

(19) C2 (11) 107208 (13) UA

(98) вул. Дмитрівська, 56Б, офіс 1, м. Київ-54, 01054

(85) 2012-08-31

(74) Крилова Надія Іванівна, (UA)

(45) [2014-12-10]

(43) [2012-12-25]

(24) 2014-12-10

(22) 2011-03-04

(12) Патент України (на 20 р.)

(21) а201208484

(46) 2022-07-06

(86) 2011-03-04 PCT/IB2011/050933

(30) MI2010A000370 2010-03-05 IT

(54) ПОРОШОК РИФАКСИМИНУ, СПОСІБ ЙОГО ОТРИМАННЯ ТА КОМПОЗИЦІЯ КОНТРОЛЬОВАНОГО ВИВІЛЬНЕННЯ, ЯКА МІС
ТИТЬ НАЗВАНИЙ РИФАКСИМІН, КОРИСНА ДЛЯ ОТРИМАННЯ ТРИВАЛОЇ ДІЇ ПОРОШОК РИФАКСИМИНА, СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕ
ННЯ И КОМПОЗИЦИЯ КОНТРОЛИРУЕМОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ УКАЗАННЫЙ РИФАКСИМИН, ПОЛЕЗНАЯ ДЛЯ ПОЛУЧЕ
НИЯ ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ RIFAXIMIN POWDER, METHOD OF ITS PREPARATION AND COMPOSITION OF CONTROLLED R
ELEASE COMPRISING THE SAID RIFAXIMIN USEFUL FOR LONG-LASTING EFFECT OBTAINING.

(56) WO 2008035109 (A1), 27.03.2008 2 WO 2009108730 (A2), 03.09.2009 2 WO 2006094737 (A2), 14.09.2006 2 "Physicians' Desk Ref
erence", 2007, Thomson Healthcare, Montvale, vol. 62, pages 2790-2791 3

(71) IT АЛЬФА ВАССЕРМАНН С.П.А. IT АЛЬФА ВАССЕРМАНН С.П.А. IT ALFA WASSERMANN S.P.A.

(72) IT Вискоми Джузеппе Клаудіо IT Вискоми Джузеппе Клаудіо IT Viscomi, Giuseppe Claudio IT Маффеї Паола IT
Маффеї Паола IT Maffei, Paola IT Лауро Вітторія IT Лауро Вітторія IT Lauro, Vittoria IT Барбанті Міріам IT Ба
рбанті Міріам IT Barbanti, Miriam IT Конфортіні Донателла IT Конфортіні Донателла IT Confortini, Donatella IT
Брага Даріо IT Брага Даріо IT Braga, Dario

(73) IT Альфасігма С.п.А.

Заявлений винахід стосується порошку рифаксиміну, способу його отримання, твердих композицій, які містять названий рифаксимін, та його застосування як медикаменту.

Рифаксимін (INN; дивись The Merck Index, XIII Ed., 8304, CAS no. 80621-81-4), номенклатура IUPAC (2S, 16Z, 18E, 20S, 21 S, 22R, 23R, 24R, 25S, 26S, 27S, 28E 5,6,21,23,25 пентагідрокси-27-метокси-2,4,11,16,20,22,24,26-октаметил-2,7-(епоксипентадека-(1,11,13) триєніміно) бензофуоро (4,5-е) піридо (I, 2,-а) бензімі-діазол-1,15(2H)-діон, 25-ацетат) – напівсинтетичний антибіотик, який стосується антибіотиків класу рифаміцину. Точніше рифаксимін – піридо-імідазо рифаміцин, описаний в італійському патенті Italian patent IT 1 154655, тоді як європейський патент European patent EP 0161534 розкриває спосіб отримання рифаксиміну, застосовуючи рифаміцин О як вихідний матеріал (The Merck Index, XIII Ed., 8301).

US 7,045,620, US 2008/0262220, US 7, 612,199, US 2009/0130201 та Cryst. Eng. Comm., 2008, 10 1074-1081 (2008) розкривають нові форми рифаксиміну.

WO 2008/035109 A1 розкриває спосіб отримання аморфного рифаксиміну, який полягає в реакції рифаміцину S з 2-аміно-4 піколіном у присутності органічного розчинника, як-то дихлорметан, етилацетат, дихлоретилен, хлороформ, в інертній атмосфері. Коли до реакційної суміші додано воду, отримують твердий осад аморфного рифаксиміну.

Спосіб, описаний у цьому документі, можна асоціювати із прямим осадженням, де застосування антирозчинника спричиняє осадження рифаксиміну без надання будь-якої інформації щодо хімічних, фізичних та біологічних характеристик отриманого рифаксиміну.

WO 2009/108730 A2 описує різні поліморфні форми рифаксиміну й також аморфні форми рифаксиміну. Аморфні форми отримували помелом та прямим осадженням, і аморфний рифаксимін, отриманий цими двома різними способами, має однакові властивості.

Із прототипів виявлено, що рифаксимін у аморфній формі має завжди однакові властивості незалежно від способу отримання.

Відомо, що рифаксимін, охарактеризований системною адсорбцією залежно від твердих форм, зокрема, кристалічних або аморфних форм, має антибактеріальну активність, спрямовану, наприклад, проти бактерії, локалізованої в шлунково-кишковому тракті, яка спричиняє, наприклад, інфекційні хвороби кишки, діарею, синдром подразненого кишечника (СПК), занадто швидкий розвиток мікрофлори тонкої кишки (SIBO), хворобу Крона (ХК), недостатність підшлункової залози, ентерит, фіброміалгію.

Антибіотики або комбінації антибіотиків, як-то, наприклад, неоміцин, метронідазол, ципрофлоксацин, доксициклін, тетрациклін, пеніцилін, ампіцилін, канаміцин, рифаміцин, ванкоміцин та рифаксимін застосовано в терапії проти бактеріальних кишкових інфекцій. Серед цього переважними є антибіотики, які мають низьку системну адсорбцію, як-то, наприклад, деякі кристалічні форми рифаксиміну. Антибіотики, які мають низьку системну адсорбцію, типово мають адсорбцію нижчу 10 %, та, зокрема, між 0,05 % та 1 % номінальної концентрації.

Кишкові органи є об'єктом різних запальних патологій, звичайно відомих як кишкові хвороби, у літературі відомих як "хвороба кишечника" (IBD), та серед них особливо важливі – СПК та ХК.

СПК – кишкова хвороба, яка вражає 10-20 % дорослого населення в Західних країнах. Це – хвороба, для якої є характерним хронічний рецидив симптомів, як-то черевний біль, метеоризм при здутті, відчуття невідкладності або неповноти дефекації, і це пов'язано з кишковою активністю.

ХК – хронічна запальна хвороба, яка вражає рівні шлунково-кишкового тракту від рота до анусу. Вона переважно локалізована в останній частині тонкої кишки, названої клубовою кишкою, отже, приймаючи назву термінальний ілеїт, або в ободовій кишці, приймаючи назву коліт, або в обох порожнинах (приймаючи назву ілеоколіт), але інколи тільки в слизовій оболонці ободової кишки та анальної області. Уражені кишечники демонструють запалення, набряк та покриття виразками всієї стінки кишечника, часто спричиняючи стеноз та виразки, які кровоточать, тоді як розміщена між епідемічною ділянкою тканина виявляється нормальною. Існує альтернація періодів із запальними проявами змінної тяжкості та періодів ремісії, де головними симптомами є діарея, біль у животі та втрата ваги, часто супроводжувані тріщинами на шкірі або перианальними фістулами, які часто потребують хірургічного лікування.

Хоча, загалом кажучи, етіологія запальних хвороб ще потребує подальших досліджень, деякі генетичні, запальні, інфекційні, харчові, імунно-слизові та нейро-імунно-слизові фактори виявлено. Однак, три теорії мають бути найбільш успішними: присутність хронічних інфекційних подразників, дефект слизового бар'єру та змінений відгук імунної системи мембрани на аутологічні антигени.

Роль інтестинальної бактеріальної флори в етіопатогенезі інтестинальних запальних патологій, та, зокрема, у хворобі Крона, позначено рядом вірних ознак: хвороби, частіше локалізованих в областях високих бактеріальних концентрацій, як описано в Janowitz H. D. et al., Inflamm. Bowel Dis. 1998, 4, 29-39; виведення фекального потоку призводить до ремісії ендоскопічних уражень, які виникають знов при відновленні каналізації, як описано в Rutgeerts P. et al., Lancet, 1991, 338, 771-774; в експериментальних моделях щурів для гена IL-10 або інших, спонтанний коліт не розвивається, якщо підтримано "стерильну" умову, як описано в Blumberg R. S. et al., Curr. Opin. Immunol, 1999, 11(6), 648-

56; запалення інтестинальної слизової оболонки виникає внаслідок контакту з фекальним матеріалом, як описано в Harper P.H. et al., Gut, 1985, 26(3), 279-84; у патентах, які розглядають "цілюще" хірургічне лікування, яке складається з ілеоколоанастомозу, лікування антибіотиками затримує розвиток ендоскопічних та клінічних рецидивів, як описано в Cameron J.L. et al., Ann. Surg., 1992, 215, 546-52; наявність свищів або гнійників указує потім на бактеріальний внесок у розвиток хвороби.

У медичній терапії широко застосовують ліки, здатні зменшити або контролювати запалення, як-то кортизони, салазопірин, месалазин, імуносупресанти, особливі хіміотерапевтичні препарати, антибіотики та інгібітори білку дій фактору некрозу пухлини (TNF) або адгезії лейкоцитів.

Протягом лікування гострої фази запальної хвороби кишечника часто потрібні підсилені лікування, як-то парентеральна підтримка, щоб відтворювати втрату білків, рідин та солей, та все вищевказане застосовувати для заспокоєння кишечника, щоб прискорити загоєння виразок.

Метою терапії є зменшити частоту повторних симптомів та знизити серйозність гострих випадків.

Однак, при сучасних лікуваннях гострі випадки відповідають приблизно 50-70 % випадків, але рецидиви бувають у 80 % пацієнтів.

Антибіотики широко застосовують, щоб зменшити зростання люмінальних бактерій, і тому зменшити запальний стан як наслідок бактеріального росту; послабити симптоми гострої фази хвороби, наприклад, діареї, інтестинального болю та метеоризму; попередити та зцілити септичні ускладнення, як-то абсцеси, свищі та токсичний стан.

Найчастіше застосованими антибіотиками є системно абсорбовані, наприклад, метронідазол, активний проти деяких паразитів та багатьох анаеробних бактерій, та ципрфлоксацин, активний проти такої бактерії як E. Coli та аеробних кишкових бактерій.

Метронідазол застосовували в дозі 10-20 мг/кг/добу протягом 4 місяців, як описано в Sunterland, L. Gut, 1991 32, 1071-5, ципрфлоксацин застосовували в дозі 1000 мг/добу протягом 6 тижнів, як описано в Colombel J.F. у Am. J. Gastroenterol., 1999, 94, 674-8, а в Prantera C. et al., Am. J. Gastroenterol., 1996, 91, 328-32, встановлено комбінацію двох названих вище антибіотиків при застосуванні метронідазолу в дозі 1000 мг/добу та ципрфлоксацину в дозі 1000 мг/добу протягом 12 тижнів.

На жаль, висока системна біодоступність цих антибіотиків є базою їх високої побічної дії, зареєстрованою при тривалому лікуванні, що негативно впливає на їх застосування.

Для фармацевтичного препарату, базованого на антибіотиках, застосованого для ефективного лікування запальних хвороб кишечника, важливими є наявність одної або більше з наступних характеристик: інтестинальний рівень активності, контроль бактеріального рівня в просвіті кишечника, широкий діапазон дій проти мікробів (наприклад, інтестинальні грампозитивні, грамнегативні, аеробні та анаеробні компоненти), можливість довготермінового лікування без важких побічних дій, легкість застосування для полегшення піддатливості навіть при можливій необхідності високого дозування.

Антибіотиком, який володіє деякими із цих характеристик, є рифаксимін, який охарактеризовано широким діапазоном дій проти багатьох грампозитивних та грамнегативних бактерій, охоплюючи аеробні та анаеробні бактерії. Дослідження біодоступності в здорових волонтерів показало, що при пероральному застосуванні поглинали менше 1 % рифаксими́ну, і він накопичувався в просвіті кишечника та у фекалії. Це підтверджено в пацієнтів, уражених хронічною кишковою хворобою в Rizzello F. et al., Eur. J. Clin. Pharmacol. (1998) 54, 91-93.

Низька системна абсорбція рифаксими́ну зменшує ступінь побічних дій, шкідливі результати та небажаний ризик фармакологічних взаємодій. Отже, рифаксимін можна вважати корисним у лікуванні запальної хронічної кишкової хвороби.

Тепер рифаксимін схвалено для лікування патологій, етіологія яких частково або повністю обумовлена інтестинальними гострими та хронічними інфекціями, обумовленими грампозитивною й грамнегативною бактерією, із синдромами наступного: діарея, діарея при зміні інтестинальної бактеріальної флори, подібно випадкам проносу влітку, мандрівна діарея, ентероколіт, профілактика інфекційних ускладнень до та після хірургічного втручання при гостро-інтестинальній хірургії та як помічник у лікуванні гіперамоніємії.

Рифаксимін тепер постачають як таблетки та капсули з готовими для застосування препаратами для пригнічення, або як мазь для лікування місцевих інфекцій, або як очна примочка проти інфекцій очей.

Таблетки Xifaxan®, промислово впроваджені в США, містять поліморф рифаксими́ну, та їх характеристики надано в "Physicians' Desk Reference", 2007, vol. 62, pages 2790-2791, Thomson Healthcare, Montvale XP002601190, ISBN: 1-56363-660-3.

WO 2006/094737 A2 розкриває гастрорезистентні композиції, які містять рифаксимін у поліморфах α , β , γ , δ та ϵ , та це не розкриває композиції, які містять аморфний рифаксимін.

Отримання покритих мікрогранул дуже розчинного аморфного рифаксими́ну не є легким, та WO 2006/094737 A2 не надає будь-якої інформації щодо способу або композиції для отримання покритих часточок при наявності аморфного рифаксими́ну.

