foi amostrado, filtrado e analisado contra um espaço em branco contendo o meio de dissolução usando um espectrofotômetro visível por UV.

[00238] No final do período de dissolução (2 horas), o meio de dissolução de cada recipiente será amostrado, filtrado e analisado em relação ao branco, usando o espectrofotômetro UV-Visível. A quantidade de rifamicina SV de sódio liberada do comprimido no recipiente de teste foi calculada usando a fórmula:

$$(\%) \text{ Quantidade dissolvida de SV de rifamicina sódica} = \frac{A_c \times R_f \times 1000}{600} \times 100$$

Onde:

A_c = absorvância da solução da amostra;

R_f = fator de resposta da curva de calibração (concentração mg/mL vs absorvância de soluções padrão);

900 = volume de dissolução (mL);

600 = quantidade teórica de SV de rifamicina sódica (mg/comprimido).

[00239] A quantidade de rifamicina SV liberada dos comprimidos fabricados de acordo com o Exemplo 1 no teste de dissolução a pH 1 é descrita na Tabela 3:

Tabela 3

Tempo	Quantidade de rifamicina SV liberada do comprimido em meio de dissolução de pH 1 (% da quantidade total de rifamicina SV de sódio contida no comprimido testado)
2 horas	ND*

* ND = não detectado dentro dos limites de detecção do método analítico utilizado.

[00240] Os comprimidos preparados também foram avaliados em um teste de dissolução a pH 6,4 nas condições da Tabela 4.

Tabela 4

Instrumentação	Aparelho de dissolução USP em conformidade com a USP <711>; Espectrofotômetro UV- visível conectado a um PC para gravação de dados
Velocidade do agitador	100 rpm
Médio	Tampão pH 6.4 USP
Volume	900 mL
Temperatura Média	37 ± 0,5 °C
Período de testes	6 horas em tampão pH 6,4 USP
Comprimento de onda	314 nm
Célula de vidro de quartzo	0,1 cm

[00241] A solução de teste foi preparada dissolvendo 6,8 g de fosfato de potássio monobásico (KH₂PO₄) e 0,5 g de NaOH em cerca de 400 mL de água purificada e diluindo até um volume total de 1000 mL com água purificada. A solução padrão para uso no procedimento analítico foi preparada como uma solução de 0,67 mg/mL de Rifamicina SV W.S. no meio de

dissolução.

[00242] O teste de dissolução foi realizado transferindo 900 mL de tampão de pH 6,4 para o recipiente de teste e aquecendo a solução a $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Um comprimido da composição foi adicionado ao recipiente de teste. Nos tempos de amostragem pré-determinados, o meio de dissolução de cada recipiente foi amostrado, filtrado e analisado contra um espaço em branco contendo o meio de dissolução usando um espectrofotômetro visível por UV. A quantidade de rifamicina SV de sódio liberada do comprimido no recipiente de teste foi calculada usando a fórmula:

$$(\%) \text{ Quantidade dissolvida de SV de rifamicina sódica} = \frac{A_c \times R_f \times 900}{600} \times 100$$

Onde:

A_c = absorbância da solução da amostra;

R_f = fator de resposta da curva de calibração
(concentração mg/mL vs

absorbância de soluções padrão);

900 = volume de dissolução (mL);

600 = quantidade teórica de SV de rifamicina sódica
(mg/comprimido).

[00243] As quantidades de rifamicina SV libertadas dos comprimidos fabricados de acordo com o Exemplo 1 no teste de dissolução a pH 6,4 são descritas na Tabela 5.

Tabela 5

Tempo	Quantidade de rifamicina SV liberada do comprimido em meio de dissolução de pH 6,4 (% da quantidade total de rifamicina SV de sódio contida no comprimido testado)
1 hora	2%
2 horas	13%
3 horas	37%
4 horas	58%
6 horas	> 80% (95%, 96% e 94% com base em testes de três comprimidos)

[00244] Estabilidade: foi realizado um estudo de estabilidade em um lote de comprimidos fabricados de acordo com o Exemplo 1 de acordo com a Diretriz ICH sobre estudos de estabilidade de novos medicamentos. Os comprimidos foram colocados a 25 °C/60% de HR. Os resultados são relatados na Tabela 5a abaixo.

Tabela 5a

Ponto do tempo	Ensaio (mg/comprimido)	Ensaio (% de reivindicação rotulada)	Rifamicina S (%)	Quaisquer outras substâncias relacionadas (%)	Total de substâncias relacionadas (%)
	592,0	98,7	< 0,02	0,09	0,32
6 meses	576,3	96,1	0,06	0,24	0,71
12 meses	579,6	96,6	0,07	0,28	1,23
24 meses	574,2	95,7	0,07	0,35	1,68

36 meses	574,0	95,7	0,11	0,33	2,02
-------------	-------	------	------	------	------

[00245] **Exemplo 2:** Foram fabricados comprimidos revestidos de libertação prolongada com 600 mg de rifamicina sódica com a composição quali-quantitativa descrita na Tabela 6.

[00246] Filme aquoso revestido (revestimento gastro-resistente):

Tabela 6

Ingredientes	Unidades	Quantidade de comprimidos
Composição do núcleo		
Rifamicina SV de sódio ⁽¹⁾	mg	600,0 ⁽¹⁾
Ácido ascórbico	mg	30,0
Lecitina	mg	10,0
Ácido esteárico	mg	30,0
Carboximetilcelulose de sódio (Na CMC)	mg	200,0
Mannitol ²	mg	215,0 ²
Sílica anidra coloidal	mg	20,0
Estearato de magnésio	mg	25,0
Composição de revestimento		
Poli (ácido metacrílico-acrilato de etila (1: 1) (Eudragit®	mg	49,8 ³

L30 D55)		
Dióxido de titânio	mg	2,7
Óxido férrico vermelho	mg	0,2
Talco	mg	22,2
Trietilcitrato	mg	5,1
Água purificada ⁴	--	--

⁽¹⁾ como substância anidra (seca), sendo equivalente a cerca de 702 mg de sal de sódio rifamicina SV na forma hidratada, considerando um teor médio de água de cerca de 14,5%.

⁽²⁾ a quantidade de manitol é ajustada para compensar a correção da quantidade de rifamicina SV de sódio com base no teor de água.

⁽³⁾ Na forma anidra.

⁽⁴⁾ A água purificada é essencialmente removida durante o processo de fabricação.

[00247] Estabilidade: foi realizado um estudo de estabilidade em um lote dos comprimidos fabricados de acordo com o Exemplo 2 de acordo com a Diretriz ICH sobre estudos de estabilidade de novos medicamentos. Os comprimidos foram colocados a 25 °C/60% de HR. Os resultados são apresentados na Tabela 6a abaixo.

Tabela 6a

Ponto do	Ensaio	Ensaio (%)	Rifamicina	Quaisquer	Total de
----------	--------	------------	------------	-----------	----------

tempo	(mg/comprimido)	reivindicadaro rotulada)	S (%)	outras substâncias relacionadas (%)	substâncias relacionadas (%)
0	592,7	98,8	0,08	0,09	0,45
6 meses	590,0	98,3	0,09	0,19	0,73
12 meses	586,9	97,8	0,06	0,25	1,12
24 meses	588,4	98,1	0,05	0,29	1,22
36 meses	583,3	97,2	0,10	0,36	1,48

Exemplo 3: Caracterização in vitro de propriedades

anti-inflamatórias da rifamicina SV

[00248] A inflamação desempenha um papel importante na patogênese da IBS, por isso foi caracterizada a capacidade da rifamicina SV em inibir a inflamação. A caracterização por estimulação com PXR e inibição de NFkB foi realizada in vitro em sistemas celulares que imitam o ambiente intestinal no contexto de IBS.

[00249] Ensaio para analisar e quantificar a atividade de PXR:

[00250] Um sistema de ensaio de receptor nuclear que utiliza células humanas proprietárias projetadas para fornecer expressão constitutiva de alto nível do PXR humano, foi usado para determinar a EC50 da atividade agonista da rifamicina SV no PXR.

