



**NORGE**

(19) NO  
(51) Int Cl.  
**A61K 9/20 (2006.01)**  
**A61K 31/44 (2006.01)**

**Patentstyret**

---

- (21) Øversettelse publisert 2012.09.17
- (80) Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet 2012.05.23
- (86) Europeisk søknadsnr 08252198.0
- (86) Europeisk innleveringsdag 2008.06.26
- (87) Den europeiske søknadens Publiseringsdato 2009.01.07
- (30) Prioritet 2008.06.23, EP 08252158  
2007.07.06, IN KO09682007
- (84) Utpekte stater AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR  
HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT  
RO SE SI SK TR
- (60) Utskilt fra 11176043.5 / 2 420 226
- (73) Innehaver Lupin Ltd., 159, CST Road Kalina, Santacruz (East), Mumbai, Maharashtra 400 098, India
- (72) Oppfinner Jahagirdar, Harshal Anil, Lupin Limited (Research Park)46A/47A, Village Nande Taluka Mulshi Pune 411 042, India  
Kulkarni, Rajesh, Lupin Limited (Research Park)46A/47A, Village Nande Taluka Mulshi Pune 411 042, India  
Kulkarni, Shirishkumar, Lupin Limited (Research Park)46A/47A, Village Nande Taluka Mulshi Pune 411 042, India
- (74) Fullmektig Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

- 
- (54) Benevnelse **Farmasøytiske sammensetninger av rifaksimin**
- (56) Anførte publikasjoner US-A- 6 140 355  
US-A1- 2005 101 598  
WO-A-2006/094737  
ARYA ET AL: "Rifaximin-the promising anti-microbial for enteric infections" JOURNAL OF INFECTION, ACADEMIC PRESS, LONDON, GB, vol. 51, no. 3, 1 October 2005 (2005-10-01), page 262, XP005144960 ISSN: 0163-4453  
DUPONT ET AL: "Treatment of Travelers' Diarrhea: Randomized Trial Comparing Rifaximin, Rifaximin Plus Loperamide, and Loperamide Alone" CLINICAL GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY, AMERICAN GASTROENTEROLOGICAL ASSOCIATION, US, vol. 5, no. 4, 17 April 2007 (2007-04-17), pages 451-456, XP022029177 ISSN: 1542-3565

**Tittel: Farmasøytiske sammensetninger av rifaksimin****Beskrivelse****5      OPPFINNELSENS OMRÅDE**

Denne oppfinnelse angår farmasøytiske sammensetninger av rifaksimin for kontroll av frisetting og/eller økning av oppholdstiden i mage-tarm-kanalen og fremgangsmåten for fremstilling av dem.

10

**OPPFINNELSENS BAKGRUNN**

Antibiotikumet rifaksimin ble opprinnelig beskrevet i Italia som IT-patent 1154655. Det relaterte US-patent nr. 4 341 785 til Marchi et al. beskriver imidazo-rifamicyn-derivater som har antibakteriell anvendelse, og den relaterte pro-  
15      sess for fremstilling av det. US-patent '785 beskriver også en farmasøytisk antibakteriell sammensetning og en fremgangsmåte for anvendelse av det for å behandle antibakterielle sykdommer i mage-tarm-kanalen.

20

WO 2006/094737 beskriver enterisk overtrukne mikrogranulater av rifaksimin og deres anvendelse til behandling av inflammatoriske tarm-sykdommer.

25

Rifaksimin er i det vesentlige et ikke-absorberbart, ikke-systemisk, halvsyntetisk antibiotikum som er beslektet med rifamycin. Det antimikrobielle spekteret (in vitro) inkluderer de fleste grampositive og gramnegative bakterier og både aero-  
ber og anaerober. Rifaksimin er godkjent i visse land til behandling av patologier hvis etiologi helt eller delvis skyldes akutte og kroniske tarminfeksjoner opprettholdt av grampositive og gramnegative bakterier, med diarésyndromer, endret mikrobiell flora i tarmen, sommerdiaréliknende episoder, reisediaré og enterokolitt, pre- og postkirurgisk profylakse av de smittsomme komplikasjonene ved  
30      gastrointestinal kirurgi og hyperammonemi-behandling som koadjuvans. Legemiddelet er påvist ikke å ha vesentlige bivirkninger.

35

Rifaksimin markedsføres for øyeblikket som tablett i doser på 200 mg for reisediaré under merkevarenavnet "Xifaxan®".

Oral legemiddeladministrering er utvilsomt den mest foretrukne veien for administrering av legemidlene. Men ved oral administrering begrenser normal eller patologisk tom mage og peristaltiske tarmbevegelser hvor lenge en legemiddel-frisettende doseform forblir i mage-tarm-kanalen eller på det nødvendige virkningsstedet. Siden legemiddelet er lokalt virkende, bør det forbli på virkningsstedet / i mage-tarm-kanalen i tilstrekkelig lang tid. Særlig under patologiske tilstander, slik som diaré, øker den peristaltiske bevegelse i mage-tarm-kanalen. Transittiden i mage-tarm-kanalen for doseformer er derfor kortere enn normal. Klassiske doseformer har således kortere oppholdstid på det nødvendige virkningsstedet og må doseres ofte for å være terapeutisk virkningsfulle. En rasjonell metode for å løse dette problemet og for å forbedre farmakodynamiske profiler er å beholde legemiddelreservoaret på virkningsstedet og frisette legemiddelet på en kontrollert måte over en forlenget tidsperiode. Vi har nå utviklet en kontrollert frisettings og/eller mukoadhesiv doseform av rifaksimin, hvilken overraskende nok forlenger oppholdstiden i mage-tarm-kanalen for rifaksimin.

#### **OPPFINNELSENS FORMÅL**

Et formål med oppfinnelsen er å produsere en farmasøytisk sammensetning i form av en multilagtablett omfattende a) minst ett lag som omfatter en terapeutisk virkningsfull mengde av rifaksimin eller farmasøytisk akseptable salt(er) eller enantiomer(er) eller polymorf(er) derav, farmasøytisk akseptable hjelpestoff(er), hvor dette laget tilveiebringer en kontrollert frisetting av rifaksimin og b) minst et annet lag som tilveiebringer økt oppholdstid for doseformen i mage-tarm-kanalen.

Et annet formål med oppfinnelsen er å tilveiebringe en farmasøytisk sammensetning omfattende rifaksimin anvendt til å øke pasientens etterlevelse av behandling av reisediaré, hepatisk encefalopati, smittsom diaré, divertikulær sykdom, et antibakterielt profylaktisk middel før tarmkirurgi, irritabel tarm-syndrom, Crohns sykdom, Clostridium difficile-assosiert diaré, overvekst av små tarmbakterier, reisediaréprofylakse, dysenteri, poukitt, magesår, kirurgisk profylakse og gastrisk dyspepsi.

Et annet formål med oppfinnelsen er å tilveiebringe en farmasøytisk sammensetning omfattende rifaksimintil anvendt til å øke pasientens etterlevelse av behandling av reisediaré.

## 5 **DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN**

Den foreliggende oppfinnelse angår en oral farmasøytisk sammensetning for kontrollert frisetting ifølge krav 1.

10 Den foreliggende oppfinnelse angår videre en oral farmasøytisk sammensetning for kontrollert frisetting ifølge krav 1, hvor sammensetningen er formulert for å øke oppholdstiden av rifaksimintil i mage-tarm-kanalen.

15 "Terapeutisk virkningsfull mengde" betyr at mengden av virkestoff stopper eller reduserer progresjonen av tilstanden som behandles, eller ellers helt eller delvis kurerer eller virker lindrende på tilstanden. En fagperson kan lett bestemme en slik mengde ved hjelp av rutineeksperimentering og uten for store vanskeligheter.

