



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2542225 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
C07D 498/16 (2006.01)
C07D 498/22 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2015.01.19
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.08.20
(86)	Europeisk søknadsnr	11714663.9
(86)	Europeisk innleveringsdag	2011.03.04
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2013.01.09
(30)	Prioritet	2010.03.05, IT, MI20100370
(84)	Utpekte stater	AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO RS SE SI SK SM TR
(73)	Innehaver	ALFA WASSERMANN S.p.A., Via Enrico Fermi, 1, 65020 Alanno (PE), IT-Italia
(72)	Oppfinner	VISCOMI, Giuseppe Claudio, 5 Via Ragazzi Del '99, I-40133 Bologna, IT-Italia MAFFEI, Paola, 5 Via Ragazzi Del '99, I-40133 Bologna, IT-Italia LAURO, Vittoria, 5 Via Ragazzi Del '99, I-40133 Bologna, IT-Italia BARBANTI, Miriam, 5 Via Ragazzi Del '99, I-40133 Bologna, IT-Italia CONFORTINI, Donatella, 5 Via Ragazzi Del '99, I-40133 Bologna, IT-Italia BRAGA, Dario, ALFA Wassermann S.p.A. (Patents Department)5 Via Ragazzi Del '99, I-40133 Bologna, IT-Italia
(74)	Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua , 0306 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	RIFAXIMIN PULVER, FREMGANGSMÅTE FOR FREMSTILLING DERAV SAMT SAMMENSETNINGER MED KONTROLLERT FRIGJØRING INNEHOLDENDE NEVNTE RIFAXIMIN SOM ER ANVENDELIG FOR Å OPPNÅ EN LANGVARIG EFFEKT
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A1-2008/035109 WO-A2-2006/094737 WO-A2-2009/108730 Salix Pharmaceutical Inc.: "Xifaxan" In: "Physicians' Desk Reference", 2007, Thomson Healthcare, Montvale, XP002601190, ISBN: 1-56363-660-3 vol. 62, pages 2790-2791, page 2790, left-hand column, paragraph 1-2 page 2790, middle column - right-hand column, paragraph 1

Beskrivelse

[0001] Foreliggende oppfinnelse angår rifaximin-pulver, en fremgangsmåte for fremstilling derav, faste sammensetninger omfattende nevnte rifaximin, og deres anvendelse som et medikament.

5 **Teknikkens stilling**

[0002] Rifaximin (INN; se The Merck Index, XIII Ed., 8304, CAS no. 80621-81-4), IUPAC-nomenklatur (2S,16Z,18E,20S,21S,22R, 23R,24R,25S,26S,27S,28E)-5,6,21,23,25 pentahydroksy-27-metoksy-2,4,11,16,20,22,24, 26-oktametyl-2,7-(epoksypentadeka-(1,11,13) trienimino) benzofuro (4,5-e) pyrido(1,2,-a) benzimidazol-1,15(2H)-dion, 25-acetat) er et semi-syntetisk antibiotikum som tilhører rifamycin-klassen av antibiotika. Mer nøyaktig er rifaximin et pyrido-imidazo rifa-

10 mycin beskrevet i italiensk patent IT 1154655, mens det europeiske patent EP 0161534 beskriver en fremgangsmåte for fremstilling av rifaximin ved å bruke rifamycin O som utgangsmateriale (The Merck Index, XIII Ed., 8301).

15 **[0003]** US 7,045,620, US 2008/0262220, US 7, 612,199, US 2009/0130201 og Cryst. Eng. Comm., 2008, 10 1074-1081 (2008) beskriver nye former av rifaximin.

[0004] WO 2008/035109 A1 beskriver en fremgangsmåte for å fremstille amorf rifaximin, og som omfatter omsetning av rifamycin S med 2-amino-4 picolin ved nærvær av organisk oppløsningsmiddel som diklormetan, etylacetat, dikloretylen,

20 kloroform, i en inert atmosfære. Når vann tilsettes til reaksjonsblandingen, blir et fast presipitat tilsvarende det amorge rifaximin oppnådd.

[0005] Fremgangsmåten beskrevet i dette dokumentet kan bli utført som en umiddelbar utfelling hvor anvendelsen av et antioppløsningsmiddel forårsaker utfelling av rifaximin uten å gi noen informasjon omkring de kjemiske, fysiske og biologiske særtrekk ved det oppnådde rifaximin.

25

[0006] WO 2009/108730 A2 beskriver forskjellige polymorfe former av rifaximin og også amorge forms av rifaximin. Amorfe former blir fremstilt ved kverning crash-utfelling, og med disse to forskjellige metoder har det amorge rifaximin som blir fremstilt ved disse to forskjellige fremgangsmåter de samme egenskaper.

[0007] Fra den tidligere teknikk går det frem at rifaximin, i amorf form alltid har samme egenskaper uavhengig av fremgangsmåten det fremstilles på.

[0008] Rifaximin, som er særpreget ved en systemisk absorpsjon avhengig av sine faste former, spesielt av de krystallinske og amorfe former, er kjent for den anti-
5 bakterielle aktivitet som utøves f.eks. mot bakterier som er lokalisert i fordøyelseskanalen og som kan anvendes mot f.eks. infeksjøs tarmsykdom, diaré, irritabel tarmsyndrom (IBS), bakteriell overvekst av i tynntarmen (SIBO), Crohns sykdom (CD), pankreatisk insuffisiens, enteritt, fibromyalgi.

[0009] Antibiotika eller kombinasjoner av antibiotika så som f.eks. neomycin,
10 metronidazole, ciprofloxacin, doxycycline, tetracycline, penicillin, ampicillin, kanamycin, rifamycin, vancomycin og rifaximin blir anvendt ved behandling mot bakterielle tarminfeksjoner. Blant disse er de antibiotikaene som har en lav systemisk adsorpsjon, foretrukket så som f.eks. enkelte krystallinske former av rifaximin. Antibiotika som har lav systemisk adsorpsjon og typisk med en adsorpsjon lavere
15 enn 10%, og spesielt mellom 0,05% og 1% av den nominale konsentrasjon.

[0010] Tarmapparatet er utsatt for forskjellige inflammatoriske sykdommer, generelt betegnet som tarmsykdommer og som er kjent innen litteraturen som "intestinal tarmsykdom" (IBD), og blant disse blir det lagt spesielt vekt på IBS og CD. IBS er en tarmsykdom som bæres av 10-20% av den voksne befolkning i vestlige
20 land. Den er en sykdom som er særpreget av en kronisk gjenopptreden av symptomer så som abdominal smerte, opphovning, meteori, følelser av hast eller inkofullstendig eller ufullstendig tømming, og den er assosiert til endringer i tarmaktiviteten.

[0011] CD er en kronisk inflammatorisk sykdom som påvirker forskjellige nivåer
25 av fordøyelseskanalen fra munnen til anus. Det er i hovedsak lokalisert til den siste delen av tynntarmen, kalt ileum og tar således navn fra den terminale ileitis eller i tykktarmen og har således navn av kolitt eller i begge områder (og tar således navn av ileokolitt), men enkelte ganger kun i tykktarmsmukosa og i analområdet. Den angrepne tarmkanalen viser inflammasjon, opphovning og sår dannelse I hele
30 tarmveggen og forårsaker ofte stenose og blødende sår, mens vevet som ligger mellom de syke områder synes å være normale. Det finnes en varierende mellom perioder med inflammatoriske manifestasjoner av varierende alvorlighet og av perioder med remisjon hvor hovedsymptomene er representert med diaré, mages-

merte og vekttnap, ofte fulgt av sprekkdannelser eller perirektale fistuler som ofte krever kirurgisk behandling.

[0012] Selv om etiologien av inflammatoriske sykdommer generelt sett fremdeles har behov for videre undersøkelser, har enkelte genetiske, inflammatoriske, infektive, ernæringsmessige, immune-mukosale og nevro-immun-mukosale faktorer har blitt funnet. Imidlertid har tre teorier blitt funnet å være mest fruktbare: tilstedeværelsen av en kronisk infeksjonsdyktig stimulus, en defekt i den mukosale barriere og en endret respons hos det membrantilknyttede immunsystem overfor autologe atigener.

[0013] Rollen til bakterielle tarmflora i etiopatogenese hos de inflammatoriske tarmpatogener og spesielt i Crohns sykdom, er markert av en serie umiskjennelige tegn: sykdommen er oftere lokalisert i områder med høye bakterielle konsentrasjoner som beskrevet av Janowitz H. D. et al. i *Inflamm. Bowel Dis.* 1998, 4, 29-39; oppdelingen av fæces-strømmen fører til remisjon av de endoskopiske lesjoner som opptrer på nytt ved restaurering av kanalen som beskrevet av Rutgeerts P. et al. i *Lancet*, 1991, 338, 771-774; i eksperimentelle modeller av knockout-mus for IL-10-genet eller andre, utvikler den spontane kolitt seg dersom den «bakteriefrie» tilstand blir opprettholdt som beskrevet av Blumberg R.S. et al. i *Curr. Opin. Immunol.*, 1999, 11(6), 648-56; inflammasjonen av den intestinale mukøse membran utvikler seg som en følge av kontakten med avføringsmaterialet som beskrevet av Harper P.H. et al. i *Gut*, 1985, 26(3), 279-84; i tilfeller med pasienter som legges inn for "kurativ" terapi av ileokolittisk anastomose, forsinker behandlingen med antibiotika utviklingen av både endoskopisk og klinisk tilbakefall, som beskrevet av Cameron J.L. et al. i *Ann. Surg.*, 1992, 215, 546-52; idet tilstedeværelsen av sår eller abscesser påpeker den bakterielle medvirkning til sykdomsutviklingen.

[0014] Innen medisinsk terapi blir medikamenter som er i stand til å redusere eller kontrollere inflammasjonen så som kortisoner, salazopirine, mesalazine, immunundertrykkende midler, spesielle kjemoterapeutika, antibiotika og protein-inhibitorer for virkningen av Tumor Nekrose Faktor (TNF) eller av adhesjonen av leukocytter, i stor grad benyttet.

[0015] I løpet av behandlingen av den akutte fase av inflammatorisk tarmsykdom, er ofte sterkere behandlinger så som parenteral ernæring, ofte nødvendig for å rekonstituere tapet av proteiner, væsker og salter og fremfor alt å tillate tarmene å hvile for å lette leging av sår

[0016] Formålet med behandlingen er å minske hyppigheten av tilbakevending av symptomer og å redusere alvorligheten av de akutte episoder når de opptrer.

[0017] Imidlertid med aktuelle behandlinger reagerer akutte episoder i omkring 50-70% av tilfellene, men tilbakefall opptrer i 80% av pasientene.

5 **[0018]** Antibiotika blir for en stor del benyttet for å minske veksten av lumenale bakterier og følgelig å minske den inflammatoriske tilstanden som opprettholdes som er resultat av den bakterielle vekst; å redusere symptomene hos den akutte fase av sykdommen, f.eks. diaré, intestinal smerte og meteorisme samt å forhindre og å helbrede septiske komplikasjoner så som sår, fistulaer og toksisk tilstand.

10 **[0019]** De hyppigst anvendte antibiotika blir absorbert systemisk, f.eks. metronidazole som er aktiv mot enkelte parasitter og mange anaerobe bakterier, og ciprofloxacin, som er aktiv mot slike bakterier som E. coli og aerobiske enterobakterier.

15 **[0020]** Metronidazole har blitt anvendt ved en dose på 10-20 mg/kg/dag i 4 måneder, som beskrevet av Sunterlog, L. Gut, 1991 32, 1071-5, mens ciprofloxacin har blitt benyttet ved en dose på 1000 mg/dag i 6 uker, som beskrevet av Colombel J.F. i Am. J. Gastroenterol., 1999, 94, 674-8, mens Prantera C. et al. i Am. J. Gastroenterol., 1996, 91, 328-32, benyttet kombinasjonen av de to tidligere nevnte antibiotika ved en dose på 1000 mg/dag og ciprofloxacin ved en dose på 1000
20 mg/dag i 12 uker.

[0021] Uheldigvis er den høye systemiske biotilgjengelighet av disse antibiotika grunnlaget for deres høye hyppighet av bieffekter innen langtidsbehandlinger og som griper negativt inn mot deres anvendelse.

25 **[0022]** Det er fordelaktig for et farmasøytisk preparat basert på antibiotika brukt for effektiv behandling av inflammatoriske tarmsykdommer å ha en eller flere av de følgende karakteristika: aktivitetsnivå i tarmen, kontroll på bakterienivå i tarmlumen, bredspektret virkning mot mikrober (f.eks. tarm- Gram-positive, Gram-negative, aerobiske og anaerobiske komponenter), eventuelt for langtidsbehandling uten alvorlige bieffekter, letthet ved administrasjon for å lette akseptering selv med
30 muligheten for høy doseringsnødvendighet.

[0023] Et antibiotikum som innehar flere av disse karakteristika er rifaximin, som er særpreget ved et bredt spektrum av virkninger mot mange Gram- positive og Gram-negative bakterier innbefattende aerobe og anaerobe bakterier. Biotilgjengelighetsstudier i friske frivillige har vist at når administrert oralt, blir mindre enn 1% av rifaximin absorbert og den konsentrerer seg i tarmlumen og i fæces. Dette har blitt bekreftet i pasienter med kronisk tarmsykdom av Rizzello F. et al., Eur. J. Clin. Pharmacol. (1998) 54, 91-93.

[0024] Den lave systemiske absorpsjon av rifaximin reduserer hyppigheten av bieffekter, uheldige hendelser og den uønskede risiko for farmakologiske interaksjoner. Således kan rifaximin bli betraktet som anvendelig ved behandling av inflammatorisk kronisk tarmsykdom.

[0025] For tiden er rifaximin godkjent for behandling av sykdommer hvis etiologi er delvis eller fullstendig grunnet intestinale akutte og kroniske infeksjoner vedlikeholdt av Gram-positive og Gram-negative bakterier, med diaré-syndromer, endret intestinal mikrobiell flora diaré så som diaré-episoder om sommeren, reise-diaré, enterokolitt, pre- eller post-kirurgisk profylakse av infektiose komplikasjoner i gastro-intestinal kirurgi og som samvirkende stoff ved hyperammonaemi-terapi.

[0026] Rifaximin blir for tiden markedsført som tabletter og kapsler i preparater som er klare for bruk som suspensjon, eller som salve til behandling av topiske infeksjoner eller som kollyrium mot øyeinfeksjoner.

[0027] Xifaxan®-tabletter, som selges innen US, omfatter polymorf α av rifaximin og dets karakteristika er gitt i "Physicians' Desk Reference", 2007, vol. 62, sider 2790-2791, Thomson Healthcare, Montvale XP002601190, ISBN: 1-56363-660-3.

[0028] WO 2006/094737 A2 beskriver gastroresistente sammensetninger omfattende rifaximin i polymorfer α , β , γ , δ og ϵ og den beskriver ikke sammensetningen omfattende amorf rifaximin.

[0029] Fremstillingen av belagte mikrogranuler er ikke let med oppløselig pulver som amorf rifaximin og WO 2006/094737 A2 gir ikke noen informasjon om fremgangsmåte eller sammensetning for å oppnå belagte partikler ved nærvær av amorf rifaximin.

[0030] Anvendelsen av antibiotika I den kliniske praksis er regulert ved streng kontroll av dosering, både som mengde av administrert antibiotikum og administrasjonsfrekvensen. Generelt angitt er målet for antibiotikumbehandling å fremskaffe plasmakonsentrasjoner av antibiotikum som aldri synker under terapeutisk signifikante terskelverdier over en tidsperiode på 3-7 dager.

