



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

**(11) PI 0608853-8 B1**



**(22) Data do Depósito: 06/03/2006**

**(45) Data de Concessão: 19/05/2020**

---

**(54) Título:** COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS E PROCESSO PARA A FABRICAÇÃO DE MICROGRÂNULOS DE RIFAXIMINA GASTRORRESISTENTES

**(51) Int.Cl.:** A61K 9/16; A61K 31/44; A61K 31/395.

**(30) Prioridade Unionista:** 07/03/2005 IT BO 2005 A 000123.

**(73) Titular(es):** ALFASIGMA S.P.A..

**(72) Inventor(es):** GIUSEPPE CLAUDIO VISCOMI; ERNESTO PALAZZINI; VILLIAM ZAMBONI; MARIA ROSARIA PANTALEO.

**(86) Pedido PCT:** PCT EP2006002022 de 06/03/2006

**(87) Publicação PCT:** WO 2006/094737 de 14/09/2006

**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 06/09/2007

**(57) Resumo:** COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS GASTRORRESISTENTES CONTENDO RIFAXIMINA, USO DE MICROGRÂNULOS GASTRORRESISTENTES CONTENDO RIFAXIMINA E PROCESSO PARA A FABRICAÇÃO DAS PRIMEIRAS NA FORMA DE MICROGRÂNULOS GASTRORRESISTENTES. A presente invenção refere-se a formulações farmacêuticas contendo rifaximina na forma de microgrânulos produzidos gastrorresistentes por um polímero insolúvel em valores de pH entre 1,5 e 4,0 e solúveis em valores de pH entre 5,0 e 7,5, mediante sua preparação e mediante seu uso na fabricação de preparações medicinais úteis no tratamento de doenças intestinais inflamatórias (IBD) e principalmente doença de Crohn.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para  
**"COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS E PROCESSO PARA A  
FABRICAÇÃO DE MICROGRÂNULOS DE RIFAXIMINA  
GASTRORRESISTENTES"**.

[001] A presente invenção refere-se a formulações farmacêuticas contendo rifaximina na forma de microgrânulos produzidos gastrorresistentes por um polímero insolúvel em valores de pH entre 1,5 e 4,0 e solúvel em valores de pH entre 5,0 e 7,5, mediante sua preparação e mediante seu uso na fabricação de preparações medicinais úteis no tratamento de doenças intestinais inflamatórias (IBD) e principalmente na doença de Crohn.

Antecedentes da Invenção

[002] O mecanismo intestinal é afetado por muitas doenças inflamatórias geralmente arrematadas como doenças intestinais inflamatórias. Em particular, a doença de Crohn é uma doença inflamatória crônica severa que afeta vários níveis do trato digestivo, a partir da boca até o ânus, particularmente pode ser observada na parte final do intestino delgado, ou no íleo, no cólon ou em ambos e às vezes na membrana mucosa do cólon e na região anal igualmente. Na parte intestinal de interesse, inflamação, intumescimento e ulceração ocorrem na parede intestinal total causando estenose, úlceras hemorrágicas e dor, enquanto as partes do tecido não afetadas parecem normais. A doença de Crohn apresenta períodos alternados de sintomas inflamatórios de gravidade variável com sintomas tais como: diarreia, dor abdominal, perda de peso freqüentemente acompanhada por rágades ou fístulas perirretal. De dois terços a três quartos dos pacientes com doença de Crohn requerem cirurgia em algum momento de suas vidas. A cirurgia é utilizada ou para aliviar os sintomas que não respondem à terapia médica ou para corrigir complicações tais como bloqueio, perfuração, abscessos ou hemorragia no intestino.

[003] O papel da flora bacteriana intestinal na etiopatogênese das doenças inflamatórias intestinais e em particular na doença de Crohn é evidenciado, por exemplo, pela freqüência de localização em áreas com concentrações bacterianas elevadas, ver Jannowitz, H. D., in *Inflamm. Bowel Dis.*, 1998, 44, 29-39; o desvio do fluxo fecal determina a remissão dos danos endoscópicos que reaparecem novamente na restauração da canalização, ver Rutgeerts, P., in *Lancet*, 1991, 338, 771-774; modelos experimentais, por exemplo, camundongos abatidos pelo gene IL-10 ou outros, mostram que a colite espontânea não desenvolve se uma condição "livre de germe" for mantida, ver Blumberg R.S., in *Curr. Opin. Immunol.*, 1999, 11(6), 648-56; a inflamação da membrana mucosa intestinal se desenvolve após o contato com matéria fecal, ver Harper P. H., in *Gut* 1985, 26(3), 279-84; após terapia "curativa" cirúrgica consistindo em anastomose ileocólica, o tratamento com antibiótico retarda o desenvolvimento de reincidências tanto endoscópicas quanto clínicas, ver Cameron J.L. in *Ann. Surg.* 1992, 215, 546-52; e a presença de fístulas ou pontos de abscesso fora ainda a contribuição bacteriana para o desenvolvimento de doenças.

[004] A doença de Crohn foi anteriormente tratada com fármacos que são capazes de diminuir ou controlar a inflamação, por exemplo, cortisonas, salazopirina, mesalazina, imunossuppressores, quimioterapêuticos específicos, antibióticos e inibidores de proteína das ações do Fator de Necrose Tumoral (TNF). Durante o tratamento da fase aguda da doença intestinal inflamatória, tratamentos mais fortes são freqüentemente necessários para garantir a alimentação parenteral, para reconstituir a perda de proteínas, de líquidos e de sais, para permitir o intestino descansar para facilitar a cicatrização das úlceras. O propósito da terapia é diminuir a freqüência do reaparecimento dos sintomas e reduzir os episódios agudos de gravidade quando eles aparecem. No entanto, com as terapias correntes, os episódios agudos

respondem em cerca de 50 a 70 % dos casos, mas recaídas ocorrem em 80 % dos pacientes.