20 "Kontrollert frisetting" betyr et legemiddeltilførselssystem som frisetter legemiddelet ved en forhåndsbestemt hastighet, lokalt eller systemisk, over en bestemt tidsperiode. Kontrollert frisetting kan anvendes synonymt med forlenget frisetting, programmert frisetting, tidsstyrt frisetting, forlenget frisetting, vedvarende frisetting og andre slike doseformer.

25 "Eventuell" eller "eventuelt" betyr at den etterfølgende beskrevne omstendighet kan inntreffe, men ikke nødvendigvis, slik at beskrivelsen inkluderer tilfeller hvor omstendigheten inntreffer, og tilfeller hvor den ikke gjør det.

30 "Farmasøytisk akseptabel" betyr et bærestoff omfattende et materiale som ikke er biologisk eller på annen måte uønsket.

"Enheter" eller "enhet" kan anvendes synonymt med granulater, pellets, kuler, minitabletter og lignende.

35 "Bioadhesjon" er definert som evnen et materiale har til å binde til et biologisk vev over en lengre periode. Bioadhesjon er én løsning på problemet med util-

strekkelig oppholdstid som resultat av magetømming og tarmperistaltikk, og som resultat av forskyvning ved ciliær bevegelse. Polymerers bioadhesive egenskaper påvirkes både av polymerens art og det omkringliggende mediets art.

5 Bioadhesiv og mukoadhesiv kan anvendes synonymt.

"Økt oppholdstid" betyr i sammenheng med denne oppfinnelse den tiden det tar for en farmasøytisk doseform å passere gjennom magen til rektum, dvs. farmasøytiske doseformer ifølge oppfinnelsen kan ha en økt retensjonstid i magen og/eller tynntarmen og/eller tykktarmen, eller i området av mage-tarm-kanalen som er absorpsjons- eller virkningssted for legemiddelet i den farmasøytiske doseformen. Farmasøytiske doseformer ifølge oppfinnelsen kan for eksempel beholdes i tynntarmen (eller én eller to deler derav, valgt fra duodenum, jejunum og ileum). Samlet sett kan disse farmasøytiske doseformene inkludere et frisettingskontrollerende eller bioadhesivt overtrekk som påføres minst én overflate av doseformen.

10

15

I den foreliggende oppfinnelse oppnås økningen i oppholdstid for rifaksiminformulering i mage-tarm-kanalen ved bioadhesjon hvor bioadhesjon oppnås ved hjelp av polymerer med affinitet for gastrointestinal slimhinne. Eksempler på mukoadhesive midler til anvendelse i de heri beskrevne utførelsesformene inkluderer blant annet naturlige, halvsyntetiske og syntetiske polymerer.

20

Naturlige polymerer inkluderer blant annet proteiner (f.eks. hydrofile proteiner), slik som pektin, zein, modifisert zein, kasein, gelatin, gluten, serumalbumin eller kollagen, kitosan, oligosakkarider og polysakkarider slik som cellulose, dekstraner, tamarindfrøpolysakkarid, gellan, karrageenan, xantangummi, arabisk gummi, hyaluronsyre, polyhyaluronsyre, alginsyre, natriumalginat.

25

Når den bioadhesive polymeren er en syntetisk polymer, er den syntetiske polymeren vanligvis valgt fra, men er ikke begrenset til polyamider, polykarbonater, polyalkylen, polyalkylenglykoler, polyalkylenoksider, polyalkylentereftalater, polyvinylalkoholer, polyvinyletere, polyvinylestere, polyvinylhalider, polyvinylpyrrolidon, polyglykolider, polysiloksaner, polyuretaner, polystyren, polymerer av akryl- og metakrylestere, polylaktider, poly(smørsyre), poly(valeriansyre),

30

35

poly(laktid-ko-glykolid), polyanhydrider, polyortoestere, poly(fumarsyre), poly(maleinsyre) og blandinger og kopolymerer eller blandinger derav.

5 Andre polymerer egnet til anvendelse i oppfinnelsen inkluderer, men er ikke begrenset til metylcellulose, etylcellulose, hydroksypropylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose, hydroksybutylmetylcellulose, celluloseacetat, cellulosepropionat, celluloseacetatbutyrat, celluloseacetatftalat, karboksymetylcellulose, celluloseetriacetat, cellulosesulfatnatriumsalt, poly(metylmetakrylat), poly(etylmetakrylat), poly(butylmetakrylat), poly(isobutylmetakrylat), 10 poly(heksylmetakrylat), poly(isodecylmetakrylat), poly(laurylmetakrylat), poly(fenylmetakrylat), poly(metylakrylat), poly(isopropylakrylat), poly(isobutylakrylat), poly(oktadecylakrylat) polyetylen, polypropylen, poly(etylglykol), poly(etylenoksid), poly(etylentereftalat), polyvinylacetat), polyvinylklorid, polystyren, polyvinylpyrrolidon og polyvinylfenol. Polylaktider, 15 polyglykolider og kopolymerer derav, poly(etylentereftalat), poly(smørsyre), poly(valeriansyre), poly(laktid-ko-kaprolakton), poly[laktid-ko-glykolid], polyanhydrider (f.eks. poly(adipinanhydrid)), polyortoestere, blandinger og kopolymerer derav.

20 En annen gruppe polymerer egnet til anvendelse som bioadhesive polymerer er blant annet polymerer med en hydrofob stamme med minst én hydrofobgruppe hengende fra stammen. Egnede hydrofobgrupper er grupper som generelt er ikke-polare. Eksempler på slike hydrofobe grupper inkluderer alkyl-, alkenyl- og alkynylgrupper. De hydrofobe gruppene velges fortrinnsvis for ikke å forstyrre og 25 i stedet forsterke polymerenes bioadhesivitet.

En ytterligere gruppe polymerer egnet til anvendelse som bioadhesive polymerer er blant annet polymerer med en hydrofob stamme med minst én hydrofil gruppe hengende fra stammen. Egnede hydrofile grupper inkluderer grupper som har 30 mulighet for hydrogenbinding eller elektrostatisk binding til en annen funksjonell gruppe. Eksempler på slike hydrofile grupper inkluderer negativt ladde grupper slik som karboksylsyrer, svovelsyrer og fosfonsyrer, positivt ladde grupper slik som (protoniserte) aminer og nøytrale, polare grupper slik som amider og iminer.

35

De hydrofobe gruppene velges fortrinnsvis for ikke å forstyrre og i stedet forsterke polymerenes bioadhesivitet. I utførelsesformer av den foreliggende oppfinnelse omfatter en farmasøytisk sammensetning et virkestoff og minst én svellbar polymer.

5

Svellbare polymerer inkluderer blant annet en kryssbundet poly(akrylsyre), en poly(alkylenoksid), et polyvinylalkohol), en polyvinylpyrrolidon), en polyuretanhydrogel, en maleinanhydridpolymer, slik som en maleinanhydridkopolymer, en cellulosepolymer, et polysakkarid, stivelse og stivelsesbaserte polymerer.

10

Polymerer kan modifiseres ved å øke antallet tilgjengelige karboksylgrupper under bionedbryting eller på polymeroverflaten. Polymerene kan også modifiseres ved å binde aminogrupper til polymeren. Polymerene kan modifiseres ved hjelp av en rekke forskjellige bindingskjemier tilgjengelige i teknikken for kovalent å binde ligandmolekyler med bioadhesive egenskaper til de polymeriske mikrosfærenes overflateeksponerte molekyler.