[00251] Este produto de teste da Indigo Biosciences (Pensilvânia, EUA) utiliza células que expressam uma forma híbrida de PXR humano. A sequência N-terminal que codifica o domínio de ligação ao DNA PXR (DBD) foi substituída pela do GAL4-DBD de levedura. O domínio de ligação ao ligante PXR nativo (LBD) e outros domínios C-terminais permanecem intactos e funcionais. A interação do ligante ativa o receptor, fazendo com que ele se ligue à sequência de ligação ao DNA da GAL4, que está funcionalmente ligada a um gene repórter da luciferase residente. Assim, quantificar mudanças na atividade da luciferase nas células repórter tratadas fornece uma medida substituta sensível das mudanças na atividade de PXR. A aplicação principal deste sistema de ensaio repórter é na triagem de amostras de teste para quantificar qualquer atividade funcional, agonista ou antagonista, que eles possam exercer contra PXR humana. O aumento da concentração de rifamicina SV foi testado em comparação com a rifaximina. A rifampicina foi usada como controle positivo para o ensaio. As experiências foram repetidas 3 vezes e o desvio padrão calculado. O EC_{50} e o $IC_{95\%}$ foram determinados usando o software de análise estatística Prism, ajustando uma curva não linear através dos pontos de dados expressos em log (agonista) vs. resposta - inclinação variável (4 parâmetros). O valor de p foi calculado usando a análise de teste t pareado e paramétrico

Prism.

[00252] Ensaio para medir a atividade de NFkB:

[00253] O ensaio para determinar o IC₅₀ do antagonismo da rifamicina SV do fator de transcrição NFkB utilizou um sistema repórter semelhante ao ensaio PXR. O sistema de análise de receptores nucleares NFkB da Indigo Biosciences utiliza células epiteliais renais humanas transfectadas transitoriamente com um repórter NF-kB. A atividade biológica de NFkB medida como atividade transcricional dessas células repórteres exige a mesma orquestração de todas as interações e eventos moleculares intracelulares que podem ocorrer in vivo.

[00254] As células foram tratadas no modo antagonista na presença de 30 ng/mL de TNF α para estimular a cascata inflamatória de NFkB. O aumento da concentração de rifamicina SV foi testado em comparação com a rifaximina. Após 24 horas, quantificou-se a luminescência proporcional à atividade transcricional de NFkB. As experiências foram repetidas 2 vezes e o desvio padrão calculado. O IC₅₀ e o IC_{95%} foram determinados usando o software de análise estatística Prism, ajustando uma curva não linear através dos pontos de dados expressos como log (inibidor) vs. resposta (3 parâmetros). O valor de p foi calculado usando a análise de teste t pareado e paramétrico Prism.

[00255] Resultados experimentais mostraram que a

rifamicina SV é 200-440 vezes mais potente que a rifaximina, estimulando a atividade transcricional de PXR. Além disso, a rifamicina SV também é 4000 vezes mais potente que a rifaximina na inibição da atividade transcricional de NFkB.

[00256] Todos os dados apresentados mostram que a rifamicina SV é dotada de uma potente atividade anti-inflamatória que é muito superior à rifaximina. Essas características tornam a rifamicina SV um candidato muito bom para o tratamento da IBS e um substrato ideal para uma formulação que deve ser indicada para o alívio dos sintomas da IBS, particularmente a IBS-D. Obviamente, para ser uma ferramenta eficaz para a cura do paciente, a rifamicina SV, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, deve ser administrada na dose certa e com a taxa e extensão ideais de entrega, conforme garantido pelos exemplos anteriores. São dedicados para garantir que a quantidade certa de rifamicina SV, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, seja administrada aos pacientes e entregue nos órgãos onde possa exibir a atividade farmacodinâmica adequada.

[00257] **Exemplo 4: Farmacocinética e avaliação de segurança:** Os comprimidos do Exemplo 1 (comprimidos de Rifamicina SV sódio 600 mg) foram testados em voluntários saudáveis masculinos e femininos para avaliar a segurança da administração e o perfil PK obtido após dose única (no dia 1) e a administração de doses múltiplas (após 7 dias) de

Rifamicina SV da invenção comprime TID para uma ingestão diária cumulativa de 1800 mg/dia.

[00258] O ponto final primário do estudo foi a avaliação da farmacocinética da rifamicina SV no plasma e na urina após doses únicas (Dia 1) e múltiplas (Dia 7) dos comprimidos do Exemplo 1 administrados a indivíduos saudáveis de acordo com 600 mg t.i.d. regime de dose (ter in die).

[00259] O ponto final secundário do estudo foi a avaliação da segurança e tolerabilidade dos comprimidos do Exemplo 1 administrados de acordo com um t.i.d. regime de dose por 14 dias consecutivos. Todos os indivíduos do estudo receberam os comprimidos do Exemplo 1 de acordo com um regime de doses múltiplas do Dia 1 ao Dia 14, como se segue:

- 1800 mg de rifamicina sódica SV como um comprimido de 600 mg do Exemplo 1, 3 vezes ao dia (por dia), durante 7 dias consecutivos, às 08:00 $\pm$ 1 h (antes do café da manhã), 14:00 $\pm$ 1 h (antes do almoço) e 20:00 $\pm$ 1 h (antes do jantar). Entre a 1^a e a 2^a e entre a 2^a e a 3^a dose τ = 6 h em cada dia de tratamento. Entre a 3^a dose de um dia e a 1^a dose do dia seguinte τ = 12 h.

- após a alta no dia 8, os indivíduos continuaram o tratamento de acordo com a mesma dose em casa até o dia 14, por um total de 42 administrações.

Os critérios de farmacocinética para avaliação foram os seguintes:

- $C_{\max,0-6}$, $t_{\max,0-6}$, AUC_{0-6} , $AUC_{0-\infty}$, $t_{1/2}$, λ_z , Cl_t/F , Cl_r e V_z/F de rifamicina SV plasmática após a primeira dose de comprimidos do Exemplo 4;

- $C_{\max,0-24}$, $t_{\max,0-24}$ e AUC_{0-24} de rifamicina SV plasmática após as primeiras 3 doses de comprimidos de Rifamicina SV 600 mg;

- $C_{\max,ss,12-18}$, $t_{\max,ss,12-18}$, $C_{\min,ss,12-18}$, $C_{ave,12-18}$, $PTF\%_{12-18}$ e $AUC_{ss,12-18}$ de rifamicina SV plasmática após a última dose múltiplo de comprimidos de 600 mg de Rifamicina SV;

- $AUC_{ss,0-24}$ de rifamicina SV plasmática após as últimas 3 doses de comprimidos de 600 mg de Rifamicina SV; e

- Ae_{0-24} e $\% Ae_{0-24}$ de rifamicina urinária SV após as 3 primeiras e as 3 últimas doses múltiplas de comprimidos de 600 mg de Rifamicina SV.

[00260] Parâmetros e resultados farmacocinéticos:

[00261] Os perfis médios (+ DP) de concentração de rifamicina SV (ng/mL) x tempo no Dia 1 e 7 durante o tratamento do estudo com a formulação de teste são mostrados na Fig. 1.

[00262] Os parâmetros farmacocinéticos da rifamicina SV plasmática, medidos e calculados nos dias 1 e 7 do tratamento, são mostrados abaixo; a média $\pm$ DP é relatada (N = 18), exceto $t_{\max}$ para a mediana (faixa) mostrada na Tabela 7.

Tabela 7

Parâmetro	Unidade	Dia 1	Parâmetro	Unidade	Dia 7
$C_{\max,0-6}$	ng/mL	2,19 ± 1,94	$C_{\max,ss12-18}$	ng/mL	2,90 ± 1,73
$t_{\max,0-6}$	h	6,00 (4,00-6,00)	$t_{\max,ss12-18}$	h	12,00 (12,00-18,00)
AUC_{0-6}	(ng) (h) /mL	3,26 ± 2,85	$C_{\min,ss12-18}$	ng/mL	1,55 ± 0,39
$C_{\max,0-24}$	ng/mL	5,79 ± 4,24	$C_{\text{average},12-18}$	ng/mL	2,02 ± 0,66
$t_{\max,0-24}$	h	9,50 (4,00-24,00)	$AUC_{ss,12-18}$	(ng) (h) /mL	12,15 ± 3,95
AUC_{0-24}	(ng) (h) /mL	43,67 ± 20,15	$PTF\%_{12-18}$	%	59,70 ± 42,48
			$AUC_{ss,0-24}$	(ng) (h) /mL	80,08 ± 34,09

[00263] $C_{\max,0-6}$ corresponde à "concentração máxima", ou seja, a concentração plasmática máxima de um medicamento em um período de 0 a 6 horas após a administração oral e $t_{\max,0-6}$ corresponde a "tempo até a concentração máxima", ou seja, o tempo atingir a concentração plasmática máxima em um período de 0 a 6 horas após a administração oral de um medicamento após a administração oral

[00264] $C_{\max,0-24}$ corresponde à "concentração máxima", ou seja, a concentração plasmática máxima de um medicamento em um período de 0-24 h após a administração oral e $t_{\max,0-24}$ corresponde ao "tempo até a concentração máxima", ou seja, o tempo atingir a concentração plasmática máxima em um

período de 0 a 24 h após a administração oral de um medicamento após a administração oral.