[005] Antibióticos são geralmente usados para diminuir o desenvolvimento das bactérias luminais; para diminuir o estado inflamatório sustentado como um resultado do desenvolvimento bacteriano; para reduzir os sintomas da fase aguda da doença, por exemplo, diarreia, dor intestinal e meteorismo; e para prevenir e curar as complicações sépticas, por exemplo, abscessos, fístulas e estado tóxico.

[006] Os antibióticos mais freqüentemente usados são sistemicamente absorvidos, por exemplo, metronidazol (ativo contra alguns parasitas junto de muitas bactérias anaeróbicas) e ciprofloxacina (ativo contra tais bactérias como E. Coli e enterobacteriace). Metronidazol foi usado em uma dose de 10 a 20 mg/kg/dia durante 4 meses (Sunterlando, L. Gut, 1991 32, 1071-5), enquanto a ciprofloxacina foi usada em uma dose de 1000 mg/dia durante 6 semanas (Colombel J.F. in Am. J. Gastroenterol., 1999, 94, 674-8), enquanto Prantera in Am. J. Gastroenterol., 1996, 91, 328-32, adotou a combinação dos dois antibióticos usando metronidazol na dose de 1000 mg/dia e ciprofloxacina na dose de 1000 mg/dia durante 12 semanas. A biodisponibilidade sistêmica elevada destes antibióticos está na raiz de sua incidência elevada de efeitos colaterais registrados em terapias a longo prazo, que negativamente impacta o seu uso. A incidência de efeitos colaterais no uso de metronidazol varia de 10 % a 20 %, dependendo da dose e da duração de tratamento. Os efeitos colaterais mais freqüentes incluem gosto metálico, intolerância gástrica, náuseas, glossite, cefaléia, vertigem, ataxia, convulsão e neurotoxicidade. A neuropatia periférica foi registrada em 50 a 85 % dos pacientes tratados a longo prazo, que pode voltar somente após vários meses de interrupção terapêutica. A porcentagem de efeitos colaterais descrita

em estudos de ciprofloxacina é variável e depende em parte da dosagem e da duração do tratamento. O mais freqüente dos efeitos colaterais é de origem gastrointestinal, mas um aumento da tansaminase e reações da pele também foram freqüentemente descritos. Assim, existe uma necessidade na técnica para uma opção de tratamento a longo prazo com relação a doenças inflamatórias do trato digestivo, por exemplo, patologias gastroentéricas.

[007] É vantajoso para a preparação farmacêutica usada para o tratamento de doenças intestinais inflamatórias (por exemplo, patologias gastroentéricas) que é baseada em antibióticos para ter uma das seguintes características: atividade de nível intestinal, absorção baixa, controle do nível bacteriano no lúmen intestinal, amplo espectro de ações contra os micróbios (por exemplo, componentes intestinais Gram-positivos, Gram-negativos, aeróbicos e anaeróbicos), possibilidade de terapia a longo prazo sem efeitos colaterais, facilidade de administração para facilitar a submissão mesmo com o potencial de necessidade de dosagem elevada, por exemplo, dosagem a longo prazo e/ou múltiplas dosagens per dia.

[008] Um antibiótico que possui várias destas características é rifaximina (INN; ver The Merck Index, XIII Ed., 8304), que é caracterizado por um amplo espectro de ação contra muitas bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, incluindo bactérias aeróbicas e anaeróbicas. Estudos da biodisponibilidade em voluntários saudáveis têm mostrado que, quando administrado oralmente, menos do que 1 % de rifaximina é absorvido e ela se concentra no lúmen intestinal e nas fezes aqui descritas (Descombe J. J. et al. Pharmacokinetic study of rifaximin after oral administration in healthy volunteers. Int J Clin Pharmacol Res, 14 (2), 51-56, (1994). A ausência de absorção de rifaximina foi confirmada em pacientes afetados por doença intestinal crônica (vide Rizzello, Eur. J. Clin. Pharmacol. (1998) 54, 91-93). Além

do mais, o perfil de absorção baixa de rifaximina reduz a incidência de efeitos colaterais e o risco desnecessário de interações farmacológicas. Assim, a rifaximina pode ser considerada útil na terapia de doença intestinal crônica inflamatória e particularmente na doença de Crohn. A eficácia potencial de rifaximina nas doenças intestinais inflamatórias crônicas foi confirmada, ver Gionchetti, P., Dig. Dis. Sci., 1999, 44, 1220-1, que hipotetiza o uso de rifaximina em pacientes com colite ulcerativa moderada ou severa refratária ao tratamento de esteróide.

[009] A rifaximina foi descrita na Patente Italiana IT 1154655 (1980) e EP 0161534 (1985), ambas das quais são aqui incorporadas por referência em sua totalidade para todos os propósitos. A EP 016153 divulga um processo para a produção de rifaximina usando rifamicina O como o material de partida (The Merck Index, XIII Ed., 8301).

[0010] O guia para cristalização e secagem de rifaximina é descrito no Pedido de Patente Italiana no. MI2003A002144 (2003), no Pedido de Patente Européia nº EP 1557421 (2003); no Pedido de Patente US nº 10/728.090 (2003) no Pedido de Patente PCT nº WO2005/044823; todos dos quais são aqui incorporados por referência em sua totalidade para todos os propósitos. As condições experimentais descritas nestas patentes permitem a produção de formas polimórficas de rifaximina, designadas Forma  $\alpha$ , Forma  $\beta$ , Forma  $\gamma$ , Forma  $\delta$  e Forma  $\epsilon$ , respectivamente.

[0011] A rifaximina é aprovada em certos países para o tratamento de patologias cuja etiologia é em parte ou totalmente para infecções agudas e crônicas intestinais sustentadas por bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, com síndromes de diarreia, flora microbiana intestinal alterada, episódios similares à diarreia de verão, diarreia de viajante e enterocolite; profilaxia pré- e pós-cirurgia das complicações infecciosas na cirurgia gastrointestinal; e terapia de hiperamonemia como coadjuvante. A rifaximina é correntemente vendida como

comprimidos ou cápsulas na dosagem de 100 mg e 200 mg, em uma preparação pronta para uso para crianças, ou como unguento para o tratamento de infecções tópicas.