Застосування антибіотика в клінічній практиці регульовано жорстким контролем дозування кількості застосованого антибіотика та частоти застосування. Загалом кажучи, метою лікування

антибіотиком є забезпечення концентрацій плазми антибіотиків не нижче терапевтично важливого порогу протягом періоду часу 3-7 діб.

Звичайно ці пороги встановлено на базі виміру мікробних інгібіторних концентрацій (МІК), які мають найнижчої концентрації антибіотиків для повного інгібування видимого росту мікробних агентів за період часу, приблизно, 18-24 год. при температурі інкубування, приблизно, 35 °С. Інколи посилялись на величини МІК50 та МІК90, які знайдено як найнижчі концентрації, здатні інгібувати зростання до 50 % та 90 % мікробних ізолятів.

Стосовно можливості шкідливих наслідків щодо застосування антибіотиків, то проблема бактеріальної резистентності до антибіотику є добре відомою. Також застосування антибіотиків у лікарні часто пов'язано з підвищенням частоти резистентності антибіотику, оскільки знижене споживання антибіотиків може бути наслідком зниження резистентності до специфічних ліків, як описано в Guillemot D. et al., *Current Opinion in Microbiology*, 1999, 2:494-498.

Метою вибору дозування антибіотику є підтримання його концентрації в плазмі ніколи не нижче деяких граничних величин, щоб гарантувати знищення патогенних мікроорганізмів. По суті, якщо концентрації плазматичного антибіотику була нижчою такої, яка здатна інгібувати бактеріальний ріст, або у випадках лікування, при яких антибіотик відсутній, знищення патогенів не можна гарантувати та, навіть із більш драматичним результатом може переважати генерування резистентної до антибіотиків бактерії. При наявності нижчих МІК концентрацій, або коли антибіотик є відсутнім, бактерії, по суті, є здатними репродукуватися та адаптуватися, отже, це робить дію антибіотику неефективною.

Слід зауважити, що у випадку рифаксиміну цей засіб діє місцево проти патогенів, які є присутніми в шлунково-кишковому тракті на поверхні слизової оболонки або на інтестинальній слизовій оболонці.

Одним із механізмів дії рифаксиміну є альтерація фактору вірулентності патогенів кишкової бактерії. Цей механізм відбувається при надінгібіторних, але також найбільш суттєво при субінгібіторних концентраціях рифаксиміну, які в 32 рази нижче величин МІК. У Debbia et al, *J. Chemother.* 20 (2), 186-94, 2008 зроблено висновок, що ця летальна дія переважно залежить від часу, протягом якого антибіотик є в контакт з бактерією та не піддається впливу концентрації антибіотику.

Важливість контакту рифаксиміну з бактерією у механізмі дії також підтримано в Jiang Z.D. et al., *Int. J. Antimicrob. Agents* 35(3), 278-81, 2010, де показано, що рифаксимін є ефективним у альтерації вірулентності ентеротоксигенних ізолятів *Escherichia coli* навіть при концентрації в 8 разів нижчої МІК, за умови продовження контакту рифаксиміну з патогенами при такій концентрації протягом, принаймні, 24 год. Навпаки, якщо контакт підтримано тільки протягом 8 год., вірулентність не знищено.

Доводи, повідомлені Jiang Z.D., підкреслюють важливість забезпечення тривалої присутності рифаксиміну в тонкій та товстій кишці протягом лікування патологій, коли причиною хвороби є бактеріальні агенти у кишечнику.

Ефективність сполучення важливості часу контакту рифаксиміну з патогенами, з фактом локалізації цих патогенів у кишці може означати, що ліки, які можуть забезпечити більш довгий час перебування рифаксиміну в кишці, можуть бути більш ефективними.

Отже, стосовно цього важливо визначити час контакту рифаксиміну з патогенною бактерією в кишечнику.

Однак, ця інформація є важко доступною. У дійсності, оскільки рифаксимін є мало розчинним у воді, будь-які моделі *in-vitro* точно не відтворюють комплексне інтестинальне середовище. Навпаки, дослідження *in-vivo* на людських організмах передбачають застосування продукту, міченого радіоактивним ізотопом, з відносними проблемами складу щодо застосування радіоактивних матеріалів.

Однак, корисну інформацію про час перебування рифаксиміну в кишці можна непрямо отримувати припущенням щодо фармакокінетичного профілю (РК) рифаксиміну в людей, у якому концентрація активного інгредієнту або активної долі в біологічній рідині (крові, плазмі, сироватці та/або сечі) визначено як функцію часу. По суті, можна встановити, що профіль РК перорально застосованої сполуки можна вважати залежним від швидкоплинної кількості сполуки в тонкій кишці, який є головним місцем абсорбції. Підвищення кількості сполуки в тонкій кишці або подовження часу перебування є факторами, які сприяють системній абсорбції.

Наявність тієї ж тривалості сполуки в крові та в тонкій кишці не є потрібною, оскільки сполука потребує певного періоду часу для проходження з кишечника до крові; періоду часу, який залежить від характеристик сполуки та від фізіологічних або патологічних характеристик суб'єкта. У здорового суб'єкта цей період часу звичайно дорівнює, приблизно, одну годину.

Залежність між системними концентраціями сполуки та придатністю цього в тонкій кишці добре відомі та широко застосовані фармацевтичною технологією. По суті, для сприяння абсорбції вживають заходи для підвищення наявності сполуки в тонкій кишці. Навпаки, для того щоб протидіяти системній концентрації, уживають заходи для затримки вивільнення сполуки в тонкій кишці, наприклад, застосовуючи ободові способи вивільнення.

У підсумку, системна біодоступність перорального застосування сполуки також залежить від тих характеристик ліків, які можуть впливати на вивільнення та тривалість стійкості активного інгредієнту в

кишечнику, як-то характеристики активного інгредієнту, композиція ліків, яка містить активний інгредієнт, та форма застосованих ліків (як-то, наприклад, таблетки, капсули, суспензії, гастростійкі препарати або препарати контрольованого вивільнення).

Також, спосіб отримання ліків є особливо важливим. По суті, залежно від способу отримання профілю розчинення та профілю дезагрегації ліків можна регулювати доступність активного інгредієнту.

Ці концепції є цілком придатними для рифаксиміну. Отже, концентраціям рифаксиміну, знайденим у плазмі в певний час, слід відповідати кількості рифаксиміну, присутньому в тонкій кишці спочатку. Кореляція між кількістю рифаксиміну в кишечнику та наступні плазмові концентрації залежать від абсорбції рифаксиміну та від часу проходження в тонку кишку.

Отже, можна стверджувати, що максимум концентрації рифаксиміну в плазмі, виміряний у певний час, відповідає максимуму кількості рифаксиміну, присутньому в тонкій кишці. Очевидно, що відсутність рифаксиміну в плазмі в певний час повинна бути ознакою, що був період часу, за який рифаксимін не був присутнім у тонкій кишці.

Дані PK рифаксиміну після перорального застосування до людей таблеток по 400 мг надано в Descombe J.J. et al., Int. J. Clin. Pharmacol. Res., 14 (2), 51-56, (1994). Конкретно, цей документ повідомляє в таблиці II, що в найбільшій кількості випадків, у шістнадцяти з вісімнадцяти суб'єктів, не знайдено рифаксиміну в крові через 4 год. після застосування, та у всіх випадках відсутня кількість після 8 год. застосування.

Оскільки здійснено промислове впровадження продукту в США з фабричною маркою XIFAXAN®, яка передбачає застосування таблетки з умістом рифаксиміну, 200 мг кожні 8 год. для лікування "мандрівної діареї", то з названого вище можна робити висновки, що режим санкціонованого застосування не забезпечує постійної наявності рифаксиміну в тонкій кишці та, отже, оптимальної активності антибіотику.

Із цього можна зробити висновок, що будь-яку фармацевтичну композицію, яка містить рифаксимін, та була б здатною вивільнювати рифаксимін протягом подовженого часу перебування в тонкій кишці, слід було б уважати кращою для терапевтичної ефективності рифаксиміну.

Отже, існує потреба в покращеній композиції, здатній до вивільнення постійної кількості рифаксиміну, що таким чином підтримує постійний рівень цього антибіотику в плазмі протягом подовженого часу.

Несподівано знайдено, що композиції, які містять рифаксимін у формі твердого порошку, отриманого способом сушіння розпилюванням, з фармацевтично прийнятними наповнювачами та необов'язково іншими інгредієнтами, забезпечують контрольоване вивільнення рифаксиміну та тривалу дію антибіотику в пацієнта.

Ще одним аспектом заявленого винаходу є порошок рифаксиміну, отриманого способом сушіння розпилюванням. Названий порошок рифаксиміну охарактеризовано конкретним гранулометричним складом, пористістю та величинами площі поверхні, як розкрито у формулі винаходу.

Ще одним аспектом винаходу є спосіб сушіння розпилюванням, застосований для отримання визначеного вище рифаксиміну, який отримують, застосовуючи розчин кристалічного або аморфного рифаксиміну, або їх суміші.

Ще одним аспектом винаходу є рифаксимін, отриманий способом сушіння розпилюванням для застосування як медикаменту.

Ще одним аспектом винаходу є композиція, яка містить рифаксимін, отриманий способом сушіння розпилюванням.

Ще одним аспектом винаходу є композиція, яка містить рифаксимін, отриманий способом сушіння, для лікування патологій, подібних запальній хворобі, та бактеріальних інфекцій.

Ще одним аспектом винаходу є композиція, яка містить отриманий способом сушіння розпилюванням рифаксимін, для попередження подібних бактеріальних інфекцій патологій, та спосіб лікування людини та тварини.

Ще одним аспектом винаходу є композиція, яка містить інші активні інгредієнти та / або інші форми рифаксиміну.

Фігура 1: профіль концентрації в плазмі після множинного застосування таблетки 200 мг рифаксиміну прикладу 3 та Normix® до суб'єкта V7.

Фігура 2: профіль концентрації в плазмі після множинного застосування таблетки 200 мг рифаксиміну прикладу 3 та Normix® до суб'єкта V11.

Фігура 3: рентгеновська дифрактограма на порошку рифаксиміну, отриманого способом сушіння розпилюванням.

Фігура 4: спектр С-ЯМР рифаксиміну, отриманого способом сушіння розпилюванням.

Фігура 5: спектр ІЧ-ПФ рифаксиміну, отриманого способом сушіння розпилюванням.

Фігура 6: спектр рентгеновської дифракції рифаксиміну, отриманого способом помелу.

Фігура 7: крива ГС рифаксиміну, отриманого способом сушіння розпилюванням.

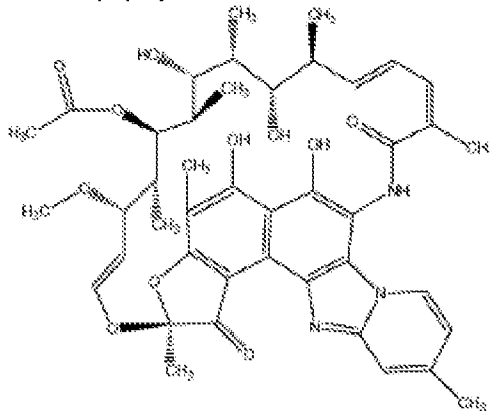
Фігура 8: крива ГС рифаксиміну, отриманого способом помелу.

Фігура 9: РЕМ-зображення рифаксиміну, отриманого способом сушіння розпилюванням.

Фігура 10: РЕМ-зображення рифаксиміну, отриманого способом помелу.

Заявлений винахід стосується порошку рифаксиміну, способу його отримання, фармацевтичних композицій або фармацевтичних препаратів, які містять названий рифаксимін, та застосуванню цих композицій та/або препаратів для лікування кишкових хвороб, як-то, наприклад, запальні хвороби кишечника, мандрівна діарея, СПК (синдром подразненого кишечника), SIBO, ХК, гіпераммоніємія, печінкова енцефалопатія, виразковий коліт, ентерит, хронічний панкреатит, недостатність підшлункової залози, коліт, дивертикульоз, фіброміалгія, системний червоний вовчак та/або резервуарний ілеїт.

Рифаксимін – сполука, зображена формулою



Заявлений винахід також стосується композицій, які містять 4-деокси-4'-метил-піридо [Г,2'-1,2] імідазо [5,4-с]рифаміцин SV та 4-деокси-піридо [Г,2': 1,2] імідазо [5,4-с] рифаміцин SV.

Рифаксимін затверджено та впроваджено в промислове виготовлення в деяких країнах для лікування кишкових інфекцій, для лікування діареї внаслідок інфекції, для попередження інфекцій після хірургічного втручання, для лікування гіпераммоніємії та печінкової енцефалопатії. Зокрема, у США, Великобританії, Данії та в Німеччині рифаксимін застосовано для лікування кишкових хвороб, названих мандрівною діареєю, за лікуванням згідно режиму, який передбачає застосування таблеток 200 мг три рази на добу протягом трьох діб підряд.

Суб'єкти, уражені кишковими хворобами (КШ), суб'єкти, як потерпають від активних або гострих хвороб, або синдромів, та суб'єкти в ремісії після одної або більше кишкових хвороб, можуть застосовувати лікування рифаксиміном. Термін кишкові хвороби охоплює, наприклад, наступне: синдром подразненого кишечника (СПК), неконтрольований асоційований із діареєю синдром подразненого кишечника (дСПК), хвороба Крона, мандрівна діарея, виразковий коліт, ентерит, занадто швидкий розвиток мікрофлори тонкої кишки, хронічний панкреатит, недостатність підшлункової залози, коліт, дивертикульоз, фіброміалгія, системний червоний вовчак або печінкова енцефалопатія.

Конкретно, суб'єктами, для яких корисне це лікування, є такі, які потерпають від або є схильними до форм кишкових хвороб.

Термін "рифаксимін" означає сольові й кристалічні та аморфні форми рифаксиміну. Ці поліморфні форми рифаксиміну описано в US 7,045,620, US 2008/0262220, US 7,612,199, US 2009/0130201 та в Cryst. Eng. Comm., 2008, 10 1074-1081.