[0031] Vanligvis er disse terskelverdier etablert på basis av målingen av de mikrobielle inhibitoriske konsentrasjoner (MICs), som representerer den laveste konsentrasjonen av antibiotikum som fullstendig inhiberer synlig vekst med mikrobielt middel over en tidsperiode på omkring 18-24 timer ved en inkuberingstemperatur på omkring 35 °C. Enkelte anger refereres det til MIC50- og MIC90-verdier som er definert som de laveste konsentrasjoner som er i stand til å inhibere veksten av 50% og 90% av mikrobielle isolater.

[0032] Angående mulige uheldige hendelser forbundet med anvendelsen av antibiotika, er problemet med bakteriell resistens mot det anvendte antibiotikum velkjent. Også innenfor sykehusmiljø er ofte anvendelsen av antibiotika ofte assosiert med en økning i hyppigheten av antibiotikumresistens, mens en redusert konsumpsjon av antibiotika kan være fult av en reduksjon i resistens overfor spesifikke medikamenter som beskrevet av Guillemot D. et al., Current Opinion in Microbiology, 1999, 2:494-498.

[0033] Formålet med å velge antibiotikumdosen er den å opprettholde dens plasmakonsentrasjon slik at den aldri faller under en terskelverdi for å garantere fjerningen av patogene mikroorganismer. Faktisk dersom de antibiotiske plasmakonsentrasjoner var levere enn dem som er i stand til å hemme bakterievekst eller i tilfeller med behandlingsperioder hvor antibiotikumet er fraværende, ville ikke fjerningen av patogener være garantert og med en enda mer dramatisk effekt dannelsen av bakterier som er resistente mot antibiotikumet kunne være favorisert. Ved nærvær av konsentrasjoner som er lavere enn MICs eller når antibiotikumet ikke er til stede, er bakterier faktisk i stand til å reproducere og tilpasse seg for således å gjøre antibiotikumvirkningen ineffektiv.

[0034] I tilfellet med rifaximin må det bemerkes at det er et lokalt virkende middel som virker mot patogener som er til stede i fordøyelseskanalen, på mukosa-overflaten eller på den intestinale mukosa.

[0035] En av virkningsmekanismene av rifaximin er endringen av virulensfaktor for de enteriske bakterielle patogener. Denne mekanismen opptrer ved supra-, men viktigst også ved sub-inhibitoriske konsentrasjoner av rifaximin så som 32 ganger lavere enn MIC-verdiene. Det blir konkludert av Debbia et al., J. Chemother. 20
5 (2), 186-94, 2008 at denne dødelige effekt i hovedsak avhenger av tiden som antibiotikumet er i kontakt med bakteriene og synes ikke å være påvirket av antibiotikum-konsentrasjonen.

[0036] Relevansen av rifaximin-kontakten med bakterier i virkningsmekanismen er også støttet av Jiang Z.D. et al. i Int. J. Antimicrob. Agents 35(3), 278-81, 2010,
10 som viser at rifaximin er effektiv i endringen av virulens av enterotoksogene Escherichia coli-isotater selv ved en konsentrasjon som er 8 ganger lavere enn MIC ved tilstander som gir kontinuerlig kontakt av rifaximin med patogenene ved en slik konsentrasjon i minst 24 timer. Motsatt, dersom kontakten blir opprettholdt i kun 8 timer, blir virulensen av patogenene ikke fjernet.

[0037] Resultatene angitt av Jiang Z.D. fremhever viktigheten av å ha en kontinuerlig tilstedeværelse av rifaximin i både tynn- og tykktarmen under behandlinger som behandler sykdommer hvor bakterielle substanser i fordøyelseskanalen er årsaken til sykdommen.

[0038] Det å kombinere viktigheten av kontakttiden av rifaximin med patogener
20 for å være effektiv med det faktum at disse patogener forekommer i tarmen, kan det bli trukket den slutning at medikamenter som kan gi en mer langvarig oppholdelsestid for rifaximin i tarmen, kunne resultere i at dette er mer effektivt.

[0039] I denne sammenhengen er det følgelig viktig å bestemme rifaximin kontakttiden med patogene bakterier i fordøyelseskanalen.

[0040] Imidlertid er denne informasjonen knapt oppnåelig. Faktisk er rifaximin knapt oppløselig i vann eller i noen som helst in-vitro-modeller som ikke reproduserer nøyaktig det sammensatte tarmmiljø. Tvert imot bør in-vivo studier av mennesker forutse anvendelse av et produkt merket med en radioaktiv isotop med de relative formuleringsproblemer som er implikert ved anvendelsen av radioaktive
30 materialer.

[0041] Imidlertid kan anvendelig informasjon om rifaximin tarmoppholdelsestid bli oppnådd indirekte ved spekulasjon omkring den farmakokinetiske profil (PK) av

rifaximin i mennesker hvor konsentrasjonen av den aktive bestanddel eller aktive enhet i biologisk væske (blod, plasma, serum og/eller urin) blir målt som en funksjon av tiden. Generelt angitt kan det bli sagt at PK-profilen av en oralt administrert forbindelse må bli betraktet avhengig av den transiente forbindelse av forbindelsen i tynntarmen som er hovedabsorpsjonsstedet. En økning i mengden av forbindelsen i tynntarmen eller en forlenget oppholdelsestid er begge faktorer som favoriserer systemisk absorpsjon.

[0042] Den samtidige tilstedeværelsen av en forbindelse i blodet og i tynntarmen inntreffer ikke nødvendigvis siden en forbindelse krever en viss tid for å passere fra tarmen til blodet, hvor tidsperioden stammer både fra særtrekkene for forbindelsen samt fra de fysiologiske og patologiske tilstander hos individet. I et frisk individ er denne tidsperioden vanligvis omkring en time.

[0043] Korrelasjonen mellom de systemiske konsentrasjoner av en forbindelse og tilgjengeligheten av samme i tynntarmen er velkjent og i stor grad utnyttet av farmasøytisk teknologi. Faktisk for å favorisere absorpsjonen blir tiltak utført for å øke tilstedeværelsen forbindelsen i tynntarmen. Motsatt for å motvirke den systemiske konsentrasjonen blir tiltak utført for å hindre frigjøringen av forbindelsen i tynntarmen, f.eks. ved å benytte tykktarmsfrigjørende teknologi.

[0044] Som konklusjon avhenger den systemiske biotilgjengelighet av en oralt administrert forbindelse også av alle de særtrekk av et medikament som kan påvirke frigjøring og permanensvarigheten av den aktive bestanddel i tynntarmen så som særtrekkene av den aktive ingrediens og formen av det administrerte medikament (f.eks. tabletter, kapsler, suspensjoner, gastro-resistente preparater eller preparater med kontrollert frigjøring).

[0045] Dessuten har fremgangsmåten for preparatfremstilling en spesiell relevans. Faktisk kan, via fremstillingsmetoden, både oppløselighetsprofilen og disaggregeringsprofilen av medikamentet bli modulert for således å gjøre den aktive bestanddel mer eller mindre tilgjengelig.

[0046] Disse konsepter kan benyttes fullstendig på rifaximin. Følgelig må en rifaximin-konsentrasjon som kan påvises i plasma ved et gitt tidspunkt, tilsvare en rifaximin-mengde som var til stede i tynntarmen på et tidligere tidspunkt. Korrelasjonen mellom rifaximin-mengden i tynntarmen og den følgende plasmakonsentrasjonen avhenger av absorpsjonen av rifaximin og av passasjetiden til tynntarmen.

[0047] Følgelig kan det bli hevdet at en maksimal plasmakonsentrasjon av rifaximin, måle ved et gitt tidspunkt, tilsvarer en maksimal mengde av rifaximin som er til stede i tynntarmen. Innlysende bør fraværet av rifaximin i plasma ved et visst tidspunkt være en indikasjon på at det fantes en tidsperiode hvor rifaximin ikke var
5 ti stede i tynntarmen.

[0048] PK-data av rifaximin etter oral administrasjon av 400 mg tabletter i mennesker er rapportert av Descombe J.J. et al. i Int. J. Clin. Pharmacol. Res., 14 (2), 51-56, (1994). Spesielt angitt dette dokument i Tabell II at i de fleste tilfeller, seks-
10 ten av atten individer, er ingen mengde av rifaximin påviselig i blodet 4 timer etter administrasjon, og i alle tilfeller finnes det ingen påviselig mengde 8 timer etter administrasjon.

[0049] Siden produktet forhandlet i USA under varemerket XIFAXAN® inneholdende rifaximin forutsetter administrasjon av en 200 mg tablett hver 8. time for «resie-diaré», kan det bli utledet fra forannevnte at den godkjente administra-
15 sjonsmåten ikke garanterer en konstant tilstedeværelse av rifaximin i tynntarmen og følgelig en optimal antibiotikaaktivitet.

[0050] Det følger at enhver farmasøytisk sammensetning omfattende rifaximin som var i stand til frigjøring av rifaximin med forlenget residensid i tynntarmen, ville bli betraktet som en forbedring av den terapeutiske aktivitet av rifaximin.

20 **[0051]** Det eksisterer således et behov for forbedrede sammensetninger som er i stand til å frigjøre en konstant mengde av rifaximin for derved å opprettholde et konstant nivå av dette antibiotikum i plasma over lengre tid.

Kort beskrivelse av oppfinnelsen

25 **[0052]** Det har overraskende blitt funnet at sammensetninger inneholdende rifaximin i fast pulverform oppnådd med en spraytørkingsfremgangsmåte med farmasøytisk akseptable eksipienter og eventuelt andre ingredienser, gir en kontrollert frigjøring av rifaximin og en langvarig antibiotisk effekt i en pasient.

[0053] Et annet aspekt av foreliggende oppfinnelse er rifaximin-pulver oppnådd ved en spraytørkingsfremgangsmåte. Nevnte rifaximin-pulver er særpreget ved en
30 spesiell partikkelstørrelsesfordeling, porøsitet og overflatearealeverdier som definert i de medfølgende krav.

[0054] Et annet aspekt ved oppfinnelsen er spray-tørking-fremgangsmåten anvendt for fremstilling av rifaximin definert ovenfor, som blir oppnådd ved å bruke en oppløsning av krystallinsk eller amorft rifaximin eller blandinger derav.

5 **[0055]** Et annet aspekt av oppfinnelsen er rifaximin fremstilt ved spraytørking for anvendelse som en medisin.

[0056] Et annet aspekt av oppfinnelsen er en rifaximin-fra spraytøriking-inneholdende sammensetning.

10 **[0057]** Et annet aspekt av oppfinnelsen er sammensetningen inneholdende rifaximin ved spraytørking til behandling av sykdommer som inflammatoriske sykdommer og bakterielle infeksjoner.

[0058] Et annet aspekt av oppfinnelsen er sammensetningen inneholdende rifaximin fra spraytørking for å forhindre sykdommer som bakterielle infeksjoner samt fremgangsmåten ved behandling av mennesker og dyr.

15 **[0059]** Et annet aspekt av oppfinnelsen er en sammensetning omfattende andre aktive ingredienser og/eller andre former av rifaximin.

Beskrivelse av figurene

Figur 1: profil av plasmakonsentrasjon etter multippel administrasjon av en 200 mg tablett av rifaximin fra Eksempel 3 og Normix® i V7-individet.

20 **Figur 2:** profil av plasmakonsentrasjon etter multippel administrasjon av en 200 mg tablett av rifaximin fra Eksempel 3 samt Normix® i V11-individet.

Figur 3: Røntgenstråle-pulver-diffraktogram av rifaximin oppnådd ved spraytørking-fremgangsmåte.

Figur 4: ¹³C-NMR-spektrum av rifaximin oppnådd ved spraytørking-fremgangsmåte.

25 **Figur 5:** FT-IR-spektrum av rifaximin oppnådd ved spraytørking-fremgangsmåte.

Figur 6: Røntgenstråle-diffraksjonsspektrum av rifaximin oppnådd ved kverningsfremgangsmåte.

Figur 7: PSD-kurve av rifaximin oppnådd ved spraytørkingsfremgangsmåte.

Figur 8: PSD-kurve av rifaximin oppnådd ved kverningsfremgangsmåte.

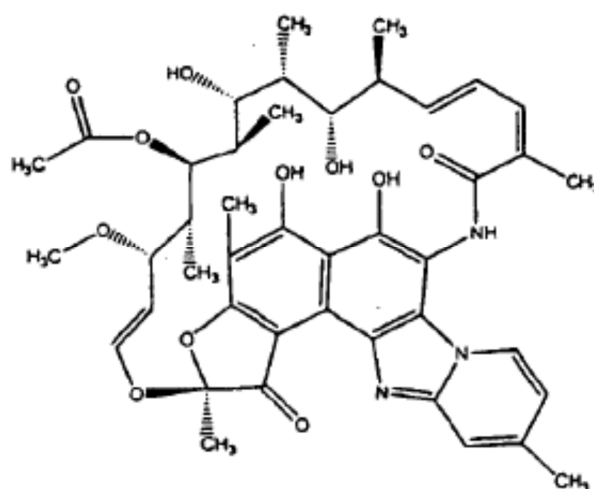
5 **Figur 9:** SEM mikroskopibilde av rifaximin oppnådd ved spraytørkingsfremgangsmåte.

Figur 10: SEM mikroskopibilde av rifaximin ved kverningsfremgangsmåte.

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

10 **[0061]** Foreliggende oppfinnelse angår rifaximin-pulver, en fremgangsmåte for fremstilling av dette, farmasøytiske sammensetninger eller farmasøytiske preparater omfattende nevnte rifaximin samt anvendelse av disse sammensetninger og/eller preparater for behandling av tarmsykdommer så som f.eks. inflammatorisk tarmsykdom, diaré hos reisende, IBS, SIBO, CD, hyperammoniemi-behandling, hepatisk encefalopati, ulcerativ kolitt, enteritt, kronisk pankreatitt, pankreatisk insuf-
15 ficiens, kolitt, divertikulær sykdom, fibromyalgi, systemisk lupus erytematosus og/eller poucitt.

[0062] Rifaximin er en forbindelse representert av formelen



[0063] Foreliggende oppfinnelse angår også sammensetninger inneholdende 4-deoksy-4'-metyl-pyrido [1',2'-1,2] imidazo [5,4-c]rifamycin SV og 4-deoksy-pyrido [1',2':1,2] imidazo [5,4-c] rifamycin SV.

[0064] Rifaximin er godkjent og forhandlet i flere land for behandling av tarminfeksjoner, for behandling av diaré grunnet infeksjon, for forebygging av post-kirurgiske infeksjoner, for behandling av hyperammoniemi, og av hepatisk encefalopati. Spesielt i USA, UK, Danmark og i Tyskland er rifaximin godkjent til behandling av tarmsykdommer kalt diaré hos reisende, med en behandlingsmetode som forutsetter administrasjon av en 200 mg tablett tre ganger per dag i tre dager i strekk.

[0065] Individer som lider av tarmsykdom (BD), individer som lider av aktive eller akutte sykdommer eller syndromer og individer i remisjon etter en eller flere tarmsykdommer kan ha fordel av rifaximin-behandling. Uttrykket tarmsykdommer innbefatter f.eks. irritable tarmsyndrom (IBS), ukontrollert diaré-assosiert irritabelt tarmsyndrom (diBS), Crohns sykdom, diaré hos reisende, ulcerativ kolitt, enteritt, bakteriell overvekst i tynntarmen, kronisk pankreatitt, pankreatisk insuffisiens, kolitt, divertikulær sykdom, fibromyalgi, systemisk lupus erytematosus eller hepatisk encefalopati.

[0066] Spesielt er de individer som kan nyte godt av denne behandlingen, dem som lider av eller er mottakelige for former av tarmsykdom.