[0012] Estudos sobre as amostras comercialmente disponíveis, particularmente comprimidos de 200 mg, têm mostrado uma utilidade potencial de rifaximina na prevenção da recaída de doença de Crohn após ressecção endoscópica. No entanto, a ausência de um grupo de placebo no teste clínico não permite extrair conclusões confidentes, ver Rizzello, Gut., 2000, 47, Supp. 3, A12. No entanto, tanto a posologia sugerida quanto o uso dos tabletes de 200 mg de rifaximina devem ser considerados subideais devido à necessidade de até seis comprimidos ao dia durante três meses, resultando em uma submissão fraca do paciente. Os comprimidos de 200 mg de rifaximina foram também usados no tratamento de doença de Crohn com dosagens de 600mg/dia durante 16 semanas como descrito por Shafran, I., Am. J. Gastroenterol., 2003, 98 (Suppl.) S-250.

[0013] Assim, existe uma necessidade na técnica para uma formulação farmacêutica de rifaximina para o tratamento de infecções especificamente localizadas no trato intestinal. As formulações anteriores, após administração, são liberadas e dispersas entre o estômago e o intestino. Desta maneira, quando a rifaximina finalmente alcança o trato intestinal, a concentração é demasiada baixa que resulta na necessidade de aumentar as dosagens. Para maximizar a eficácia terapêutica da rifaximina no tratamento de doenças intestinais, novas formulações farmacêuticas são aqui fornecidas e incluem, por exemplo, microgrânulos de rifaximina revestidas com uma película gastrorresistente que se dissolve liberando o antibiótico apenas no trato intestinal. Esta nova formulação maximiza o contato entre o ingrediente ativo e a mucosa intestinal devido, em parte, à área superficial elevada dos microgrânulos. As novas formulações também levam em conta a

facilidade de administração de dose elevada e baixa, por exemplo, no uso pediátrico.

[0014] As novas formulações de rifaximina gastrointestinais levam vantagens da diferença do pH entre o ambiente gástrico (por exemplo, valores entre 1,5 a cerca de 4,0, dependendo do estado de jejum ou na presença de refeição) e o lúmen intestinal (por exemplo, valores de 5,0 a cerca de 7,5, dependendo dos tratos considerados).

[0015] As novas formas também utilizam as formas polimórficas de rifaximina.

[0016] O revestimento de microgrânulos farmacêuticos com película gastrorresistente é uma técnica conhecida por muito anos no campo farmacêutico. É geralmente executado em duas etapas: granulação e revestimento. Não obstante, muitas substâncias ativas, incluindo rifaximina, são caracterizadas por um tamanho de partícula muito fino, por exemplo, no caso de rifaximina aproximadamente 50 % das partículas possuem um diâmetro de partícula entre 10  $\mu\text{m}$  e 40  $\mu\text{m}$ . Em tal condição é muito difícil usando sistemas convencionais como revestimento de leito fluido ou tecnologia de autoclave. Muito freqüentemente a aglomeração ocorre ou mistura aleatória de partículas revestidas e não revestidas é comumente obtida.

[0017] Tem-se observado, e este é um objetivo da invenção, que é possível obter microgrânulos com revestimento entérico de rifaximina mediante a aplicação da tecnologia de leito fluido, que surpreendentemente permite em uma etapa e ao mesmo tempo executar a granulação úmida do pó e o revestimento dos microgrânulos formados com um polímero resistente ao ambiente gástrico, comumente chamado revestimento entérico. Com este método, as desvantagens principais da granulação úmida e revestimento de microgrânulo, que estão em etapas separadas envolvidas assim como o tempo e o trabalho necessários para realizar o procedimento inteiro,

especialmente sobre a grande escala, são minimizadas. Este resultado vem de uma combinação entre as propriedades de rifaximina e um equilíbrio próprio da quantidade de rifaximina, de polímero entérico, de plastificante, e parâmetros do processo.

[0018] A eficiência desta tecnologia em fornecer uma camada de revestimento completa ao redor da rifaximina é demonstrada pela microscopia SEM como relatado nas figuras 1a (microscopia eletrônica de varredura de microgrânulos gastrorresistentes de rifaximina) e 1b (microscopia eletrônica de varredura de grânulo único de microgrânulos gastrorresistentes de rifaximina), onde é claramente mostrado que a rifaximina é completamente revestida pelo polímero entérico. Os tamanhos de partícula são verdadeiramente homogêneos sem grandes coágulos ou pó muito fino. Se presente, um ou ambos destes aspectos teriam impacto negativo em qualquer outra preparação medicinal.

[0019] Como confirmação da perfeição do revestimento, o perfil de dissolução dos microgrânulos gastrorresistentes de rifaximina mostra que a rifaximina é completamente retido em pH baixo e liberado em pH mais elevado do que 5,0, como relatado na Figura 2 (Perfis de dissolução).

[0020] De modo a maximizar a liberação do ingrediente ativo perto da membrana mucosa intestinal foi utilizado diferença de pH elevado entre o ambiente gástrico, valores de 1,5 a 4,0, dependendo do estado de jejum ou na presença de refeição e do lúmen intestinal, valores de 5,0 a 7,5 dependendo dos tratos considerados. Para este propósito, materiais poliméricos entéricos tendo a propriedade de se solubilizar em valores de pH entre 5,0 e 7,5 foram usados, a incluir: copolímeros de ácido metacrílico com um copolímero de etilacrilato de ácido metacrílico semelhante a éster acrílico ou metacrílico (1:1) e copolímero de metilmetacrilato de ácido metacrílico (1:2), acetato ftalato de polivinila, acetato ftalato de hidroxipropil celulose e acetato ftalato de celulose,

produtos disponíveis no comércio, por exemplo, com as marcas comerciais KOLLICOAT®, EUDRAGIT®, AQUATERIC®, AQOAT®.