Термін "поліморфн/поліморфізм" тут означає різні кристалічні форми сполук у гідратованому стані як властивості деяких сполук та комплексів, солей, сольватів та аморфних сполук.

Єдина сполука може існувати в різних поліморфних формах, які, однак, мають ту ж саму молекулярну формулу, мають різні фізичні властивості, як-то розчинність, температуру плавлення, гігроскопічність, величини часточок, густину та спектр рентгенівської дифракції. Крім того, розчинність кожної поліморфної форми може змінюватися, таким чином змінюючи їх біодоступність. Це є причиною того, чому ідентифікація фармацевтичних поліморфних форм є важливою для отримання фармацевтичних форм із передбаченими профілями розчинності. Поліморфні форми сполук можна визначати спектроскопією рентгенівської дифракції та іншими способами, подібними ІЧ-спектроскопії.

Предмет заявленого винаходу – фармацевтична композиція, яка містить твердий препарат рифаксиміну, конкретно виготовлений для надання кращої розчинності, спосіб отримання названого препарату рифаксиміну, фармацевтична композиція, яка містить названий препарат рифаксиміну, придатна для гарантування пролонгованого у часі вивільнення рифаксиміну, спосіб їх отримання та застосування в подібних бактеріальним інфекціям патологіях, та спосіб лікування.

Комбінація властивостей порошкового рифаксиміну згідно з винаходом та фармацевтичної композиції, яка містить названий рифаксимін, забезпечує те, що композиція, зокрема, у формі таблеток, вивільнює рифаксимін при передбачуваному та контрольованому вивільненні. Переважно

тверда композиція згідно з винаходом підтримує ефективну концентрацію рифаксиміну в плазмі протягом лікування.

Композиція містить один рифаксимін або в суміші з іншими поліморфними формами рифаксиміну для модулювання абсорбції *in vivo*.

Згідно із ще одним аспектом заявленого винаходу запропоновано в складі фармацевтичної композиції твердий препарат рифаксиміну.

Згідно з переважним аспектом композиція для перорального застосування є у формі таблеток або капсул, які містять кількість рифаксиміну 20 - 800 мг. Отже, кількість рифаксиміну у фармацевтичній композиції можна варіювати, щоб отримувати кількість, придатну для досягнення бажаного терапевтичного відгуку без будь-якої токсичної дії до суб'єкту.

Для рифаксиміну типовою дозою є 25 - 3000 мг на добу, без спричинення будь-якої токсичної або іншої побічної дії. Рифаксимін у фармацевтичній композиції застосовують при концентрації, приблизно, 1 мг - 200 мг на кілограм маси тіла пацієнта.

Композиція заявленого винаходу має високу терапевтичну ефективність завдяки більш довгому часу стабільної активності антибіотику на місці інфекції.

Композиція заявленого винаходу є корисною для лікування людей або тварин, уражених кишковими хворобами або іншими хворобами, які піддаються лікуванню антибіотиком, який належить до класу рифаміцину, як-то рифаксимін, або для лікування суб'єктів, яким би допомогло застосування названих антибіотиків, або яким би загрожувала небезпека розвитку кишкової хвороби, або суб'єктів при ремісії від кишкової хвороби, або суб'єктів при рецидиві кишкових хвороб, наприклад, суб'єктів, уражених імуносупресією, суб'єктів, підданих дії бактеріальних інфекцій, що відомо як кишкові синдроми, суб'єктів, які потерпають від уражень печінки, суб'єктів з минулими випадками НЕ.

Згідно із ще одним аспектом заявленого винаходу запропоновано способи лікування, попередження або полегшення кишкових розладів, які полягають у застосуванні до суб'єкта, який цього потребує, ефективної кількості твердих дисперсних композицій рифаксиміну. Розлади, пов'язані з кишечником, охоплюють один або більше з наступного: синдром подразненої кишки, діарея, пов'язана з мікробом діарея, діарея, пов'язана з *Clostridium*, який важко лікувати, 'мандрівна' діарея, занадто швидкий розвиток мікрофлори тонкої кишки, хвороба Крона, дивертикульоз, хронічний панкреатит, недостатність підшлункової залози, ентерит, коліт, печінкова енцефалопатія.

Тривалість лікування специфічного кишкового розладу частково буде залежати від розладу. Наприклад, 'мандрівна' діарея може потребувати лікування протягом тільки, приблизно, 12 - 72 год., а хвороба Крона може потребувати лікування протягом, приблизно, 2 дів - 3 місяців.

Рифаксимін у фармацевтичній композиції є корисним для профілактичного лікування інтестинальних інфекцій.

Рифаксимін, отриманий згідно зі способом заявленого винаходу, можна застосовувати для отримання фармацевтичної композиції без будь-якого обмеження, як-то вагінальні інфекції або місцеві інфекції.

Фармацевтичні композиції заявленого винаходу можна застосовувати для лікування шлункової диспепсії, охоплюючи гастрит, гастродуоденіти, антральний гастрит, астральні ерозії, ерозійне запалення дванадцятипалої кишки та пептичні виразки.

Згідно з переважним аспектом заявленого винаходу запропоновано фармацевтичні композиції у формі таблеток, які містять отриманий способом сушіння розпилюванням рифаксимін із фармацевтично прийнятними наповнювачами.

Фармацевтичні наповнювачі можуть містити, наприклад, один або більше з наступного: засоби розрідження, засоби зв'язування, засоби змащування, дезінтегрувальні засоби, ковзні засоби, барвник, ароматизатор або підсолоджувач. Композицію можна компонувати для отримання наступного: покриті та непокриті таблетки, тверді та м'які желатинові капсули, покриті цукром пілюлі, коржі, вафлі, гранули та порошки в герметичних пакетах. Тверда композиція не є обмеженою, та рифаксимін, отриманий сушіння розпилюванням, можна компонувати для місцевого застосування, наприклад, як наступне: мазі, помади, креми, гелі та лосьйони, суспензія у водній або неводній емульсії, еліксир або сироп, які містять передбачену кількість препарату рифаксиміну, отриманого сушіння розпилюванням.

Згідно з винаходом рифаксимін застосовують до суб'єкту у вигляді фармацевтично прийнятної композиції із пролонгованим вивільненням рифаксиміну.

Порошок рифаксиміну згідно із заявленим винаходом описано в прикладі 1, де заявлений рифаксимін отримували, застосовуючи спосіб сушіння розпилюванням, починаючи із кристалічних або аморфних форм рифаксиміну, або з їх сумішей. Названий спосіб дозволяє отримувати твердий порошок, який має описані нижче характеристики та, зокрема, характеристику аморфної форми.

Вихідні кристалічні або аморфні форми рифаксиміну, або їх суміші, завантажували в апарат для висушування розпилюванням, як-то встаткування для попередньо нагрітого псевдоспрідженого шару, як-то, наприклад, Glatt GPCG 60, оснащений, наприклад, системою 18-inch Wurster system та

форсункою для розпилювання, з кількістю органічного розчинника 1 - 40 літрів на кг рифаксими́ну. Отриману суспензію потім перемішували до повного розчинення рифаксими́ну.

Можна застосовувати будь-який придатний органічний розчинник. Наприклад, можна застосовувати спирти C1-C4, переважно – етанол або метанол.

Потім розчин, який містить рифаксими́н, розпилювали потоком теплого повітря апаратом для псевдозрідженого шару при тиску 0,5 – 2,5 бар. Тоді твердий рифаксими́н, сушили до досягнення постійної маси при температурі 20 °C – 120 °C, краще – при 35 °C – 110 °C, та створені часточки сушили при температурі 20 °C – 120 °C, краще – при 35 °C – 110 °C до досягнення постійної маси.

Твердий порошок, отриманий після висушування, аналізували способом рентгенівської дифракційної спектроскопії. В отриманій рентгенівській дифрактограмі не показано будь-які піків, які характеризують кристалічність, як повідомлено в аналітичних характеристиках нижче.

На фігурі 3 показано рентгенівську дифракцію, на фігурі 4 показано 13C-ЯМР.

На спектрі та фігурі 5 показано ІЧ-ПФ-спектр рифаксими́ну, отриманий висушуванням розпилюванням. Отриманий у формі порошку рифаксими́н є стабільним після трьох місяців перебування в діапазоні температури діапазон 30 °C – 40 °C з рівнем вологості вище 50 %, що демонструє, що цей активний інгредієнт можна отримувати та зберігати до його застосування.

Твердий порошок рифаксими́ну по суті в аморфній формі можна отримувати також способом помелу, де помел можна здійснювати в ручну або автоматично.

Твердий порошок рифаксими́ну, який має, характеристику аморфної форми, отриманої способом сушіння розпилюванням, зіставляли із твердим порошком рифаксими́ну, отриманим помелом. Порівняльний аналіз наступного: рентгенівська дифракція, гранулометричний склад (ГС), растрова електронна мікроскопія (РЕМ), питома поверхня (ПП), густина та розчинність, повідомлено в прикладі 2.

На фігурі 3 та фігурі 6 показано рентгенівські дифракції рифаксими́ну, отриманого способом сушіння розпилюванням та помелом, відповідно. Обидві тверді форми охарактеризовано некристалічним профілем, у якому відсутність гострих піків свідчить про наявність аморфних форм рифаксими́ну. Піки рентгенівської дифракції на порошку на фіг. 3 та 6 є відмінними, та, зокрема, рифаксими́н, отриманий способом сушіння розпилюванням, охарактеризовано гало-піками з максимум, приблизно, при $7,75^{\circ} \pm 0,2$, $14,54^{\circ} \pm 0,2$ та $18,33^{\circ} \pm 0,2$, 2 θ ; рифаксими́н, отриманий помелом охарактеризовано гало-піками з максимум при $7,44^{\circ} \pm 0,2$, $14,40^{\circ} \pm 0,2$; $17,19^{\circ} \pm 0,2$, 2 θ .

Згідно з аналізом гранулометричного складу (ГС) показано, що тверда форма рифаксими́ну, отримана способом сушіння розпилюванням, має більш однорідну величину гранулометричного складу часточок стосовно порошку рифаксими́ну, отриманого способом помелу, як показано на фіг. 7 та на фіг. 8.

Конкретно, рифаксими́н, отриманий способом сушіння розпилюванням, характеризується, по суті, симетричним профілем гранулометричного складу з діаметром часточок, приблизно, 20 мікрометрів, де d_{90} , (частка 90 % діаметру часточок) дорівнює 40 – 120 мікрометрам, d_{50} (частка 50 % діаметру часточок) дорівнює 15 – 30 мікрометрам та d_{10} (частка 10 % діаметру часточок) дорівнює 2 – 10 мікрометрам. Рифаксими́н, отриманий способом помелу, охарактеризовано несиметричним профілем, де d_{90} дорівнює 10 – 20 мікрометрам, d_{50} дорівнює 6 – 12 мікрометрам та d_{10} дорівнює 0,5 – 4 мікрометрам.

Аналізом способом растрової електронної мікроскопії (РЕМ) показано, що порошок рифаксими́ну, отриманий способом сушіння розпилюванням, демонструє агрегати, які мають величину, приблизно, 10 мкм – 40 мкм, а дані РЕМ рифаксими́ну, отриманого способом помелу, демонструють агрегати, які мають величину, приблизно, 3 – 15 мікрометрів. Візуальний контроль отриманих та наведених на фіг. 7 та фіг. 8 зображень демонструє ці відмінності в порошковій формі.

Об'ємну густину твердих форм рифаксими́ну, отриманого способом сушіння розпилюванням, вимірювали стосовно твердого рифаксими́ну, отриманого помелом, відповідно до їх маси на одиницю об'єму. Об'ємна густина часточок є важливою фізичною характеристикою фармацевтичного порошку, та густина твердого залежить від його агрегування, отже, змінюється залежно від кристалічної структури та ступеню кристалічності. Зокрема, коли тверде є аморфним або частково аморфним, його густина може далі залежати від виготовлення, обробки та зберігання.

Для рифаксими́ну, отриманого способом сушіння розпилюванням, та для рифаксими́ну, отриманого помелом, робили три виміри трьох різних зразків, та густину обчислювали в грамах на мілілітр, застосовуючи 10 мл мірну колбу.

Об'ємна густина рифаксими́ну, отриманого способом сушіння розпилюванням, дорівнює 0,1 – 0,5 г/мл, та густина рифаксими́ну, отриманого помелом, дорівнює 0,3 – 0,6 г/мл.

Міра питомої поверхні (ПП), базована на фізичній абсорбції інертного газу, як-то азот, на поверхні рифаксими́ну, дозволяє спостерігати різницю величини часточки рифаксими́ну, отриманого способом сушіння розпилюванням, у порівнянні з рифаксими́ном, отриманим помелом. Із цього випливає, що рифаксими́н, отриманий помелом, має питому поверхню більшу ніж рифаксими́н, отриманий висушуванням розпилюванням. Зокрема, ПП-величина часточки порошку рифаксими́ну, отриманого

помелом, може мати діапазон 5 – 20 м²/г, та найбільше часто 9 – 12 м²/г, а ПП-рифаксими́ну, отриманого способом сушіння розпилюванням, дорівнює 0,01 – 10 м²/г, та найбільше часто 5 – 8 м²/г.

Тести відносного розчинення порошків рифаксими́ну, отриманого способом сушіння розпилюванням та помелом, повідомлено в прикладі 2. Тести робили у фосфатному буфері при pH 6,8 при температурі 30±0,5 °С. Результати, повідомлені в таблиці 5, свідчать, що рифаксими́н, отриманий способом сушіння розпилюванням, має вищу здатність до розчинення в порівнянні, наприклад, з формою рифаксими́ну, отриманого помелом, та концентрація розчиненого рифаксими́ну може мати діапазон від 1,1 до 3 разів стосовно рифаксими́ну, отриманого помелом.

Порівняльний аналіз показує, що спектр рентгенівської дифракції на порошок, ГС, ПП, об'ємна густина та розчинність рифаксими́ну, отриманого способом сушіння розпилюванням, є властивостями, обумовленими морфологією порошку, яка, у свою чергу, обумовлено способом отримання.