[0067] Uttrykket "rifaximin" indikerer solvater og krystallinske og amorfe former av rifaximin. Disse polymorfe rifaximin-former er beskrevet i US 7,045,620, US 2008/0262220, US 7,612,199, US 2009/0130201 og i Cryst. Eng. Comm., 2008, 10 1074-1081.

[0068] Uttrykket "polymorf/polymorfi" indikerer her forskjellige krystallinske former av forbindelsen i en hydrert tilstand som en egenskap hos enkelte forbindelser og komplekser, salter, solvater og amorfe materialer.

[0069] En enkelt forbindelse kan eksistere i en mengde av polymorfe former som, selv om de har samme molekylærformel, har forskjellige fysiske egenskaper så som solubilitet, smeltetemperatur, hygroskopisitet, partikkelstørrelse, tetthet og røntgenstrålediffraksjonsspektra. Dessuten kan oppløseligheten av hver polymorfe form variere for således også å variere deres biotilgjengelighet. Dette er grunnen til

at identifisering av farmasøytiske polymorfe former er relevant for å oppnå farmasøytiske former med forutsigbare oppløselighetsprofiler. De polymorfe former av en forbindelse kan bli bestemt ved røntgenstråle diffraksjonsspektroskopi og ved hjelp av andre metoder så som IR-spektroskopi.

- 5 **[0070]** Gjenstanden for foreliggende oppfinnelse er representert ved farmasøytiske sammensetninger omfattende et preparat av rifaximin i fast form, spesielt fremstilt for gi forbedret oppløselighet, fremgangsmåten for å fremstille nevnte rifaximin-preparat, den farmasøytiske sammensetningen inneholdende nevnte rifaximin-preparat som er egnet for å garantere en forlenget frigjøringsstid av rifaximin, fremgangsmåten for deres fremstilling samt anvendelsen i sykdommer så som bakterielle infeksjoner og fremgangsmåter ved behandling av disse.

- [0071]** Kombinasjonen av egenskaper av rifaximin-pulveret ifølge oppfinnelsen og den farmasøytiske sammensetningen omfattende nevnte rifaximin, sikrer at sammensetningen, spesielt i form av tabletter, frigjør rifaximin med forutsigbar kontrollert frigjøring. Fordelaktig opprettholder den faste sammensetningen ifølge oppfinnelsen en effektiv rifaximin-konsentrasjon i plasma i løpet av behandlingen.

[0072] Sammensetningen inneholder rifaximin alene eller i en blanding med andre polymorfe former av rifaximin for å modulere in vivo-absorpsjonen.

- [0073]** Et annet aspekt ved foreliggende oppfinnelse er representert av rifaximin fastfasepreparatet inneholdt i den farmasøytiske sammensetningen.

- [0074]** I et foretrukket aspekt er sammensetningen for oral anvendelse i form av tabletter eller kapsler inneholdende en mengde av rifaximin på mellom 20 og 800 mg. Mengden av rifaximin i den farmasøytiske sammensetningen kan således bli variert for å oppnå en mengde som er egnet til å danne den ønskede terapeutiske respons i en pasient uten å gi noen toksisk effekt hos individet.

[0075] For rifaximin ligger et typisk område fra 25 til 3000 mg per dag uten å gi noen toksisitet eller andre bieffekter. Rifaximin i farmasøytisk sammensetning administreres ved en konsentrasjon på omkring 1 mg til omkring 200 mg per kilogram kroppsvekt hos pasienten.

[0076] Sammensetningen ifølge foreliggende oppfinnelse fremskaffer en høy terapeutisk effekt takket være en lengre permanens av antibiotikaaktiviteten på infeksjonsstedet.

[0077] Sammensetningsgjenstanden for foreliggende oppfinnelse er anvendelig
5 ved behandling av mennesker eller dyr som er angrepet av tarmsykdom eller andre sykdommer som kan behandles med et antibiotikum som tilhører rifamycin-klassen så som rifaximin, eller ved behandling av individer som kan ha nytte av administrasjon av nevnte antibiotika eller som kan stå i fare for å utvikle en tarmsykdom eller hos individer som er i remisjon fra en tarmsykdom eller individer som har tilbakefall
10 av tarmsykdom, f.eks. individer som er angrepet av immunosuppresjon, individer som er eksponert for bakterielle infeksjoner som er felles for tarmsyndromer, individer som lider av leverskade, individer med tidligere episoder av HE.

[0078] Et annet aspekt ved foreliggende oppfinnelse er representert ved metoder for å behandle, forebygge eller lette tarmrelaterte lidelser omfattende å administrere til et individ som har behov for dette, en effektiv mengde av faste dispersjons-sammensetninger av rifaximin. Tarmrelaterte lidelser innbefatter en eller flere av
15 irritable tarmsyndrom, diaré, mikrobe-assosiert diaré, Clostridium difficile-assosiert diaré, diaré hos reisende, bakteriell overvekst i tynntarmen, Crohns sykdom, divertikulær sykdom, kronisk pankreatitt, pankreatisk insuffisiens, enteritt, kolitt, hepatisk encefalopati.
20

[0079] Behandlingslengden for en spesiell tarmsykdom vil avhenge delvis av sykdommen. F.eks. kan diaré hos reisende kun kreve en behandlingsvarighet på 12 til omkring 72 timer, mens Crohns sykdom kan kreve behandlingsvarigheter fra omkring 2 dager til 3 måneder.

25 **[0080]** Rifaximin i farmasøytisk sammensetning er anvendelig for profylaktisk behandling av tarminfeksjoner.

[0081] Rifaximin oppnådd ved fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse kan bli anvendt for fremstilling av farmasøytiske sammensetninger uten begrensning så som vaginale infeksjoner eller topiske infeksjoner.

30 **[0082]** Farmasøytiske sammensetninger ifølge foreliggende oppfinnelse kan bli anvendt til å behandle gastrisk dyspepsi innbefattende gastritt, gastroduodenitt, antral gastritt, antrale erosjoner, erosiv duodenitt og peptiske sår.

[0083] Et spesielt aspekt ved foreliggende oppfinnelse er representert ved farmasøytiske sammensetninger i form av tabletter omfattende rifaximin oppnådd ved spraytørking med farmasøytisk akseptable eksipienter.

[0084] De farmasøytiske eksipienter kan omfatte f.eks. et eller flere fortynningsmidler, bindemidler, smøremidler, disintegreringsmidler, glidemidler, fargestoffer, smaksstoffer eller søtningsstoffer. Sammensetningen kan bli formulert for utvalgte belagte eller ubelagte tabletter, harde og myke gelatinkapsler, sukker-belagte piller, sugetabletter, vaffelplater, pelleter og pulvere i en forseglet forpakning. Faste sammensetninger er ikke begrensende og rifaximin fremstilt ved spraytørking kan bli formulert for topisk anvendelse, f.eks. salver, pomader, kremer, geler og lotioner, suspensjoner i en vandig eller ikke-vandig emulsjon, eliksir eller sirup inneholdende en på forhånd bestemt mengde av et rifaximin-preparat ved spraytørking.

[0085] I henhold til oppfinnelsen blir rifaximin administrert til individet ved å bruke en farmasøytisk akseptabel sammensetning som gir forlenget frigjøring av rifaximinet til individet.

[0086] Rifaximin-pulver I henhold til foreliggende oppfinnelse er beskrevet i Eksempel 1, hvor det aktuelle rifaximin blir fremstilt ved å bruke en spraytørkingsteknikk som starter fra krystallinske eller amorfe former av rifaximin eller fra blandinger derav. Nevnte fremgangsmåte muliggjør å fremstille faste pulvere som har karakteristika beskrevet nedenfor og spesielt karakteristika av den amorfe form.

[0087] De opprinnelige krystallinske eller amorfe former av rifaximin eller deres blandinger blir satt til en spraytørkingsapparat så som en flytende bed-apparat som på forhånd er oppvarmet så som f.eks. en GLATT GPCG 60 utstyrt med f.eks. et 1 inch Würster-system og en spraydyse, med en mengde organisk oppløsningsmiddel som omfatter mellom 1 og 40 liter per kg av rifaximin. Den oppnådde suspensjon blir så holdt under omrøring inntil fullstendig oppløsning av rifaximin.

[0088] Ethvert egnet organisk oppløsningsmiddel kan bli anvendt. For eksempel alkoholer C1- C4 kan bli benyttet, hvor etanol eller metanol er foretrukket.

[0089] Den rifaximin-inneholdende oppløsning blir så sprayet inne i den flytende bed-apparaturen ved et trykk på mellom 0,5 og 2,5 bar under en strøm av varm luft. Derpå blir det faste rifaximin tørket inntil det når en konstant vekt ved en

temperatur på mellom 20°C og 120°C, fortrinnsvis 35°C og 110°C, og de dannede partikler blir tørket i et temperaturområde på mellom 20°C og 120°C, fortrinnsvis mellom 35°C og 110°C, inntil de når en konstant vekt.

[0090] Det faste pulveret som blir oppnådd etter tørking, blir analysert med røntgenstråle diffraksjonsspektroskopi. Røntgenstrålediffraktogrammet som blir dannet, viser ikke noen toppler som er karakteristiske for krystallinitet, som rapportert i den analytiske karakterisering nedenfor.

[0091] Figur 3 viser røntgenstrålediffraktogrammet, Figur 4 viser ¹³C-NMR spektrumet, og Figur 5 viser FTIR-spektra av rifaximinet oppnådd ved spraytørking. Det fremstillede rifaximin i pulverform er stabilt etter tre måneder i et temperaturområde på mellom 30°C og 40°C, med en fuktighetsgrad som er høyere enn 50%, noe som viser at denne aktive bestanddelen kan bli fremstilt og lagret inntil den blir brukt.

[0092] Et fast pulver av rifaximin i en i hovedsak amorf form kan bli fremstilt også med en kverningsfremgangsmåte hvor kverningen kan bli utført manuelt eller automatisk.

[0093] Et fast rifaximin-pulver med særtrekket til den amorfe form oppnådd ved spraytørking, ble sammenlignet med et fast rifaximin-pulver oppnådd ved kverning. En sammenligningsanalyse av røntgenstråle-diffraktogrammet, partikkelstørrelsesfordeling (PSD), skanning elektronmikroskop (SEM), spesifikk overflatearealet (BET), tetthet og solubilitet er gitt i Eksempel 2.

[0094] Figur 3 og Figur 6 viser røntgenstrålediffraktogrammer av rifaximin oppnådd henholdsvis ved spraytørking og ved kverning. Begge de faste formene er karakterisert ved en ikke-krystallins profil hvor fraværet av skarpe toppler indikerer tilstedeværelsen av amorfe former av rifaximin. Røntgenstråle pulverdiffraksjonstoppene i Figur 3 og 6 er distinkte, og spesielt rifaximin ved spraytørking er særpregget av halo-toppene med maksimum ved omkring $7,75^\circ \pm 0,2$, $14,54^\circ \pm 0,2$ og $18,33^\circ \pm 0,2$, 2 θ ; rifaximin ved kverning er særpregget ved halo-topper med maksimum ved $7,44^\circ \pm 0,2$, $14,40^\circ \pm 0,2$; $17,19^\circ \pm 0,2$, 2 θ .

[0095] Partikkelstørrelsesfordelingsanalysen (PSD) viser at den faste form av rifaximin oppnådd ved spraytørking har en partikkelstørrelsesfordeling som er mer homogen enn rifaximin-pulver oppnådd ved kverningsfremgangsmåten, som vist i Figur 7 og i Figur 8.

[0096] Spesielt er rifaximin fremstilt ved spraytørking særpreget ved en i hovedsak symmetrisk profil av partikkelstørrelsesfordelingen omkring 20 mikrometer partikkeldiameter hvor målet av d90, (prosentdel på 90% av partiklenes diameter) er utgjort av mellom 40 og 120 mikrometer, d50 (prosentdel på 50% av partiklenes diameter) er utgjort av mellom 15 og 30 mikrometer og d10 (prosentdel på 10% av partiklenes diameter) ligger på mellom 2 og 10 mikrometer. Rifaximin oppnådd ved kverning er særpreget ved en ikke-symmetrisk profil hvor d90 utgjør mellom 10 og 20 mikrometer, d50 utgjør mellom 6 og 12 mikrometer og d10 utgjør mellom 0,5 og 4 mikrometer.

[0097] Skanning elektronmikroskopi (SEM)-analyse viser at rifaximin-pulveret fremstilt ved spraytørking oppviser aggregater med dimensjoner på mellom omkring 10 nm og 40 nm, mens SEM av rifaximin fremstilt ved kverning viser aggregater med en dimensjon på mellom omkring 3 og 15 mikrometer. Visuell inspeksjon av de oppnådde bilder og som er gitt i Figur 7 og Figur 8, viser disse forskjeller i pulverformen.

[0098] Bulk-tetthet av faste former av rifaximin fremstilt ved spraytørking, ble målt med hensyn til fastformig rifaximin fra kverning tilsvarende deres masse per volumenhet. Bulk-tetthetsmålinger av partikler er en viktig fysisk særtrekk av det farmasøytiske pulver og tettheten av et faststoff avhenger av dets sammensetning og varierer følgelig med den krystallinske struktur og krystallinitetsgrad. Spesielt når et faststoff er amorft eller delvis amorft, kan dets tetthet ytterligere avhenge av fremstillingen, behandlingen og lagringen.

[0099] Tre malinger med tre forskjellige prøver ble utført for rifaximin ved spraytørking og for rifaximin ved kverning og tettheten ble regnet ut i gram per milliliter ved å bruke en 10 ml volumetrisk flaske.

[0100] Bulk-tettheten av rifaximin ved spraytørking er mellom 0,1 og 0,5 g/ml og tettheten av rifaximin ved kverning er mellom 0,3 og 0,6 g/ml.

[0101] Målet for spesifikt overflateareale (BET) basert på absorpsjon av inert gass så som nitrogen av rifaximin-overflaten tillater fremvisning av forskjellen i partikkelstørrelse av rifaximin fremstilt ved spraytørking i forhold til rifaximin fremstilt ved kverning. Fra denne teknikken går det frem at rifaximin ved kverning har en spesifikk overflate som er større enn rifaximin ved spraytørking. Spesielt kan BET av pulver partikkelstørrelse av rifaximin ved kverning ligge fra 5 til 20 m²/g, og

mer spesielt mellom 9 til 12 m²/g, mens BET av rifaximin ved spraytørking er mellom 0,01 to 10 m²/g og mer spesielt mellom 5 til 8 m²/g.

[0102] Komparative oppløselighetstester for rifaximin-pulvere fremstilt ved spraytørking og ved kverning er gitt i Eksempel 2. Testen ble utført i fosfatbuffer ved pH 6,8 ved en temperatur på $30 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Resultatene vist i Tabell 5 viser at rifaximin fremstilt ved spraytørking har en høyere oppløsningskapasitet om den sammenlignes med f.eks. rifaximin-formen fremstilt ved kverning og konsentrasjonen av oppløst rifaximin kan løpe fra 1,1 til 3 ganger i forhold til rifaximin fremstilt ved kverning.

[0103] Den komparative analysen viser at røntgenstråle pulverdiffraksjonsspektret, PSD, BET, bulketthet og solubilitet av rifaximin fremstilt ved spraytørking er trekk som er avledet fra morfologien av pulveret, noe som i sin tur blir bestemt av fremstillingsfremgangsmåten.

[0104] Fremstillingsmetoden for rifaximin ved spraytørking gir rifaximin-preparatet spesielle kjemisk-fysiske egenskaper som er forskjellige fra andre amorfe former så som f.eks. rifaximinet fremstilt ved en kverningsfremgangsmåte.