[00265] AUC, que corresponde à "área sob a curva". isto é, a integral da curva concentração-tempo (após uma dose única ou em estado estacionário). Em particular, AUC₀₋₆ é a área sob a curva até 6 h, AUC₀₋₂₄ é a área sob a curva até 24 h e AUC_{0-∞} é a área sob a curva até o infinito.

[00266] A quantidade total de rifamicina SV excretada na urina calculada nos dias 1 e 7 do tratamento é relatada na Tabela 8 abaixo (a média ± DP é relatada)

Tabela 8

Ae ₀₋₂₄	ng	27173,3359 ± 16935,3754	Ae ₀₋₂₄	ng	59628,8089 ± 24946,1413
%Ae ₀₋₂₄	%	0,0015 ± 0,0009	%Ae ₀₋₂₄	%	0,0033 ± 0,0014

[00267] Resultados de segurança:

[00268] Não foram relatados EA graves e nenhum indivíduo interrompeu o estudo devido a EA. Não foram observadas alterações significativas nos sinais vitais, PC, ECG ou parâmetros laboratoriais após o tratamento com rifamicina SV. Não foi observada alteração significativa nas funções hepáticas ou renais durante o tratamento com doses múltiplas.

[00269] Conclusões:

[00270] O perfil da farmacocinética e a segurança da rifamicina SV sistemicamente disponível após administração única e múltipla de t.i.d. Foram investigadas doses de

comprimidos de rifamicina SV 600 mg em 18 indivíduos masculinos e femininos saudáveis. Os indivíduos foram expostos a uma dose diária de 1800 mg de rifamicina SV por 14 dias consecutivos pela primeira vez. A farmacocinética da rifamicina SV foi investigada no plasma e na urina nos dias 1 e 7. No dia 1, a rifamicina SV foi quantificável nos níveis plasmáticos em todos os indivíduos a partir das 9 horas após a 1ª dose. Em média, a rifamicina SV atingiu um pico em um tempo médio de 9,5 h ($C_{\max, 0-24}$: $6,23 \pm 4,52$ ng/mL). No dia 7, todos os indivíduos apresentaram níveis quantificáveis de rifamicina SV no plasma a cada tempo de amostragem. A rifamicina SV atingiu um pico 2 h após a 1ª dose do dia 7 e depois diminuiu para níveis significativamente semelhantes aos do dia 1. Após 7 dias de t.i.d. tratamento, a absorção da rifamicina SV aumentou ligeiramente em taxa e extensão e não mostrou nenhum sinal notável de acumulação. A quantidade total de rifamicina SV excretada na urina foi de 0,0033% no dia 7.

[00271] Os comprimidos de rifamicina SV 600 mg mostraram um excelente perfil de segurança.

[00272] Exemplo 5: Atividade da rifamicina SV contra cepas bacterianas

[00273] A eficácia da rifamicina SV e seu sal no tratamento da SIBO e/ou IBS foi verificada pela avaliação da CIM (Concentração Inibidora Mínima) em uma cepa bacteriana

patogênica específica, ou seja, *Methanobrevibacter smithii*, que geralmente está presente em pacientes com IBS, principalmente Pacientes com IBS-D, em comparação com outros agentes antibacterianos, conforme mostrado na Tabela 9.

Tabela 9

MIC	<i>Methanobrevibacter smithii</i> (DSMZ 11975)
Rifamicina SV de sódio (lote n.: QRM0030)	< 1 µg/mL
Rifaximin (lote n.: TF10106)	25 µg/mL
Neomicina (código: lote N0401000. 4.0)	> 100 µg/mL
Metronidazol (lote do código M3761. 095K0693)	25 µg/mL

[00274] Como deve ser apreciado, a rifamicina SV é mais eficaz do que os outros agentes ativos que já foram descritos como adequados para o tratamento com SIBO e/ou IBS.

[00275] A atividade de rifamicina SV em um ensaio de agonismo da atividade transcricional de PXR, em comparação com a atividade de rifaximin e rifampicina, é apresentada na Tabela 10.

Tabela 10

Composto testado	Agonismo da atividade transcricional de PXR expresso como EC ₅₀ molar (intervalo de 95% de IC)
Rifamicina SV	6.08 E-09 (valores na faixa nM)
Rifaximina	1.8 E-06 (valores na faixa de µM)

Rifampicina (teste positivo)	1.1 E-06 (valores na faixa de μM)
---------------------------------	---

[00276] Com base nos valores de EC_{50} da atividade agonista na potência transcricional de PXR, a rifamicina SV é 200-440 vezes mais potente que a rifaximina e a rifampicina. A diferença de potência entre a rifaximina e a rifamicina SV neste ensaio foi determinada estatisticamente significativa, tendo um valor de p de 0,018. A rifaximina a 30 μM é 2,5 vezes menos potente que a rifamicina SV a 0,3 μM . Isto significa que a rifamicina SV é 250 vezes mais potente que a rifaximina na estimulação da atividade transcricional de PXR. Assim, confirma-se que a rifamicina SV é eficaz em doenças inflamatórias intestinais e mais potente em estimular a atividade da PXR: de fato, usando uma dose esperada 100 vezes menor. A rifamicina SV também é 180 vezes mais potente que a rifampicina, usada no ensaio experimental como controle positivo.

[00277] Exemplo 6A: Atividade de rifamicina e rifaximin em um ensaio de agonismo de NFkB.

[00278] O agonismo do agonismo de NFkB da rifamicina SV e rifaximina foi testado em um ensaio. Os resultados são mostrados na Tabela 11.

Tabela 11

Composto testado	Antagonismo da atividade de NFκB Molar IC ₅₀ (intervalo de IC de 95%)
Rifamicina SV	2.3 E-08 = 23 nM
Rifaximina	8.3 E-05 = 83 μM

[00279] **Exemplo 6B:** Inibição da atividade transcrricional de NFκB em uma linhagem celular repórter.

[00280] Para estabelecer que a inibição de NFκB ocorre após a ativação de PXR induzida por rifamicina, uma linhagem celular repórter que expressa NFκB de comprimento total e abriga um gene repórter de luciferase funcionalmente ligado aos elementos de resposta genética de NFκB a montante, foi estimulada com PMA, TNFα ou LPS para induzir NFκB. A rifamicina ou a rifaximina foram tituladas com doses sobre essas células estimuladas. Após 24 horas de incubação, quantificou-se a luminescência correlacionada à atividade transcrricional de NFκB. A rifamicina foi mais potente que a rifaximin na antagonização da atividade de NFκB induzida por PMA com valores de IC₅₀ de $1,56 \times 10^{-8}$ M vs. $9,39 \times 10^{-8}$ M, respectivamente, representando uma potência 6 vezes maior que a rifaximin (Fig. 4A). A rifamicina também antagonizou a atividade de NFκB induzida por TNFα com valor de IC₅₀ de $1,48 \times 10^{-5}$ M (Fig. 4B) e a atividade de NFκB induzida por LPS com valor de IC₅₀ de $3,49 \times 10^{-6}$ M (Fig. 4C). Em contraste, a rifaximina não inibiu a atividade de NFκB induzida por TNFα nem LPS até a concentração mais alta testada. Esses

resultados estabelecem uma correlação convincente entre a ativação de PXR e a inibição de NFκB pela rifamicina, independentemente do estímulo à inflamação.