Спосіб отримання рифаксими́ну висушуванням розпилюванням надає препарату рифаксими́ну конкретних фізико-хімічних властивостей, які відрізняються від інших аморфних форм, як-то, наприклад, від рифаксими́ну, отриманого способами помелу.

Отримання таблеток згідно із заявленим винаходом робили способами, які містять наступні етапи:

а) сухе гранулювання рифаксими́ну, отриманого способом сушіння розпилюванням, необов'язково змішаного з рифаксими́ном у кристалічній формі, або в суміші з іншим гідратом, сольватом або аморфною формою рифаксими́ну, та/або при наявності фармацевтично прийнятних наповнювачів;

б) змащування отриманого грануляту;

с) таблетування грануляту етапу б) з фармацевтично прийнятними наповнювачами;

д) необов'язково, отримання покривного лаку та покриття ядер.

У прикладі 3 описано, без обмеження, отримання таблеток, які містять рифаксими́н, отриманий способом сушіння розпилюванням.

Порошок рифаксими́ну, отриманий способом сушіння розпилюванням, є у формі гранул. Гранули спресовано на пристрої, оснащеному угнутих штампом, Kilian machine, або подібним до нього, вони мають різні діаметри згідно з бажаною формою таблетки з додатковими гранулами прийнятних наповнювачів.

Термін "фармацевтично прийнятні наповнювачі" охоплює, наприклад, наступне гранулювальні засоби, змащувачі, ковзні засоби, розріджувачі, буферувальні засоби, засіб непрозорості, пластифікатор, який створює забарвлення та аромат.

Тверда композиція може містити біоадгезивні сполуки, які створюють біоадгезивні властивості.

Гранулювальні засоби вибрано, наприклад, з наступного: похідні целюлози як-то натрій карбоксиметилцелюлоза, також звана як кармелоза, перехресно-зв'язана натрій карбоксиметилцелюлоза, також звана як кроскармелоза, гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксипропілетилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза фталат, полівінілацетат фталат, повідон (полімер полівінілпіролідону), співповідон (співполімер полівінілпіролідону), акриловий полімер та співполімер, полівінілацетат фталат, полівінілацетат фталат, або натрій крохмальгліколят, та змащувачі, як-то, наприклад, магній або кальцій стеарат, натрій стеарилфумарат, рослинні гідрогенізовані олії, мінеральні масла, поліетиленгліколі, натрій лаурилсульфат, гліцериди, натрій бензоат або їх суміш.

Розріджувачі вибрано серед наступного: целюлоза, мікрокристалічна целюлоза, кальцій фосфат, крохмаль, каолін, кальцій сульфат гідрат, кальцій карбонат, лактоза, цукроза, манітол, глюкоза, глюкани, ксилоглюкани, крохмалі, як-то кукурудзяний крохмаль та картопляний крохмаль, порошок трагакант, солод, желатин.

Таблетки можуть містити ковзні засоби, як-то тальк, целюлоза мікрокристалічна або магній карбонат, та змащувачі, як-то магній або кальцій стеарат, гліцерину дистеарат, гліцерину дибензоат.

Таблетки також можуть містити наповнювачі, як-то природні олії, гліколі, як-то поліенгліколь, поліюлі, як-то гліцерин, сорбіт, манітол та поліетиленгліколь, естери, як-то етилолеат та етиллаурат, буферувальні засоби, як-то магній гідроксид та алюміній гідроксид, альгінова кислота, вільна від пірогену вода; ізотонічний фізіологічний розчин, етиловий спирт, розчини фосфатного буферу та інші сумісні нетоксичні речовини, застосовані у фармацевтичних композиціях.

Таблетки також можуть містити підсолоджувачі, як-то цукроза, сорбіт, манітол, сахарин, асесульфам та неосперидин.

Барвники, засоби вивільнення, засоби покриття, підсолоджувачі, смакові засоби та ароматизатори, консерванти та антиоксиданти також можуть бути присутніми в композиціях.

Також можна вводити консервант та антиоксиданти, як-то аскорбінова кислота, цистеїн гідрогенхлорид, натрій гідрогенсульфат, натрій метабіогенсульфіт, натрій сульфід та метал-хелатні засоби, як-то лимонна кислота, етилендіамінтетраоцтова кислота (ЕДТА), сорбіт, винна кислота, фосфорна кислота.

Інші наповнювачі – полісахариди, як-то крохмаль, кітосан, хондроїтинсульфат, декстран, смола гуарова, ксилоглюкан, ксантани або інулін та пектин, пластифікатори, як-то, наприклад, адипати,

азелаїнати, бензоати, цитрати, фталати, стеарати та гліколі, целюлоза ацетат, целюлоза ацетат бутират, целюлоза ацетат пропіонат, етилцелюлоза, жирні кислоти та їх естери, воски та зеїни.

Необов'язково можна вводити гідрофільні полімери, як-то гідроксиетил- та гідроксипропілцелюлоза.

Таблетки можна покривати плівковим покриттям, утвореним плівкогенним засобом, як-то мікрокристалічна целюлоза, гідроксиметилцелюлоза або гідроксипропілцелюлоза, засобом непрозорості, як-то титан діоксид, пластифікатором, як-то поліенгліколь або етиленгліколь, та, необов'язково, барвником або ароматизатором.

Для продовження часу перебування рифаксиміну в тонкій кишці вважають придатним профіль розчинення, який охоплює 5 % – 90 %, . Для того щоб досягати цієї мети, застосовували спеціальну технологію гранулювання. У фармацевтичному технологічному способі, найчастіше застосованому спеціалістами в рівні техніки, є спосіб вологого гранулювання, який застосовують із метою сприяння розчиненню слабо розчинних сполук.

Застосування відомих технологій мало б сприяти перетворенню аморфної форми до інших форм при ризику мати повне розчинення або розчинення при концентраціях нижчих 5 % (Cryst. Eng. Comm., 2008, 10, 1074-1081).

Навпаки, застосуванням способу сухого гранулювання давало б можливість запобігати такому перетворенню та отримувати таблетки, охарактеризовані розчиненням відповідно до величини 5 % – 90 % рифаксиміну, який містився в композиції, згідно з вимогами, описаними в European Pharmacopoeia Ed. 6,0 pp. 266-275.

Згідно з конкретним аспектом фармацевтичної композиції в таблетках, які містять рифаксимін у твердій формі, отриманий способом сушіння розпилюванням, охоплюють один або більше дезінтегрантів, один або більш ковзних засобів, один або більше розріджувачів, де рифаксимін є в діапазоні 10-90 мас. % твердої композиції.

Переважаюча композиція містить рифаксимін у кількості 30-70 мас. %, змащувач - 2-5 мас. %; дезінтегрант - 3-8 мас. %; розріджувач - 5-65 мас. %; ковзний засіб - 0,1-2 мас. % кінцевої композиції, та необов'язково ароматизатор та барвник.

У переважній композиції винаходу дезінтегрант вибрано з наступного: натрію карбоксиметилцелюлоза, перехресно-зв'язана карбоксиметилцелюлоза, співвідон, натрію крохмальгліколят.

Розріджувачі вибрано з наступного: мікрокристалічна целюлоза, лактоза, целюлоза та манітол.

Змащувач вибрано із гліцерину дистеарату та гліцерину дибензоату. Ковзний засіб вибрано з наступного: тальк, діоксид силіцію та колоїдний безводний діоксид силіцію.

Таблетки можна покривати плівковим покриттям, яке містить засоби непрозорості, барвники, пластифікатори та ароматизатори.

У таблиці 7 надано профіль розчинення таблеток заявленого винаходу, які містять рифаксимін, отриманий способом сушіння розпилюванням, у композиції з таблетками промислового рифаксиміну, з назвою Normix® tablet. Нова тверда композиція внаслідок комбінації аморфної форми рифаксиміну, морфології порошку, отриманого способом висушування розпилюванням, та твердої фармацевтичної композиції у формі таблеток, показує непередбачуваний результат отримання фармацевтичної композиції, здатної до пролонгованого вивільнення активного інгредієнту рифаксиміну. Фармацевтична композиція у формі таблеток, яка містить 200 мг рифаксиміну, як у прикладі 3, є здатною до подовженого часу перебування рифаксиміну в органах людини, що подовжує її фармакологічну дію в порівнянні із препаратами рифаксиміну, які є в продажу, без чудового зростання рівнів плазматичної абсорбції, що є важливим аспектом для обмеження побічних дій та/або шкідливих наслідків.

Профіль РК свідчить, що цей новий склад, який надає ефективні концентрації рифаксиміну in-vivo, здатен гарантувати кращу терапевтичну дію при пероральному застосуванні таблетки 200 мг три рази на добу.

Ці експериментальні дані показано в прикладі 4, де описано фармакокінетичне дослідження із застосуванням таблеток, отриманих згідно із прикладом 3, які містять рифаксимін, отриманий способом сушіння розпилюванням, як описано в прикладі 1. Дослідження проведено в композиції зі складом Normix®, який є в продажу та містить кристалічний рифаксимін, подібний поліморфній модифікації рифаксиміну-α. Група з 24 здорових волонтерів, чий демографічні дані повідомлено в таблиці 8 та таблиці 9, отримували одну або дві 200 мг таблетки рифаксиміну, отриманого як описано в прикладі 3 у композиції з еквівалентним числом 200 мг таблеток Normix®.

У таблиці 10 надано концентрацію рифаксиміну в плазмі в нанограмах на мілілітр крові, виміряну в людей через час після перорального застосування 200 мг таблетки рифаксиміну, отриманого як у прикладі 4. У таблиці 11, з іншого боку, надано відповідні величини, отримані при застосуванні 200 мг таблетки рифаксиміну, який є в продажу, тобто Normix®.

Зіставлення даних показало, що 200 мг таблетки рифаксиміну, отриманого згідно із прикладом 3, мають подовжений інтервал часу, протягом якого рифаксимін можна виявити в плазмі, у порівнянні з

таблетками, які є в продажу. У прикладі 4 показано порівняльні дані РК у суб'єктів, які отримували єдину пероральну дозу 200 мг, або дві 200 мг дози композиції, які містять рифаксимін, отриманий висушуванням розпилюванням із прикладу 3, стосовно єдиної пероральної 200 мг дози або двох 200 мг доз таблеток, які є в продажу. Результати демонструють, що рифаксимін, який є в продажу, можна виявити в плазмі в найбільшій кількості суб'єктів не довше 4 год. після застосування, та можна виявити рифаксимін не довше 6 год. після застосування у всіх суб'єктів (таблиця 11), а композиція, яка містить рифаксимін від висушування розпилюванням згідно із заявленим винаходом, виявляли в плазмі, приблизно, у всіх суб'єктів протягом 4 год. після застосування (10/12), у найбільшій кількості суб'єктів (7/12) - навіть протягом 8 год. після застосування, та в деяких суб'єктів - навіть до 16 год. після застосування.

При застосуванні двох 200 мг таблеток рифаксими́ну, отриманих згідно прикладу 3, у найбільшій кількості суб'єктів (10/12) показано різючі кількості рифаксими́ну протягом 12 год., та в деяких суб'єктів – протягом до 24 год. після застосування.

Ці результати пов'язано з фактом, що абсолютна концентрація в плазмі не перевищує, приблизно, 15 нг/мл при застосуванні одної 200 мг таблетки, та 100 нг/мл при застосуванні двох 200 мг таблеток.

При застосуванні однакової кількості Normix® до декількох суб'єктів показано здатні до виявлення концентрації рифаксими́ну в плазмі через 6 год. після застосування, та немає жодного суб'єкту, у якого виявлено це через 12 год. після застосування.

За цих умов найбільш придатним дозуванням для таблеток, які містять рифаксимін, отриманий способом сушіння розпилюванням, є три 200 мг таблетки рифаксими́ну по три рази на добу, як, наприклад, призначено при лікуванні мандрівної діареї. По суті, ці дослідження про дозування ліків гарантують кращу антибіотичну дію рифаксими́ну до суб'єкту. Щодо цього та тільки з метою ілюстрації, на фіг. 1 - фіг. 2 показано обчислені профілі РК при передбачуваних повторних дозах: три 200 мг таблетки рифаксими́ну три рази на добу для суб'єктів V7 та V11 на базі отриманих величин у таблиці 10 та таблиці 11.

Твердий препарат у формі таблеток із прикладу 3, які містять рифаксимін, отриманий висушуванням розпилюванням, гарантує більш стійку наявність рифаксими́ну, втім підтримуючи обмежені максимальні концентрації в плазмі та створюючи обмежену акумуляцію ліків протягом лікування.

Дія обмеження максимальної концентрації рифаксими́ну в плазмі є результатом складу таблетки, адаптованої фармацевтичної форми та способу отримання фармацевтичної форми. По суті, у таблиці 16 прикладу 5 повідомлено параметри РК, отриманої тільки при застосуванні до собак рифаксими́ну, отриманого згідно із прикладом 1 без будь-яких додаткових наповнювачів, застосовуваних до тварини. Для того щоб зіставити ці дані з величинами, отриманими після застосування до людей, наведеними в таблиці 14 прикладу 3, слід брати до уваги різні типи людей та собак, та різні дозування.

Стосовно біотипів відомо, що можна зіставляти дані біодоступності в людини та собаки, як описано в Dressmann J.B. in Pharm. Res. 4, 123-31, 1986, оскільки фізіологія шлунку двох біотипів цілком подібна. Однак, у людей та собак існують відмінні рН у тонкій кишці, яке в людей дорівнює, приблизно, 5, а в собак дорівнює, приблизно, 7. Ця відмінність може впливати на біодоступність, якщо це було важливим для розчинності сполуки.

Однак, у випадку рифаксими́ну ця відмінність не є важливою, оскільки зміна рН 5-7 не впливає на розчинність рифаксими́ну, як показано в прикладі 6.

Ще одна спостережена відмінність біотипу людини та собаки – більш коротке проходження вмісту через кишечник у собаки, що можливо могло призводити до нижчої долі абсорбції ліків.