[0021] A aplicação destas películas gastrorresistentes ao pó ou grânulos de rifaximina é executada com mecanismo convencional para a tecnologia de revestimento de leito fluido. O revestimento de película, dissolvido em solventes orgânicos ou colocados em suspensão em água, é aplicado por pulverização sobre os pós ou grânulos mantidos em suspensão com ar em sistemas de leito fluido. Os solventes mais utilizados são: cloreto de metileno, álcool metílico, álcool isopropílico, acetona, acetato de tri-etila e álcool etílico. Alternativamente, o material gastrorresistente polimérico pode ser aplicado em suspensão com água. Esta técnica é preferível porque não necessita o uso de solventes e assim se evita os problemas relacionados toxicológicos e de segurança.

[0022] Outros excipientes com propriedades anti-aglomerativas, como talco; propriedades plastificantes, como glicerídeos acetilados, dietilftalato, propileno glicol e polietileno glicol; tensoativos como ésteres de polissorbato e polioxietilenato, anti-espumante assim como agentes anti-aderência, podem ser adicionados juntamente com o material polimérico.

[0023] A aplicação bem-sucedida da tecnologia mencionada acima ao revestimento de pó de rifaximina é remarcável porque não está no estado da técnica da tecnologia de leito fluido para pulverizar o polímero entérico diretamente sobre o ingrediente ativo sem qualquer tratamento preliminar como granulação ou assentamento do ingrediente ativo ou partículas inertes. De fato, várias desvantagens podem ocorrer sem qualquer pré-tratamento em pó tais como formação de clampe, grande faixa de diâmetro de partícula, composição não homogênea de microgrânulos, nenhuma camada de revestimento uniforme. A ocorrência de algumas destas desvantagens é comum com a rifaximina,

o pó da qual é composto por uma partícula fina, e é extremamente hidrofóbico, eletrostático, higroscópico e difícil de ser misturado com excipientes comuns no pó. Além do mais, possui uma predisposição para segregar não deixando a mistura homogênea. Na presença de tais características desfavoráveis para obter rifaximina revestida deve-se requerer o uso de mais do que uma etapa e uma grande quantidade de excipientes, que limitariam as resistências farmacêuticas de dosagem humana.

[0024] Como outra vantagem da presente invenção, os microgrânulos gastrorresistentes de rifaximina preparados na base da tecnologia descrita da presente invenção podem diretamente ser usados para encher as cápsulas ou podem ser misturados com excipientes e intensificadores de adoçante dando a possibilidade de uma administração de suspensão aquosa.

[0025] No hábito e mais extraordinário nos microgrânulos gastrorresistentes de rifaximina pode também ser diretamente usado para a preparação de comprimido através da tecnologia de compressão direta mediante a adição de veículos ou portadores convencionais. Como vantagem adicional, os comprimidos podem ser marcados de modo a modular a intensidade de dose ou ser esmagados para facilitar a ingestão sem perda da propriedade gastrorresistente dos microgrânulos.

[0026] Todas estas oportunidades conferem valor significativo à tecnologia descrita na presente invenção para se preparar microgrânulos gastrorresistentes de rifaximina, tornando-os adequados para uma ampla modulação de dosagens e formas farmacêuticas.

[0027] Em conclusão, a presente invenção apresenta, com respeito às outras preparações de rifaximina colocadas na praça, melhoras extraordinárias que podem ser resumidas na possibilidade de fabricar em apenas uma etapa microgrânulos gastrorresistentes de rifaximina,

que permanecem insolúveis no estômago (por exemplo, em uma faixa de pH entre cerca de 1,5 e cerca de 4,0) e solúveis no intestino (por exemplo, em pH mais elevado, por exemplo, entre cerca de 5,5 e cerca de 7,5), de administrar dose elevada, direcionando a liberação máxima do ingrediente ativo no intestino e ao mesmo tempo maximizando seu contato com a membrana mucosa intestinal por causa da área superficial elevada dos microgrânulos.

#### Descrição da Invenção

[0028] O objetivo da presente invenção consiste em formulações farmacêuticas contendo microgrânulos de rifaximina revestidos como um polímero gastrorresistente que é insolúvel em valores de pH variando entre 1,5 e 4,0 e solúveis em valores de pH variando entre 5,0 e 7,5, de sua preparação e seu uso em doenças intestinais inflamatórias e em particular na doença de Crohn.

[0029] Os microgrânulos podem ser entre cerca de 1 micron a cerca de 900 microns de diâmetro, ou mais preferivelmente entre cerca de 10 microns a cerca de 500 microns de diâmetro.

[0030] A gastrorresistência pode ser obtida usando qualquer material insolúvel em valores de pH variando entre cerca de 1 a cerca de 4,9, de cerca de 1,4 a cerca de 4,2, ou de cerca de 1,5 e cerca de 4,0. Os polímeros adequados podem também ser solúveis em valores de pH variando entre cerca de 5,0 a cerca de 7,0, 5,0 a cerca de 7,5 ou 5,0 e cerca de 7,7 e acima.

[0031] Os materiais poliméricos utilizados nas formulações de rifaximina gastrorresistentes se solubilizam, como debatido acima, em valores de pH que se baseiam com o lúmen intestinal, por exemplo, entre cerca de 4,9 e cerca de 7,7, e podem ser usados como revestimentos entero-solúveis gastrorresistentes para a liberação de fármaco no intestino quando desejado. Exemplos de materiais poliméricos adequados incluem, por exemplo, polímeros acrílicos,

copolímeros de ácido metacrílico com um éster acrílico ou metacrílico (por exemplo, copolímero de etilacrilato de ácido metacrílico (1:1) e copolímero de metilmetacrilato de ácido metacrílico (1:2), acetato ftalato de polivinila, acetato ftalato de hidroxipropil celulose e acetato ftalato de celulose), assim como acetato ftalato de celulose, ftalato de hidroxipropil metilcelulose, acetato ftalato de polivinila. Os produtos comercialmente disponíveis incluem, por exemplo, KOLLIKOAT®, EDRAGIT® (por exemplo, EUDRAGIT 40), AQUATERIC®, AQOAT®.