[00281] Uma vez que o PXR pode regular indiretamente a inflamação através da inibição do NFκB, os dados mostram que a rifamicina induz uma via alternativa ou paralela para normalizar a função imune intestinal através do antagonismo da atividade do NFκB. A rifamicina exibiu forte antagonismo da atividade de NFκB induzida por PMA, TNFα e LPS. A PMA ignora a indução de NFκB que é mediada por receptores da superfície celular ativando diretamente a proteína cinase C. Assim, o antagonismo da NFκB induzida por PMA é um indicador da potencial inibição da sinalização de múltiplos receptores da superfície celular. A rifamicina foi mais potente que a rifaximina na antagonização do NFκB induzido por PMA. Quando o receptor de TNFα foi especificamente ativado para estimular NFκB, a rifamicina antagonizou fortemente a sinalização induzida por TNFα enquanto a rifaximina era ineficaz. Mais importante, houve uma inibição robusta pela rifamicina do NFκB induzido por LPS, enquanto a rifaximina foi ineficaz.

[00282] Curiosamente, esses dados mostram que a inibição de NFκB pela rifamicina não depende do estímulo, uma vez que a rifamicina inibiu potentemente o PMA, o TNFα e o NFκB induzido por LPS, em contraste com a rifaximina, que apenas inibiu o NFκB induzido por PMA. A PMA ou PKC ativada por

diacil-glicerol é importante para o receptor de células T ou NFκB induzido por IgE que ocorre em células imunes, como células T e mastócitos, respectivamente. Por outro lado, o NFκB induzido por TNF ou LPS que ocorre nas células epiteliais do cólon requer outros fatores de sinalização (TRAFs, fatores associados ao TNFR). Mais importante ainda, por sua relevância no IBS ou IBD, a função biológica do NFκB foi confirmada nas células epiteliais do cólon. A rifamicina inibiu significativamente a síntese induzida por IL1β de uma quimiocina regulada por NFκB, IL-8. Esses requisitos dependentes de células para induzir a inflamação implicam que, ao atuar em várias células-alvo, o potencial anti-inflamatório da rifamicina é amplo porque as interações desreguladas das células imunes e epiteliais contribuem para a patogênese de vários distúrbios gastrointestinais.

[00283] Exemplo 7: Um estudo de prova de conceito de fase II, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de eficácia e segurança dos comprimidos de 600 mg do Exemplo 1 em indivíduos com síndrome do intestino irritável predominante por diarreia (IBS-D).

[00284] Os indivíduos que sofrem de IBS-D serão aleatoriamente designados (1: 1: 1) para um dos três grupos de tratamento e receberão um dos seguintes tratamentos por 14 dias consecutivos:

□ Grupo de tratamento 1:

[00285] Os comprimidos do Exemplo 1 serão administrados três vezes ao dia (t.i.d.) ao indivíduo de acordo com o seguinte esquema: (a) um comprimido de 600 mg de manhã; (b) um comprimido de 600 mg à tarde; e (c) um comprimido de 600 mg à noite.

□ Grupo de tratamento 2:

[00286] Os comprimidos do Exemplo 1 serão administrados duas vezes ao dia (b.i.d.), mais um placebo correspondente diariamente (q.d.) ao indivíduo de acordo com o seguinte esquema: (a) um comprimido de 600 mg de manhã; (b) um comprimido de placebo à tarde; e (c) um comprimido de 600 mg à noite.

□ Grupo de tratamento 3:

[00287] Os comprimidos de placebo serão administrados três vezes ao dia (t.i.d.) ao indivíduo de acordo com o seguinte esquema: (a) um comprimido de placebo pela manhã; (b) um comprimido de placebo à tarde; e (c) um comprimido de placebo à noite.

[00288] Todos os indivíduos tomarão os comprimidos designados t.i.d., idealmente nos seguintes horários: 07:30 $\pm$ 2 h, 15:30 $\pm$ 2 h e 23:30 $\pm$ 2 h, por 14 dias. As semanas de tratamento serão seguidas por dez (10) semanas de acompanhamento.

[00289] O ponto final principal do estudo será a proporção de respondedores semanais definidos como indivíduos que

semanalmente têm alívio do composto de dor abdominal e consistência das fezes, com base em suas avaliações diárias. O alívio da dor abdominal é definido como uma diminuição na média semanal de pontuação de dor abdominal de pelo menos 30% em comparação com a linha de base e o alívio da consistência das fezes é definido como uma redução de 50% ou mais no número de dias por semana com pelo menos um fezes com consistência do tipo 6 ou 7 em comparação com a linha de base 7 de acordo com a escala de forma de fezes de 7 pontos da Bristol.

[00290] A escala de fezes de Bristol é uma escala visual graduada da densidade de fezes. É validado como proxy dos tempos de trânsito gastrointestinal e usado para definir "diarreia" pela Sociedade Europeia de Microbiologia Clínica e Doenças Infecciosas para infecção por *Clostridium difficile* (CDI). Os parâmetros da escala estão descritos na Tabela 12.

[00291] Os indivíduos que administraram os comprimidos de 600 mg do Exemplo 1 duas ou três vezes ao dia, de acordo com o esquema acima, observarão o alívio da dor abdominal medido como uma diminuição na média semanal da pontuação da dor abdominal de pelo menos 30% em comparação com a linha de base e o alívio das fezes consistência medida como uma redução de 50% ou mais no número de dias por semana com pelo menos uma fezes com consistência do tipo 6 ou 7 em comparação

com a linha de base 7 de acordo com a escala de forma de fezes de 7 pontos da Bristol.

Tabela 12

Pontuação	Descrição
1	Nódulos rígidos separados, como nozes
2	em forma de salsicha, mas irregular
3	Como uma salsicha, mas com rachaduras na superfície
4	Como uma salsicha ou cobra, lisa e macia
5	Blobs macios com bordas nítidas
6	Peças macias com bordas irregulares, um fezes mole
7	Aguado, sem pedaços sólidos, totalmente líquido

[00292] Embora o objeto desta divulgação tenha sido descrito e mostrado em detalhes consideráveis com referência a certas modalidades ilustrativas, incluindo várias combinações e subconjuntos de características, os técnicos no assunto apreciarão prontamente outras modalidades e variações e modificações das mesmas, conforme englobadas em o escopo da presente divulgação. Além disso, as descrições de tais modalidades, combinações e subconjuntos não se destinam a transmitir que o objeto reivindicado requer características ou combinações de recursos diferentes daqueles expressamente recitados nas reivindicações. Por

consequente, o escopo desta divulgação destina-se a incluir todas as modificações e variações abrangidas pelo espírito e escopo das seguintes reivindicações anexas.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica oral na forma de uma forma de dosagem sólida compreendendo cerca de 600 mg de rifamicina SV, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, e um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis, **caracterizada** pelo fato de que a composição farmacêutica oral é formulada para liberação modificada.

2. Composição farmacêutica oral, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que a composição farmacêutica oral é formulada para liberação prolongada.

3. Composição farmacêutica oral, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que a composição farmacêutica oral é formulada para liberação retardada.

4. Composição farmacêutica oral, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que a composição farmacêutica oral é formulada para liberação retardada e prolongada

5. Composição farmacêutica oral, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que a composição farmacêutica oral é formulada para liberar a rifamicina SV ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, substancialmente no intestino delgado.

6. Composição farmacêutica oral, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que a composição farmacêutica oral é formulada para liberar a rifamicina SV,

ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma, substancialmente após a passagem da forma de dosagem sólida para a passagem do piloro na parte proximal do intestino.

7. Composição farmacêutica oral, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 6, **caracterizada** pelo fato de que compreende ainda um ou mais de um composto lipofílico, um composto hidrofílico e um composto anfifílico.

8. Composição farmacêutica oral, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 6, **caracterizada** pelo fato de compreender ainda um ou mais compostos lipofílicos.

9. Composição farmacêutica oral, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 6, **caracterizada** pelo fato de compreender ainda um ou mais compostos hidrofílicos.

10. Composição farmacêutica oral, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 6, **caracterizada** pelo fato de compreender ainda um ou mais compostos anfifílicos.

11. Composição farmacêutica oral, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 6, **caracterizada** pelo fato de compreender ainda um ou mais compostos lipofílicos e um ou mais compostos hidrofílicos.

12. Composição farmacêutica oral, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 6, **caracterizada** pelo fato de que compreende ainda um ou mais compostos lipofílicos e um ou mais compostos anfifílicos.

13. Composição farmacêutica oral, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 6, **caracterizada** pelo fato de compreender ainda um ou mais compostos hidrofílicos e um ou mais compostos anfifílicos.

14. Composição farmacêutica oral, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 12, **caracterizada** pelo fato de que compreende ainda um revestimento gastro-resistente.