Різні фактори біодоступності в біотипу людини та собаки були взяті до уваги коефіцієнтом перерахунку від доз до собаки до еквівалентної дози до людини (ЕДЛ) – 0,54, як повідомлено у FDA Guidance-for-Industry. У прикладі 5, де собаки отримували дозу 100 мг/кг, це відповідає 54 мг/кг ЕДЛ.

Досліджені пацієнти - люди, які отримували 200 мг таблетку рифаксими́ну, мали середню масу тіла 67,67 кг, як показано в таблиці 8, отже, вони отримували в середньому 2,9 мг/кг рифаксими́ну, тобто 18,6-кратну нижчу кількість рифаксими́ну ніж ЕДЛ, застосовану до собак. Отже, параметри РК, як можна очікувати, пропорційно зменшено, приблизно, за таким показником, як показано в таблиці 1.

ТАБЛИЦЯ 1

Зіставлення величин РК собаки-людини,
які отримували рифаксимін - середнє значення $\pm$ середньоквадратична похибка

	C _{макс.} (нг/мл)	T _{макс.} (год.)	AUC _{0-24h} (нг.год./мл)
Величини, спостережені в собак після застосування 100 мг/кг (таблиця 14) відповідно до ЕДЛ 54,4 мг/кг	1044,1 $\pm$ 588,46	2	2854,31 $\pm$ 1489,87

Величини, розраховані до людей пропорційно зниженому дозуванню 2,9 мг/кг	56,1±31,63	ND	143,4±80,10
Величини спостережені в людей після застосування 200 мг таблеток відповідно до 2,9 мг/кг	3,70±0,55	1,04	11,47±2,35

Зіставленням величин параметрів РК, обчислених при 2,9 мг/кг ЕДЛ, отриманих на базі експерименту на собаках, з величинами, спостереженими на людях, коли рифаксимін прикладу 1 уведено у фармацевтичний препарат прикладу 3, показують, що нова композиція комбінацією дії форми рифаксиміну та фармацевтичної композиції, як описано в прикладі 3, зменшує біодоступність рівнів рифаксиміну в крові в порівнянні із прямим застосуванням рифаксиміну, отриманого способом висушування розпилюванням, як описано в прикладі 1.

Фармацевтична композиція в таблетках, отримана згідно із прикладом 3, дійсно показала непередбачуваний результат від комбінації параметрів, які діють зворотними шляхами: рифаксимін отриманий способом висушування розпилюванням призводить до більш розчинного рифаксиміну з можливим підвищенням біодоступності, оскільки композиція та фармацевтична форма в таблетках та спосіб отримання обмежує рівень абсорбції, надаючи в результаті контрольоване вивільнення.

Дані щодо властивості складу показано на фігурах 1 - 2, які показують у двох різних волонтерів величини концентрацій плазми, обчислені після повторного застосування композицій в таблетках, які містять рифаксимін, отриманий згідно з прикладом 3, у зіставленні з продуктом Normix®, який є в продажу.

Зіставлення двох профілів у двох здорових волонтерів, яких лікували складом заявленого винаходу, демонструє, що протягом усього лікування показано будь-який рифаксимін, здатний до виявлення в плазмі, а в пацієнтів, яких лікували таблетками, які є в продажу та містять рифаксимін (Normix®), показано відсутність здатних до аналітичного виявлення концентрацій рифаксиміну в плазмі.

Отже, згідно з аспектом винаходу є композиція, здатна до вивільнення рифаксиміну при передбачуваному та контрольованому вивільненні. Така композиція містить отриманий способом сушіння розпилюванням порошок рифаксиміну, який має описані вище морфологічні властивості.

Згідно із ще одним аспектом заявленого винаходу запропоновано фармацевтичні композиції, які містять рифаксимін у твердій формі в кількості 10 та 800 мг у твердому препараті із прийнятними наповнювачами.

Ще одним аспектом винаходу є порошок отриманого висушуванням розпилюванням рифаксиміну, який має описані вище морфологічні властивості, та об'єднаний із прийнятними наповнювачами, які відомі спеціалісту в рівні техніки, для місцевого застосування, як-то мазь, крем-лаваж, піна.

Ще одним аспектом винаходу є порошок отриманого висушуванням розпилюванням рифаксиміну, який має описані вище морфологічні властивості, та об'єднаний із прийнятними наповнювачами, які відомі спеціалісту в рівні техніки, для перорального застосування як суспензія, сироп або промивання для рота.

Подальшим аспектом заявленого винаходу є фармацевтичні композиції, здатні до створення в плазмі в крові людей концентрацій рифаксиміну, вищих 0,5 нг/мл протягом 4-12 год. після застосування кількості рифаксиміну не нижчої 200 мг у формі таблеток.

Подальшим аспектом заявленого винаходу є фармацевтична композиція, яка містить отриманий висушуванням розпилюванням рифаксимін, здатний до утворення в плазмі крові людей концентрацій рифаксиміну, вищих 0,5 нг/мл, протягом 6-24 год. після застосування кількості рифаксиміну не нижчої 400 мг у формі таблеток.

Подальшим аспектом заявленого винаходу є композиція рифаксиміну, яка при застосуванні 200 мг рифаксиміну створює максимум концентрації рифаксиміну в крові, приблизно, нижчий 15 нг/мл.

Подальшим аспектом заявленого винаходу є фармацевтична композиція, яка містить рифаксимін, яка при застосуванні 200 мг створює максимум концентрації рифаксиміну в крові, приблизно, нижчий 100 нг/мл.

Подальшим аспектом заявленого винаходу є застосування композиції в лікуванні бактеріальних кишкових інфекцій.

Подальшим аспектом заявленого винаходу є комплексна композиція, яка містить терапевтично ефективну кількість рифаксиміну, який має описані вище морфологічні властивості та отриманий висушуванням розпилюванням, та фармацевтично прийнятний носій або розріджувач, де композицію скомпоновано для лікування суб'єкту, який потерпає від або є сприйнятливим до кишкового розладу, та укомплектовано інструкціями для лікування суб'єкту, який потерпає від або є сприйнятливим до кишкового розладу.

Комплекти тут також оснащено, наприклад, комплектами для лікування кишкового розладу в суб'єкта. Комплекти можуть містити, наприклад, одну або більше твердих дисперсних форм

рифаксими́ну, який має описані вище морфологічні властивості, та отриманий висушуванням розпилюванням, та інструкції для застосування. Інструкції для застосування можуть містити інформацію про заборону, інформацію про дозування, інформацію про зберігання, та подібне.

Рифаксимін можна застосовувати при дозуванні вищому 2500 мг/добу без будь-якої побічної дії, та композицію рифаксими́ну можна застосовувати при концентрації, приблизно, 1 мг - 200 мг на кілограм маси тіла.

Фармацевтичну композицію можна застосовувати в комбінації з іншим терапевтичним лікуванням.

Передбачено наступні необмежувальні приклади винаходу.

Приклад 1

Спосіб отримання порошку рифаксими́ну висушування розпилюванням

В устаткування для псевдозрідженого шару Glatt GPCG 60, оснащене 18-дюймовою системою Wurster system та 1,8 мм форсункою для розпилювання, завантажували 40 кг рифаксими́ну- α , потім додавали 457,2 літрів 96 % етанолу (об'ємна частка). Утворену суспензію тримали під перемішуванням до повного розчинення рифаксими́ну.

Етаноловий розчин розпилювали всередині псевдозрідженого шару під тиском 1,0 та 1,5 бар через 1,8 мм сопло в попередньо нагрітому потоці повітря. У кінці розпилювання твердий порошок рифаксими́ну висушували для видалення надлишку розчинника.

Умови, адаптовані до способу розпилювання, детально описано в наступній таблиці.

Таблиця 2

Параметри способу	Попереднє нагрівання	Розпилювання	Висушування
Об'єм уведеного повітря	800 $\pm$ 200 м ³ /год.	800 $\pm$ 200 м ³ /год.	800 $\pm$ 200 м ³ /год.
Температура уведеного повітря	90 $\pm$ 10 °C	90 $\pm$ 10 °C	60 $\pm$ 5 °C
Тиск розпилювання		0,7 $\pm$ 0,2 бар	
Швидкість розпилювання		50-380 г/хвил.	
Температура продукту		55-70 °C	50 $\pm$ 2 °C

Отриманий порошок рифаксими́ну аналізували рентгенівською спектроскопією, С-ЯМР-спектрометрією та ІЧ-спектроскопією та стабілізували при температурі 40 °C $\pm$ 2 із відносною вологістю 75 % до трьох місяців.

Рентгенівський дифракційний спектр показано на фіг. 3, де надано піки з максимумом при 7,75° + 0,2, 14,54° + 0,2 та 18,33° + 0,2, 2 θ .

Рентгенівський дифракційний спектр отримано згідно геометрії Брега-Брентано в наступних умовах: рентгенівський хвильовод: мідь; радіація: K(α 1), K(α 2); напруга генератору потоку: кВ 40, мА 40; монохроматор: графіт; довжина кроку: 0,02; час кроку: 1,25 секунд; початкова та кінцева величина куту 2 θ : 3,0°-30° $\pm$ 0,2

На фіг. 4 показано спектр 13C-ЯМР, отриманий на приладі Varian 400 при 100,56 МГц плавленням зразка в хлороформі, який має чистоту вищу 99,8 % та який містить тетраметилсилан як внутрішній стандарт.

На фіг. 5 надано ІЧ-спектр, отриманий на спектрометрі Perkin Elmer, застосовуючи 0,5 % дисперсію рифаксими́ну в калій броміді, спектр записано в діапазоні частот 4000-450.

Отриманий рифаксимін є стабільним, як показано в таблиці 3.

ТАБЛИЦЯ 3

Рифаксимін, отриманий із прикладу 1 та збережений при T=40 °C $\pm$ 2 °C при відносній вологості = 75 $\pm$ 5 %

Тест	Критерій контролю	T 0	1 місяць	3 місяці
Опис	Червоно-оранжевий порошок	Червоно-оранжевий порошок	Червоно-оранжевий порошок	Червоно-оранжевий порошок
Спектр ІЧ-ПФ	Відповідає стандарту	Відповідає стандарту	Відповідає стандарту	Відповідає стандарту
Рентгенівський дифракційний спектр	Відповідає аморфній формі рифаксими́ну	Відповідає аморфній формі рифаксими́ну	Відповідає аморфній формі рифаксими́ну	Відповідає аморфній формі рифаксими́ну
Уміст води (Карл Фішер)	$\leq$ 8 %	2,2 %	4,9 %	5,4 %

Загальні домішки	≤ 2,0 %	0,51 %	0,54 %	0,95 %
------------------	---------	--------	--------	--------

Приклад 2

Порівняльний аналіз рифаксими́ну, отриманого способом сушіння розпилюванням та способом помелу

а) Рентгенівський аналіз

Рентгенівський дифракційний спектр отримано згідно геометрії Брега-Брентано при наступних умовах: рентгенівський хвильовод: мідь; радіація: $K(\alpha_1)$, $K(\alpha_2)$; напруга генератору потоку: кВ 40, мА 40; монохроматор: графіт; довжина кроку: 0,02; час кроку: 1,25 секунд; початкова та кінцева величина куту 2θ : $3,0^\circ$ - $30^\circ \pm 0,2$

На фіг. 4 - фіг. 6 показано відповідно рентгенівський спектр рифаксими́ну, отриманого способом сушіння розпилюванням та помелом.

Рентгенівський дифракційний спектр рифаксими́ну, отриманого висушуванням розпилюванням, охарактеризовано піками з максимумами при $7,75^\circ \pm 0,2$, $14,54^\circ \pm 0,2$ та $18,33^\circ \pm 0,2$, 2θ .

Рентгенівський дифракційний спектр рифаксими́ну, отриманого способом помелу, охарактеризовано піками з максимумами при $7,44 \pm 2\theta$, $14,40 \pm 2\theta$; $17,19 \pm 2\theta$.

б) Визначення величини часточки (ГС)

Аналіз величини часточки робили, застосовуючи Beckman-Coulter LS 100 Q-аналізатор величини часточки, оснащений мікрооб'ємною камерою. Застосовували розчинник уайт-спірт White Spirit (WS).

У таблиці 4 показано середню величину часточок, отриманих висушуванням розпилюванням та помелом.

Частка до 10 % (d_{10}) усіх часточок має середню величину 4,56 мкм для всіх часточок має середню величину висушуванням розпилюванням та 1,84 – для отриманих помелом; Частка до 50 % (d_{50}) всіх часточок має середню величину 19,60 мкм для всіх часточок, отриманих висушуванням розпилюванням, та 8,17 – для отриманих помелом; частка відповідно до 90 % (d_{90}) всіх часточок має середню величину 62,21 мкм для отриманих висушуванням розпилюванням та 12,92 – для отриманих помелом;

ТАБЛИЦЯ 4

	Діаметр часточки (мкм) Спосіб висушування розпилюванням	Діаметр часточки (мкм) Спосіб помелу
d_{10}	4,56	1,84
d_{50}	19,60	8,17
d_{90}	62,21	12,92

На фіг. 7 та фіг. 8 показано профіль величини часточки рифаксими́ну, отриманого способом сушіння розпилюванням та способом помелу, відповідно.

с) Мікроскопія РЕМ

Зразки аналізували способом РЕМ, результати показано на фіг. 9 та на фіг. 10, відповідно, для форм аморфного рифаксими́ну, отриманого способом сушіння розпилюванням та помелом.

Для рифаксими́ну, отриманого способом сушіння розпилюванням, показано агрегати, які мають розмір 10-40 мкм, характеристики пористості порошку та визначений профіль; для твердого отриманого помелом рифаксими́ну показано агрегати, які мають розмір 3-15 мкм та характеристики пористості порошку та сферичний профіль.

д) Об'ємна густина

Робили виміри трьох різних зразків рифаксими́ну, отриманого способом сушіння розпилюванням, та рифаксими́ну, отриманого помелом, густину обчислювали в грамах на мілілітр, застосовуючи мірну колба 10 мл.

Густина отриманого висушуванням розпилюванням рифаксими́ну дорівнює 0,257 г/мл та густина отриманого помелом рифаксими́ну - 0,327 г/мл.