[0105] Fremstillingen av tabletter i henhold til foreliggende oppfinnelse utføres ved hjelp av en fremgangsmåte omfattende trinnene:

- a) tørrgranulering av rifaximin fremstilt ved en spraytørkingsfremgangsmåte, eventuelt blandet med rifaximin i krystallinsk form eller i blanding med andre hydrater, solvat eller amorfe former av rifaximin og/eller ved nærvær av farmasøytisk akseptable eksipienter;
- b) smøring av det fremstilte granulatet;
- c) tabletering av granulatet fra trinn b) og farmasøytisk akseptable eksipienter;
- d) eventuelt fremstilling av beleggovertrekk samt dekking av kjerner.

[0106] Eksempel 3 beskriver en ikke-begrensende fremstilling av tabletter omfattende rifaximin fremstilt ved en spraytørkingsfremgangsmåte.

[0107] Rifaximin-pulveret fremstilt ved spraytørking er i form av granuler. Granulene blir komprimert i en Kilian-maskin eller tilsvarende utstyrt med konkave stanser med forskjellige diametere i henhold til ønsket form av tabletten med ekstra granul-akseptable eksipienter.

[0108] Uttrykket "farmasøytisk akseptable eksipienter" innbefatter f.eks. disintegrasjonsmidler; smøremidler, glidemidler, fortynningsmidler, bufrende midler, opakiserende midler, plastifiseringsmidler, fargemidler, smaksstoffer.

[0109] Den faste sammensetningen kan omfatte bioadhesive forbindelser som gir
5 bioadhesive egenskaper.

[0110] Disintegrasjonsmidler blir valgt blant f.eks. cellulosederivater så som natriumkarboksymetylcellulose, også kalt karmellose, fornettet natriumkarboksymetylcellulose også kalt kroskarmellose, hydroksyl-propyl-metyl-cellulose, hydroksyl-propyl-etyl-cellulose, hydroksyl-propyl-cellulose-ftalat, polyvinyl-acetat-ftalat, 10 povidon (polymer av polyvinylpyrrolidone), kopovidon (kopolymer av polyvinylpyrrolidone), akrylisk polymer og kopolymer, polyvinylacetat-ftalat, polyvinyl-acetat-ftalat eller natrium-stivelses-glykolat samt smøremidler så som f.eks. magnesium- eller kalsiumstearat, natrium-stearyl-fumarat, vegetabilske herdete oljer, mineraloljer, polyetylenglykoler, natriumlaurylsulfat, glyserider, natriumbenzoat, eller blandinger derav.
15

[0111] Fortynningsmidler er valgt fra cellulose, mikrokrySTALLinsk cellulose, kalsiumfosfat, stivelse, kaolin, hydrert kalsiumsulfat, kalsiumkarbonat, laktose, sukrose, mannitol, glukose, glukaner, xyloglukaner, stivelse så som maisstivelse og potetstivelse, forpulverte tragakant, malt, gelatin.

[0112] Tablettene kan omfatte glidemidler så som talk, mikrokrySTALLinsk cellulose eller magnesiumkarbonat samt smøremiddel så som magnesium- eller kalsiumstearat, glyserol-distearat, glyserol-dibenat.
20

[0113] Tablettene kan også omfatte eksipienter så som dessuten naturlig olje, glyseroler så som propylenglykol, polyoler så som glyserin, sorbitol, mannitol, polyetylenglykol, estere så som etyloleat og etyllaurat, bufrende midler så som magnesiumhydroksyd og aluminiumhydroksyd, algininsyre, pyrogenfritt vann, isoton saline, etyl-alkohol, fosfatbuffer-oppløsninger, og andre ikke-toksiske kompatible substanser som benyttes innen farmasøytiske formuleringer.
25

[0114] Tablettene kan også inneholde søtningsstoffer så som sukrose, sorbitol, mannitol, sakkarin, acesulfam og neosperidin.
30

[0115] Fargestoffer, frigjøringsmidler, beleggmidler, søtningsstoffer, smaksettende og parfymerende midler, preservativer, og antioksidanter kan også være til stede i sammensetningene.

5 **[0116]** Preservativer og antioksidanter kan også bli inkludert så som askorbinsyre, cystein-hydroklorid, natriumbisulfat, natriummetabisulfitt, natriumssulfitt og metall-chelaterende midler så som sitronsyre, ethylendiamin-tetraeddiksyre (EDTA), sorbitol, vinsyre, fosforsyre.

10 **[0117]** Andre eksipienter er polysakkarider så som stivelse, kitosan, chondroitin-sulfat, dekstran, guar-gummi, xyloglukan, xantaner eller inulin og pektin, plastifiseringsmidler så som f.eks. adipater, azelater, benzoater, citrater, ftalater, stearater og glycoler, cellulose-acetat, cellulose-acetat-butyrat, cellulose-acetat-propionat, etylcellulose, fettsyrer og deres vokser og zeiner.

[0118] Eventuelt kan hydrofile polymerer så som hydroksyetyl- og hydroksypropyl-cellulose bli inkludert.

15 **[0119]** Tablettene kan bli belagt med et filmbelegg dannet av et filmogent middel så som mikrokrySTALLinsk cellulose, hydroksymetyl-cellulose eller hydroksypropyl-cellulose, opakifiseringsmidler så som titandioksyd, plastifiseringsmidler så som propyleneglykol eller etylenglycol og eventuelt farge- eller smaksstoffer.

20 **[0120]** For å forlenge rifaximin residenstiden i tynntarmen er en oppløselighetsprofil omfattende mellom 5% og 90% regnet som passende. For å oppnå dette målet, ble en spesiell granuleringsteknologi anvendt. Innen farmasøytisk teknologi er den metoden som hyppigst blir benyttet av fagpersoner, våtgranuleringsmetoden som blir anvendt når hensikten er å favorisere oppløsningen av dårlig oppløselige forbindelser.

25 **[0121]** Anvendelsen av de kjente teknikker ville ha forårsaket omdannelsen av den amorfe form til andre former med den risiko å oppnå en fullstendig oppløsning ved konsentrasjoner som er lavere enn 5% (Cryst. Eng. Comm., 2008, 10, 1074-1081).

30 **[0122]** På den annen side ved å adoptere en tørrgranuleringsteknikk var det mulig å forhindre slik transformasjon og å oppnå tabletter som er særpreget ved en oppløselighet tilsvarende en verdi som ligger mellom 5% og 90% av rifaximinet inne-

holdt i sammensetningen i henhold til kravene beskrevet i European Pharmacopoeia Ed. 6.0 s. 266-275.

[0123] I et spesielt aspekt omfatter farmasøytiske sammensetninger i tablettform omfattende rifaximin i fast form oppnådd ved spraytørkingsfremgangsmåte, et
5 eller flere glidemidler, et eller flere fortynningsmidler hvor rifaximin kan strekke seg i området mellom 19-90 vekt% av den faste sammensetningen.

[0124] Den foretrukne sammensetningen omfatter rifaximin i en mengde mellom 30 til 70 vekt%, smøremiddel mellom 2 til 5 vekt%, disintegreringsmiddel mellom 3 til 8 vekt%, fortynningsmiddel mellom 5 til 65 vekt%, glidemiddel mellom 0,1 til 2
10 vekt% i forhold til den ferdige sammensetningen og eventuelt smaksstoffer og fargestoffer.

[0125] I den foretrukne sammensetningen ifølge oppfinnelsen er disintegreringsmiddelet valgt blant natriumkarboksymetylcellulose, fornettet karboksymetylcellulose, kopovidon, natriumstivelsesglykolat.

15 **[0126]** Fortynningsmidler er valgt blant mikrokrySTALLinsk cellulose, laktose, cellulose og mannitol.

[0127] Smøremiddelet er valgt mellom glyseroldistearat og glyseroldibenat.

[0128] Glidemidlene er valgt blant talk, silika og kolloidal vannfri silika.

[0129] Tabletter kan være belagt med et filmbelegg omfattende opakiserende
20 midler, fargestoffer, plastifiseringsmidler og smaksstoffer.

[0130] Tabell 7 viser oppløsningsprofilen av tablettene ifølge foreliggende oppfinnelse, omfattende rifaximin fremstilt ved spraytørking i forhold til de kommersielle rifaximin-tabletter med navn Normix®-tablett. Den nye faste sammensetningen som stammer fra kombinasjonen av den amorfe form av rifaximin, morfologien av
25 pulveret oppnådd ved spraytørkingsmetoden og den faste farmasøytiske sammensetningen i form av tabletter, viser det uventede resultat å oppnå en farmasøytisk sammensetning som er i stand til å gi forlenget frigjøring av den rifaximin aktive bestanddel. Den farmasøytiske sammensetningen i form av tabletter omfattende 200 mg av rifaximin, som i Eksempel 3, er i stand til å tillate en lengere residensid
30 av rifaximin i humane organer hvor det utfører sin farmasøytiske virkning lengre i

forhold til de kommersielt tilgjengelige preparater av rifaximin, uten å øke i nevneverdig grad nivåene av plasmatiske absorpsjon som er et relevant aspekt for å bergremse bieffektene og/eller uheldige effekter.

5 **[0131]** PK-profilen indikerer at denne nye formuleringen, ved å fremskaffe effektive konsentrasjoner av rifaximin in vivo, er i stand til å garantere en bedre terapeutisk virkning i tilfelle av oral administrasjon av en 200 mg tablett tre ganger om dagen.

10 **[0132]** Disse resultatene er vist i Eksempel 4, som angår en farmakokinetisk studie som bruker tabletter som er fremstillet i henhold til Eksempel 3, inneholdende rifaximin fremstilt ved spraytørking som beskrevet i Eksempel 1. Studien har blitt utført som sammenligning med den kommersielle formulering Normix® inneholdende en krystallinsk rifaximin-liknende polymorf av rifaximin- α . En gruppe på 24 friske frivillige hvis demografiske data er gitt i Tabell 8 og Tabell 9, mottok en eller to 200 mg tabletter av rifaximin fremstilt som beskrevet i Eksempel 3 sammenlignet med et tilsvarende antall av 200 mg tabletter av Normix®.

20 **[0133]** Tabell 10 viser plasmakonsentrasjoner av rifaximin uttrykt i nanogram per milliliter blod målt over tid i mennesker etter oral administrasjon av en 200 mg tablett av rifaximin fremstilt som i Eksempel 4. Tabell 11 viser på den annen side de tilsvarende verdier oppnådd når en 200 mg tablett av kommersielt tilgjengelig rifaximin, nemlig Normix®, ble administrert.

25 **[0134]** Sammenligningen av data viser at 200 mg tablettene av rifaximin fremstilt i henhold til Eksempel 3, forlenger tidsintervallet hvor rifaximin kan påvises i plasma dersom dette sammenlignes med de kommersielt tilgjengelige tabletter. Eksempel 4 rapporterer PK sammenligningsdata i individer som mottok en enkel oral 200 mg dose eller to 200 mg doser av sammensetningen omfattende rifaximin fra spraytørking fra Eksempel 3, med hensyn til en enkelt oral 200 mg dose eller to 200 mg doser av kommersielle tabletter. Resultatene viser at det kommersielle preparat av rifaximin ikke lenger er påviselig i plasma 4 timer etter administrasjonen i de fleste individer og er ikke lenger påviselig i plasma 4 timer etter administrasjonen hos de fleste individer og er ikke lenger påviselig i plasma 6 timer etter administrasjonen hos alle individer (Tabell 11), mens sammensetningen omfattende rifaximin fra spraytørking i henhold til foreliggende oppfinnelse kan påvises i plasma i nesten alle individer 4 timer etter administrasjonen (10/12) hos de fleste indi-

vider (7/12) selv 8 timer etter administrasjonen og hos enkelte individer til og med opp til 16 timer etter administrasjonen.

[0135] I tilfellet med en administrasjon av to 200 mg tabletter av rifaximin med fremstillingen fra Eksempel 3, viste de fleste individer (10/12) bemerkelsesverdige mengder av rifaximin 12 timer, og hos enkelte individer til og med opp til 24 timer etter administrasjonen.

[0136] Disse resultater er assosiert med det faktum at den absolutte plasmakonsentrasjonen ikke overskrider omkring 15 ng/ml med administrasjonen av en 200 mg tablett og 100 ng/ml med administrasjonen av to 200 mg tabletter.

[0137] Ved administrasjon av same mengde av Normix® viser enkelte individer påviselige plasmakonsentrasjoner av rifaximin kun 6 timer etter administrasjonen og ingen viser dem 12 timer etter administrasjonen.

[0138] Under disse forhold er den mest passende doseringen for tabletter omfattende rifaximin fremstilt ved spraytørking, tre 200 mg tabletter av rifaximin tre ganger per dag som f.eks. foreskrevet ved behandlingen av diaré hos reisende. Faktisk garanterer denne posologien en bedre antibiotisk effekt av rifaximin for individet. I denne sammenhengen og kun for eksempelvis formål, viser Figur 1 og Figur 2 de utregnede PK-profiler i det tenkte tilfellet med gjentatte doser på tre 200 mg tabletter av rifaximin tre ganger daglig for individene V7 og V11 på basis av de oppnådde verdier i Tabell 10 og Tabell 11.

[0139] Faste preparater i form av tabletter fra Eksempel 3 omfattende rifaximin fremstilt ved spraytørking, garanterer en mer konstant tilstedeværelse av rifaximin, selv om det opprettholdes begrensede maksimale konsentrasjoner i plasma og fremskaffes en begrenset medikamentakkumulering under behandlingen.

[0140] Effekten av begrensning av maksimal konsentrasjonen av rifaximin i plasma er resultatet av tablett sammensetningen av den adopterte farmasøytiske form og fremstillingsmetoden av den farmasøytiske form. Faktisk viser Tabell 16 fra Eksempel 5 PK-parameterne oppnådd i hunder når kun rifaximin fremstilt ifølge Eksempel 1 uten noen ytterligere eksipient, administreres til dyret. For å sammenligne disse data med verdiene oppnådd etter administrasjon til mennesker, rapportert i Tabell 14 i Eksempel 3, blir de forskjellige arter, menneske eller hund, og de forskjellige doser tatt i betraktning.

[0141] Med hensyn til art er det kjent at det er mulig å sammenligne biotilgjengelighetsdata hos mennesker og hunder som beskrevet av Dressmann J.B. i Pharm. Res. 4, 123-31, 1986, siden fysiologien av magen hos de to arter er svært like. Imidlertid har mennesker og hunder en forskjellig pH i tynntarmen, som hos mennesker er omkring 5, mens den i hunder er omkring 7. Denne forskjellen kunne påvirke biotilgjengeligheten dersom der er relevant for oppløseligheten av forbindelsen.

[0142] I tilfellet med rifaximin er imidlertid denne forskjellen ikke relevant siden en pH-variasjon mellom 5 og 7 ikke påvirker oppløseligheten av rifaximin som vist i Eksempel 6.

[0143] En annen observert forskjell mellom mennesker og hunder er den kortere intestinale overgangstid i hunder, noe som teoretisk kunne resultere i en lavere fraksjon som absorberes for medikamenter.

[0144] De forskjellige biotilgjengelighetsfaktorer i mennesker og hunder har blitt tatt i betraktning ved å adoptere konverteringsfaktoren fra hundedoser til ekvivalente humane doser (HED) på 0,54, som angitt i the FDA Guidance-for-Industry. I Eksempel 5, hvor hundene mottar en dose på 100mg/kg, tilsvarer dette 54 mg/kg HED.

[0145] Menneskeandelen av pasienter som er studert og som mottok en 200 mg tablett av rifaximin, hadde en gjennomsnittlig kroppsvekt på 67,67 kg, som vist i Tabell 8, og følgelig mottok de et gjennomsnitt av 2,9 mg/kg rifaximin, nemlig en 18,6 ganger lavere mengde av rifaximin enn HED administrert til hundene. PK-parameterne kunne følgelig forventes å være tilsvarende redusert med en omkring samme faktor, som vist i Tabell 1.