15. Composição farmacêutica oral, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 14, **caracterizada** pelo fato de que a rifamicina SV, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, é liberada da forma de dosagem sólida quando a forma de dosagem sólida é colocada em um meio aquoso com um pH em o intervalo de cerca de pH 5 a cerca de pH 7,5.

16. Composição farmacêutica oral, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 14, **caracterizada** pelo fato de que a rifamicina SV, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, é liberada da forma de dosagem sólida quando a forma de dosagem sólida é colocada em um meio aquoso com um pH em faixa de cerca de pH 5 a cerca de pH 7.

17. Composição farmacêutica oral, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 14, **caracterizada** pelo fato de que a rifamicina SV, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, é liberada da forma de dosagem sólida quando a dosagem sólida A forma é colocada em um meio aquoso

com um pH na faixa de cerca de pH 5 a cerca de pH 6,5.

18. Composição farmacêutica oral, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 14, **caracterizada** pelo fato de que a rifamicina SV, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, é liberada da forma de dosagem sólida quando a forma de dosagem sólida é colocada em um meio aquoso com um pH em o intervalo de cerca de pH 5 a cerca de pH 6.

19. Composição farmacêutica oral, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 18, **caracterizada** pelo fato de que a forma de dosagem sólida compreende um núcleo e um revestimento gastro-resistente que reveste o núcleo.

20. Composição farmacêutica oral, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 19, **caracterizada** pelo fato de que a administração de uma ou mais formas de dosagem sólidas a um indivíduo exibe um $t_{\max,0-24}$ da rifamicina SV no plasma do indivíduo de cerca de 9,50 horas.

21. Composição farmacêutica oral, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 20, **caracterizada** pelo fato de que a administração de três ou mais formas de dosagem sólidas a um indivíduo exibe uma $C_{\max,0-6}$ da rifamicina SV no plasma do indivíduo de cerca de $2,30 \pm 2,14$ ng/mL.

22. Composição farmacêutica oral, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 21, **caracterizada** pelo fato de que a administração de três ou mais formas de

dosagem sólidas a um indivíduo exibe uma $C_{\max,0-24}$ da rifamicina SV no plasma do indivíduo de cerca de $6,23 \pm 4,52$ ng/mL.

23. Composição farmacêutica oral, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 22, **caracterizada** pelo fato de que a administração de três ou mais formas de dosagem sólidas a um indivíduo exibe uma AUC_{0-6} da rifamicina SV no plasma do indivíduo de cerca de $3,34 \pm 2,96$ (ng) (h) /mL.

24. Composição farmacêutica oral, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 23, **caracterizada** pelo fato de que a administração de três ou mais formas de dosagem sólidas a um indivíduo exibe uma AUC_{0-24} da rifamicina SV no plasma do indivíduo de cerca de $947,92 \pm 20,24$ (ng) (h) /ml após administração de três composições farmacêuticas orais a um ser humano.

25. Composição farmacêutica oral, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 24, **caracterizada** pelo fato de que fornece uma taxa de eliminação na urina da rifamicina SV em um indivíduo a qual a composição farmacêutica oral é administrada não superior a 1% da quantidade total de rifamicina SV, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, administrado ao indivíduo.

26. Composição farmacêutica oral, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 25, **caracterizada**

pelo fato de que a referida composição farmacêutica libera não mais do que 10% da quantidade de rifamicina SV, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, compreendendo a composição farmacêutica quando a composição farmacêutica é colocada em um aparelho de dissolução USP II em conformidade com USP <711> por 2 horas, em que o aparelho de dissolução compreende 1000 mL de uma solução aquosa compreendendo ácido clorídrico 0,1 M e 0,4% de éter cetostearílico de macrogol a pH 1 e a uma temperatura de $37 \pm 0,5$ °C, e em que a solução aquosa é agitada a uma taxa de 50 rpm.

27. Composição farmacêutica oral, de acordo com a reivindicação 26, **caracterizada** pelo fato de que a composição farmacêutica libera não mais que cerca de 5% da quantidade de rifamicina SV ou um de sal farmaceuticamente aceitável da mesma, compreendendo a composição farmacêutica quando a composição farmacêutica é colocada no aparelho de dissolução USP II conforme USP <711> por 2 horas.

28. Composição farmacêutica oral, de acordo com a reivindicação 26, **caracterizada** pelo fato de que a composição farmacêutica libera não mais do que cerca de 2,5% da quantidade de rifamicina SV, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, compreendendo a composição farmacêutica quando a composição farmacêutica é colocada no aparelho de dissolução USP II conforme USP <711> por 2 horas.

29. Composição farmacêutica oral, de acordo com a

reivindicação 26, **caracterizada** pelo fato de que a composição farmacêutica libera não mais do que cerca de 2% da quantidade de rifamicina SV ou um de sal farmaceuticamente aceitável da mesma, compreendendo a composição farmacêutica quando a composição farmacêutica é colocada no aparelho de dissolução USP II conforme USP <711> por 2 horas.

30. Composição farmacêutica oral, de acordo com a reivindicação 26, **caracterizada** pelo fato de que a composição farmacêutica libera não mais que cerca de 1% da quantidade de rifamicina SV, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, compreendendo a composição farmacêutica quando a composição farmacêutica é colocada no aparelho de dissolução USP II conforme USP <711> por 2 horas.

31. Composição farmacêutica oral, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 30, **caracterizada** pelo fato de que a composição farmacêutica libera não mais que cerca de 20% da quantidade de rifamicina SV, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, compreendendo a composição farmacêutica quando a composição farmacêutica é colocada em um aparelho de dissolução USP II em conformidade com USP <711> por 1 hora, em que o aparelho de dissolução compreende 900 mL de um tampão aquoso a pH 6,4 e a uma temperatura de $37 \pm 0,5$ °C, e em que a solução aquosa é agitada a uma taxa de 100 rpm.

32. Composição farmacêutica oral, de acordo com a

reivindicação 31, **caracterizada** pelo fato de que a composição farmacêutica libera não mais que cerca de 15% da quantidade de rifamicina SV, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, compreendendo a composição farmacêutica quando a composição farmacêutica é colocada em um aparelho de dissolução USP II conforme USP <711> por 1 hora.

33. Composição farmacêutica oral, de acordo com a reivindicação 31, **caracterizada** pelo fato de que a composição farmacêutica libera não mais que cerca de 10% da quantidade de rifamicina SV ou um de sal farmaceuticamente aceitável da mesma, compreendendo a composição farmacêutica quando a composição farmacêutica é colocada em um aparelho de dissolução USP II conforme USP <711> por 1 hora.

34. Composição farmacêutica oral, de acordo com a reivindicação 31, **caracterizada** pelo fato de que a composição farmacêutica libera não mais que cerca de 5% da quantidade de rifamicina SV ou um de sal farmaceuticamente aceitável da mesma, compreendendo a composição farmacêutica quando a composição farmacêutica é colocada em um aparelho de dissolução USP II conforme USP <711> por 1 hora.

35. Composição farmacêutica oral, de acordo com a reivindicação 31, **caracterizada** pelo fato de que a composição farmacêutica libera não mais do que cerca de 2,5% da quantidade de rifamicina SV, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, compreendendo a composição farmacêutica

quando a composição farmacêutica é colocada em um aparelho de dissolução USP II conforme USP <711> por 1 hora.

36. Composição farmacêutica oral, de acordo com a reivindicação 31, **caracterizada** pelo fato de que a composição farmacêutica libera não mais do que cerca de 2% da quantidade de rifamicina SV, ou de um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, compreendendo a composição farmacêutica quando a composição farmacêutica é colocada em um aparelho de dissolução USP II conforme USP <711> por 1 hora.

37. Composição farmacêutica oral, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 36, **caracterizada** pelo fato de que a composição farmacêutica libera não menos que cerca de 50% da quantidade de rifamicina SV, ou de um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, compreendendo a composição farmacêutica quando a composição farmacêutica é colocada em um aparelho de dissolução USP II em conformidade com USP <711> por 6 horas, em que o aparelho de dissolução compreende 900 mL de um tampão aquoso a pH 6,4 e a uma temperatura de $37 \pm 0,5$ °C, e em que a solução aquosa é agitada a uma taxa de 100 rpm.