15

Lektiner kan bindes kovalent til polymerer for å gjøre dem målspesifikke for mucin- og slimhinnecellelaget. Bindingen av en hvilken som helst positivt ladet ligand, slik som polyetylenimin eller polylysin, til en polymer kan forbedre bioadhesjon på grunn av den elektrostatiske tiltrekning som de kationiske gruppene som overtrekker kulene, viser til slimhinnens netto negative ladning. Mukopolysakkaridene og mukoproteinene for mucinlaget, særlig sialinsyrerestene, er ansvarlige for det negativt ladde overtrekket. Enhver ligand med en høy bindingsaffinitet for mucin kan også være kovalent bundet til de fleste polymerer med riktig kjemi, slik som med karbodiimidazol (CDI), og forventes å påvirke bindingen til tarmen. Polyklonale antistoffer mot komponenter av mucin eller også intakt mucin ville for eksempel tilveiebringe økt bioadhesjon når de bindes kovalent til en polymer. Antistoffer mot spesifikke celleoverflateresptorer eksponert på den lumenale overflaten i tarmkanalen ville likeledes øke oppholdstiden når de bindes til polymerer ved hjelp av egnet kjemi. Ligandaffiniteten behøver ikke bare å være basert på elektrostatisk ladning, men andre nyttige fysiske parametere slik som løselighet i mucin eller spesifikk affinitet for karbohydratgrupper.

20

25

30

35

Den kovalente bindingen av et hvilket som helst av de naturlige komponentene av mucin i enten ren eller delvis rensset form til polymerene øker vanligvis polymerens løselighet i mucinlaget. Listen over nyttige ligander inkluderer blant annet følgende: sialinsyre, neuraminsyre, n-acetyl-neuraminsyre, n-glykolylnneuraminsyre, 4-acetyl-n-acetylneuraminsyre, diacetyl-n-acetylneuraminsyre, glukuronsyre, iduronsyre, galaktose, glukose, mannose, fruktose, en hvilken som helst av de delvis rensede fraksjonene fremstilt ved kjemisk behandling av naturlig forekommende mucin, f.eks. mukoproteiner, mukopolysakkarider og mukopolysakkarid-proteinkomplekser og antistoffer immunreaktive mot proteiner eller sukkerstruktur på slimhinneoverflaten.

Bindingen av polyaminyrer inneholdende ekstra hengende sidegrupper av karboksylsyre, slik som polyaspartinsyre og polyglutaminsyre, kan også øke bioadhesiviteten. Polyaminokjedene ville øke bioadhesjonen ved hjelp av kjedesammenfiltring i mucintrådene samt ved økt karboksylladning.

I en annen utførelsesform omfatter videre formuleringen ifølge den foreliggende oppfinnelse løselighetsformidlere definert som stoffene som hjelper legemiddelet å løse seg opp enten i formulering eller på absorpsjons- eller virkestedet. Løselighetsformidlere inkluderer blant annet surfaktanter, syklodekstrin og dets derivater, lipofile stoffer eller en hvilken som helst kombinasjon derav.

Ikke-begrensede eksempler på surfaktanter inkluderer vannløselige eller vann-dispergerbare nonioniske, semi-polare nonioniske, anioniske, kationiske, amfoteriske eller zwitterioniske overflateaktive stoffer, eller en hvilken som helst kombinasjon derav.

Andre løselighetsformidlere inkluderer blant annet vitamin E-stoff og dets derivater, monohydratalkoholestere slik som trialkylsitrater, laktoner og lavere alkohol-fettsyreestere, nitrogenholdige løsemidler, fosfolipider, glyserolacetater slik som acetin, diacetin og triacetin, glyserolfettsyreestere slik som mono-, di- og triglyserider og acetylte mono- og diglyserider, propylenglykolestere, etylenglykolestere og kombinasjoner derav.

Farmasøytisk akseptable hjelpestoffer inkluderer blant annet bindemidler, fortynningsmidler, smøremidler, glidemidler og overflateaktive midler.

Mengden av anvendt tilsetningsstoff vil avhenge av hvor mye virkestoff som skal anvendes. Ett hjelpestoff kan utføre mer enn én funksjon.

5 Bindemidler inkluderer blant annet stivelser slik som potetstivelse, hvetestivelse, maisstivelse, mikrokrystallinsk cellulose slik som produkter kjent under de registrerte varemerkene Avicel, Filtrak, Heweten eller Pharmacel, celluloser slik som hydroksypropylcellulose, hydroksyetylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose (HPMC), etylcellulose, natriumkarboksymetylcellulose, naturlige gummier slik  
10 som akasie, alginsyre, guar-gummi, flytende glukose, dekstrin, povidon, sirup, polyetylenoksid, polyvinylpyrrolidon, poly-N-vinylamid, polyetylen glykol, gelatin, polypropylen glykol, tragant, kombinasjoner derav og andre materialer kjent for en fagperson og blandinger derav.

15 Fyllstoffer eller fortynningsmidler, som blant annet inkluderer melis, komprimerbart sukker, dekstrater, dekstrin, dekstrose, fruktose, laktitol, mannitol, sukrose, stivelse, laktose, xylitol, sorbitol, talkum, mikrokrystallinsk cellulose, kalsiumkarbonat, dibasisk eller tribasisk kalsiumfosfat, kalsiumsulfat og lignende, kan anvendes.

20 Smøremidler kan blant annet velges fra dem tradisjonelt kjent i teknikken slik som Mg-, Al- eller Ca- eller Zn-stearat, polyetylen glykol, glycerylbehenat, mineralolje, natriumstearylfumarat, stearinsyre, hydrogenert vegetabilsk olje og talkum.

25 Glidemidler inkluderer blant annet silisiumdioksid, magnesiumtrisilikat, pulverisert cellulose, stivelse, talkum og tribasisk kalsiumfosfat, kalsiumsilikat, magnesiumsilikat, kolloidalt silisiumdioksid, silisiumhydrogel og andre materialer kjent for en fagperson.

30 De foreliggende formuleringene kan eventuelt inneholde et overflateaktivt stoff. Det foretrukne stoffet er kopolymerer sammensatt av en sentral hydrofob kjede av polyoksypropylen (poly(propylenoksid)) og polyoksyetylen (poly(etylenoksid)) som er kjent som poloksamer. Andre stoffer kan imidlertid også anvendes slik  
35 som dioktylnatriumsulfosukinat (DSS), trietanolamin, natriumlaurylsulfat (SLS), polyoksyetylen sorbitan og poloksalkolderivater, kvaternært ammonium-salter

eller andre farmasøytisk akseptable overflateaktive stoffer som er kjent for en fagperson.

5 Den farmasøytiske formulering ifølge den foreliggende oppfinnelse er en multi-lagtablett.

10 Den farmasøytiske doseform ifølge oppfinnelsen kan eventuelt ha ett eller flere overtrekk slik som filmovertrekk, sukkerovertrekk, enterisk overtrekk, bioadhesivt overtrekk og andre overtrekk kjent i teknikken. Disse overtrekkene hjelper farmasøytiske formuleringer å frisette legemiddelet på det nødvendige virkningsstedet. I ett eksempel forhindrer tilleggsovertrekket doseformen i å komme i kontakt med munnen eller spiserøret. I et annet eksempel forblir tilleggsovertrekket intakt helt til det når tynntarmen (f.eks. et enterisk overtrekk). For tidlig eksponering av et bioadhesivt lag eller oppløsning av en farmasøytisk doseform i 15 munnen kan forhindres med et lag eller overtrekk av hydrofile polymerer slik som HPMC eller gelatin. Eventuelt kan Eudragit FS 30D eller en annen egnet polymer inkorporeres i overtrekkssammensetningen for å forsinke frisettingen av legemiddelet og sikre legemiddelfrisetting i tykktarmen.

20 Disse overtrekkslagene omfatter ett eller flere hjelpestoffer valgt fra gruppen bestående av overtrekksmidler, opakiseringsmidler, smakskamouflerende midler, fyllstoffer, poleringsmidler, fargestoffer, heftthemmende midler og lignende.