[0032] Os materiais entéricos, que são solúveis em valores de pH mais elevados, são freqüentemente usados para sistemas de liberação específica no cólon e são empregáveis nas formulações de rifaximina gastrorresistentes aqui descritas. Os polímeros entéricos usados podem também ser modificados pela mistura com outros produtos de revestimento que não são sensíveis ao pH. Exemplos de tais produtos de revestimento incluem, por exemplo, os ésteres de ácido metacrílico neutros com uma parte pequena de cloreto de trimetilamonioetil metacrilato, vendido correntemente sob os nomes comerciais EUDRAGIT® e EUDRAGIT® RL, uma dispersão de éster neutra sem quaisquer grupos funcionais, vendida sob os nomes comerciais EUDRAGIT® NE30D e EUDRAGIT® NE30, EUDRAGIT® 40; polissacarídeos, como amilose, quitosano, sulfato de condroitina, dextrano, goma guar, inulina e pectina; e outros produtos de revestimentos independentes do pH.

[0033] O polímero está entre cerca de 5 % e cerca de 75 % do peso do microgrânulo. Em outras formas de realização, o polímero está entre cerca de 10 % e cerca de 60 %, 20 % e cerca de 55 %, cerca de 30 % a cerca de 80 %, ou 25 % e ao redor de 50 % do peso do microgrânulo. O percentual em peso do polímero para o peso do microgrânulo pode depender, em parte, do polímero usado, a temperatura do polímero, a formulação (por exemplo, saco, pílula, cápsula, etc.) e o pH em que o

polímero é solúvel.

[0034] Os microgrânulos de rifaximina gastrorresistentes podem ainda compreender um ou mais de diluentes, plastificantes, anti-aglomerativos, anti-aderência, glidantes, tensoativos anti-espumantes, ou substâncias colorantes. Estes, junto de outros polímeros e revestimento (por exemplo, revestimentos protetores, sobre-revestimentos, e películas) são descritos abaixo.

[0035] Os ingredientes adequados podem ser incorporados na fórmula de revestimento tais como plastificantes, que incluem, por exemplo, adipatos, azelatos, benzoatos, citratos, isoebucatos, ftalatos, sebacatos, estearatos e glicóis. Os plastificantes representativos incluem monoglicerídeos acetilados, glicolato de butil ftalil butila, tartrato de dibutila, ftalato de dietila, ftalato de dimetila, glicolato de etil ftalil etila, glicerina, etileno glicol, propileno glicol, citrato de triacetina, triacetina, tripropinoína, diacetina, ftalato de dibutila, monoglicerídeo de acetila, polietileno glicóis, óleo de mamona, citrato de trietila, álcoois poliídricos, ésteres de acetato, triacetato de glicerol, citrato de acetil trietila, ftalato de dibenzila, ftalato de diexila, ftalato de butil octila, ftalato de diisononila, ftalato de butil octila, azelato de dioctila, talato submetido a epóxi, trimelitato de triisocila, ftalato de dietilexila, ftalato de di-n-octila, ftalato de di-1-octila, ftalato de di-1-decila, ftalato de di-n-undecila, ftalato de di-n-tridecila, trimelitato de tri-2-etilexila, adipato de di-2-etilexila, sebacato de di-2-etilexila, azelato de di-2-etilexila, sebacato de dibutila, monocaprilato de glicerila, e monocaprato de glicerila. Outras várias camadas, como reconhecidas por uma pessoa versada na técnica, são também previstas. A quantidade de plastificante usada no material polimérico tipicamente varia de cerca de 10 % a cerca de 50 %, por exemplo, ao redor de 10, 20, 30, 40 ou 50 %, com base no peso do polímero seco.

[0036] Os componentes de modificação opcionais de uma camada

protetora que podem ser usados sobre os revestimentos entéricos ou outros incluem uma camada de barreira à penetração de água (polímero semipermeável) que pode ser sucessivamente revestida após o revestimento entérico ou outro para reduzir a taxa de penetração de água através da camada de revestimento entérico e assim aumentar o tempo de atraso da liberação de fármaco. Os revestimentos comumente conhecidos a uma pessoa versada na técnica podem ser usados para este propósito por técnicas de revestimento tais como revestimento de leito fluido usando soluções de polímeros em água ou solventes orgânicos adequados ou mediante o uso de dispersões poliméricas aquosas. Por exemplo, os materiais úteis incluem acetato de celulose, acetato butirato de celulose, acetato propionato de celulose, etil celulose, ácidos graxos e seus ésteres, ceras, zeína, e dispersões poliméricas aquosas tais como EUDRAGIT® RS e RL 30D, EUDRAGIT® NE 30D, EUDRAGIT® 40, AQUACOAT®, SURELEASE®, látex de acetato de celulose. Combinações dos polímeros e polímeros hidrófilos tais como hidroxietil celulose, hidroxipropil celulose (KLUCEL®, Hercules Corp.), hidroxipropil metilcelulose (METHOCEL®, Dow Chemical Corp.), polivinilpirrolidona pode também ser usada.

[0037] Os agentes anti-espumantes podem também ser incluídos nas formulações de rifaximina gastrorresistentes. Em uma forma de realização, o agente anti-espumante é simeticona. A quantidade de agente anti-espumante usada tipicamente compreende de 0 % a 0,5 % da formulação final. Outros agentes podem ser adicionados para melhorar a processabilidade de um selante ou camada de barreira. Tais agentes incluem, por exemplo, talco, sílica coloidal, álcool polivinílico, dióxido de titânio, sílica micronizada, sílica defumada, monoestearato de glicerol, trissilicato de magnésio, e estearato de magnésio, ou uma mistura dos mesmos.

[0038] A quantidade de polímero a ser usada nas formulações gastrorresistentes é tipicamente ajustada para obter as propriedades de liberação de fármaco desejadas, incluindo a quantidade de fármaco a ser liberada, a taxa e localização de liberação de fármaco, o retardo de tempo da liberação de fármaco, e o tamanho dos multiparticulados na formulação. A combinação de todos os componentes sólidos do material polimérico, incluindo co-polímeros, cargas, plastificantes e excipientes opcionais e auxiliares de processamento, tipicamente fornece cerca de 1 % a cerca de 50 % em peso do núcleo.