е) Питомої поверхні (ПП)

Для визначення малих поверхонь застосовували наступну газову техніку. Аналіз робили, застосовуючи газ азот на 300 мг зразку, висушеного під вакуумом, підвищуючи температуру від 25°C до 100°C зі швидкістю нагрівання $10^\circ\text{C}/\text{хвил}$. Питомі поверхні рифаксими́ну, отриманого способом сушіння розпилюванням, дорівнює 0,01-5 $\text{м}^2/\text{г}$ та питомої поверхні рифаксими́ну, отриманого помелом, дорівнює 6-12 $\text{м}^2/\text{г}$.

ф) Розчинність

500 мг кожного препарату рифаксими́ну із прикладу 1 та рифаксими́ну, отриманого помелом, відповідно, окремо суспендували в 750 мл водного буферного розчину фосфатів, рН 6,8 при температурі $30 \pm 0,5^\circ\text{C}$.

Розчини, які містять суспендований рифаксимін, перемішували мішалкою протягом 150 хвилин при швидкості перемішування 250 оберт./хвил. Зразки, відібрані при 5-хвилинних інтервалах протягом першої години та при 15-хвилинних інтервалах протягом подальшого часу, аналізували способом ВЕРХ після фільтрування. Результати повідомлено в таблиці 5.

ТАБЛИЦЯ 5

Розчинність після часу виготовлення рифаксими́ну

Час (хвил.)	Концентрація (мг/л)	
	Висушування розпилюванням	Помел
5	14,4	10,8
10	30,2	14,3
15	44,0	15,9
20	47,0	16,7
25	38,0	16,9
30	28,7	16,7
35	22,4	16,1
40	17,7	15,4
45	14,9	14,8
50	13,1	14,0
55	11,8	13,5
60	11,0	12,9
75	9,9	12,1
90	9,5	10,9
105	9,3	9,8
120	9,1	9,0
135	9,0	8,3
150	8,8	7,9

Приклад 3

Отримання рифаксими́ну в таблетках

Отримання таблеток, які містять 200 мг рифаксими́ну, охоплює наступні етапи:

- Отримання порошку рифаксими́ну висушуванням розпилюванням, як описано в прикладі 1;
- Сухе гранулювання пресуванням;
- Змащування грануляту;
- Таблетування;
- Отримання покривного лаку;
- Покриття ядер.

Таблетка містить кількості, повідомлені в таблиці 6.

ТАБЛИЦЯ 6

Композиція 200 мг таблетки

Речовина ліків	Кількість (мг)	% (масова частка)
Порошок рифаксими́ну	200,00	55,97
Натрію крохмальгліколят	15,00	4,20
Гліцерину дистеарат	18,00	5,04
Колоїдний безводний діоксид силіцію	1,00	0,28
Тальк	1,00	0,28
Мікрокристалічна целюлоза	115,00	32,18
Гідроксипропілметилцелюлоза	5,15	1,44
Титан діоксид	1,50	0,42
Динатрій етилендіамінтетраацетат	0,02	$5,60 \times 10^{-3}$
Пропіленгліколь	0,50	0,14
Ферум оксид E172	0,15	0,04

Натрію крохмальліколят, гліцерину дистеарат, тальк та мікрокристалічну целюлозу зважували у відповідній кількості, повідомленій у таблиці 6, та пропускали через сито 0,8 мм. Потім це розміщували в міксері для порошку V-type, та суміш перемішували, принаймні, протягом 30 хвилин.

Порошкову суміш разом із відповідною кількістю рифаксими́ну розміщували в бункері приладу для подовженого пресування-гранулювання, який утворює гранулят бажаного маркування.

Гранулят потім поєднували з наступним: гліцерину дистеарат, тальк, мікрокристалічна целюлоза, колоїдний безводний діоксид силіцію, яких перед цим пропускали через сито 0,5 мм. Колоїдний безводний діоксид силіцію та мікрокристалічну целюлозу попередньо змішували перед просіванням. Потім суміш переносили до міксеру та змішували протягом 7 хвилин. Гранулят пресували на пристрої для ротативного таблетування Kilian або еквівалентно оснащеному угнутими штампами з діаметром 10 мм для отримання таблеток. Процедуру покриття робили в придатному приміщенні під мікрокліматичним контролем.

Таблетки нагрівали при 41 °C-43 °C теплим повітрям, та розпилювали на таблетки плівку для покриття. Після закінчення покриття таблетки висушували при 41 °C-43 °C теплим повітрям протягом 30 хвил.

Час розщеплення таблеток, отриманих наведеним вище способом, був 5 хвилин згідно з тестом у відповідності до умов Ph. Eur., Ed. 6,3, no. 20901 pp. 3943-3945.

У таблиці 7 показано швидкість розчинення таблеток, розраховану згідно з тестом у відповідності до умов Ph. Eur., Ed. 6,0, no. 20903, pp. 266-275 уведенням в таблетки в 1000 мл фосфатного буферу 0,1 М при рН 7,4 та при температурі 37±0,5 °C, при швидкості обертання 100 оберт./хвил.

Отже, вивільнений з отриманих таблеток рифаксимін, аналізували та зіставляли з таблетками Normix®, які є в продажу та які містять рифаксимін-α. Кількість рифаксими́ну вивільненого у фосфатному буфері, визначали способом спектрофотометрії відповідно з довжиною хвилі до 293±2 нм у порівнянні з контрольним розчином рифаксими́ну. Кількості рифаксими́ну, вивільненого до 180 хвилин, повідомлено в таблиці 7.

ТАБЛИЦЯ 7

Профіль дисоціації таблеток

Час (хвил.)	200 мг рифаксими́ну, який описано в прикладі 3	200 мг рифаксимін (Normix®), який є в продажу та містить рифаксимін-α
0	0,0	0,0
15	4,1	2,5
30	9,3	2,8
45	12,5	2,8
60	17,0	3,1
90	19,4	3,2
120	23,0	3,1
180	27,2	2,7

Приклад 4

Рандомізоване перехресне дослідження для визначення безпечності та профілю РК єдиної пероральної дози 200 мг або двох доз 200 мг рифаксими́ну в таблетках, які отримано в прикладі 3, у порівнянні з єдиною пероральною дозою 200 мг Normix® або двох доз 200 мг у здорових людей-волонтерів.

У стані втримання від їжі 12 здорових волонтерів, демографічні дані яких повідомлено в таблиці 7, отримували таблетку, яка містить 200 мг рифаксими́ну, описаного в прикладі 3, або таблетку 200 мг Normix®, та 12 здорових волонтерів, демографічні дані яких повідомлено в таблиці 9, отримували дві таблетки 200 мг рифаксими́ну, описаного в прикладі 3, або дві таблетки 200 мг Normix®.

Кожний суб'єкт отримував кожні із двох препаратів рифаксими́ну з інтервалом в один тиждень.

ТАБЛИЦЯ 8

Демографічні параметри суб'єктів, які отримували одну таблетку 200 мг рифаксими́ну прикладу 3				
	Вік (роки)	Зріст (см)	Маса (кг)	IMT
Середнє	36,67	169,25	67,67	23,50
SD	8,53	9,35	11,65	2,71
CV%	23,27	5,53	17,22	11,55
Хвил.	27,00	153,00	52,00	19,00

10	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.
12	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.
16	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.
24	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.

н.в. = не визначено внаслідок величини, нижчої межі способу виявлення.

ТАБЛИЦЯ 12

Концентрація рифаксими́ну в плазмі (нг/мл) після перорального застосування двох таблеток рифаксими́ну 200 мг, отриманих згідно з прикладом 3

Час (год.)	V13	V14	V15	V16	V17	V18	V19	V20	V21	V22	V23	V24
0	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.
0,5	4,55	1,10	1,92	3,03	н.в.	2,23	10,48	30,19	13,69	18,73	2,01	2,82
1	12,16	1,80	4,08	6,04	3,77	5,16	10,43	23,33	14,26	57,19	1,43	15,23
1,5	8,79	2,11	3,39	3,73	4,35	5,04	6,35	20,02	18,20	53,66	1,26	16,25
2	4,90	2,17	3,39	2,69	3,99	5,78	5,07	15,47	20,66	32,13	0,97	20,61
3	3,28	1,63	3,61	1,55	4,42	5,26	3,44	9,52	24,89	18,84	0,72	9,25
4	2,20	1,14	4,20	1,26	3,34	4,13	3,77	5,69	24,89	12,89	0,55	4,99
6	3,19	0,85	2,71	1,78	3,36	2,41	2,39	3,95	15,57	6,43	н.в.	3,89
8	2,11	н.в.	1,46	1,00	2,19	1,46	1,31	2,64	10,66	5,59	н.в.	2,93
10	1,81	н.в.	1,07	0,69	1,37	1,06	1,13	1,70	6,68	3,14	н.в.	1,69
12	1,25	н.в.	0,95	0,69	1,09	0,79	0,84	1,33	5,28	2,37	н.в.	1,32
16	0,70	н.в.	0,62	0,67	0,78	н.в.	н.в.	0,78	2,56	1,13	н.в.	0,63
24	0,52	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	0,50	1,36	0,58	н.в.	н.в.

н.в. = не визначено внаслідок величини, нижчої межі способу виявлення.

ТАБЛИЦЯ 13

Концентрація рифаксими́ну в плазмі (нг/мл) після перорального застосування двох таблеток 200 мг рифаксими́ну Normix®

Час (год.)	V13	V14	V15	V16	V17	V18	V19	V20	V21	V22	V23	V24
0	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.
0,5	н.в.	1,00	1,50	1,47	н.в.	3,72	2,33	14,95	1,44	5,31	2,02	1,35
1	н.в.	1,32	1,19	2,33	1,02	1,92	1,88	11,04	3,64	6,07	2,65	0,86
1,5	0,50	0,84	0,82	1,97	1,26	1,54	1,35	12,13	3,12	5,15	3,03	0,58
2	0,52	0,78	0,84	2,39	1,09	1,03	1,17	7,27	2,63	4,42	2,75	0,50
3	0,76	0,54	0,54	1,11	0,63	0,71	0,74	8,47	2,40	2,78	1,58	н.в.
4	0,87	н.в.	н.в.	0,64	н.в.	0,51	0,63	3,79	1,94	2,02	1,10	н.в.
6	0,63	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	2,00	1,41	1,14	0,65	н.в.
8	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	1,41	0,91	0,80	н.в.	н.в.
10	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	0,96	0,62	н.в.	н.в.	н.в.
12	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	0,74	0,54	н.в.	н.в.	н.в.
16	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.
24	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.

н.в. = не визначено внаслідок величини, нижчої межі способу виявлення.

Наступні параметри біодоступності обчислювали для зіставлення двох препаратів рифаксими́ну: максимум спостереженої в плазмі концентрації ($C_{\text{макс.}}$); період часу від застосування до отримання $C_{\text{макс.}}$ ($T_{\text{макс.}}$); площа під кривою концентрація-час від часу 0 год. (перша експериментальна точка) до останнього відбору (24 год. після застосування) $AUC_{(0-24\text{год.})}$. Результати показано в таблиці 14 та

таблиці 15 при застосуванні двох 200 мг таблеток рифаксиміну, які описано в прикладі 3, та двох 200 мг таблеток Normix®.

ТАБЛИЦЯ 14

Середні арифметичні параметрів PK людських суб'єктів,
які отримували одну таблетку рифаксиміну 200 мг

	Таблетка рифаксиміну прикладу 3			Normix®		
Доза 200 мг	Середнє	SD	CV%	Середнє	SD	CV%
C _{макс.} (нг/мл)	3,70	1,913	51,7	1,59	1,207	75,9
T _{макс.} (год.)	1,96	3,208	163,7	1,04	0,450	43,3
AUC _{0-24 год.} (нг/мл х год.)	11,47	8,135	70,9	2,32	1,607	69,3

ТАБЛИЦЯ 15

Середні арифметичні параметрів PK
людських суб'єктів, які отримували дві таблетки 200 мг рифаксиміну

	Препарат рифаксиміну прикладу 4			Normix®		
Доза 400 мг	Середнє	SD	CV%	Середнє	SD	CV%
C _{макс.} (нг/мл)	15,01	16,225	108,1	3,54	3,883	109,7
T _{макс.} (год.)	1,71	1,157	67,7	1,21	1,010	83,5
AUC ₀₋₂₄ (нг/мл х год.)	63,38	63,703	100,5	10,38	13,403	129,1

Приклад 5

Дослідження на собаках PK рифаксиміну, отриманого висушуванням розпилюванням

Чотири самиці бігля отримували єдине пероральне застосування рифаксиміну, отриманого згідно із прикладом 1, при дозуванні 100 мг на кг маси тіла тварини.

Застосовували капсули із твердого желатину, які містили тільки рифаксимін, та розраховували дані спостереження перед дозуванням та після дозування, масу тіла та клінічне обстеження.

Зразки крові відбирали кожної доби дозування в усіх тварин при: 0 (перед дозуванням), 1, 2, 4, 6, 8 та 24 год. після кожного дозування.

Визначені з кривої концентрація-час параметри PK AUC_{0-24 год.}, C_{макс.} і T_{макс.} показано в таблиці 16.

ТАБЛИЦЯ 16

Середні величини параметрів PK тварин, які отримали 100 мг/кг рифаксиміну

Середні величини (± середньоквадратична похибка)			
Препарат рифаксиміну згідно із прикладом 1	C _{макс.} (нг/мл)	T _{макс.} (год.)	AUC _{0-24h} (нг·год./мл)
Доза 100 мг/кг	1044,1±588,46	2	2854,31±1489,87

Приклад 6

Розчинність рифаксиміну при різних pH.

Дослідження проводили згідно із загально прийнятими принципами, які відповідають вимогам Annex to European Commission Directive 92/69/EEC та OECD Guidelines для тестування хімічних препаратів (EEC Method A6, OECD Method 105).

Розчинність у воді визначали в очищеній воді та буферних розчинах при pH 4 та 7, способом струшування в колбі при 20 °C.

Аліквоти насичених розчинів рифаксиміну-α достатньо розбавляли, потім аналізували способом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ). Розчинність рифаксиміну визначали в порівнянні з каліброваними розчинами рифаксиміну.