25 Overtrekksmidler som er nyttige i overtrekksprosessen, inkluderer blant annet polysakkarider slik som maltodekstrin, alkylcelluloser slik som metyl- eller etylcellulose, hydroksyalkylcelluloser (f.eks. hydroksypropylcellulose eller hydroksypropylmetylcelluloser), polyvinylpyrrolidon, akasie, mais, sukrose, gelatin, skjellakk, celluloseacetftalat, lipider, syntetiske harpikser, akrylpolymerer, opadry, polyvinylalkohol (PVA), kopolymerer av vinylpyrrolidon og vinylacetat 30 (f.eks. markedsført under merkenavnet Plasdone) og polymerer basert på metakrylsyre slik som dem markedsført under merkenavnet Eudragit. Disse kan påføres fra vandige eller ikke-vandige systemer eller kombinasjoner av vandige og ikke-vandige systemer etter behov. Tilsetningsstoffer kan inkluderes sammen med filmdannerne for å oppnå tilfredsstillende filmer. Disse tilsetningsstoffene 35 kan inkludere myknere slik som dibutylftalat, trietylsitrat, polyetylen glykol (PEG) og lignende, heftthemmende midler slik som talkum, stearinsyre, magne-

siumstearat og kolloidalt silisiumdioksid og lignende, surfaktanter slik som polysorbater og natriumlaurylsulfat, fyllstoffer slik som talkum, utfelt kalsiumkarbonat, poleringsmidler slik som bivoks, karnaubavoks, syntetisk klorbehandlet voks og opakiseringsmidler slik som titandioksid og lignende. Alle disse hjelpestoffene kan anvendes på nivåer som er velkjent for fagpersoner.

Farmasøytiske doseformer ifølge oppfinnelsen kan overtrekkes ved en rekke fremgangsmåter. Egnede fremgangsmåter inkluderer overtrekking ved hjelp av sammentrykking, overtrekking i et fluidisert sjikt eller blander (pan) og overtrekking ved hjelp av varm smelte (ekstrudering). Slike fremgangsmåter er velkjent for fagpersoner.

Ikke-permeable overtrekk av uløselige polymerer, f.eks. celluloseacetat, etylcellulose, kan anvendes som enteriske overtrekk for forsinket/modifisert frisetting (DR/MR) ved inklusjon av løselige poreformer i overtrekket, f.eks. PEG, PVA, sukkerarter, salter, detergenter, trietylsitrat, triacetin osv.

Overtrekk av polymerer som er mottagelige for enzymatisk spalting ved hjelp av tykktarmbakterier, er også en annen måte å sikre frisetting til det distale ileum og den oppadgående del av tykktarmen på. Materialer slik som kalsiumpektinat kan anvendes som overtrekk på doseformer og multipartikler og løse seg opp i nedre del av mage-tarm-kanalen på grunn av bakterievirkning. Kalsiumpektinat-kapsler for innkapsling av bioadhesive multipartikler er også tilgjengelig.

I en utførelsesform omfatter videre overtrekket legemiddelet.

I den foreliggende oppfinnelse er den farmasøytiske formuleringen multilagtabletter omfattende et første, et andre og/eller et tredje lag, hvor hvert lag inkluderer ett eller flere hjelpestoffer.

Multilagtabletter kan være sammensatt på flere forskjellige måter.

Den foreliggende oppfinnelse angår formulering som omfatter multilagtabletter hvor minst ett lag består av en frisettingskontrollerende polymer og den virksomme ingrediensen og minst ett lag som består av bioadhesiv polymer, hvor hvert lag inkluderer ett eller flere hjelpestoffer.

De frisettingskontrollerende polymerene kan være hydrofile, hydrofobe eller kombinasjoner derav.

5 Den hydrofile hastighetskontrollerende polymeren inkluderer blant annet hydrok-  
syetylcellulose, hydroksypropylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose, natrium-  
karboksymetylcellulose, natriumalginat, karbomer (Carbopol(TM)), xantangum-  
mi, guar gummi, locustbønnegummi, polyvinylacetat, polyvinylalkohol. Den has-  
tighetskontrollerende polymeren er fortrinnsvis hydroksypropylmetylcellulose  
10 (lav viskositetsgrad).

I utførelsesformer ifølge den foreliggende oppfinnelse omfatter en farmasøytisk  
sammensetning minst én svellbar polymer. Svellbare polymerer inkluderer blant  
annet en kryssbundet poly(akrylsyre), et poly(alkylenoksid), et polyvinylalkohol),  
15 en polyvinylpyrrolidon), en polyuretanhydrogel, en maleinanhydridpolymer, slik  
som en maleinanhydridkopolymer, en cellulosepolymer, et polysakkarid, stivelse  
og stivelsesbaserte polymerer.

Den farmasøytiske sammensetningen ifølge oppfinnelsen kan dannes ved hjelp  
20 av forskjellige fremgangsmåter kjent i teknikken slik som ved hjelp av tørrgranu-  
lering, våtgranulering, smeltegranulering, direkte sammentrykking, dobbelt  
sammentrykking, ekstrudering/sfæronisering, multilagteknikk og lignende.

I en foretrukket utførelsesform omfatter fremgangsmåten for fremstilling av den  
25 farmasøytiske formuleringen ifølge oppfinnelsen:

- i) blanding av virkestoffet og farmasøytisk akseptable tilsetningsstoffer,
- ii) slugging/kompaktering av blandingen for å danne et koprimat
- iii) omdannelse av koprimatet til granulater og
- 30 iv) sammentrykking av granulaterne for å danne den faste orale doseformen
- v) eventuell overtrekking av de sammentrykkede granulaterne

Kompaktering av blandingen til koprimat kan utføres ved hjelp av en slug-  
gingsteknikk eller ved trommelkompaktering. Malingen av granulaterne kan utfø-  
35 res i samsvar med tradisjonelle fremgangsmåter for maling.

Fremgangsmåten for våtgranulering inkluderer vandig eller ikke-vandig granulering. Våtgranuleringsprosessen omfatter blanding av den virksomme ingrediensen med fortynningsmidler og/eller hastighetskontrollerende polymer, og granulering av blandingen med bindemassen for å danne den våte massen etterfulgt av tørking og dimensjonering. Bindemiddelet kan eventuelt blandes med den tørre blandingen, og granulering kan utføres med vandig eller ikke-vandig løsemiddel. Løsemiddelet for den ikke-vandige granuleringen er valgt fra etanol, isopropylalkohol og diklorometan.

5

Rifaksimin er godkjent til behandling av reisediaré hos voksne og barn fra og med 12 år. Rifaksimin er også evaluert til behandling av hepatisk encefalopati, smittsom diaré og divertikulær sykdom og som et antibakterielt lindringsmiddel før tykktarmskirurgi, gastrisk dyspepsi forårsaket av bakterier kjent som *Helicobacter pylori*.

15

Et aspekt av den foreliggende oppfinnelse inkluderer en fremgangsmåte for økning av pasientens etterlevelse av behandling av reisediaré, hepatisk encefalopati, smittsom diaré, divertikulær sykdom, et antibakterielt profylaktisk middel før tykktarmskirurgi, irritabel tarm-syndrom, Crohns sykdom, *Clostridium difficile*-assosiert diaré, overvekst av små tarmbakterier, reisediaréprofylakse, dysenteri, poukitt, magesår, kirurgisk profylakse og gastrisk dyspepsi ved hjelp av administrering én gang daglig av en doseform omfattende rifaksimin.

20

Den farmasøytiske sammensetningen ifølge den foreliggende oppfinnelse inneholder for eksempel fra cirka 0,1 % til 90 % rifaksimin. For godkjent indikasjon av reisediaré administreres for tiden 200 milligram rifaksimin oralt 3 ganger daglig som en doseform for umiddelbar frisetting i 3 dager hos voksne og hos barn fra og med 12 år. Behandlingsdosen varierer etter kroppsvekt og patologiens akuttet, f.eks. en daglig dose på mellom 20 mg og 2400 mg, fortrinnsvis 200 mg til 2000 mg, administrert i én enkeltdose eller delt i 2 eller 3 doser.

25

30

I en utførelsesform av den foreliggende oppfinnelse utforskes en bioadhesiv, kontrollert frisetting én gang daglig (600 mg) av rifaksimin for å forbedre pasientens etterlevelse og rette formuleringen mot tarmen.