[0039] Os microgrânulos de rifaximina gastrorresistentes compreendem rifaximina em uma forma polimorfa e/ou uma forma em estado natural. As formas em qualquer microgrânulo podem ser uma mistura ou podem ser uma forma pura. A forma de rifaximina pode depender, em parte, da forma da rifaximina que é revestida, da composição de excipientes, e do processo usado para formar os microgrânulos. As formas polimorfas de rifaximina são selecionadas da Forma  $\alpha$ , Forma  $\beta$ , Forma  $\gamma$ , Forma  $\delta$  ou Forma  $\varepsilon$  de rifaximina, mencionadas acima.

[0040] A mistura contendo o material gastrorresistente é preparada mediante a suspensão dos componentes em água desmineralizada e homogeneização da suspensão com um sistema de mistura em alta velocidade, preferivelmente um homogeneizador Ultra Turax, de modo a obter uma suspensão homogênea contendo entre 15 % e 30 % de partículas sólidas. A suspensão homogênea contendo o material gastrorresistente pode ser aplicada por meio de um sistema de revestimento ou um mecanismo de leito fluido.

[0041] Na invenção corrente, a tecnologia de leito fluido foi usada. A mistura contendo o ingrediente ativo é mantida em suspensão por um fluxo de ar quente, ao mesmo tempo a suspensão gastrorresistente é pulverizada por meio de um jato aplicado em uma parte superior

(pulverização de topo) ou em uma parte baixa (pulverização inferior – sistema Wurster) do mecanismo. Por exemplo, um mecanismo de leito fluido tipo Glatt GPG 30 foi usado com um sistema Wurster de 45,72 cm (18 polegadas) com um jato de pulverização de 1,8 mm.

[0042] Os parâmetros do processo incluindo a temperatura de entrada de ar, a temperatura do produto e a velocidade da aplicação de película são especificamente controladas. A velocidade da aplicação de película e a temperatura do ar são equilibradas para evitar superaquecimento do produto resultando em uma formação de microgrânulo gastrorresistente não homogênea (também secagem rápida do produto) ou, uma aglomeração da mistura a ser revestida em secagem lenta do produto.

[0043] Na formulação, por exemplo, uma batelada de 25 kg de rifaximina gastrorresistente, uma pulverização de jato entre 150 e 300 g/min podem ser usadas. Uma pulverização a jato de 150 e 250 g/min, e pressões entre 1,0 e 1,5 bar podem também ser usadas. A velocidade e a pressão podem ser independentemente manipuladas. A temperatura do produto, durante a pulverização, é mantida em uma temperatura constante entre cerca de 20 oC e cerca de 40 oC. A temperatura do ar na entrada pode também ser regulada entre cerca de 40 oC e cerca de 75 oC, preferivelmente entre cerca de 60 oC e cerca de 70 oC.

[0044] Os microgrânulos gastrorresistentes obtidos são formulados para preparações médicas de modo a obter, após a adição de água, uma suspensão com gosto agradável para os pacientes. Agentes adoçantes como: sacarose, sorbitol, manitol, sacarina, acessulfame, neoesperedina; agentes de suspensão como polivinil pirrolidona (PVP), carboximetil celulose de sódio, pectina, goma xantana, ágar e glidantes como sílica-gel podem ser adicionados aos microgrânulos gastrorresistentes para esta finalidade.

[0045] Os microgrânulos gastrorresistentes são misturados com os excipientes mencionados acima em um mecanismo adequado como um misturador biônico ou um mixturador V pelo tempo necessário para obter a homogeneidade dos microgrânulos gastrorresistentes dentro da mistura. A relação entre os microgrânulos gastrorresistentes e os excipientes está entre 1:0,1 e 1:10, preferivelmente entre 1:0,5 e 1:5. A mistura obtida pode ser dividida em sacos contendo uma quantidade de rifaximina entre 1 mg e 3000 mg, preferivelmente entre 50 mg e 800 mg.

[0046] Os microgrânulos gastrorresistentes obtidos de rifaximina podem ser diretamente comprimidos em tablete após ter misturado com excipientes apropriados tais como diluentes, tais como fosfato de dicálcio, sulfato de cálcio, celulose, celulose microcristalina (AVICEL®), hidroxipropil metil celulose, amido de milho, lactose, caulim, manitol, cloreto de sódio, amido seco; aglutinantes tais como amido, gelatina, açúcares como sacarose, glicose, dextrose, lactose, goma sintética, alginato de sódio, carboximetil celulose, metilcelulose, polivinilpirrolidona, polietileno glicol, etilcelulose, água, ceras, álcool; lubrificantes tais como talco, estearato de magnésio, estearato de cálcio, ácido esteárico, óleos vegetais hidrogenados, óleos, polietilenglicol; deslizantes tais como dióxido de silício coloidal, talco; desintegrantes tais como amido de milho e batata, croscarmelose, crospovidona, glicolato de amido sódico, agentes colorantes, adoçantes tais como sacarose, sorbitol, manitol, sacarina, acessulfame, neoesperedina.

[0047] A tecnologia e mecanismo convencionais conhecidos por peritos da técnica de preparação de comprimido podem ser aplicados. Os microgrânulos gastrorresistentes são misturados com os excipientes mencionados acima em um mecanismo adequado como um misturador biônico ou misturador V pelo tempo necessário para se obter a homogeneidade dos microgrânulos gastrorresistentes dentro da mistura.