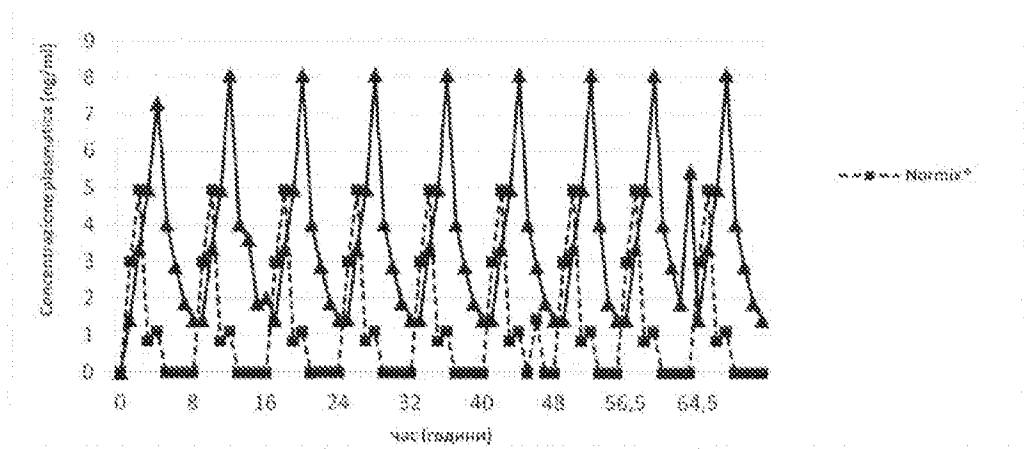
Отримані результати показано в таблиці 17.

ТАБЛИЦЯ 17

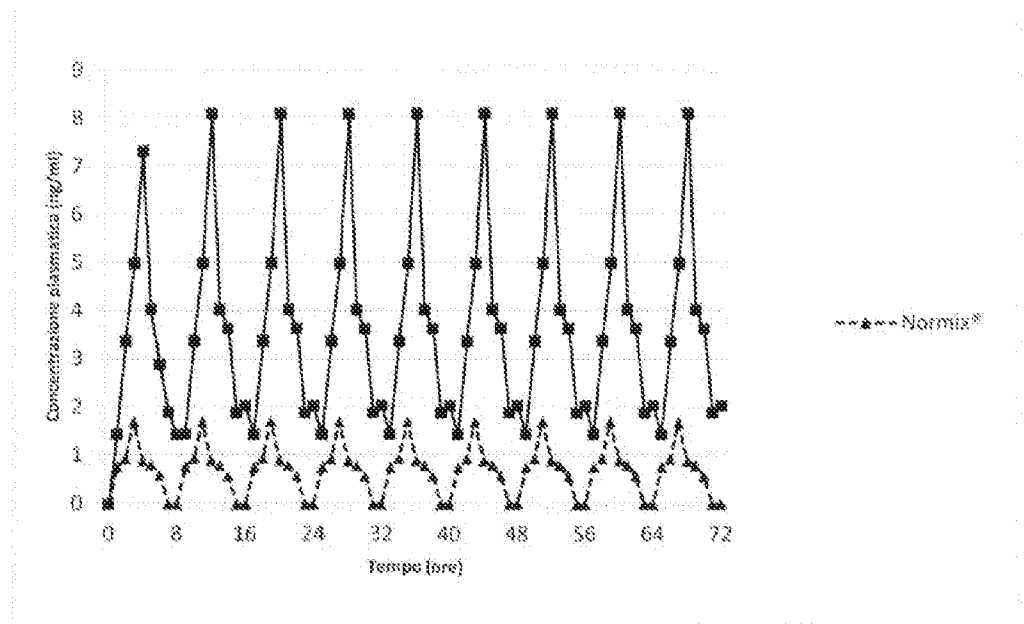
Розчинність рифаксиміну при різних pH

Система розчиннику	Розчинність (мг/л)
--------------------	--------------------

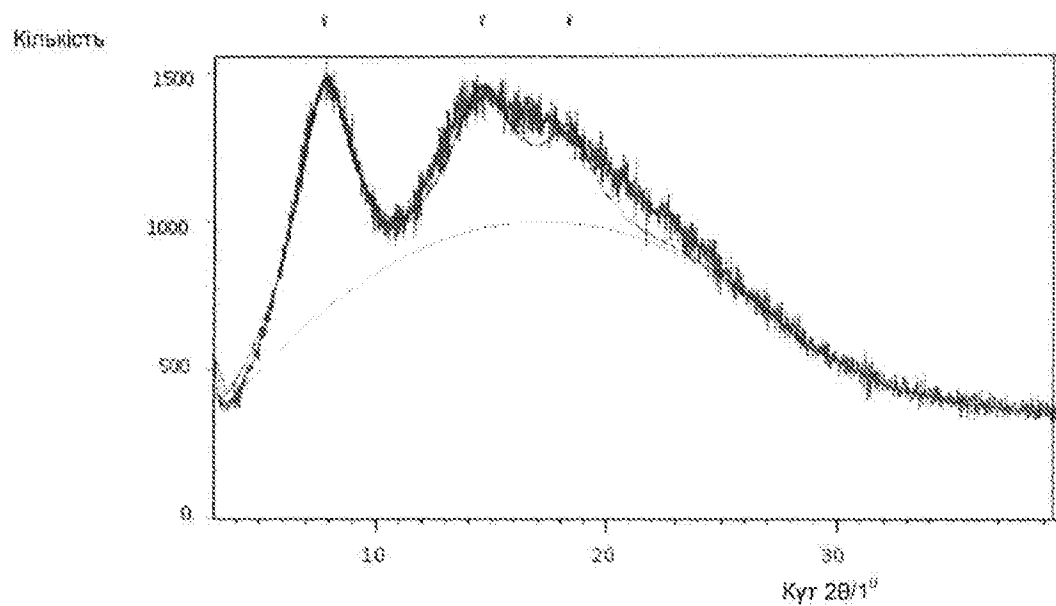
Очищена вода	3,63
Буферний розчин pH 4	4,12
Буферний розчин pH 7	3,22
Буферний розчин pH 10	299



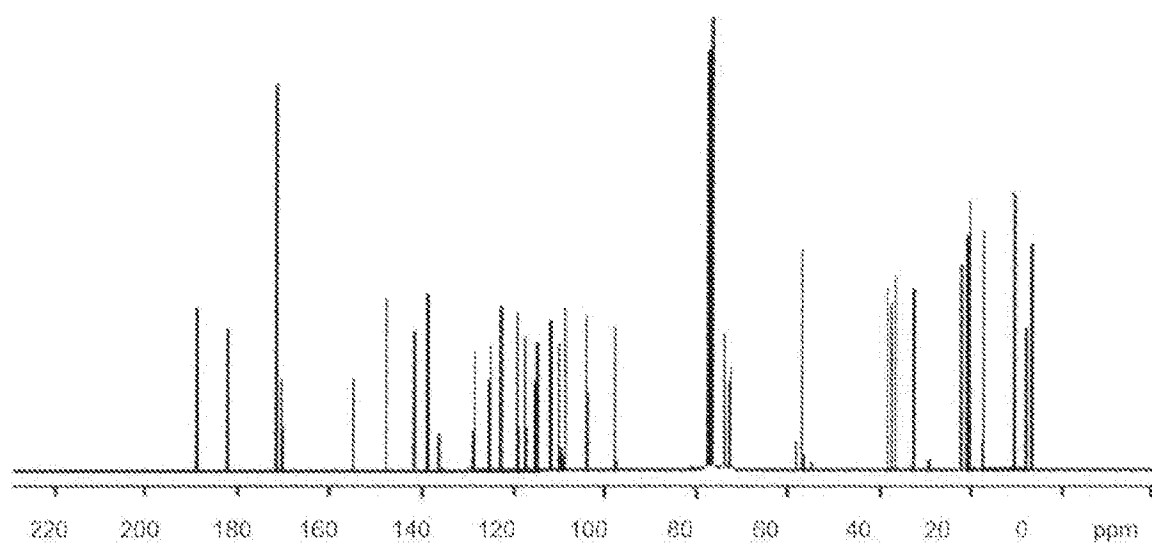
Фігура 1: профіль концентрації в плазмі після множинного застосування таблетки 200 мг рифаксіміну прикладу 3 та Normix® до суб'єкта V7.



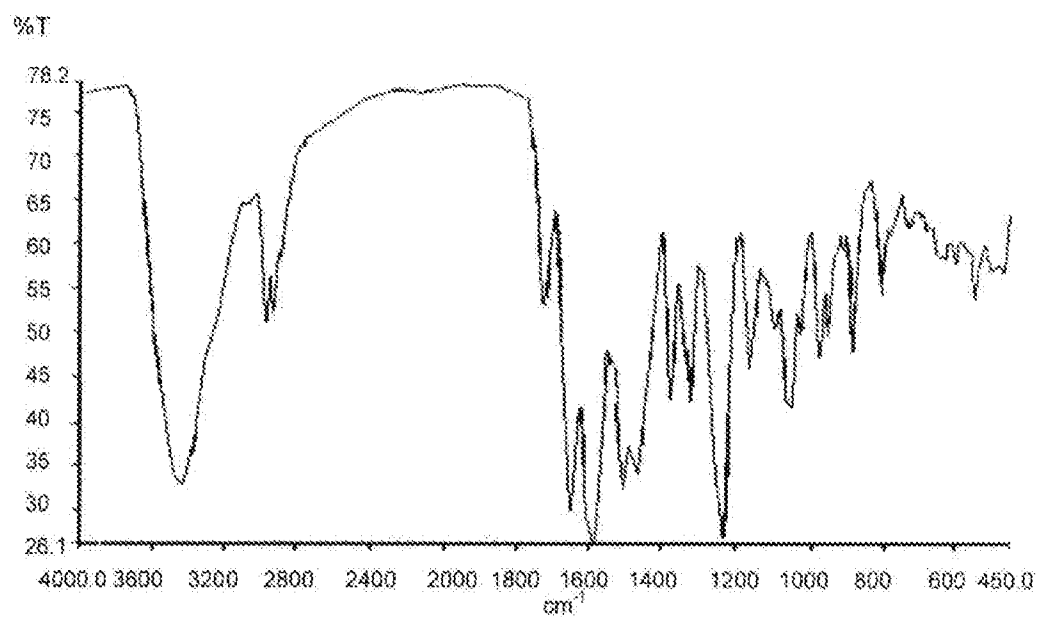
Фігура 2: профіль концентрації в плазмі після множинного застосування таблетки 200 мг рифаксіміну прикладу 3 та Normix® до суб'єкта V11.



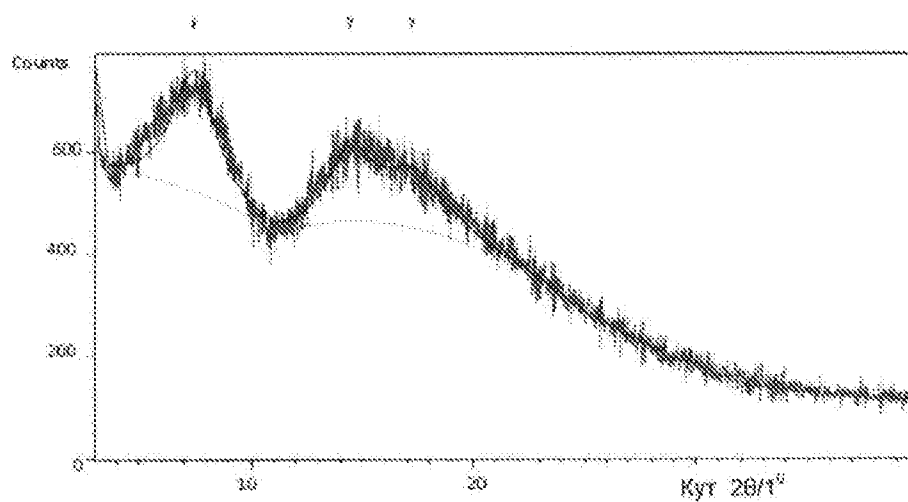
Фігура 3: рентгенівська дифрактограма на порошку рифаксіміну, отриманого способом сушки розпилюванням.



Фігура 4: спектр С-ЯМР рифаксіміну, отриманого способом сушки розпилюванням.

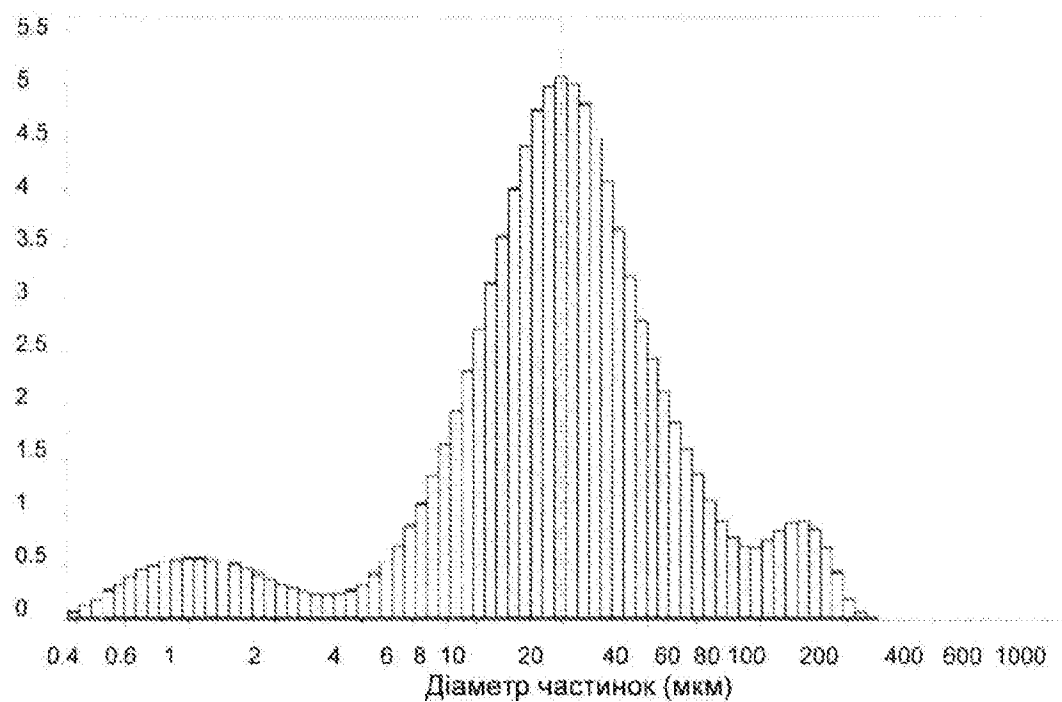


Фігура 5: спектр ІЧ-ПФ рифаксіміну, отриманого способом сушки розпилюванням.