35

**EKSEMPLER****Eksempel 1****5 A) Første lag**

<b>Ingredienser</b>	<b>% vekt/vekt</b>
Rifaksimin	30
Hydroksypropylmetylcellulose) HPMC	10
Poloksamer	10
Fortynningsmidler (f.eks. Mannitol eller DCP eller MCC)	40
Kolloidalt silisiumdioksid	5
Magnesiumstearat	5

**Prosedyre:**

- 10 i) Sikt rifaksimin, fortynningsmiddel, HPMC og poloksamer gjennom en egnet sikt.  
 ii) Tørrbland i) i en blander.  
 iii) Sikt kolloidalt silisiumdioksid og magnesiumstearat gjennom en egnet sikt.
- 15 iv) Smør ii) med iii) i en blander.

**B) Andre lag**

<b>Ingredienser</b>	<b>% vekt/vekt</b>
HPMC	50
Polyetylenoksid (PEO)	35
Kolloidalt silisiumdioksid	10
Magnesiumstearat	5

- i) Sikt HPMC og PEO gjennom en egnet sikt  
 ii) Tørrbland i) i en blander.  
 iii) Sikt kolloidalt silisiumdioksid og magnesiumstearat gjennom en egnet sikt.  
 5 iv) Smør ii) med iii) i en blander.

Blandinger av A og B sammentrykkes deretter til tolagstabletter.

- 10 Den uovertrukne tablettens filmdrasjeres deretter med 2–3 % vektøkning med følgende sammensetning.

<b>Ingredienser</b>	<b>% vekt/vekt</b>
Hypromellose	67
Laktosemonohydrat	17
Polyetylen glykol	3
Talkum	4
Titandioksid	3
Rød jernoksid	3
Gul jernoksid	3
Vann	Q.S.

### **Eksempel 2**

- 15 **A) Første lag**

<b>Ingredienser</b>	<b>% vekt/vekt</b>
Rifaksimin	40
Fortynningsmidler (f.eks. Mannitol eller DCP eller MCC)	15
HPMC	15
PEO	20

<b>Ingredienser</b>	<b>% vekt/vekt</b>
Kolloidalt silisiumdioksid	7
Magnesiumstearat	3
Vann	QS

**Prosedyre:**

- 5 i) Sikt rifaksimin, fortynningsmiddel og PEO gjennom en egnet sikt, og bland i en blander.
- ii) Tilsett HPMC til vann under omrøring.
- iii) Mal i) med ii), og tørk den våte massen i en fluidsjikttørker.
- iv) Granulater av iii) sendes gjennom en egnet sikt.
- 10 v) Sikt kolloidalt silisiumdioksid og magnesiumstearat gjennom en egnet sil.
- vi) Smør iv) med v).

**B) Andre lag**

<b>Ingredienser</b>	<b>% vekt/vekt</b>
HPMC	50
PEO	35
Kolloidalt silisiumdioksid	10
Magnesiumstearat	5

- 15 i) Sikt HPMC og PEO gjennom en egnet sikt.
- ii) Tørrbland i) i en blander.
- iii) Sikt kolloidalt silisiumdioksid og magnesiumstearat gjennom en egnet sikt.
- iv) Smør ii) med iii) i en blander.

20

Sammentrykk både A og B for å danne en tolagstablett.

Den uovertrukne tabletten drasjeres deretter enterisk med 5–10 % vektøkning med følgende sammensetning.

<b>Sammensetning</b>	<b>% vekt/vekt</b>
Eudragit L 100	40
Eudragit S 100	40
TEC	8
Talkum	12
IPA	QS
Vann	QS

### **Eksempel 3**

5

#### **A) Første lag**

<b>Ingredienser</b>	<b>% vekt/vekt</b>
Rifaksimin	50
Fortynningsmidler (f.eks. Mannitol eller DCP eller MCC)	15
HPMC	10
PEO	20
Kolloidalt silisiumdioksid	3
Magnesiumstearat	2
IPA	QS
Metylenklorid	QS

#### **Prosedyre:**

10

- i) Sikt rifaksimin, fortynningsmiddel og PEO gjennom en egnet sikt, og bland i en blander.
- ii) Tilsett HPMC til IPA: Metylenklorid under omrøring.

- iii) Mal i) med ii), og tørk den våte massen i en fluidsjikttørker.
- iv) Granulater av iii) sendes gjennom en egnet sikt.
- v) Sikt kolloidalt silisiumdioksid og magnesiumstearat gjennom en egen sikt.
- vi) Smør iv) med v).

5

**B) Andre lag**

<b>Ingredienser</b>	<b>% vekt/vekt</b>
HPMC	50
PEO	35
Kolloidalt silisiumdioksid	10
Magnesiumstearat	5

i) Sikt HPMC og PEO, og sammentrykk begge lagene til tolagstabletter. Sikt

ii) Tørrbland i) i en blander.

10

iii) Sikt kolloidalt silisiumdioksid og magnesiumstearat gjennom en egnet sil.

iv) Smør ii) med iii) i en blander.

Sammentrykk både A og B for å danne en tolagstablett.

15

**Eksempel 4****A) Første og tredje lag**

<b>Ingredienser</b>	<b>% vekt/vekt</b>
HPMC	40
Xantangummi	20
Carbopol	25
Kollodiale silisiumdioksid	10
Magnesiumstearat	5

20

**Prosedyre:**

- i) Sikt HPMC, xantangummi og Carbopol gjennom en egnet sikt.  
 ii) Tørrbland i) i en blander.  
 iii) Sikt kolloidalt silisiumdioksid og magnesiumstearat gjennom en egnet sikt. iv)  
 Smør ii) med iii) i en blander.

5

**B) Mellomlag**

<b>Ingredienser</b>	<b>% vekt/vekt</b>
Rifaksimin	40
Fortynningsmidler (f.eks Mannitol eller DCP eller MCC)	30
HPMC	15
Poloksamer	5
Kolloidalt silisiumdioksid	5
Magnesiumstearat	5

10

- i) Sikt rifaksimin, fortynningsmiddel, HPMC, SLS og xantangummi gjennom en egnet sikt. ii) Tørrbland i) i en blander.  
 iii) Sikt kolloidalt silisiumdioksid og magnesiumstearat gjennom en egnet sil. iv)  
 Smør ii) med iii) i en blander.  
 Blandingene av A og B sammentrykkes deretter til trelagstabletter.

15

**Eksempel 5****A) Første og tredje lag**

<b>Ingredienser</b>	<b>% vekt/vekt</b>
HPMC	40
Xantangummi	20
Carbopol	25
Kolloidalt silisiumdioksid	10
Magnesiumstearat	5

**Prosedyre:**

- 5 i) Sikt HPMC, xantangummi og Carbopol gjennom en egnet sikt.  
 ii) Tørrbland i) i en blander.  
 iii) Sikt kolloidalt silisiumdioksid og magnesiumstearat gjennom en egnet sikt.  
 iv) Smør ii) med iii) i en blander.

**B) Mellomlag**

<b>Ingredienser</b>	<b>% vekt/vekt</b>
Rifaksimin	50
Fortynningsmidler (for eksempel Mannitol eller DCP eller MCC)	15
HPMC	10
PEO	15
Kolloidalt silisiumdioksid	7
Magnesiumstearat	3
Vann	qs

10

- i) Sikt rifaksimin, fortynningsmiddel og PEO gjennom en egnet sikt.  
 ii) Tørrbland i) i en blander.  
 iii) Bland HPMC i vann under omrøring.  
 iii) Mal ii) med iii), og tørk den våte massen i en fluidsjikttørker.  
 15 iv) Granulater oppnådd i iii) siktes gjennom en egnet sikt.  
 v) Sikt kolloidalt silisiumdioksid og magnesiumstearat gjennom en egnet sikt.  
 vi) Smør iv) med v).  
 vii) Blandingen av A og B sammentrykkes deretter til en trelagstablett.