TABELL 1

Sammenligning av PK-verdier hund-menneske som mottar rifaximin - Gjennomsnittsverdier $\pm$ standardavvik			
	C_{maks} (ng/ml)	T_{maks} (timer)	AUC_{0-24 timer} (ng·timer/ml)
Verdier observert i hunder etter administrasjon av 100 mg/kg (Tabell 14) tilsvarende en HED på 54,4 mg/kg	1044,1 $\pm$ 588,46	2	2854,31 $\pm$ 1489,87
Verdier utregnet i mennesker redusert i forhold til dosen 2,9 mg/kg	56,1 $\pm$ 31,63	ND	143,4 $\pm$ 80,10
Verdier observert i mennesker etter administrasjon av 200 mg tabletter tilsvarende 2,9 mg/kg	3,70 $\pm$ 0,55	1,04	11,47 $\pm$ 2,35

[0146] Ved å sammenligne verdiene av PK-parameterne utregnet ved 2,9 mg/kg HED oppnådd på basis av forsøket på hunder med dem observert på mennesker, når rifaximinet fra Eksempel 1 er inneholdt i det farmasøytiske preparat fra Eksempel 3, resulterer dette i at den nye sammensetningen, ved å kombinere effekten av formen av rifaximin og farmasøytisk sammensetning som beskrevet i Eksempel 3, reduserer biotilgjengelighetsnivåene av rifaximin i blod i forhold til en direkte administrasjon av rifaximinet fremstilt ved spraytørkingsmetoden som beskrevet i Eksempel 1.

[0147] Den farmasøytiske sammensetningen i tabletter fremstilt i henhold til Eksempel 3, viser faktisk det uventede resultat avledet fra kombinasjonen av parametre som virker på motsatte måter: rifaximinet fremstilt ved spraytørkingsmetoden fører til mer oppløselig rifaximin med en mulig økning av biotilgjengelighet, mens sammensetningen og den farmasøytiske form i tabletter og fremstillingsmetoden begrenser absorpsjonsnivået, noe som gir et resultat med kontrollert frigjøring.

[0148] Bevisene for egenskapene av formuleringen er vist i figur 1 og 2, som viser plasmakonsentrasjonsverdiene hos to forskjellige frivillige utregnet etter gjentatt administrasjon av formuleringer i tabletter inneholdende rifaximinet fremstilt i henhold til Eksempel 3 dersom det sammenlignes med det kommersielle produktet Normix®.

[0149] Sammenligningen av de to profilene I de to friske frivillige behandlet med formuleringen ifølge foreliggende oppfinnelse, viser at intet tidsintervall over hele

behandlingen viser noe rifaximin som kan påvises i plasma, mens pasientene behandlet med de kommersielt tilgjengelige tabletter inneholdende rifaximin (Normix®) viser ikke-analytisk påviselige konsentrasjoner av rifaximin.

5 **[0150]** Følgelig er et aspekt av oppfinnelsen en sammensetning som er i stand til å frigjøre rifaximin med påviselig og kontrollert frigjøring. En slik sammensetning omfatter et rifaximin-pulver som har de morfologiske trekk som beskrevet ovenfor, og som er oppnådd ved en spraytørkingsfremgangsmåte.

10 **[0151]** Et annet aspekt ved foreliggende oppfinnelse er representert ved farmasøytiske formuleringer inneholdende rifaximin i fast form i en mengde som omfatter mellom 10 og 800 mg i et fast preparat med akseptable eksipienter.

[0152] Et annet aspekt ved oppfinnelsen er et rifaximinpulver som har de morfologiske trekk som er beskrevet ovenfor fremstilt ved spraytørking og assosiert med akseptable eksipienter som er kjent innen faget, for anvendelse ved topisk administrasjon så som salve, kremvask, skum.

15 **[0153]** Et annet aspekt ved oppfinnelsen er rifaximin-pulver som har de morfologiske trekk som er beskrevet ovenfor, fremstilt ved spraytørking og assosiert med akseptable eksipienter som er kjent for fagpersonen, for anvendelse ved oral administrasjon som suspensjon, sirup eller munnvask.

20 **[0154]** Et ytterligere aspekt ved foreliggende oppfinnelse er farmasøytiske sammensetninger som er i stand til å gi plasmakonsentrasjoner av rifaximin som er høyere enn 0,5 ng/ml i blodet hos mennesker 4-12 timer etter administrasjon av en mengde av rifaximin som ikke er lavere enn 200 mg i form av tabletter.

25 **[0155]** Et ytterligere aspekt ved foreliggende oppfinnelse er en farmasøytisk sammensetning inneholdende rifaximin oppnådd ved spraytørking og som er i stand til å gi plasmakonsentrasjoner av rifaximin som er høyere enn 0,5 ng/ml i blodet hos mennesker 6-24 timer etter administrasjon av en mengde av rifaximin som ikke er lavere enn 400 mg i form av tabletter.

30 **[0156]** Et ytterligere aspekt ved foreliggende oppfinnelse er en formulering som, med en administrasjon av 200 mg rifaximin, gir en maksimal konsentrasjon av rifaximin i blodet som er lavere enn omkring 15 ng/ml.

[0157] Et ytterligere aspekt ved foreliggende oppfinnelse er en farmasøytisk sammensetning omfattende rifaximin som, med en administrasjon på 200 mg, gir en maksimal konsentrasjon av rifaximin i blodet som er lavere enn omkring 100 ng/ml.

- 5 **[0158]** Et ytterligere aspekt ved foreliggende oppfinnelse er anvendelsen av formuleringen ved behandling av bakterielle tarminfeksjoner.

[0159] Et ytterligere aspekt ved foreliggende oppfinnelse er en forpakket sammensetning omfattende en terapeutisk effektiv mengde av rifaximin som har de morfologiske trekk beskrevet ovenfor, fremstilt ved spraytørking, samt et farmasøytisk akseptabelt bæremiddel eller fortynningsmiddel, hvor sammensetningen re
10 formulert for behandling av et individ som lider av eller er mottakelig for en tarmsykdom og som er forpakket med instruksjoner for å behandle et individ som lider av eller er mottakelig for en tarmsykdom.

[0160] Sett er også beskrevet heri, f.eks. sett for å behandle en tarmsykdom hos
15 et individ. Settene kan inneholde f.eks. en eller flere av de faste dispersjonsformer av rifaximin som har de morfologiske trekk som er beskrevet ovenfor, fremstilt ved spraytørking og instruksjoner for anvendelse derav. Anvendelsesinstruksjonene kan inneholde forskriftsinformasjon, doseringsinformasjon og liknede.

[0161] Rifaximin kan bli administrert ved en dosering som er høyere enn 2500
20 mg/dag uten noen bieffekt og rifaximinsammensetningen kan bli administrert ved en konsentrasjon på omkring 1 mg til omkring 200 mg per kilogram kroppsvekt.

[0162] Den farmasøytiske sammensetningen kan bli administrert i kombinasjon med annen terapibehandling.

[0163] De følgende ikke-begrensede eksempler på oppfinnelsen er gitt.

25 **Eksempel 1**

Fremgangsmåte for fremstilling av et rifaximinpulver ved spraytørking

[0164] I en flytende bed-apparatur Glatt GPCG 60, utstyrt med et 18-inch Wurster system og en 1,8 mm spraydyse tilsettes 40 kg av rifaximin-a og tilsettes så 457,2

liter av 96% etanol (v/v). Suspensjonen dannet på denne måten holdes under omrøring til fullstendig oppløsning av rifaximinet.

- 5 **[0165]** Etanoloppløsningen sprayes inne i flytende bed under et trykk som ligger mellom 1,0 og 1,5 bar, gjennom 1,8 mm dysen under en på forhånd oppvarmet strøm av varmluft. Mot slutten av sprayfasen blir det faste rifaximinpulveret ytterligere tørket for å fjerne overskytende oppløsningsmiddel.

[0166] Forholdene valgt for sprayfremgangsmåten er beskrevet i detalj i Tabell 2.

TABELL 2

Prosess-parametere	Forvarming	Spraying	Tørking
Luftinntaksvolum	$800 \pm 200 \text{ m}^3/\text{h}$	$800 \pm 200 \text{ m}^3/\text{h}$	$800 \pm 200 \text{ m}^3/\text{h}$
Luftinntakstemperatur	$90 \pm 10^\circ\text{C}$	$90 \pm 10^\circ\text{C}$	$60 \pm 5^\circ\text{C}$
Spraytrykk		$0,7 \pm 0,2 \text{ bar}$	
Sprayhastighet		50 – 380 g/min	
Produkttemperatur		55 – 70 °C	$50 \pm 2^\circ\text{C}$

- 10 **[0167]** Det oppnådde rifaximin-pulver analyseres med røntgenstrålespektroskopi, ^{13}C -NMR spektrometri og IR-spektroskopi og er stabilt ved en temperatur på is $40^\circ\text{C} \pm 2$ med en relativ fuktighet på 75% opp til tre måneder.

[0168] Røntgenstråle-diffraksjonsspektrum er vist i Figur 3 som viser halogentopper med maksimum ved $7,75^\circ \pm 0,2$, $14,54^\circ \pm 0,2$ og $18,33^\circ \pm 0,2$, 2θ .

- 15 **[0169]** Røntgenstråle-diffraksjonsspektrum blir funnet med Bragg-Brentano-geometrien under de følgende betingelser: røntgenrør: kobber; stråling: $\text{K}(\alpha_1)$, $\text{K}(\alpha_2)$; generator strømspenning: KV 40, mA 40; monokromator: grafitt; trinnstørrelse: 0,02; trinntid: 1,25 sekunder; initial og sluttlig vinkelverdi av 2θ : $3,0^\circ$ – $30^\circ \pm 0,2$ d.

- 20 **[0170]** Figur 4 viser ^{13}C -NMR-spektrumet oppnådd med Varian 400-instrumentet ved 100.56 MHz, ved å smelte prøven i kloroform med en renhet høyere enn 99,8% og inneholdende tetrametylsilan som intern standard.

[0171] Figur 5 viser IR spektrumet oppnådd med Spectrum One-utstyret, Perkin Elmer, ved å bruke en 0,5% dispersjon av rifaximin i kaliumbromid og spektrumet er registrert ved frekvenser på 4000 til 450 cm^{-1} .

[0172] Det således fremstilte rifaximin er stabilt, som vist i Tabell 3.

5

TABELL 3

Rifaximin fremstilt fra Eksempel 1 og holdt ved $T = 40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ med relativ fuktighet = $75 \pm 5\%$				
Test	Akseptans- kriterier	T0	1 måned	3 måneder
Beskrivelse	Rød-orange pulver	Rød-orange pulver	Rød-orange pulver	Rød-orange pulver
FT-IT- spektrum	Sammenfaller med standard	Sammenfaller med standard	Sammenfaller med standard	Sammenfaller med standard
Røntgenstråle diffraksjons- spektrum	Sammenfaller med en amorf form av Rifaximin	Sammenfaller med en amorf form av Rifaximin	Sammenfaller med en amorf form av Rifaximin	Sammenfaller med en amorf form av Rifaximin
Vanninnhold (Karl Fisher)	$\leq 8 \%$	2,2 %	4,9 %	5,4 %
Totale uren- heter	$\leq 2,0 \%$	0,51 %	0,54 %	0,95 %

Eksempel 2

Komparativ analyse mellom rifaximin fremstilt ved spraytørring og ved kverningsfremgangsmåte

10 a) Røntgenstråleanalyse

[0173] Røntgenstråle diffraksjonsspektrumet blir oppnådd med Bragg-Brentano-geometrien under de følgende forhold:

Røntgenstrålerør: kobber; stråling: $K(\alpha_1)$, $K(\alpha_2)$; generator strømspenning: KV 40, mA 40; monokromator: grafitt; trinnstørrelse: 0,02; trinntid: 1,25 sekunder; initial
15 og sluttlig vinkelverdi på 2θ : $3,0^{\circ}$ - $30^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ d.

[0174] Figur 3 og Figur 6 viser henholdsvis røntgenstrålespektrum for rifaximin fremstilt ved spraytørking og ved kverning.

[0175] Røntgenstråle diffraksjonsspektrum av rifaximin fremstilt ved spraytørking er karakterisert ved halogentopper med maksimum ved $7,75^\circ \pm 0,2$, $14,54^\circ \pm 0,2$,
5 og $18,33^\circ \pm 0,2$, 2θ .

[0176] Røntgenstråle diffraksjonsspektrum av rifaximin fremstilt ved kverningsfremgangsmåte er karakterisert ved halogentopper med maksimum ved $7,44 \pm 2\theta$, $14,40 \pm 2\theta$; $17,19 \pm 2\theta$.

b) Partikkelstørrelsesdimensjon (PSD)

10 **[0177]** Partikkelstørrelsesanalysen ble utført ved å bruke Beckman - Coulter LS100 Q partikkelstørrelsesanalysator utstyrt med en mikro-volum-celle. Oppløsningsmiddelet som ble benyttet er White Spirit (WS).

[0178] I Tabell 4 er det angitt den gjennomsnittlige størrelse av partiklene fremstilt ved spraytørking og kverningsfremgangsmåter.

15 **[0179]** En prosentdel som tilsvarer 10% (d₁₀) av de totale partikler har en gjennomsnittsstørrelse på 4,56 mm for spraytørking og 1,84 for kverning; en prosentdel som tilsvarer 50% (d₅₀) av de totale partikler har en gjennomsnittsstørrelse på 19,60 mm for spraytørking og 8,17 for kverning; en prosentdel som tilsvarer 90% (d₉₀) av de totale partikler, har en gjennomsnittlig størrelse på 62,21 mm for
20 spraytørking og 12,92 for kverning;

TABELL 4

	Partikkeldiameter (µm) Spraytørkingsprosess	Partikkeldiameter (µm) Kverningsprosess
d ₁₀	4,56	1,84
d ₅₀	19,60	8,17
d ₉₀	62,21	12,92

[0180] Figur 7 og Figur 8 viser partikkelstørrelsesprofilen av rifaximin fremstilt ved henholdsvis spraytørkingsfremgangsmåte kverningsfremgangsmåte.

c) SEM-mikroskopi

[0181] Prøvene ble analysert med SEM og resultatene er vist i henholdsvis Figur 9 og i Figur 10 for rifaximin amorfe former fremstilt ved spraytørking og kverning.

5 **[0182]** Rifaximin fremstilt ved spraytørking viser aggregater med dimensjon mellom 10 og 40 μm og pulveret oppviser porøse karakteristika og en definert profil; fast rifaximin ved kverning viser aggregater som har dimensjon mellom 3 og 15 μm og pulveret oppviser porøse karakteristika og en sfærisk profil.

d) Bulktetthet

10 **[0183]** Tre malinger med tre forskjellige prøver ble utført for rifaximin ved spraytørking og for rifaximin ved kverning og tettheten ble regnet ut i gram per milliliter ved å bruke en 10 ml volumetrisk kolbe.

[0184] Tettheten av rifaximin ved spraytørking er 0,257 g/ml og tettheten av rifaximin ved kverning er 0,327 g/ml.

e) Spesifikt overflateareale (BET)

15 **[0185]** For bestemmelsen av lave overflatearealer ble en strømmende gass-teknikk benyttet. Analysen ble utført ved å bruke nitrogengass på 300 mg av prøven tørket under vakuum, øke temperaturen fra 25°C til 100°C med en oppvarmingshastighet på 10°C/min. Det spesifikke overflateareale av rifaximin ved spraytørking er mellom 0,01 og 5 m²/g og det spesifikke overflateareale av rifaximin ved
20 kverning er mellom 6 og 12 m²/g.

f) Solubilitet

[0186] 500 mg av hvert preparat av rifaximin angitt i henholdsvis Eksempel 1 og rifaximin ved kverning, ble separat suspendert i 750 ml av en vandig bufferoppløsning av fosfater, pH 6.8, temperatur 30 $\pm$ 0,5°C.