38. Composição farmacêutica oral, de acordo com a reivindicação 37, **caracterizada** pelo fato de que a composição farmacêutica libera não menos que cerca de 60% da quantidade de rifamicina SV, ou de um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, compreendendo a composição farmacêutica quando a

composição farmacêutica é colocada no aparelho de dissolução USP II em conformidade com a USP <711> por 6 horas.

39. Composição farmacêutica oral, de acordo com a reivindicação 37, **caracterizada** pelo fato de que a composição farmacêutica libera não menos que cerca de 70% da quantidade de rifamicina SV, ou de um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, compreendendo a composição farmacêutica quando a composição farmacêutica é colocada no aparelho de dissolução USP II em conformidade com a USP <711> por 6 horas.

40. Composição farmacêutica oral, de acordo com a reivindicação 37, **caracterizada** pelo fato de que a composição farmacêutica libera não menos que cerca de 75% da quantidade de rifamicina SV, ou de um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, compreendendo a composição farmacêutica quando a composição farmacêutica é colocada no aparelho de dissolução USP II em conformidade com a USP <711> por 6 horas.

41. Composição farmacêutica oral, de acordo com a reivindicação 37, **caracterizada** pelo fato de que a composição farmacêutica libera não menos que cerca de 80% da quantidade de rifamicina SV, ou de um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, compreendendo a composição farmacêutica quando a composição farmacêutica é colocada no aparelho de dissolução USP II em conformidade com a USP <711> por 6 horas.

42. Composição farmacêutica oral, de acordo com a reivindicação 37, **caracterizada** pelo fato de que a composição

farmacêutica libera não menos do que cerca de 85% da quantidade de rifamicina SV, ou de um de sal farmaceuticamente aceitável da mesma, compreendendo a composição farmacêutica quando a composição farmacêutica é colocada no aparelho de dissolução USP II em conformidade com a USP <711> por 6 horas.

43. Composição farmacêutica oral, de acordo com a reivindicação 37, **caracterizada** pelo fato de que a composição farmacêutica libera não menos do que cerca de 90% da quantidade de rifamicina SV, ou de um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, compreendendo a composição farmacêutica quando a composição farmacêutica é colocada no aparelho de dissolução USP II em conformidade com a USP <711> por 6 horas.

44. Composição farmacêutica oral, de acordo com a reivindicação 37, **caracterizada** pelo fato de que a composição farmacêutica libera não menos que cerca de 95% da quantidade de rifamicina SV, ou de um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, compreendendo a composição farmacêutica quando a composição farmacêutica é colocada no aparelho de dissolução USP II em conformidade com a USP <711> por 6 horas.

45. Composição farmacêutica oral, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 44, **caracterizada** pelo fato de que a composição farmacêutica contém não mais do que cerca de 2% em peso de rifamicina S.

46. Composição farmacêutica oral, de acordo com a reivindicação 45, **caracterizada** pelo fato de que a composição contém não mais que 1,5% em peso de rifamicina S.

47. Composição farmacêutica oral, de acordo com a reivindicação 45, **caracterizada** pelo fato de que a composição contém não mais que cerca de 1% em peso de rifamicina S.

48. Composição farmacêutica oral, de acordo com a reivindicação 45, **caracterizada** pelo fato de que a composição contém não mais do que cerca de 0,75% em peso de rifamicina S.

49. Composição farmacêutica oral, de acordo com a reivindicação 45, **caracterizada** pelo fato de que a composição contém não mais do que 0,5% em peso de rifamicina S.

50. Composição farmacêutica oral, de acordo com a reivindicação 45, **caracterizada** pelo fato de que a composição contém não mais do que 0,25% em peso de rifamicina S.

51. Composição farmacêutica oral, de acordo com a reivindicação 45, **caracterizada** pelo fato de que a composição contém não mais do que 0,2 % em peso de rifamicina S.

52. Composição farmacêutica oral, de acordo com a reivindicação 45, **caracterizada** pelo fato de que a composição contém não mais do que cerca de 0,1% em peso de rifamicina S.

53. Composição farmacêutica oral, de acordo com a reivindicação 45, **caracterizada** pelo fato de que a composição

contém não mais do que cerca de 0,05% em peso de rifamicina S.

54. Composição farmacêutica oral, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 53, **caracterizada** pelo fato de que a composição farmacêutica contém não mais que 1% em peso de rifamicina B.

55. Composição farmacêutica oral, de acordo com a reivindicação 54, **caracterizada** pelo fato de que a composição farmacêutica contém não mais que cerca de 0,75% em peso de rifamicina B.

56. Composição farmacêutica oral, de acordo com a reivindicação 54, **caracterizada** pelo fato de que a composição farmacêutica contém não mais que 0,5% em peso de rifamicina B.

57. Composição farmacêutica oral, de acordo com a reivindicação 54, **caracterizada** pelo fato de que a composição farmacêutica contém não mais que cerca de 0,25% em peso de rifamicina B.

58. Composição farmacêutica oral de acordo com a reivindicação 54, **caracterizada** pelo fato de que a composição farmacêutica contém não mais que cerca de 0,2% em peso de rifamicina B.

59. Composição farmacêutica oral, de acordo com a reivindicação 54, **caracterizada** pelo fato de que a composição farmacêutica contém não mais do que cerca de 0,15% em peso

de rifamicina B.

60. Composição farmacêutica oral, de acordo com reivindicação 54, **caracterizada** pelo fato de que a composição farmacêutica contém não mais que cerca de 0,1% em peso de rifamicina B.

61. Composição farmacêutica oral, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 60, **caracterizada** pelo fato de que a composição farmacêutica contém não mais que 10.000 partes por milhão de etanol.

62. Composição farmacêutica oral, de acordo com a reivindicação 61, **caracterizada** pelo fato de que a composição farmacêutica contém não mais de 7.500 partes por milhão de etanol.

63. Composição farmacêutica oral, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 62, **caracterizada** pelo fato de que a composição farmacêutica contém não mais que 7.000 partes por milhão de etanol.

64. Composição farmacêutica oral, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 63, **caracterizada** pelo fato de que a composição farmacêutica contém não mais que 6.000 partes por milhão de etanol.

65. Composição farmacêutica oral, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 64, **caracterizada** pelo fato de que a composição farmacêutica contém não mais de 5.500 partes por milhão de etanol.

66. Composição farmacêutica oral, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 65, **caracterizada** pelo fato de que a composição farmacêutica contém não mais de 5.000 partes por milhão de etanol.

67. Composição farmacêutica oral, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 66, **caracterizada** pelo fato de que a composição farmacêutica contém não mais que 4.500 partes por milhão de etanol.

68. Composição farmacêutica oral, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 67, **caracterizada** pelo fato de que a forma de dosagem sólida contém menos de 2% em peso de rifamicina S após o armazenamento da forma de dosagem sólida a 25 °C e 60% de umidade relativa por 3 meses.

69. Composição farmacêutica oral, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 68, **caracterizada** pelo fato de que a forma de dosagem sólida contém menos de 1% em peso de rifamicina B após armazenamento da forma de dosagem sólida a 25 °C e 60% de umidade relativa por 3 meses.

70. Composição farmacêutica oral, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 69, **caracterizada** pelo fato de que a forma de dosagem sólida contém menos de 2% em peso de rifamicina S após o armazenamento da forma de dosagem sólida a 40 °C e 75% de umidade relativa por 1 mês.

71. Composição farmacêutica oral, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 70, **caracterizada**

pelo fato de que a forma de dosagem sólida contém menos de 1% em peso de rifamicina B após armazenamento da forma de dosagem sólida a 40 °C e 75% de umidade relativa por 1 mês.

72. Composição farmacêutica oral, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 71, **caracterizada** pelo fato de que a forma de dosagem sólida contém menos de 2% em peso de rifamicina S após o armazenamento da forma de dosagem sólida a 30 °C e 65% de umidade relativa por 1 mês.

73. Composição farmacêutica oral, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 72, caracterizada pelo fato de que a forma de dosagem sólida contém menos de 1% em peso de rifamicina B após armazenamento da forma de dosagem sólida a 30 °C e 65% de umidade relativa por 1 mês.

74. Composição farmacêutica oral, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 73, **caracterizada** pelo fato de que a forma de dosagem sólida está contida em uma embalagem, em que a embalagem compreende materiais para proteger a forma de dosagem sólida do calor e da luz.

75. Composição farmacêutica oral, de acordo com a reivindicação 74, **caracterizada** pelo fato de que a embalagem compreende alumínio.