20

**Eksempel 6****A) Første og tredje lag**

<b>Ingredienser</b>	<b>% vekt/vekt</b>
HPMC	40
Xantangummi	20
Carbopol	25
Kolloidalt silisiumdioksid	10
Magnesiumstearat	5

**Prosedyre:**

- 5
- i) Sikt HPMC, xantangummi og Carbopol gjennom en egnet sikt.
  - ii) Tørrbland i) i en blander.
  - iii) Sikt kolloidalt silisiumdioksid og magnesiumstearat gjennom en egnet sil.
  - iv) Smør ii) med iii) i en blander.

10 **B) Mellomlag**

<b>Ingredienser</b>	<b>% vekt/vekt</b>
Rifaksimin	40
Fortynningsmidler (f.eks Mannitol eller DCP eller MCC)	20
HPMC	20
PEO	15
Kolloidalt silisiumdioksid	3
Magnesiumstearat	2
IPA	QS
Metylenklorid	QS

- 15
- i) Sikt rifaksimin, fortynningsmiddel og PEO gjennom en egnet sikt.
  - ii) Tørrbland i) i en blander.
  - iii) Bland HPMC i IPA:metylenklorid under omrøring.
  - iv) Mal ii) med iii), og tørk den våte massen i en fluidsjikttørker.

v) Granulater oppnådd i iii) siktes gjennom en egnet sikt.

vi) Sikt kolloidalt silisiumdioksid og magnesiumstearat gjennom en egnet sikt.

vii) Smør iv) med v).

Blanding A og B sammentrykkes deretter til en trelagstablett.

5

### **Eksempel 7**

#### **A) Første lag**

<b>Ingredienser</b>	<b>% vekt/vekt</b>
Rifaksimin	90
Hydroksypropylmetylcellulose HPMC	5
Kolloidalt silisiumdioksid	3
Magnesiumstearat	2

10

#### **Prosedyre:**

i) Sikt rifaksimin og HPMC gjennom en egnet sikt.

ii) Tørrbland i) i en blander.

15

iii) Sikt kolloidalt silisiumdioksid og magnesiumstearat gjennom en egnet sikt.

iv) Smør ii) med iii) i en blander.

#### **B) Andre lag**

<b>Ingredienser</b>	<b>% vekt/vekt</b>
HPMC	49
Polyetylenoksid (PEO)	49
Kolloidalt silisiumdioksid	1
Magnesiumstearat	1

20

i) Sikt HPMC og PEO gjennom en egnet sikt.

ii) Tørrbland i) i en blander.

iii) Sikt kolloidalt silisiumdioksid og magnesiumstearat gjennom en egnet sikt.

iv) Smør ii) med iii) i en blander.

Blandingene av A og B sammentrykkes deretter til tolagstabletter

## 5 **Eksempel 8**

### **A) Første lag**

<b>Ingredienser</b>	<b>% vekt/vekt</b>
Rifaksimin	50
Fortynningsmidler (f.eks Mannitol eller DCP eller MCC)	15
Hydroksypropylmetylcellulose HPMC	15
PEO	15
Kolloidalt silisiumdioksid	3
Magnesiumstearat	2
Vann	QS

### 10 **Prosedyre:**

i) Sikt rifaksimin, fortynningsmiddel og PEO gjennom en egnet sikt, og bland i en blander.

ii) Tilsett HPMC til vann under omrøring.

15 iii) Mal i) med ii), og tørk den våte massen i en fluidsjikttørker.

iv) Granulater av iii) sendes gjennom en egnet sikt.

v) Sikt kolloidalt silisiumdioksid og magnesiumstearat gjennom en egnet sil.

vi) Smør iv) med v).

### 20 **B) Andre lag**

<b>Ingredienser</b>	<b>% vekt/vekt</b>
HPMC	81,5

<b>Ingredienser</b>	<b>% vekt/vekt</b>
PEO	16
Kolloidalt silisiumdioksid	1,5
Magnesiumstearat	1

- i) Sikt HPMC og PEO gjennom en egnet sikt.  
 ii) Tørrbland i) i en blander.  
 iii) Sikt kolloidalt silisiumdioksid og magnesiumstearat gjennom en egnet sikt.  
 5 iv) Smør ii) med iii) i en blander.  
 Sammentrykk både A og B for å danne en tolagstablett.

### **Eksempel 9**

#### 10 **A) Første lag**

<b>Ingredienser</b>	<b>% vekt/vekt</b>
Rifaksimin	50
Fortynningsmidler (f.eks Mannitol eller DCP eller MCC)	15
Hydroksypropylmetylcellulose HPMC	10
PEO	20
Kolloidalt silisiumdioksid	3
Magnesiumstearat	2
IPA	QS
Metylenklorid	QS

#### **Prosedyre:**

- 15 i) Sikt rifaksimin, fortynningsmiddel og PEO gjennom en egnet sikt, og bland i en blander.  
 ii) Tilsett HPMC til IPA: metylenklorid under omrøring.  
 iii) Mal i) med ii), og tørk den våte massen i en fluidsjikttørker.  
 iv) Granulater av iii) sendes gjennom en egnet sikt.

v) Sikt kolloidalt silisiumdioksid og magnesiumstearat gjennom en egen sikt.

vi) Smør iv) med v).

## B) Andre lag

5

Ingredienser	% vekt/vekt
HPMC	49
PEO	49
Kolloidalt silisiumdioksid	1
Magnesiumstearat	1

i) Sikt HPMC og PEO gjennom en egnet sikt.

ii) Tørrbland i) i en blander.

iii) Sikt kolloidalt silisiumdioksid og magnesiumstearat gjennom en egnet sikt.

10

iv) Smør ii) med iii) i en blander.

Sammentrykk både A og B for å danne en tolagstablett.

HPMC = Hydroksypropylmetylcellulose

PEO = Polyetylenoksid

DCP = Dikalsiumfosfat

15

MCC = Mikrokrystallinsk cellulose

MA 1 = Metakrylsyrekopolymer L 100

MA2 = Metakrylsyrekopolymer S 100

IPA = Isopropylalkohol

20

## **OPPLØSNING**

Formuleringene ifølge oppfinnelsen har en forlenget frisettingshastighet in vitro.

In vitro-testen anvendt til å måle virkestoffets frisettingshastighet fra en formulering ifølge oppfinnelsen var som beskrevet i det følgende. En løsning på 900 ml

25

med en 6,8 pH fosfatbuffer og 1,5 % SLS ble plassert i et apparat med omrøringsmulighet. Apparatet som ble anvendt i den foreliggende oppfinnelse, er et type II Paddle-oppløsningsapparat, og ble rotert ved en hastighet på 100 o/min. Tablettformuleringen ble plassert i apparatet, og oppløsningen ble målt perio-

disk. In vitro-oppløsningsstudiene i eksempel 3 er slik at cirka 20 % til 50 %

legemiddel frisettes i cirka 8 timer, cirka 30 % til cirka 70 % legemiddel frisettes i cirka 12 timer og cirka over 70 % legemiddel frisettes i cirka 24 timer.

### **BESTEMMELSE AV BIOADHESJON**

5

Bioadhesjon ble bestemt ved tensiometrisk fremgangsmåte. Til bestemmelsen ble det anvendt et avansert kraftmålingsutstyr (produsert av Mecmesin, West Sussex, England). Nylig eksidert sauetarmsvev ble tatt og lagret i en tyrod-løsning ved 4 °C til anvendelse i forsøket. Vevet ble skåret i biter (3 x 4 cm), lagt på glassplaten og festet med en tråd. 0,5 ml fosfatbufret saltløsning (PBS) ble plassert på vevet. Den bioadhesive tablettene ifølge den foreliggende oppfinnelse ble plassert på dette vevet, og ytterligere 0,5 ml PBS ble plassert på tablettene. En glassplate med en vekt på 10 g ble plassert på tablettene, og den fikk hydratisere i 10 min, 30 min, 60 min, og 840 min. Ved det spesifikke tidsintervallet ble den hydratiserte tablettene, sammen med platen, montert på bordet på bioadhesjonsapparatet. En sonde ble deretter senket ved en fastsatt hastighet på 0,2 mm/s, og den øvre platen ble festet til sondens krok ved hjelp av en tråd. Toppseparasjonskraften ble ansett som den bioadhesive kraften som fremgår av grafen på figur 1. Den kraften som kreves for å skille tablettene fra biologisk substrat, ble registrert i mN.