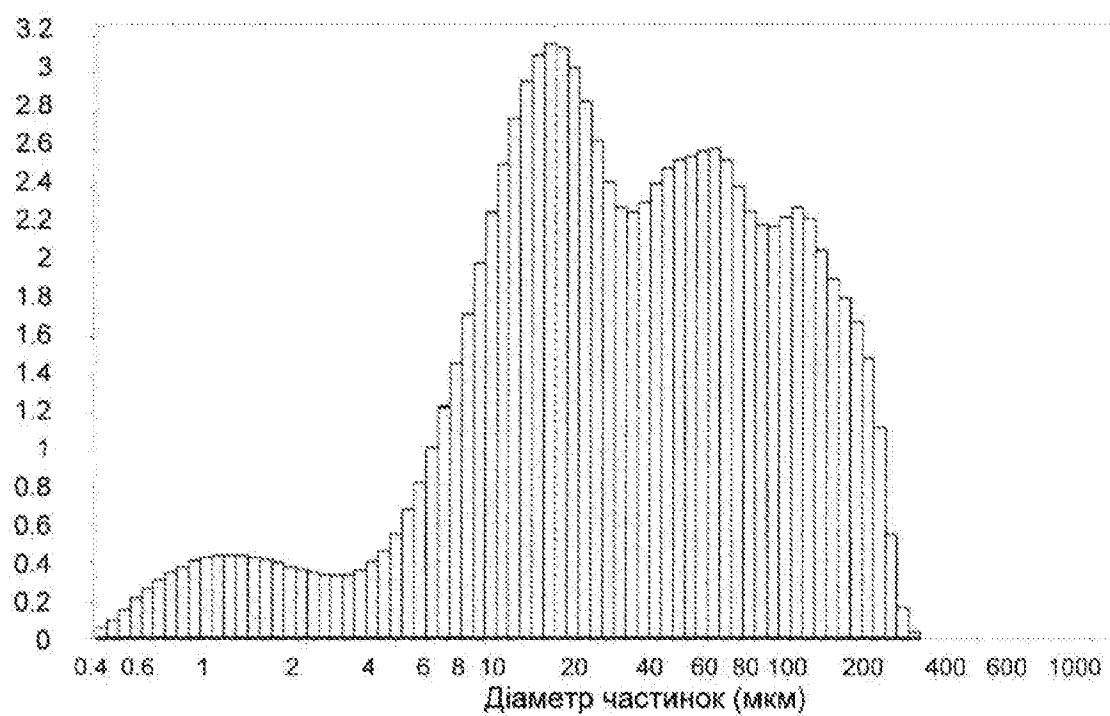
Фігура 6: спектр рентгенівської дифракції рифаксіміну, отриманого способом помелу.

Объем (%)

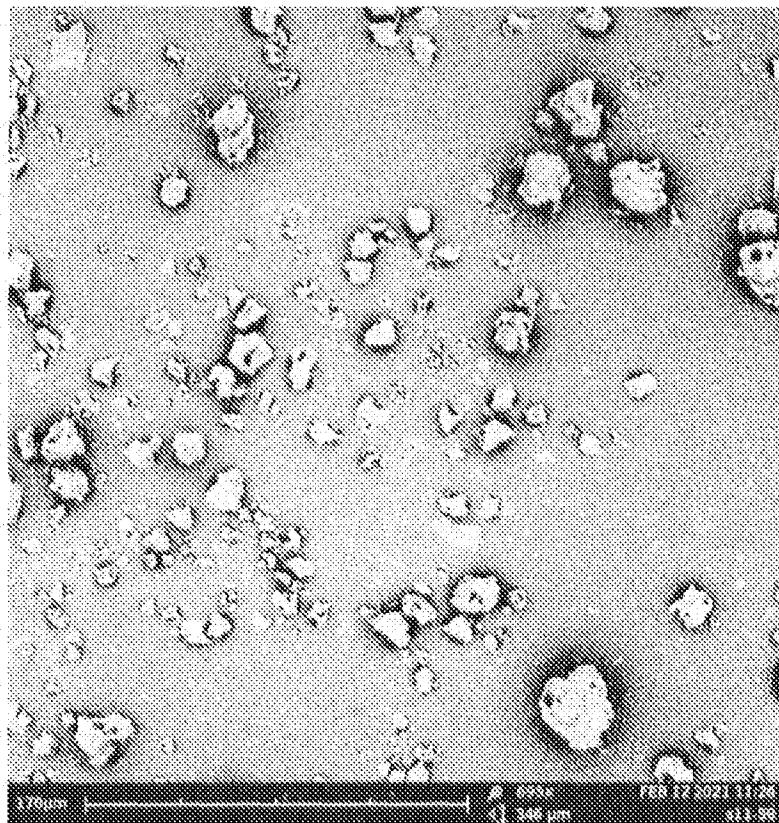


Фігура 7: крива ГС рифаксіміну, отриманого способом сушки розпилюванням.

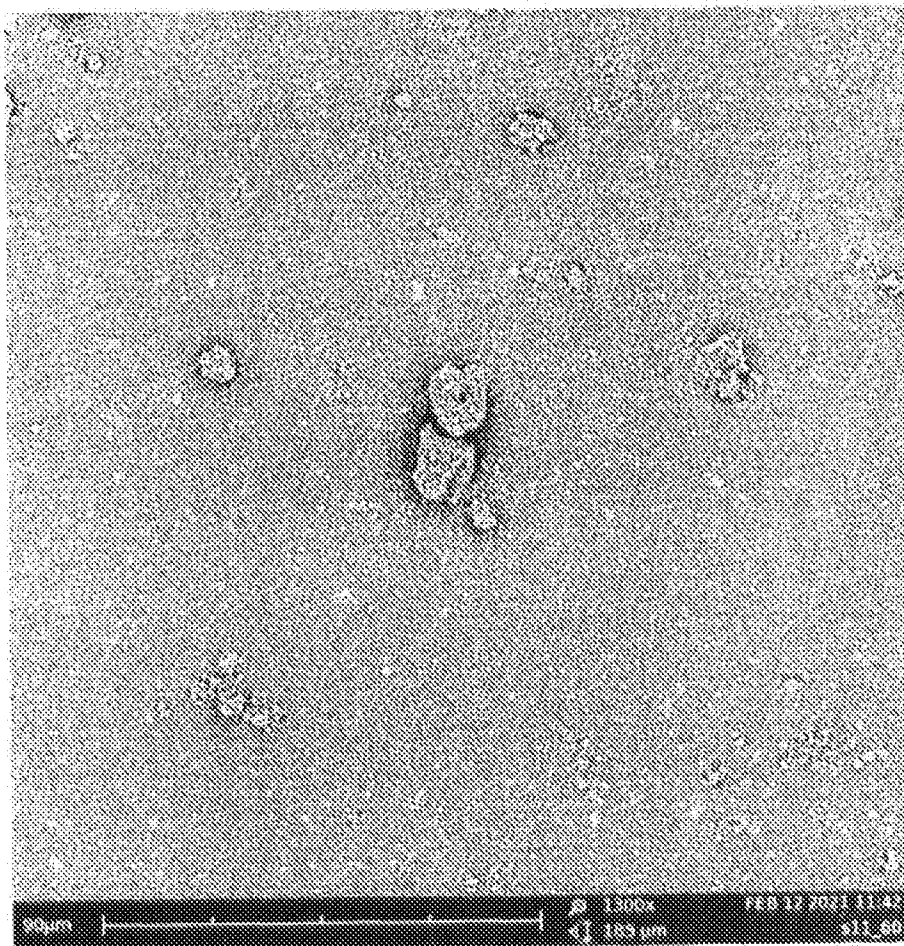
Об'єм (%)



Фігура 8: крива ГС рифаксіміну, отриманого способом помелу.



Фігура 9: РЕМ-зображення рифаксіміну, отриманого способом сушки розпилюванням.



Фігура 10: РЕМ-зображення рифаксіміну, отриманого способом помелу.

Настоящее изобретение описывает порошок рифаксими́на и способ его получения.

Изобретение также касается фармацевтической композиции в твердой форме, которая содержит указанный рифаксимин, фармацевтически приемлемые наполнители и необязательно другие ингредиенты.

Композиции в соответствии с изобретением являются пригодными для перорального применения и имеют контролируемое высвобождение рифаксими́на, с помощью чего получено длительное действие у пациента.

1. Спосіб отримання порошку рифаксиміну, який має рентгенівський дифракційний спектр відповідної аморфної форми, який має величину часточки 40-120 мікрметрів з часткою 90 % загальної кількості часточок, яку визначено застосуванням аналізатора величини часточки Beckman-Coulter LS 100 Q, оснащеним мікрооб'ємною камерою, та об'ємну густину 0,1-0,5 г/мл, яку визначено застосуванням мірної колби 10 мл, у способі здійснюють наступні етапи:

а) солюбілізацію кристалічного або аморфного рифаксиміну або їх суміші в органічних розчинниках або їх сумішах;

б) розпилювання названого розчину в апаратурі для псевдозрідженого шару при тиску 0,5-2,5 бар під потоком теплого повітря;

с) висушування твердого рифаксиміну до постійної маси при температурі 20-120 °С.

2. Порошок рифаксиміну, отриманий способом за п. 1, який має рентгенівський дифракційний спектр відповідної аморфної форми та який має величину часточки 40-120 мікрметрів з часткою 90 % загальної кількості часточок, яку визначено застосуванням аналізатора величини часточки Beckman-Coulter LS 100 Q, оснащеним мікрооб'ємною камерою, та об'ємну густину 0,1-0,5 г/мл, яку визначено застосуванням мірної колби 10 мл.

3. Порошок рифаксиміну за п. 2, охарактеризований питомою поверхнею 0,01-10 м²/г, яку визначено проточним газовим способом.

4. Рифаксимін за п. 2, охарактеризований тим, що названий рифаксимін є розчинним у кількості 5-90 % стосовно всього рифаксиміну, розміщеного в 750 мл водного буферного розчину фосфатів при рН 6,8 та температурі 30±0,5 °С, після перемішування мішалкою протягом 150 хвилин при швидкості перемішування 250 об./хв.

5. Фармацевтична композиція, яка містить порошок рифаксиміну за п. 4 у кількості 10-800 мг та фармацевтично прийнятні наповнювачі.

6. Фармацевтична композиція за п. 5, яка містить порошок рифаксиміну в аморфній формі в кількості 200-400 мг.

7. Фармацевтична композиція за п. 5 або 6 у формі таблеток, яка містить один або більше з наступного: гранульовальні засоби, розріджувачі, підсолоджувачі, пластифікатори, засоби проти агломерації, засоби проти злипання, ковзні засоби, ліганд, та необов'язково барвники, буферувальні засоби, ароматизатори та підсолоджувачі.

8. Фармацевтична композиція за п. 7 у формі таблеток, які мають наступний склад:

аморфна форма рифаксиміну: 30 %-70 % (масова частка),

дезінтегрант: 3-8 % (масова частка),

змащувач: 2-5 % (масова частка),

ковзні засоби: 0,1-2,0 % (масова частка),

розріджувачі: 5-65 % (масова частка)

та необов'язково ароматизатор та барвник.

9. Фармацевтична композиція за п. 8 у формі таблеток, які мають наступний склад:

рифаксимін: 10-800,0 мг,

натрію крохмальгліколят: 5,0-30,0 мг,

гліцерину дистеарат: 4,0-400,0 мг,

колоїдний безводний діоксид силіцію: 0,2-10,0 мг,

ковзний засіб тальк: 0,2-10,0 мг,

мікрокристалічна целюлоза: 10,0-500,0 мг

та необов'язково покриті плівковим покриттям, яке містить засіб непрозорості, пластифікатор та барвник.

10. Фармацевтична композиція за п. 7 або 8, необов'язково покрита плівковим покриттям, яке містить засіб непрозорості, пластифікатор-барвник.

11. Спосіб отримання фармацевтичної композиції за будь-яким із пп. 5-10, в якому здійснюють наступні етапи:

а) сухе гранулювання рифаксиміну, отриманого способом сушіння розпилюванням, необов'язково змішаного з рифаксиміном у кристалічній формі або в суміші з іншим гідратом, сольватом або аморфною формою рифаксиміну та/або в присутності фармацевтично прийнятних наповнювачів;

б) змащування отриманого грануляту;

с) таблетування грануляту етапу б) з фармацевтично прийнятними наповнювачами;

д) необов'язково, отримання покривного лаку та покриття ядер.

12. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 5-10 для застосування у лікуванні бактеріальних кишкових інфекцій з контрольованим вивільненням активного інгредієнта.

Заявлений винахід описує порошок рифаксиміну та спосіб його отримання.

Винахід також стосується фармацевтичної композиції у твердій формі, яка містить названий рифаксимін, фармацевтично прийнятні наповнювачі та необов'язково інші інгредієнти.

Композиції згідно з винаходом є придатними для перорального застосування та мають контрольоване вивільнення рифаксиміну, за допомогою чого отримано тривалу дію у пацієнта.

The present invention describes rifaximin powder and lo a process for preparing the same. The invention relates also to a pharmaceutical composition in solid form comprising said rifaximin, pharmaceutically acceptable excipients and optionally other ingredients. The compositions according to the invention are suitable for oral administration and are characterized by producing a controlled release of rifaximin, whereby a long-lasting effect is obtained in a patient.