[0048] Os grânulos gastrorresistentes de rifaximina possuem boas propriedades quanto a capacidade de fluir livremente, natureza coesiva e lubrificação, portanto a relação entre os microgrânulo gastrorresistentes e os excipientes está entre 1:0,2 e 1:0,05, preferivelmente entre 1:0,15 e 1:0,1. A mistura obtida contendo uma quantidade de rifaximina entre 50 mg e 600 mg, preferivelmente entre 100 mg e 500 mg. Como descrito acima, as propriedades favoráveis de microgrânulo gastrorresistentes de rifaximina permitem obter uma mistura adequada para a compressão direta com o hábito de quantidade mínima de excipientes. A possibilidade de obter comprimidos usando uma mistura contendo até 93 % de microgrânulos gastrorresistentes apresenta uma outra vantagem: permite manter a dose de 400 mg em um tamanho adequado para manter uma boa submissão com relação ao paciente.

[0049] Os comprimidos podem ser sucessivamente revestidos com uma película hidrófila convencional para obter propriedades de mascaramento do sabor e melhorar a aparência. Os materiais adequados podem ser: hidroxietil celulose, hidroxipropil celulose (KLUCEL<sup>®</sup>, Hercules Corp.), hidroxipropil metilcelulose (METHOCEL<sup>®</sup>, Dow Chemical Corp.), polivinilpirrolidona.

[0050] O comprimido contendo microgrânulos gastrorresistentes de rifaximina pode ser revestido com película seguindo o procedimento convencional conhecido por alguém qualificado na técnica que seleciona como polímero um ou mais de celulose e seus substituintes tais como hidropilcelulose, hidrometilcelulose, hidropil-metilcelulose. Alternativos aos éteres de celulose são certos acrílicos, tais como copolímeros de metacrilato e metilmetacrilato. Os polímeros podem ser empregados como soluções ou aquosas ou sistema com base em solvente orgânico. Incorporando um plastificante a flexibilidade da película de revestimento é melhorada; mediante a adição de

plastificante é reduzido o risco de rachadura da película e é melhorada a adesão da película ao substrato. Exemplos de plastificantes típicos incluem glicerina, propileno glicol, polietileno glicóis, triacetina, monoglicerídeos acetilados, ésteres de citrato e ésteres de ftalato. Os colorantes geralmente são usados para melhorar a aparência do produto. As tinturas solúveis em água e/ou solúveis em solvente orgânico podem ser usadas como albumina lacustre, dióxido de titânio, óxido de ferro. Finalmente, estabilizantes tais como EDTA podem ser adicionados ao revestimento.

[0051] O quadro mostrado na figura 3 (microscopia eletrônica de varredura de microgrânulos gastrorresistentes de rifaximina prensados em comprimidos) e os dados da figura 2 mostram que a compressão não altera a integridade da camada gastrorresistente dos microgrânulos prensados nos comprimidos.

[0052] Além disso, os microgrânulos gastrorresistentes obtidos de rifaximina possuem tais propriedades favoráveis com respeito ao tamanho de partícula e da capacidade do fluxo livremente a ser diretamente usados com o hábito de diluentes inertes e deslizantes para suprir em cápsulas de gelatina sólidas. Exemplos de diluentes típicos incluem fosfato de dicálcio, sulfato de cálcio, celulose, celulose microcristalina, hidroxipropilmetilcelulose, amido de milho, lactose, caulim, manitol, cloreto de sódio, amido seco, entre cerca de 1 a cerca de 225 mg. Neste caso a densidade de microgrânulos gastrorresistentes, entre 0,25 e 0,45 mg/ml, permite encher cerca de 140 a 250 mg de Rifaximina em cápsulas de gelatina sólidas 000 convencionais de acordo com o teor de Rifaximina nos microgrânulos gastrorresistentes.

[0053] Toda a preparação de medicamento, a saber, sacos termo fundidos, comprimidos e cápsulas podem ser vantajosamente usados na terapia de doença intestinal inflamatória para incluir a doença de

Crohn.

[0054] Os exemplos que seguem devem ser considerados como uma outra ilustração do objetivo da invenção e não como uma limitação.

#### Exemplo 1

##### Preparação de rifaximina em microgrânulos gastroresistentes

[0055] Em um mecanismo de leito fluido, Glatt GPC 30, com um sistema Wuster de 45,72 (18 polegadas) com um jato de pulverização de 1,8 mm, 25000 g de pó de rifaximina e 125 g de Aerosil como fluidificador são carregados. Contemporaneamente em um misturador sob agitação, uma suspensão é preparada usando 48107 g de água desmineralizada, 9281 g de copolímero de etilacrilato de ácido metacrílico negociado sob a marca comercial KOLLICOAT® MAE 100 P, 1392 g de propilglicol, 2475 g de talco, 557 g de dióxido de titânio FU e 62 g de óxido de ferro E 172. Os componentes sólidos da suspensão são homogeneamente misturados em água desmineralizada com um homogeneizador de alta velocidade (Ultra Turrax). A suspensão preparada alimenta o sistema de pulverização do mecanismo de leito fluido e nebulizada, em uma pressão entre 1,0 e 1,5 bar, através de um esguicho de 1,8 mm na mistura de pó de rifaximina e Aerosil 200 mantida em suspensão no leito fluido por um fluxo de ar quente.

[0056] As condições aplicadas são descritas na tabela 1:

Tabela 1

Parâmetros do processo	do	Fase preaquecida	Aplicação de solução de revestimento	Secagem
fluxo de ar na entrada (m <sup>3</sup> /hora)		400 ± 100	550 ± 100	350 ± 50
temperatura de ar na entrada (°C)		60 ± 2	60°C ± 10	50 ± 2
temperatura do		32	25 - 27	30 ± 2

Parâmetros do processo	Fase preaquecida	Aplicação de solução de revestimento	Secagem
produto (°C)			
pressão de jato (bar) (fase inicial)		1-15 ± 0,1	
velocidade de jato (g/min)		150 - 200	

[0057] Os microgrânulos obtidos são submetidos à análise de granulometria pela tecnologia de Dispersão da Luz usando o mecanismo Malvern Mastersizer 2000 obtendo os seguintes resultados:

[0058] 100 % < 200 microns

[0059] 99,17 % < 150 microns

[0060] 90,03 % < 100 microns

[0061] 48,37 % < 50 microns

[0062] 6,20 % < 10 microns

[0063] A rifaximina na preparação de microgrânulo gastrorresistente corresponde a 61,4 % do peso de partícula total.