10

15

20

### **BEHANDLING AV REISEDIARE**

Det ble utført en randomisert, åpen, komparativ, klinisk multisenterpilotutprøving ved hjelp av den medisinske fremstillingen omfattende tablett for forlenget frisetting inneholdende 600 mg rifaksiminn, administrert én gang daglig som test og kommersielt markedsført doseform inneholdende 200 mg rifaksiminn gitt tre ganger daglig (Xifaxan®) som referanse. Studien ble utarbeidet for å vise den lignende kliniske virkningen sammenlignet med Xifaxan®.

25

30

*E. Coli* er utgangspatogenet med tilstrekkelige antall for å bestemme den lignende kliniske virkningen sammenlignet med Xifaxan®.

Det primære endepunktet for virkning var tiden til siste uformede avføring (TLUS), og det sekundære endepunktet var fjerning av patogen. Behandlingen

35

varte i 3 dager. ITT-populasjonen ble definert som alle pasienter randomisert til behandling.

5 Til sammen 66 pasienter ble randomisert til å motta studiebehandling. Av disse ble 33 randomisert til å motta rifaksimin ER og 31 til å motta Xifaxan<sup>®</sup>. I rifaksi-  
min-gruppen ble 20 av 33 pasienter *E. coli*-positive. I Xifaxan<sup>®</sup>-gruppen var 14  
av 31 *E. coli*-positive.

10 Resultatene av TLUS er angitt i tabell 1, tabell 2 og tabell 3 for henholdsvis ITT, *E. coli*-positive pasienter og *E. Coli*-bekjempelse. TLUS ble målt i timer.

**Tabell 1: Gjennomsnittlig TLUS for ITT-populasjon**

	<b>Rifaksimin ER 600 mg OD</b>	<b>Xifaxan<sup>®</sup> 200 mg TID</b>
	<b>Gjennomsnitt (timer)</b>	<b>Gjennomsnitt (timer)</b>
<b>Sted 1</b>	58,81 (n = 19)	60,56 (n = 19)
<b>Sted 2</b>	34,90 (n = 14)	34,35 (n = 12)

15

Tiden til siste uformede avføring for ITT-populasjon går fra cirka 8 til cirka 90 timer, fortrinnsvis fra cirka 10 til cirka 85 timer.

**Tabell 2: Gjennomsnittlig TLUS for *E.Coli*-positiv populasjon**

20

	<b>Rifaksimin ER 600 mg OD</b>	<b>Xifaxan<sup>®</sup> 200 mg TID</b>
	<b>Gjennomsnitt (timer)</b>	<b>Gjennomsnitt (timer)</b>
<b>Sted 1</b>	60,52 (n = 14)	60,52 (n = 6)
<b>Sted 2</b>	44,16 (n = 6)	37,54 (n = 8)

Tiden til siste uformede avføring for *E.coli*-positiv populasjon går fra cirka 20 til cirka 90 timer, fortrinnsvis fra cirka 25 til cirka 85 timer.

25

**Tabell 3: Etterbehandling for mikrobiologisk bekjempelse**

	<b>Rifaksimín ER 600 mg OD</b>	<b>Xifaxan<sup>®</sup> 200 mg TID</b>
<b>Sted 1</b>	100 % (n = 14)	100 % (n = 6)
<b>Sted 2</b>	83,33* % (n = 6)	100 % (n = 8)
* Ved behandlingens slutt var én pasient fortsatt <i>E.Coli</i> -positiv.		

5 På grunnlag av ovennevnte resultater kan det fastslås at rifaksimín ER vil øke pasientens etterlevelse siden det har lignende virkning som Xifaxan<sup>®</sup>, men må administreres én gang daglig sammenlignet med Xifaxan<sup>®</sup> som administreres tre ganger daglig.

10 Det er videre overraskende påvist at rifaksimín ER 600 mg gitt én gang om dagen også var virkningsfullt for behandling av *Klebsiella*-forårsaket reisediaré.

**P a t e n t k r a v**

1. Oral Farmasøytisk sammensetning for kontrollert frisetting omfattende en multilagtablett hvor minst ett lag består av en frisettingskontrollerende polymer og rifaksiminn eller farmasøytisk akseptable salt(er) eller enantiomer(er) eller polymorf(er) derav og minst ett lag består av en bioadhesiv polymer, hvor hvert lag inkluderer ett eller flere hjelpestoffer.
2. Den orale farmasøytiske sammensetningen for kontrollert frisetting ifølge krav 1, hvor sammensetningen er formulert for å øke oppholdstiden for rifaksiminn i mage-tarm-kanalen.
3. Den orale farmasøytiske sammensetningen for kontrollert frisetting ifølge krav 2, hvor økningen i oppholdstid for rifaksiminformulering i mage-tarm-kanalen oppnås ved hjelp av bioadhesjon.
4. Den orale farmasøytiske sammensetningen for kontrollert frisetting ifølge krav 1, hvor bioadhesjon oppnås med polymerer med affinitet for gastrointestinale slimhinne valgt fra polykarbofiler, karbomerer, lektiner, pektin, zein, modifisert zein, kasein, gelatin, gluten, serumalbumin, kollagen, kitosan, oligosakkarider og polysakkarider slik som cellulose, deres derivater slik som metylcellulose, etylcellulose, hydroksypropylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose, hydroksybutylmetylcellulose, celluloseacetat, cellulosepropionat, celluloseacetatbutyrat, celluloseacetatftalat, karboksymetylcellulose, celluloseetriacetat, cellulosesulfatnatriumsalt, dektraner, tamarindfrøpolysakkarid, gellan, karrageenan, hyaluronsyre, polyhyaluronsyre, alginsyre, natriumalginat, gummier slik som xantangummi, guar gummi, arabisk gummi, locustbønnegummi, polyvinylacetater, polyvinylalkohol, povidon/polyetylenoksid, akryl- og metakrylsyre, deres kopolymerer, polyamider, polykarbonater, polyalkylen, polyalkylenglykoler, polyalkylenoksider, polyalkylentereftalater, polyvinylalkoholer, polyvinyletere, polyvinylestere, polyvinylhalider, polyvinylpyrrolidon, polyglykoler, polysiloksaner, polyuretaner, polystyren, polymerer av akryl- og metakrylestere, polylaktider, poly(smørsyre), poly(valeriansyre), poly(laktid-ko-glykolid), polyanhydrid, polyortoestere, poly(fumarsyre), poly(maleinsyre), polymerer med en hydrofob stamme med minst én hydrofil gruppe hengende fra stammen, polymerer med

en hydrofob stamme med minst én hydrofob gruppe hengende fra stammen, og blandinger og kopolymerer eller blandinger derav.

5 5. Den orale farmasøytiske sammensetningen for kontrollert frisetting ifølge krav 1, hvor de frisettingskontrollerende polymerene omfatter hydrofil hastighetskontrollerende polymer eller hydrofob hastighetskontrollerende polymer og kombinasjoner derav.

10 6. Den orale farmasøytiske sammensetningen for kontrollert frisetting ifølge krav 5, hvor den hydrofile hastighetskontrollerende polymeren er valgt fra karbohydrater som celluloser slik som etylcellulose, hydroksypropylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose, hydroksypropyletylcellulose, gummier som xantangummi, guar gummi, locustbønnegummi, alginater, karbomer, polyvinylacetat, polyvinylalkohol, povidon/polyetylenoksid, akryl- og metakrylsyrekopolymerer eller blandinger derav.