25 **[0187]** Oppløsningene inneholdende suspendert rifaximin omrøres ved hjelp av en kostrører i 150 minutter ved en omrøringshastighet på 250 rpm. Prøver tatt ved 5 minutters intervaller i løpet av den første timen og ved 15 minutters intervaller i resten av tiden, analyseres med HPLC etter filtrering. Resultatene er gitt i Tabell 5.

TABELL 5

Solubilitet over tid av rifaximin-preparat		
	Konsentrasjon (mg/l)	
Tid (min)	Spraytørrking	Kverning
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

Eksempel 3**Fremstilling av rifaximin i tabletter**

- 5 **[0188]** Fremstillingen av tablettene inneholdende 200 mg av rifaximin omfatter de følgende trinn:
- a.** Fremstilling av rifaximin-pulver ved spraytørrking som beskrevet i Eksempel 1;
 - b.** Tørrgranulering ved kompaktering;
 - c.** Smøring av granulatet;
 - 10 **d.** Tablettering;
 - e.** Fremstilling av beleggovertrekk;
 - f.** Dekking av kjerner.

[0189] En tablett inneholder mengdene angitt i Tabell 6.

TABELL 6

Sammensetning av en 200 mg tablett		
Medikamentsubstans	Mengde (mg)	% (w/w)
Rifaximinpulver	200,00	55,97
Natriumstivelseglukolat	15,00	4,20
Glyseroldistearat	18,00	5,04
Kolloidal vannfri silika	1,00	0,28
Talk	1,00	0,28
Mikrokrystallinsk cellulose	115,00	32,18
Hydroksypropylmetylcellulose	5,15	1,44
Titandiokyd	1,50	0,42
Dinatriumedetat	0,02	$5,60 \times 10^{-3}$
Propylenglykol	0,50	0,14
Jernoksyd E172	0,15	0,04

[0190] Natriumstivelsesglykolat, glyseroldistearat, talk og mikrokrystallinsk cellulose oppveies i de respektive mengder angitt i Tabell 6 og passerer gjennom en 0,8 mm sikt. De blir så plassert i en V-type pulver-blander og blandingen omrøres så i minst 30 minutter.

[0191] Pulverblandingens plasseres med de respektive mengder av rifaximin, i en trakt hos den kontinuerlige kompakteringsgranuleringsmaskinen som gir et granulat av den ønskede kalibrering.

[0192] Granulatet tilsettes så glyseroldistearat, talk, mikrokrystallinsk cellulose, kolloidal vannfri silika, hvor alt på forhånd er passert gjennom en 0,5 mm sikt. Kolloidal vannfri silika og mikrokrystallinsk cellulose blir blandet på forhånd før sikting. Blandingens plasseres tilbake i blanderen og blandes i 7 minutter. Granulatet sammenpresses ved hjelp av en roterende tabletteringsmaskin Kilian eller tilsvarende utstyrt med konkave stanser med en 10 mm diameter for å fremstille tabletene. Beleggingsprosedyren utføres i et hensiktsmessig rom under mikroklimatisk kontroll.

[0193] Tablettene oppvarmes til området 41°C - 43°C med varmluft og filmbelegget sprayes på tablettene. Mot slutten av beleggingsfasen tørkes tablettene ved området 41°C-43°C med varmluft i 30 min.

[0194] Disintegrasjonstiden for tabletter som stammer fra den ovennevnte fremstillingsfremgangsmåte, var 5 minutter ved å utføre testen i samsvar med Ph. Eur. conditions, Ed. 6.3, nr. 20901 s. 3943-3945.

[0195] Den målte oppløsningstid av tablettene, evaluert ved å utføre en oppløselighetstest i samsvar med Ph. Eur. conditions, Ed. 6.0, nr. 20903, s. 266-275, ved å innføre en tablett i 1000 ml fosfatbuffer 0,1 M at pH 7.4 ved en temperatur på $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, rotasjonshastighet 100 rpm, er vist i Tabell 7.

[0196] Rifaximin frigjort av de således fremstilte tabletter ble analysert og sammenlignet med de kommersielt tilgjengelige Normix®-tabletter inneholdende rifaximin- α . Mengden av rifaximin frigjort i fosfatbufferen, ble bestemt med bølglengdespektrofotometri tilsvarende 293 ± 2 nm sammenlignet med en referanseoppløsning av rifaximin. Mengdene av rifaximin frigjort opp til 180 minutter er gitt i Tabell 7.

TABELL 7

Oppløselighetsprofil av tablettene		
Tid (min)	200 mg rifaximin som beskrevet i Eksempel 3	200 mg kommersiell rifaximin (Normix®) inneholdende rifaximin- 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

Eksempel 4

Godkjent overkrysningsstudium for evaluering av sikkerhet og av PK-profil av en enkel oral 200 mg dose eller to 200 mg doser av rifaximin-tabletter som fremstilt i Eksempel 3 i forhold til en enkel oral 200 mg dose av Normix® eller to 200 mg doser i friske frivillige mennesker

[0197] I fastende tilstand mottok 12 friske frivillige hvis demografiske data er gitt i Tabell 8, I overkryssning en tablett inneholdende 200 mg av rifaximin beskrevet i Eksempel 3 eller en 200 mg tablett av Normix®, og 12 friske frivillige hvis demografiske data er gitt i Tabell 9, mottok to 200 mg tabletter av rifaximin beskrevet i Eksempel 3 eller to 200 mg tabletter av Normix®.

[0198] Hvert individ mottok hver av de to rifaximin-preparater adskilt av et intervall på en uke.

TABELL 8

	Demografiske parametere av individer som har mottatt en 200 mg tablett av rifaximin fra Eksempel 3			
	Alder (år)	Høyde (cm)	Vekt (kg)	BMI
Gjennomsnitt	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
Min	51,00	180,00	86,00	27,00
Max	51,00	180,00	86,00	27,00

TABELL 9

	Demografiske parametere av individer som har mottatt to 200 mg tabletter av rifaximin fra Eksempel 3			
	Alder (år)	Høyde (cm)	Vekt (kg)	BMI
Gjennomsnitt	37,67	169,83	72,75	25,08
SD	8,30	7,41	11,23	2,91
CV%	22,05	4,36	15,44	11,59
Min	21,00	158,00	50,00	20,00
Max	51,00	186,00	90,00	30,00

[0199] Studien bestemte biotilgjengeligheten av de to rifaximin-preparater ved å måle plasma-konsentrasjonen av rifaximin over tid etter oral administrasjon.

- 5 **[0200]** Blodprøvene, tatt henholdsvis 0; 0,5; 1; 1.5; 2; 3; 4; 6; 8; 10; 12; 16; 24 timer etter administrasjonene, ble analysert med en LC-MS/MS-metode med en mengdebestemmelsesgrense på 0,5 ng/ml og resultatene er vist i Tabell 10 og i Tabell 11 for administrasjonen av henholdsvis en 200 mg tablett av rifaximin fra Eksempel 3 og av Normix®. I Tabell 12 og i Tabell 13 er verdiene tilsvarende ad-
- 10 ministrasjonen av to 200 mg tabletter av rifaximin fra Eksempel 3 og Normix® gitt.

TABELL 10

PLASMAKONSENTRASJON AV RIFAXIMIN (NG/ML) ETTER ORAL ADMINISTRASJON AV EN 200 MG RIFAXIMIN-TABLETT FREMSTILT I SAMSVAR MED EKSEMPEL 3												
Tid (h)	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12
0	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
0,5	3,76	n.e.	0,67	2,40	1,77	1,43	0,99	4,48	2,60	0,64	1,44	0,55
1	2,40	n.e.	5,49	4,00	1,47	2,25	1,04	3,71	2,02	1,47	3,37	0,97
1,5	1,41	n.e.	3,85	3,61	1,14	2,06	6,39	2,57	1,56	1,37	4,99	1,31
2	1,16	n.e.	2,32	2,11	0,87	1,14	4,10	1,93	1,25	1,43	7,32	2,98
3	0,99	n.e.	1,46	1,48	n.e.	1,17	2,84	1,04	0,89	1,16	4,03	2,08
4	1,19	n.e.	0,96	1,13	n.e.	0,82	2,60	0,73	0,71	0,75	2,88	1,51
6	1,36	n.e.	0,71	1,24	n.e.	1,15	1,47	0,52	0,93	n.e.	1,89	0,88
8	0,80	n.e.	n.e.	0,98	n.e.	0,64	1,14	n.e.	0,57	n.e.	1,43	0,60
10	0,54	n.e.	n.e.	0,63	n.e.	n.e.	0,79	n.e.	n.e.	n.e.	0,78	0,51
12	n.e.	1,83	n.e.	0,61	n.e.	n.e.	0,73	n.e.	n.e.	n.e.	0,75	n.e.
16	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	0,60	n.e.
24	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.

n.e.= kan ikke bestemmes på grunn av lavere enn påviselig grense for metoden.

TABELL 11

PLASMAKONSENTRASJON AV RIFAXIMIN (NG/ML) ETTER ORAL ADMINISTRASJON AV EN 200 MG RIFAXIMIN-TABLETT AV NORMIX®												
Tid (h)	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12
0	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
0,5	n.e.	n.e.	2,06	0,68	0,70	n.e.	3,00	1,04	1,27	n.e.	0,76	0,67
1	1,55	0,53	1,88	n.e.	1,44	0,53	4,95	0,76	2,07	0,50	0,94	1,85
1,5	1,04	0,54	1,01	n.e.	0,98	n.e.	0,85	0,53	1,63	0,53	1,70	1,38
2	0,79	n.e.	0,71	n.e.	0,93	n.e.	1,11	n.e.	0,93	0,68	0,90	1,08
3	0,53	n.e.	n.e.	n.e.	0,55	n.e.	n.e.	n.e.	1,10	0,68	0,80	0,69
4	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	0,72	0,61	0,58	n.e.
6	0,59	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
8	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
10	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
12	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
16	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	0,60	n.e.
24	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.

n.e.= kan ikke bestemmes på grunn av lavere enn påviselig grense for metoden.

TABELL 12

PLASMAKONSNTRASJON AV RIFAXIMIN (NG/ML) ETTER ORAL ADMINISTRASJON AV TO 200 MG RIFAXIMIN-TABLETTER FREMSTILT I SAMSVAR MED EKSEMPEL 3												
Tid (h)	V13	V14	V15	V16	V17	V18	V19	V20	V21	V22	V23	V24
0	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
0,5	4,55	1,10	1,92	3,03	n.e.	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	n.e.	3,89
8	2,11	n.e.	1,46	1,00	2,19	1,46	1,31	2,64	10,56	5,29	n.e.	2,93
10	1,81	n.e.	1,07	0,69	1,37	1,06	1,13	1,70	6,68	3,14	n.e.	1,69
12	1,25	n.e.	0,95	0,69	1,09	0,79	0,84	1,33	5,28	2,37	n.e.	1,32
16	0,70	n.e.	0,62	0,67	0,78	n.e.	n.e.	0,78	2,56	1,13	n.e.	0,63
24	0,52	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	0,50	1,36	0,58	n.e.	n.e.

n.e.= kan ikke bestemmes på grunn av lavere enn påviselig grense for metoden.

TABELL 13

PLASMAKONSENTRASJON AV RIFAXIMIN (NG/ML) ETTER ORAL ADMINISTRASJON AV TO 200 MG RIFAXIMIN-TABLETTER AV NORMIX®												
Tid (h)	V13	V14	V15	V16	V17	V18	V19	V20	V21	V22	V23	V24
0	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
0,5	n.e.	1,00	1,50	1,47	n.e.	3,72	2,33	14,95	1,44	5,31	2,02	1,35
1	n.e.	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	n.e.
4	0,87	n.e.	n.e.	0,64	n.e.	0,51	0,63	3,79	1,94	2,02	1,0	n.e.
6	0,63	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	2,00	1,41	1,14	0,65	n.e.
8	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	1,41	0,91	0,80	n.e.	n.e.
10	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	0,96	0,62	n.e.	n.e.	n.e.
12	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	0,74	0,54	n.e.	n.e.	n.e.
16	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
24	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.

n.e.= kan ikke bestemmes på grunn av lavere enn påviselig grense for metoden.

- [0201]** De følgende biotilgjengelighetsparametere er regnet ut for å sammenligne de to rifaximin-preparater: maksimal observert plasmakonsentrasjon ($C_{\max}$); tid fra administrasjon til det oppnås $C_{\max}$ ($T_{\max}$); areale under konsentrasjon-tid-kurven fra tid 0 timer (første eksperimentelle punkt) opp til siste prøvetakning (24 timer etter administrasjon) $AUC_{(0-24\text{ h})}$. Resultatene er vist i Tabell 14 og Tabell 15 I tilfellet med administrasjon av to 20 mg tabletter av rifaximin som beskrevet i Eksempel 3 og to 200 mg tabletter av Normix®.

TABELL 14

Aritmetisk middelerverdi av PK-parametere fra det mennesket som mottok en 200 mg tablett av rifaximin						
Dose 200 mg	Rifaxmin-tablett fra Eksempel 3			Normix®		
	Gjennom-snitt	SD	CV%	Gjennom-snitt	SD	CV%
C _{max} (ng/ml)	3,70	1,913	51,7	1,59	1,207	75,9
T _{max} (timer)	1,96	3,208	163,7	1,04	0,450	43,3
AUC _{0-24h} (ng/ml x h)	11,47	8,135	70,9	2,32	1,607	69,3

TABELL 15

Aritmetisk middelerverdi av PK-parametere fra det mennesket som mottok to 200 mg tabletter av rifaximin						
Dose 400 mg	Preparat av rifaximin fra Eksempel 4			Normix®		
	Gjennom-snitt	SD	CV%	Gjennom-snitt	SD	CV%
C _{max} (ng/ml)	15,01	16,225	108,1	3,54	3,883	109,7
T _{max} (timer)	1,71	1,157	67,7	1,21	1,010	83,5
AUC _{0-24h} (ng/ml x h)	63,38	63,703	100,5	10,38	13,403	129,1

5 Eksempel 5

PK-studium av hunder for rifaximin fremstilt ved spraytørring

[0202] Fire hunn-beagler mottok som en enkelt oral administrasjon av rifaximinet fremstilt i henhold til Eksempel 1 ved en dose på 100 mg per kg kroppsvekt hos dyret.

- 10 **[0203]** Kapsler av hard gelatin inneholdende kun rifaximin ble administrert og pre- og post-dose-observasjoner, kroppsvekt og den fysiske undersøkelsen ble vurdert.

[0204] Blod-prøver ble samlet opp fra alle dyr på hver dag med dosering ved: 0 (pre-dose), 1, 2, 4, 6, 8 og 24 timer etter hver dosering

[0205] Konsentrasjon-tids-kurven bestemmer PK-parameterne av AUC_{0-24h} , C_{max} og T_{max} angitt i Tabell 16.