76. Composição farmacêutica oral, de acordo com a reivindicação 75, **caracterizada** pelo fato de que a embalagem compreende embalagens de blister de alumínio.

77. Composição farmacêutica oral, de acordo com

qualquer uma das reivindicações de 1 a 76, **caracterizada** pelo fato de que a forma de dosagem sólida está na forma de um comprimido.

78. Composição farmacêutica oral, de acordo com a reivindicação 77, **caracterizada** pelo fato de que o comprimido compreende um núcleo de comprimido e um revestimento gastro-resistente que reveste o referido núcleo de comprimido.

79. Composição farmacêutica oral, de acordo com a reivindicação 78, **caracterizada** pelo fato de que o revestimento gastro-resistente compreende um ou mais de um polímero de ácido acrílico, um copolímero de ácido acrílico, um polímero de ácido metacrílico e um copolímero de ácido metacrílico.

80. Composição farmacêutica oral, de acordo com as reivindicações 78 ou 79, **caracterizada** pelo fato de que o revestimento gastro-resistente é aplicado ao núcleo do comprimido usando uma composição de revestimento.

81. Composição farmacêutica oral, de acordo com a reivindicação 80, **caracterizada** pelo fato de que a composição de revestimento compreende um ou mais dentre um solvente orgânico e água.

82. Composição farmacêutica oral, de acordo com a reivindicação 81, **caracterizada** pelo fato de que o solvente orgânico compreende um ou mais de um ou mais álcool orgânico.

83. Composição farmacêutica oral, de acordo com a

reivindicação 81, **caracterizada** pelo fato de que um ou mais álcool orgânico é selecionado dentre um ou mais de etanol e polietilenoglicol.

84. Composição farmacêutica oral, de acordo com a reivindicação 80, **caracterizada** pelo fato de que a composição de revestimento exclui substancialmente a água.

85. Composição farmacêutica oral, de acordo com a reivindicação 80, **caracterizada** pelo fato de que a composição de revestimento exclui substancialmente etanol.

86. Composição farmacêutica oral, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 85, **caracterizada** pelo fato de ser para uso na prevenção e/ou no tratamento de supercrescimento bacteriano do intestino delgado (SIBO).

87. Composição farmacêutica oral, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 85, **caracterizada** pelo fato de ser para uso na prevenção e/ou no tratamento da síndrome do intestino irritável (IBS).

88. Composição farmacêutica oral, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 85, **caracterizada** pelo fato de ser para uso na prevenção e/ou no tratamento da síndrome do intestino irritável com diarreia predominante (IBS-D).

89. Composição farmacêutica oral, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 85, **caracterizada** pelo fato de ser utilizada na prevenção e/ou no tratamento

da síndrome intestinal do intestino com diarreia e constipação predominantes alternadas (IBS-M).

90. Composição farmacêutica oral, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 85, **caracterizada** pelo fato de ser para uso na prevenção e/ou no tratamento da cólera.

91. Composição farmacêutica oral, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 85, **caracterizada** pelo fato de ser para uso na prevenção e/ou no tratamento de encefalopatia hepática, cirrose hepática, pouchite, perotinite bacteriana espontânea, doença hepática gordurosa não alcoólica, fígado gorduroso não alcoólico ou esteatohepatite não alcoólica.

92. Composição farmacêutica oral de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 85, para uso conforme definido em qualquer uma das reivindicações de 86 a 91, **caracterizada** pelo fato de que a composição farmacêutica oral é administrada em uma dose diária de cerca de 600 mg, de cerca de 1200 mg ou de cerca de 1800 mg.

93. Composição farmacêutica oral de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 85, para uso conforme definido em qualquer uma das reivindicações de 86 a 91, **caracterizada** pelo fato de que a composição é administrada uma vez, duas ou três vezes ao dia.

94. Método para tratar e/ou prevenir o

supercrescimento de bactérias do intestino delgado (SIBO) em um indivíduo em necessidade do mesmo, **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz da composição farmacêutica oral conforme definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 85.

95. Método para tratar e/ou prevenir a síndrome do intestino irritável (IBS) em um indivíduo em necessidade do mesmo, **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz da composição farmacêutica oral conforme definida em qualquer uma das reivindicações de 1 a 85.

96. Método, de acordo com a reivindicação 95, **caracterizado** pelo fato de que o IBS tem diarreia predominante (IBS-D).

97. Método, de acordo com a reivindicação 95, **caracterizado** pelo fato de que o IBS tem diarreia predominante ou constipação alternadas (IBS-M).

98. Método para tratar a cólera em um indivíduo em necessidade do mesmo **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz da composição farmacêutica oral conforme definida em qualquer uma das reivindicações de 1 a 85.

99. Método de tratamento e/ou prevenção de encefalopatia hepática, cirrose hepática, pouchite, perotinite bacteriana espontânea, doença hepática gordurosa

não alcoólica, fígado gorduroso não alcoólico ou esteatohepatite não alcoólica em um indivíduo em necessidade do mesmo, **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz da composição farmacêutica oral conforme definida em qualquer uma das reivindicações de 1 a 85.

100. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 94 a 99, **caracterizado** pelo fato de que a composição farmacêutica oral é administrada ao indivíduo a uma dose diária de 600 mg, 1200 mg ou 1800 mg por um período de alguns dias a vários meses.

101. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 94 a 100, **caracterizado** pelo fato de que a composição farmacêutica oral é administrada ao indivíduo uma vez, duas, três vezes ou várias vezes ao dia.

102. Método de tratamento de um indivíduo que sofre de IBS-D, compreendendo a administração da composição farmacêutica oral de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 85, **caracterizado** pelo fato de que a composição farmacêutica oral é administrada ao indivíduo três vezes por dia durante 1 ou mais dias.

103. Método, de acordo com a reivindicação 102, **caracterizado** pelo fato de que após a administração da composição farmacêutica oral ao indivíduo, o indivíduo experimenta uma melhoria na escala de forma das fezes de

Bristol.

104. Método, de acordo com a reivindicação 103, **caracterizado** pelo fato de que o indivíduo experimenta uma redução de 20% ou mais no número de dias por semana durante o qual o indivíduo tem fezes com uma pontuação de 6 ou 7 na escala de forma de fezes de Bristol.

105. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 94 a 104, **caracterizado** pelo fato de que a rifamicina SV, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, é a rifamicina sódica.