15

20 7. Den orale farmasøytiske sammensetningen for kontrollert frisetting ifølge krav 1, hvilken videre omfatter løselighetsformidler(e) valgt fra surfaktant(er) slik som vannløselige eller vanddispergerbare nonioniske, semi-polare nonioniske, anioniske, kationiske, amfoteriske eller zwitterioniske overflateaktive stoffer, syklodekstrin og dets derivater, lipofile stoffer, vitamin E og dens derivater, monohydratalkoholestere slik som trialkylsitrater, laktoner og lavere alkoholfettsyreestere, nitrogenholdige løsemidler, fosfolipider, glyserolacetater slik som acetin, diacetin og triacetin, glyserolfettsyreestere slik som mono-, di- og triglyserider og acetylte mono- og diglyserider, propylenglykolestere, etylenglykolestere eller en hvilken som helst kombinasjon derav.

25

30 8. Den orale farmasøytiske sammensetningen for kontrollert frisetting ifølge krav 1, hvor farmasøytisk akseptable hjelpestoffer er valgt fra bindemidler, for-tynningsmidler, smøremidler, surfaktanter eller glidemidler.

35 9. Den orale farmasøytiske sammensetningen for kontrollert frisetting ifølge krav 8, hvor bindemiddelet er ett eller flere valgt fra karbohydrater som celluloser, stivelser, gummier, polyvinylpyrrolidon, povidon, sirup, polyetylenoksid, polyakrylamid, poly-N-vinylamid, natriumkarboksymetylcellulose, polyetylengly-

kol, gelatin, polyetylenoksid, polypropylenglykol, tragant, alginsyre eller kombinasjoner derav.

5 10. Den orale farmasøytiske sammensetningen for kontrollert frisetting ifølge krav 8, hvor fortynningsmiddel er ett eller flere valgt fra karbohydrater, derivater fra karbohydrater, polyoler, sukkeralkoholer, karbonat, sulfat eller fosfatsalter av uorganiske metaller eller blandinger derav.

10 11. Den orale farmasøytiske sammensetningen for kontrollert frisetting ifølge krav 8, hvor smøremiddel er ett eller flere valgt fra magnesium, aluminium, sink eller kalsiumstearat, natriumstearylfulmarat, polyetylen glykol, mineralolje, stearynsyre, hydrogenert vegetabilsk olje, glycerylbehenat, glycerylpalmitostearat, glycerylstearat, maisstivelse, talkum, kalsiumsilikat, magnesiumsilikat, kolloidal silisiumdioksid, silisium hydrogel eller blandinger derav.

15

12. Den orale farmasøytiske sammensetningen for kontrollert frisetting ifølge krav 8, hvor surfaktanten er én eller flere valgt fra ioniske eller ikke-ioniske eller zwitterioniske surfaktanter.

20

13. Den orale farmasøytiske sammensetningen for kontrollert frisetting ifølge krav 8, hvor glidemiddelet er ett eller flere valgt fra silisiumdioksid, kolloidal silika, pulverisert cellulose, talkum, tribasisk kalsiumfosfat eller blandinger derav.

25

14. Den orale farmasøytiske sammensetningen for kontrollert frisetting ifølge 1, hvilken er en doseform for én gang om dagen.

30

15. Den orale farmasøytiske sammensetningen for kontrollert frisetting ifølge krav 1, hvilken er en doseform for én gang om dagen omfattende 20 til 2400 mg rifaksiminn.

16. Den orale farmasøytiske sammensetningen for kontrollert frisetting ifølge krav 1, hvilken er en doseform for én gang om dagen omfattende 550 mg rifaksiminn.

17. Den orale farmasøytiske sammensetningen for kontrollert frisetting ifølge krav 1, hvilken er en doseform for én gang om dagen omfattende 600 mg rifaksimin.

5 18. Den orale farmasøytiske sammensetningen for kontrollert frisetting ifølge krav 1 for å øke pasientens etterlevelse av behandlingen av reisediaré, hepatisk encefalopati, smittsom diaré, divertikulær sykdom, et antibakterielt profylaktisk middel før tarmkirurgi, irritabel tarm-syndrom, Crohns sykdom, Clostridium difficile-assosiert diaré, overvekst av små tarmbakterier, reisediaréprofylakse, dysenteri, poukitt, magesår, kirurgisk profylakse og gastrisk dyspepsi.

10

19. Den orale farmasøytiske sammensetningen for kontrollert frisetting ifølge krav 1 til anvendelse ved behandling av reisediaré, hepatisk encefalopati, smittsom diaré, divertikulær sykdom, et antibakterielt profylaktisk middel før tarmkirurgi, irritabel tarm-syndrom, Crohns sykdom, Clostridium difficile-assosiert diaré, overvekst av små tarmbakterier, reisediaréprofylakse, dysenteri, poukitt, magesår, kirurgisk profylakse og gastrisk dyspepsi.

15

20. Den orale farmasøytiske sammensetningen for kontrollert frisetting ifølge krav 1 til anvendelse ved behandling av reisediaré.

20

21. Den orale farmasøytiske sammensetningen for kontrollert frisetting ifølge krav 1 til anvendelse ved behandling av reisediaré forårsaket av E.coli.

22. Den orale farmasøytiske sammensetningen for kontrollert frisetting ifølge krav 14 til anvendelse ved behandlingen av klebsiella-indusert reisediaré.

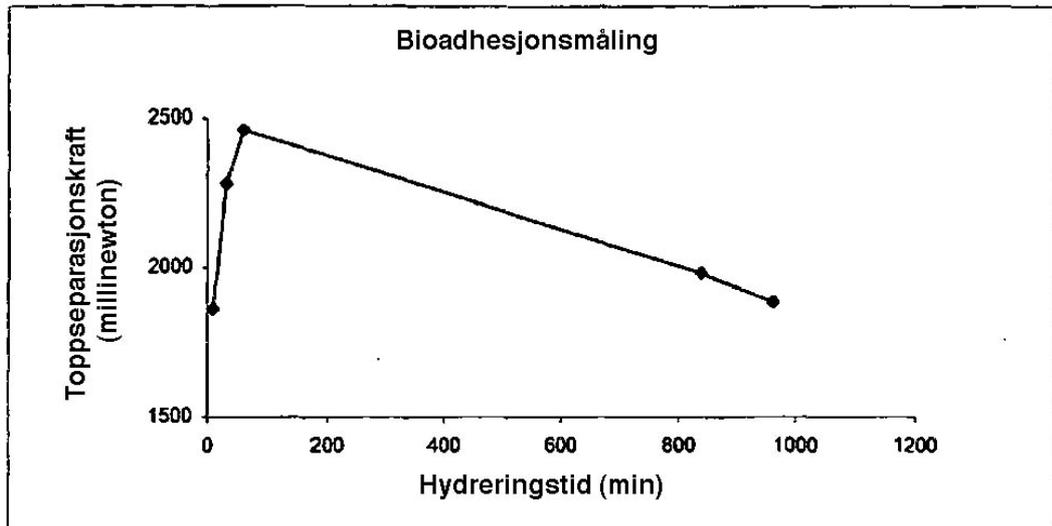
25

23. Den orale farmasøytiske sammensetningen for kontrollert frisetting ifølge krav 1, hvilken er videre overtrukket, og hvor overtrekket inkluderer filmovertrekk, sukkerovertrekk, enterisk overtrekk samt bioadhesivt eller mukoadhesivt overtrekk.

30

24. Den orale farmasøytiske sammensetningen for kontrollert frisetting ifølge krav 23, hvor overtrekkslaget omfatter overtrekksmidler, myknere, heftemende midler, surfaktanter, fargestoffer, opakiseringmidler eller blandinger derav.

35



Figur 1