TABELL 16

Gjennomsnittsverdier for PK-parametere av dyr som mottok 100 mg/kg av rifaximin			
Gjennomsnittsverdier ($\pm$ standardavvik)			
Rifaximin-preparat ifølge Eksempel 1	C_{max} (ng/ml)	T_{max} (timer)	AUC_{0-24h} (ng·h/ml)
Dose på 100 mg/kg	1044,1 $\pm$ 588,46	2	2854,31 $\pm$ 1489,87

5

Eksempel 6**Rifaximin-solubilitet ved forskjellige pH**

[0206] Studien ble utført i samsvar med aksepterte prinsipper for å tilfredsstille kravene hos the Annex to European Commission Directive 92/69/EEC og the OECD Guidelines for Testing of Chemicals (EEC Metode A6, OECD Metode 105).

10

[0207] Vannoppløselighet ble bestemt i renset vann og bufferoppløsninger ved pH 4 og 7, med risteflaskemetoden ved 20°C.

15

[0208] Alikvoter av de mettede oppløsningene av rifaximin- α ble passende for-tynnet og så analysert med høyeffekts væsekromatografimetoden (HPLC). Solubiliteten av rifaximin ble bestemt for kalibreringsoppløsninger av rifaximin.

[0209] De oppnådde resultater er vist i Tabell 17.

TABELL 17

Rifaximin-oppløselighet ved forskjellig pH	
Oppløsningsmiddelsystem	Solubilitet (mg/l)
Renset vann	3,63
pH 4 bufferoppløsning	4,12
pH 7 bufferoppløsning	3,22
pH 10 bufferoppløsning	299

Patentkrav

1. Fremgangsmåte for fremstilling av et preparat av rifaximinpulver med et røntgenstrålespektrum som tilsvarer den amorfe form og som har en partikkelstørrelse mellom 40 og 120 mikrometer i en prosentdel på 90% av de totale partikler
 5 som bestemt ved å bruke en Beckman-Coulter LS 100 Q partikkelstørrelsesanalysator med en mikrovolum-celle, en bulk tetthet på mellom 0,1 og 0,5 g/ml som bestemt ved å bruke en 10 ml volumetrisk kolbe, **karakterisert ved** trinnene:
 - a) solubilisering av krystallinsk eller amorf rifaximin eller blandinger derav, i organisk oppløsningsmiddel eller blandinger derav;
 - 10 b) spraye nevnte oppløsning i en fluid bed-apparatur ved et trykk som ligger mellom 0.5 og 2.5 bar under en strøm av varm luft;
 - c) tørke det faste rifaximin inntil constant vekt ved en temperatur på mellom 20°C og 120 °C.

2. Rifaximin-pulver fremstilt ved fremgangsmåten ifølge krav 1 og som har et
 15 røntgenstrålediffraksjonsspektrum som tilsvarer en amorf form og som har en partikkelstørrelse på mellom 40 og 120 mikrometer i en prosentdel på 90% av de totale partikler som bestemt ved å bruke en Beckman-Coulter LS 100 Q partikkelstørrelsesanalysator utstyrt med en mikrovolumcelle, og en bulk tetthet på mellom 0,1 og 0,50 g/ml som bestemt ved å bruke en 10 ml volumetrisk kolbe.

- 20 3. Rifaximin-pulver ifølge krav 2, **karakterisert ved** et spesifikt overflateareale på mellom 0,01 og 10 m²/g som bestemt med en strømmende gass-teknikk.

4. Rifaximinet ifølge krav 2, **karakterisert ved at** nevnte rifaximin er oppløselig i en mengde på mellom 5% og 90% med hensyn til det totale rifaximin inneholdt i 750 ml av en vandig bufferoppløsning av fosfater ved en pH på 6,8 og en tempe-
 25 ratur på 30°C ± 0,5°C, etter 150 minutters omrøring med en kostrører ved en omrøringshastighet på 250 rpm.

5. Farmasøytisk sammensetning omfattende et rifaximin-pulver ifølge krav 4 i en mengde på mellom 10 og 800 mg samt farmasøytisk akseptable eksipienter.

6. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 5, omfattende rifaximin-pulver i
 30 amorf form i en mengde på 200 og 400 mg.

7. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 5 eller 6 I form av tabletter omfattende et eller flere disintegreringsmidler, fortynningsmidler, søtningsstoffer, plastifiseringsmidler, anti-agglomereringsmidler, anti-klebmidler, glidemidler, ligantmidler og eventuelt fargende, bufrende, smaksettende og søtningsstoffer.

5 **8.** Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 7 i form av tabletter som har følgende sammensetning:

- Rifaximin amorf form: 30%-70% (w/w)
 - Disintegreringsmiddel: 3%-8% (w/w)
 - Smøremiddel: 2%-5% (w/w)
 - 10 - Glidemidler: 0,1-2,0% (w/w)
 - Fortynningsmidler: 5%-65% (w/w)
- og eventuelt smaksettende og fargegivende midler.

9. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 8 I form av tabletter med følgende sammensetning:

- 15 - Rifaximin: 10-800,0 mg
- Natriumstivelsesglykolat: 5,0-30,0 mg
- Glyseroldistearat: 4,0-400,0 mg
- Kolloidal vannfri silika: 0,2-10,0 mg
- Glidemiddel Talk: 0,2-10,0 mg
- 20 - Mikrokrystallinsk cellulose: 10,0-500,0 mg

og som eventuelt er belagt med dekkende film omfattende opakifiseringsmiddel, plastifiseringsmiddel og fargestoff.

10. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 7 eller 8 og som eventuelt er belagt med dekkende film omfattende opakifiseringsmiddel, plastifiseringsmiddel, fargestoff.

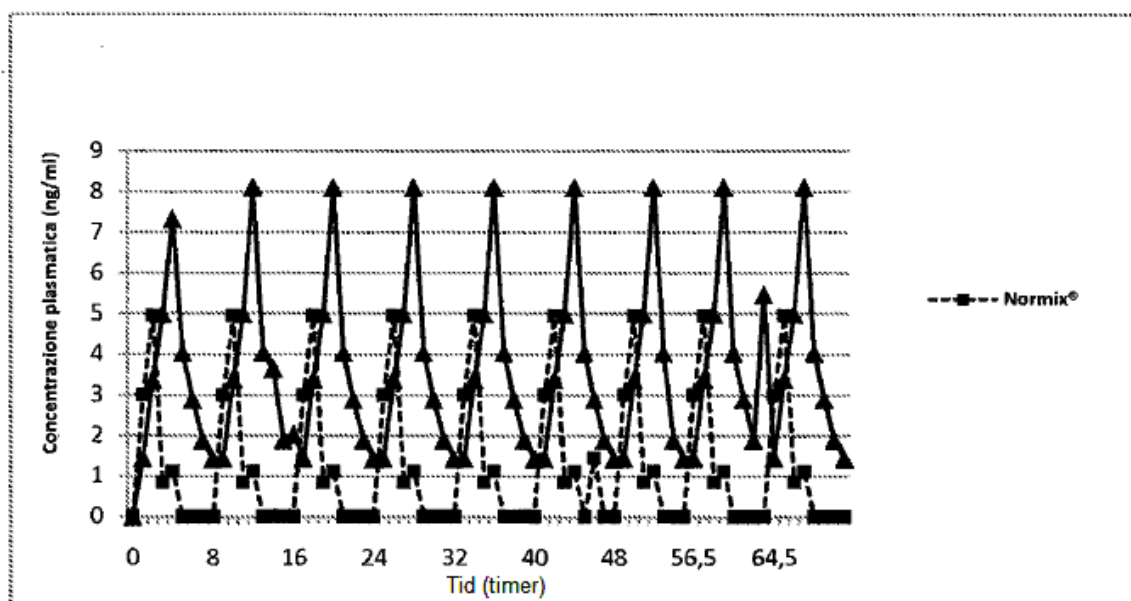
25

11. Fremgangsmåte for fremstilling av farmasøytisk sammensetning ifølge et-hvert av kravene 5 til 10, **karakterisert ved** de følgende trinn:

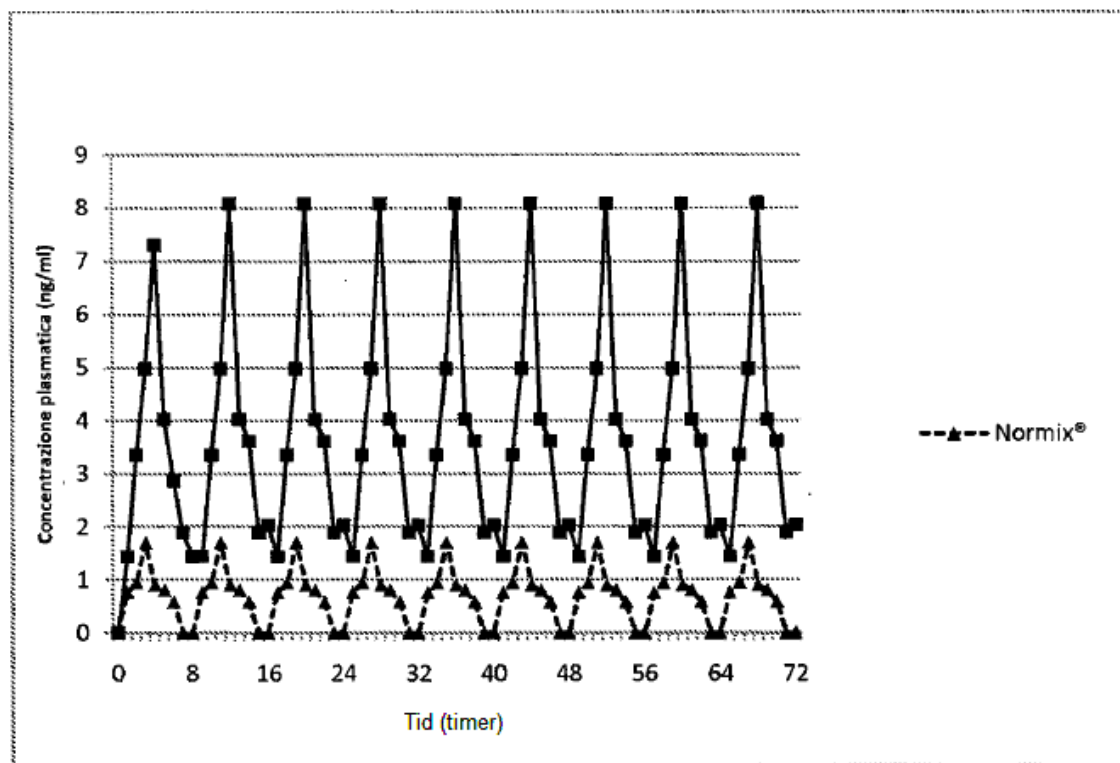
- a) tørrgranulering av rifaximin fremstilt ved en spraytørkingsfremgangsmåte, eventuelt blandet med rifaximin i krystallinsk form eller i en blanding med en annen
- 30 hydrat-, solvat- eller amorf form av rifaximin og/eller i nærvær av farmasøytisk akseptable eksipienter;
- b) smøring av det fremstilte granulat;
- c) tabletering av granulatet fra trinn b) med farmasøytisk akseptable eksipienter;

d) eventuelt påføring av belegg samt dekking av kjerner.

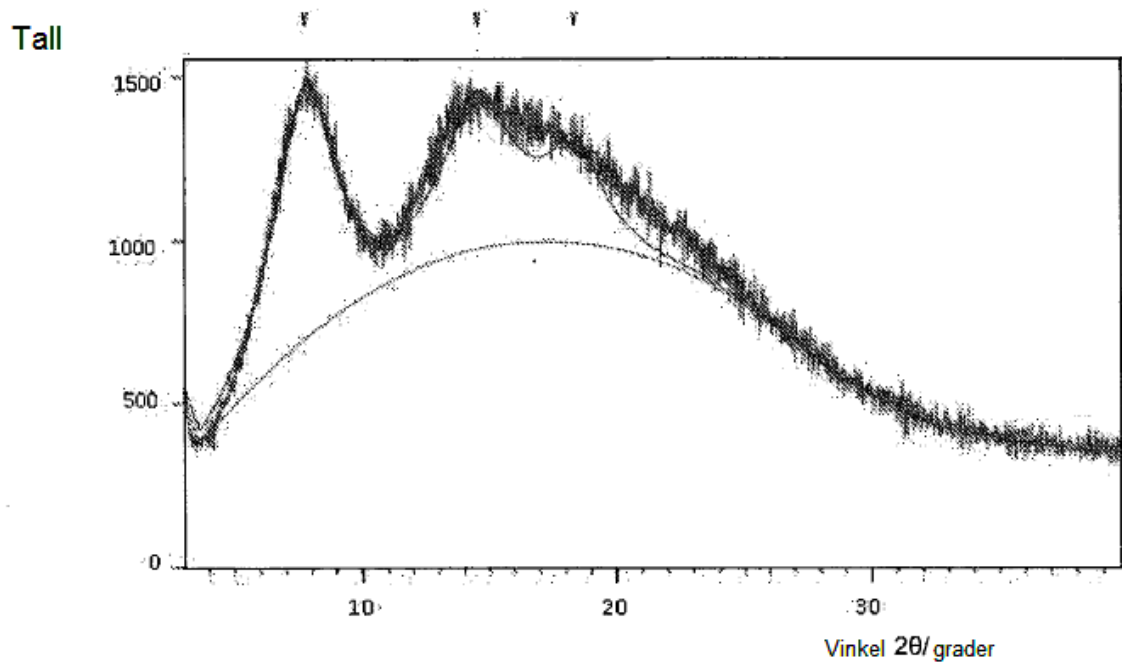
12. Farmasøytisk sammensetning ifølge ethvert av kravene 5 til 10 for anvendelse ved behandling av bakterielle tarminfeksjoner og med kontrollert frigjøring av den aktive bestanddel.