Fig. 1

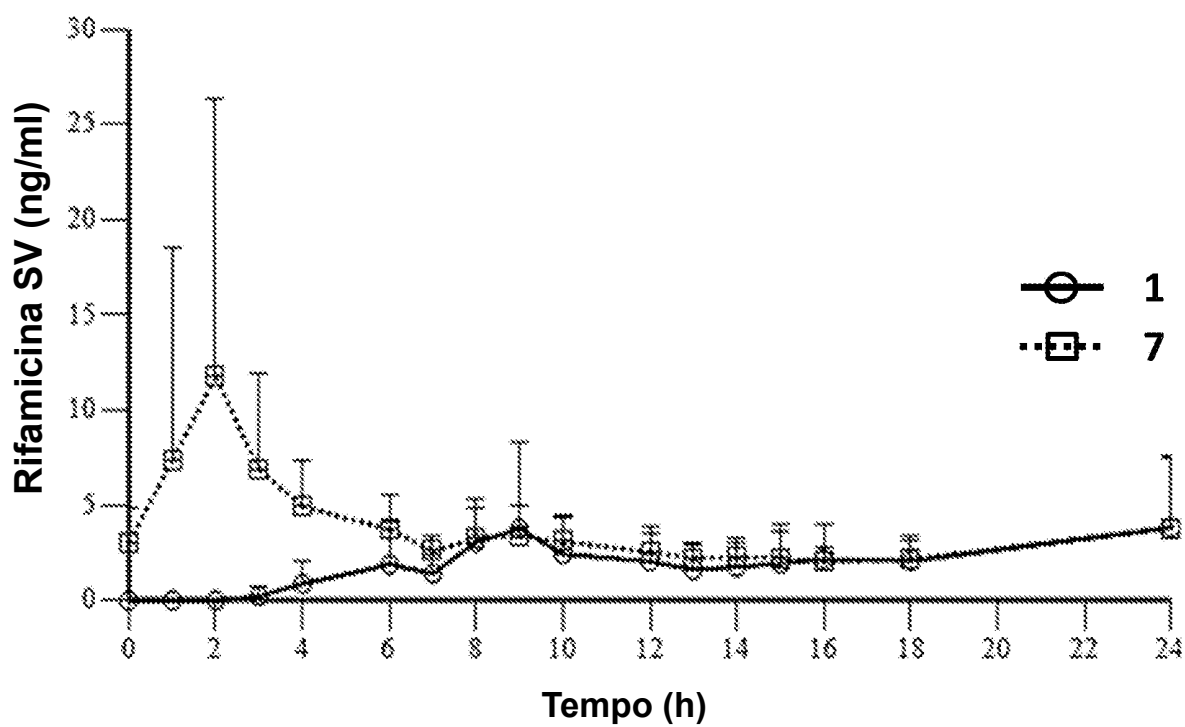


Fig. 2

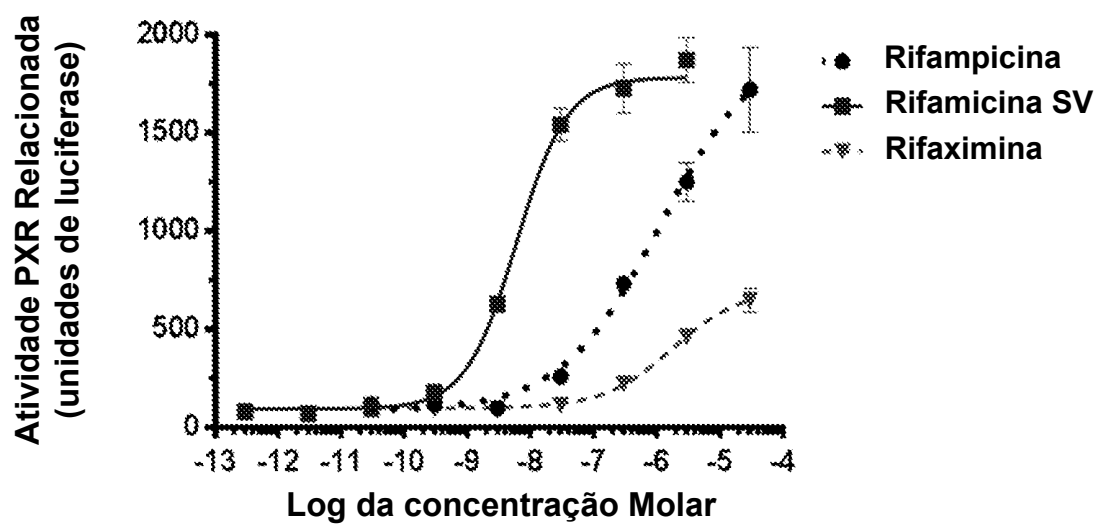


Fig. 3

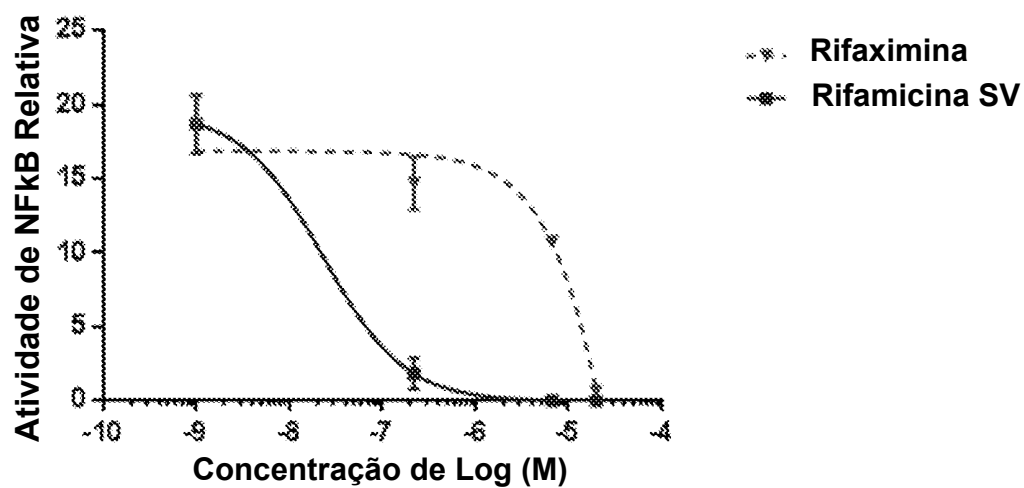


Fig. 4A

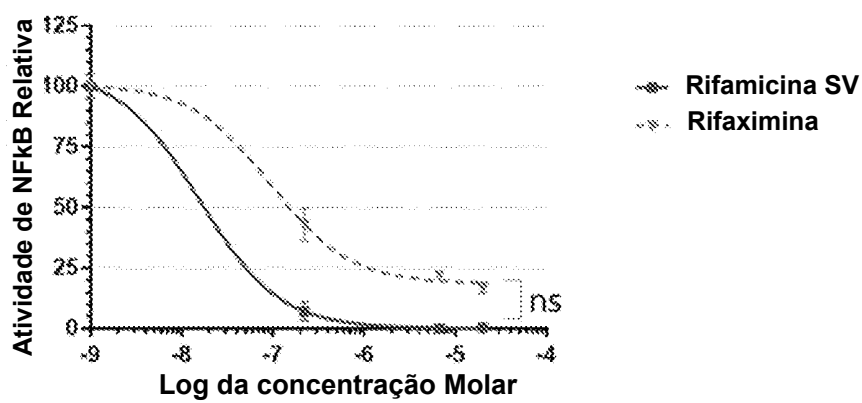


Fig. 4B

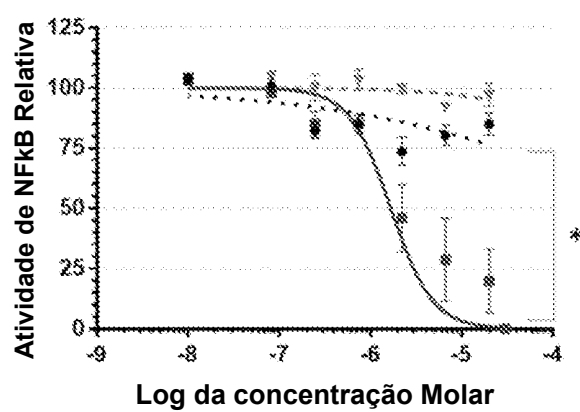
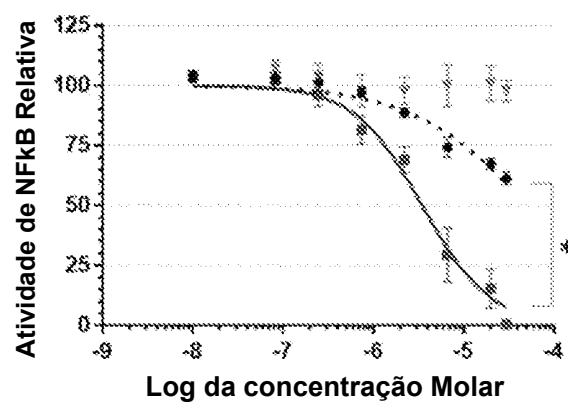


Fig. 4C



Resumo da Patente de Invenção para: **"COMPOSIÇÕES ORAIS DE RIFAMICINA SV"**

Composições farmacêuticas orais contendo rifamicina SV, ou um sal farmacêuticamente aceitável das mesmas, caracterizado por serem formuladas com uma resistência superior (cerca de 600 mg/comprimido) e de maneira a obter um perfil modificado da rifamicina SV ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma na porção proximal do intestino, ou seja, no intestino delgado (duodeno, jejuno e íleo). Em uma modalidade, as composições farmacêuticas orais descritas são usadas na prevenção e/ou no tratamento em um indivíduo de crescimento bacteriano do intestino delgado (SIBO) e/ou síndrome do intestino irritável (IBS) e/ou no tratamento da cólera. Em uma modalidade, as composições farmacêuticas orais descritas são usadas na prevenção e/ou no tratamento em um indivíduo com encefalopatia hepática, cirrose hepática, pouchite e/ou perotinite bacteriana espontânea. Em uma modalidade, as composições farmacêuticas orais descritas são utilizadas na prevenção e/ou no tratamento em um indivíduo com doença hepática gordurosa não alcoólica, fígado gorduroso não alcoólico ou esteato-hepatite não alcoólica.