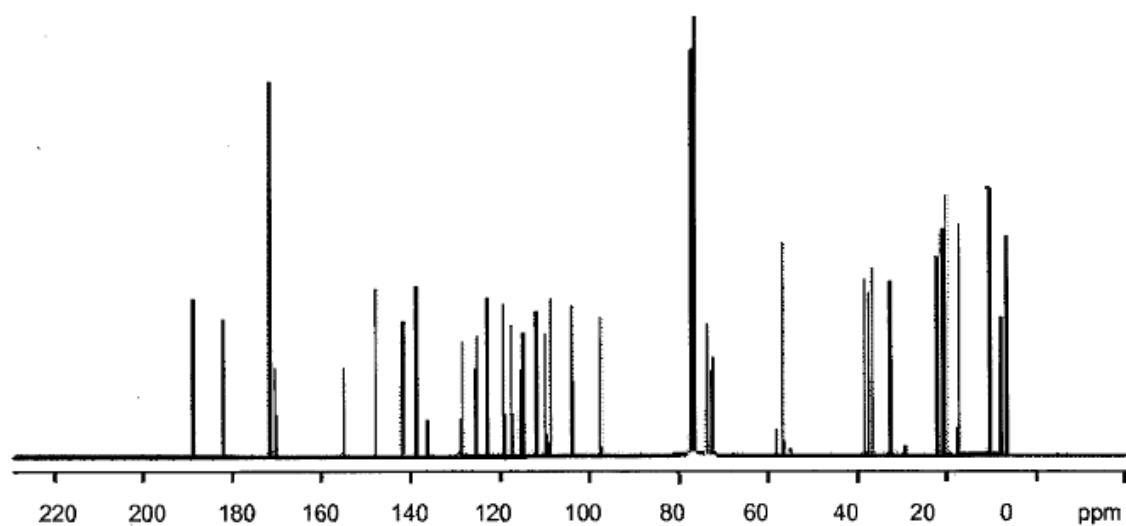
Figur 1: Plasmakonsentrasjonsprofil etter multipl administrasjon av en 200 mg rifaximin-tablett fremstilt som i Eksempel 3 og Normix® i V7-individet



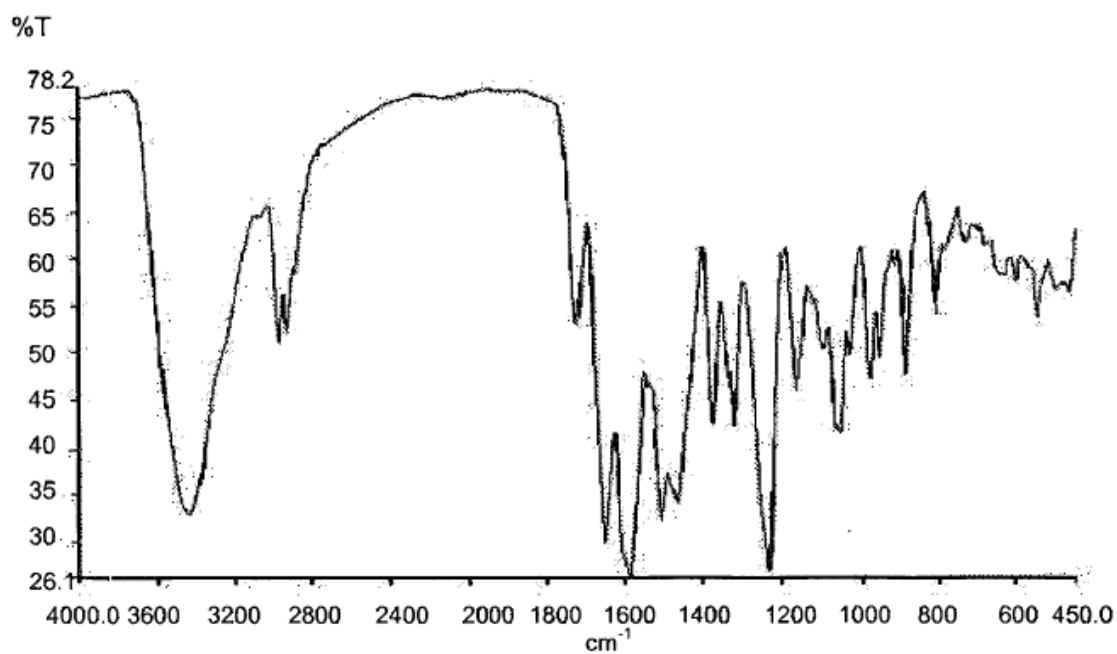
Figur 2: Plasmakonsentrasjonsprofil etter multippel administrasjon av en 200 mg rifaximin-tablett fremstilt ifølge Eksempel 3 og Normix® i V11-individet.



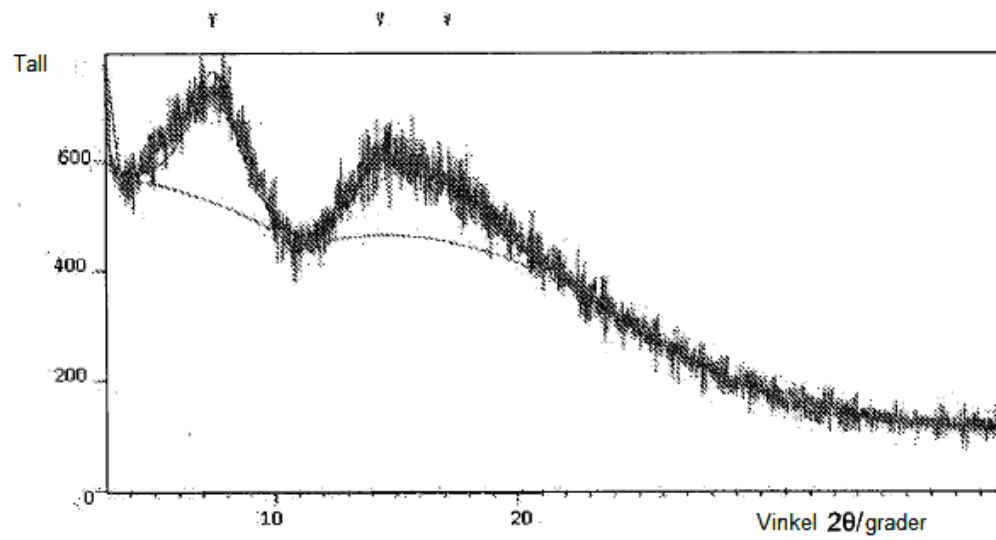
Figur 3: Røntgenstrålediffraksjonsspektrum oppnådd ved spraytørkingsprosess



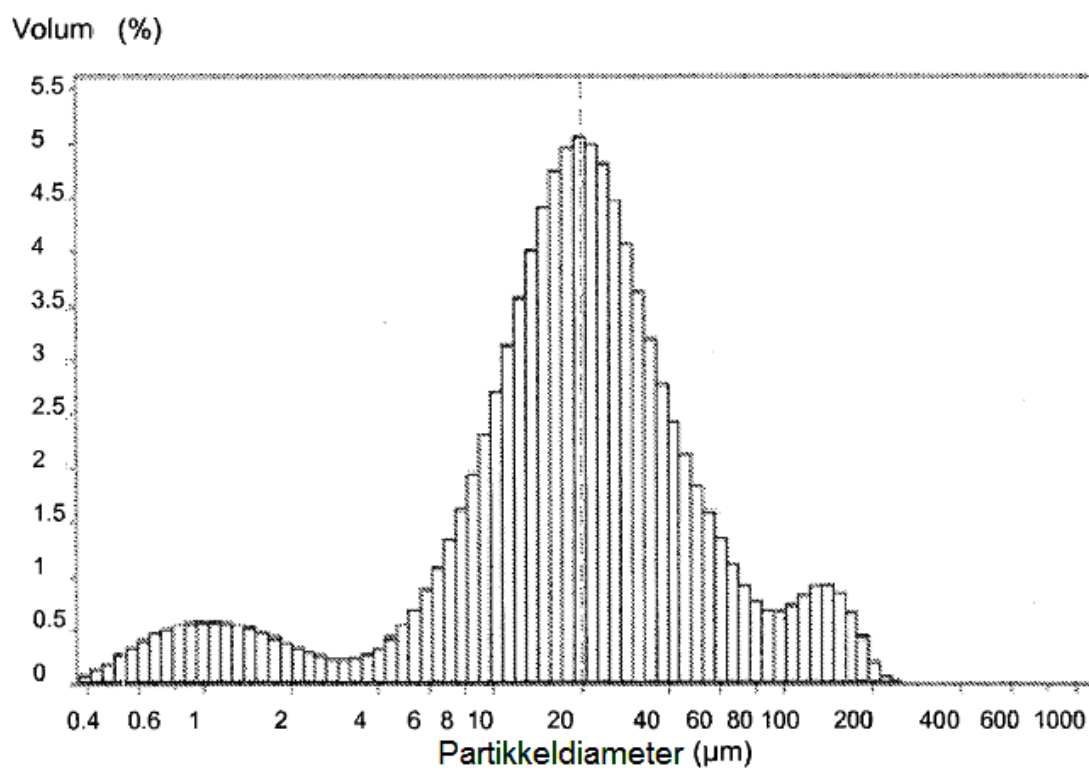
Figur 4: ^{13}C -NMR-spektrum oppnådd ved spraytørkingsprosess



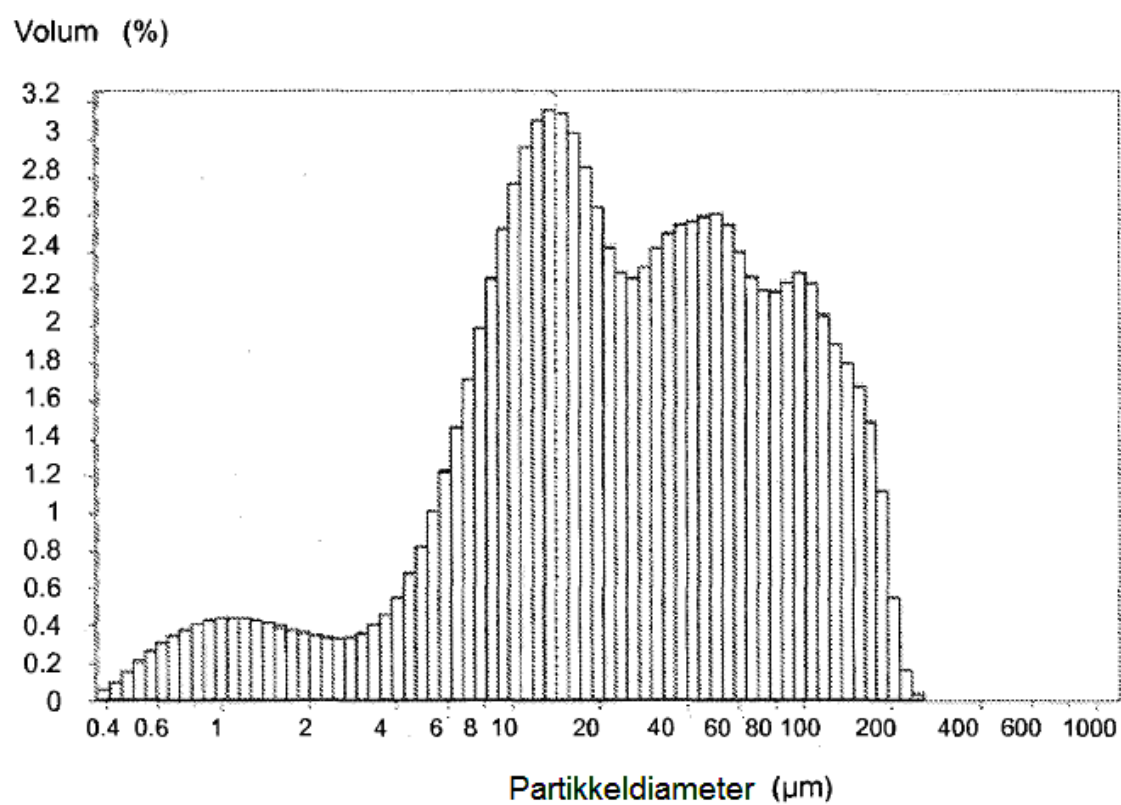
Figur 5: IR-spektrum oppnådd ved spraytørkingsprosess



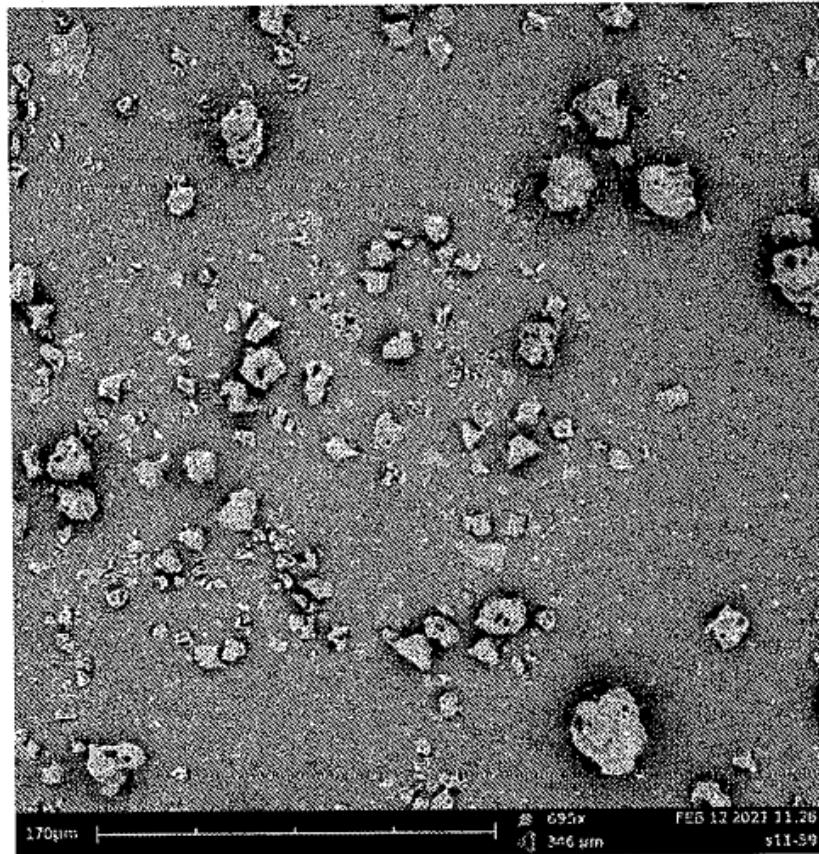
Figur 6: Røntgenstrålediffraksjonsspektrum av rifaximin oppnådd ved kverningsprosess



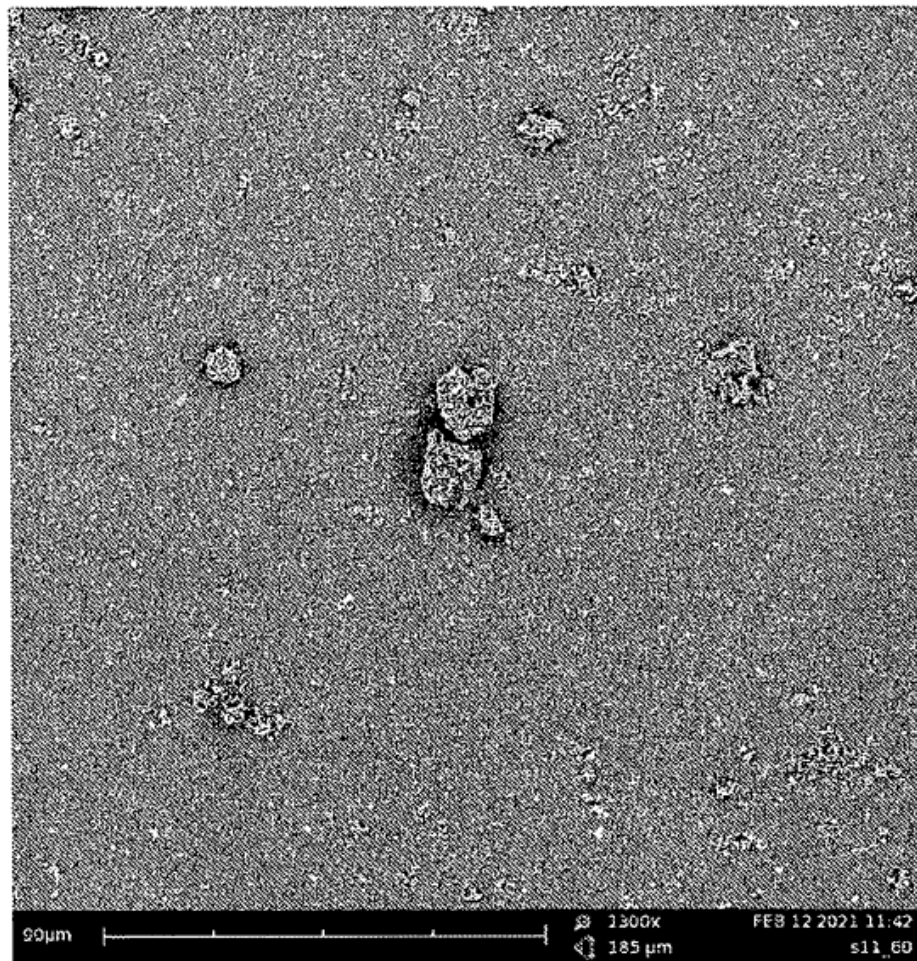
Figur 7: PSD rifaximin oppnådd ved spraytørkingsprosess



Figur 8: PSD rifaximin oppnådd ved kverningsprosess



Figur 9: SEM mikroskopibilde av rifaximin oppnådd ved spraytørkingsprosess



Figur 10: SEM mikroskopibilde av rifaximin oppnådd ved kverningsprosess