### Exemplo 2

#### Microscopia SEM de microgrânulos gastrorresistentes de rifaximina

[0064] Um instrumento SEM Philips 515 é usado para as observações.

[0065] Os microgrânulos gastrorresistentes de rifaximina são borrifados com ouro pela direção da corrente de 30mA, obtendo uma camada de Au de cerca de 100 nm. Uma voltagem de aceleração de 15 kV é aplicada.

[0066] As imagens são digitalmente registradas com uma câmara CCD.

[0067] Uma imagem de microgrânulos de rifaximina é mostrada na Figura 1A, enquanto na Figura 1B um detalhe de um único microgrânulo

é mostrado.

### Exemplo 3

#### Microgrânulos gastrorresistentes de rifaximina preparados em sacos termo fundidos

[0068] 9,12 kg de microgrânulos de rifaximina gastrorresistentes preparados de acordo com o exemplo 1, 19,58 kg de sorbitol, 0,49 kg de aspartame, 0,21 kg de ácido cítrico anídrico, 2,10 kg de pectina, 2,10 kg de manitol, 0,21 kg de neoesperidina DC, 1,12 kg de sabor de cereja e 0,07 kg de sílica gel são peneirados em uma peneira com malha de 0,5 mm e depois misturados durante 20 minutos em um misturador V. A mistura resultante é dividida em sacos termofundidos contendo 5 gramas de produto correspondendo a 800 mg de rifaximina. Na seguinte Tabela 2 a composição do saco termofundido de especialidade medicinal é relatada:

Tabela 2

Componentes	Quantidade	
	(mg)	%
Microgrânulos de rifaximina gastrorresistentes (correspondendo a 800 mg de rifaximina)	1303	26,06
Aspartame	70	1,40
Ácido cítrico anídrico	30	0,60
Pectina	300	6,00
Manitol	300	6,00
Neoesperidina DC	30	0,60
Sorbitol	2797	55,94
Sabor de cereja	160	3,20
Sílica-gel	10	0,20

### Exemplo 4

#### Microgrânulos gastrorresistentes de rifaximina preparados em comprimidos prensados

[0069] 9,3 kg de microgrânulos de rifaximina gastrorresistentes preparados de acordo com o exemplo 1, 593 g de glicolato de amido sódico, 100 g de estearato de magnésio são peneirados em uma peneira com mesh de 0,5 mm e depois misturados durante 20 minutos em um misturador V. A mistura resultante é prensada usando uma máquina de formação de comprimidos rotativa (Fette 1200) equipada com oblongo, marcada com punções de 19 x 9 mm no peso final de 718 mg (correspondendo a um teor de 400 mg de rifaximina).

[0070] A composição de tablete é relatada na Tabela 3.

Tabela 3

Composição de comprimido	Quantidade	
	mg	%
microgrânulos gastrorresistentes de rifaximina (correspondendo a 400 mg de rifaximina)	650,00	90,53
Carboximetilcelulose de sódio	34,95	4,87
Avicel PH 101	24,31	3,34
Estearato de Mg	8,74	1,21

[0071] Os comprimidos são depois revestidos, usando um equipamento de autoclave convencional, com uma película de hidroxipropilmetilcelulose de modo a melhorar a aparência e obter propriedades de mascaramento do gosto. A composição de película unitária é relatada na Tabela 4:

Tabela 4

Composição de revestimento	Quantidade (mg)
HPMC	14,07
Dióxido de titânio	4,10
Na-EDTA	0,05
Propileno glicol	1,37
Óxido férrico E 172	0,41

Exemplo 5Microgrânulos gastrorresistentes de rifaximina preparados em cápsulas sólidas

[0072] 9,0 kg de microgrânulos de rifaximina gastrorresistentes preparados de acordo com o exemplo 1, são misturados e peneirados em 0,5 mm com 110 g de talco e 1,1 kg de lactose. A mistura resultante é introduzida nas cápsulas de gelatina sólidas tipo 000 usando um equipamento convencional semelhante a Zanasi LZ64 em um peso final de 461,00, correspondendo a um terço de cerca de 270 mg de rifaximina. A composição de cápsula é relatada na Tabela 5:

Tabela 5

Composição de cápsula	Quantidade	
	mg	%
Grânulos gastrorresistentes de rifaximina (correspondendo a 270 mg de rifaximina)	406,00	88,01
Talco	5,00	1,01
Lactose	50,00	10,8

Exemplo 6Desempenho de dissolução do microgrânulo gastrorresistente das preparações medicinais de rifaximina

[0073] A gastrorresistência da preparação farmacêutica é avaliada de acordo com o que é descrito na página 247 da US Pharmacopeia (USP), 28a Ed.

[0074] O teste de dissolução das preparações medicinais contendo microgrânulos gastrorresistentes de rifaximina, descritas nos exemplos 1, 3 e 4 consistindo em microgrânulos gastrorresistentes de rifaximina, sacos termofundidos contendo microgrânulos gastrorresistentes de rifaximina, e com contendo microgrânulos gastrorresistentes de rifaximina, respectivamente, é avaliado mediante o uso das seguintes condições:

- [0075] Equipamento: SOTAX AT7 Smart
- [0076] Meio: HCl 0,1 N, pH 1; após 2 horas um tampão de fosfato com 2 % de Lauril Sulfato de sódio é adicionado para levar o pH para 6,8
- [0077] Velocidade de agitação: 100 rpm
- [0078] Temperatura: 37 °C
- [0079] Tempo de experimentação: 120, 135, 150 e 180 min.
- [0080] O teor de rifaximina dissolvida é medido por um método de HPLC.
- [0081] Os resultados, relatados na Tabela 6, são a média de seis medições e são expressos como porcentagem de dissolução sobre a quantidade total de rifaximina.

Tabela 6

Meio & pH	Tempo (min)	Dissolução (%)		
		Microgrânulos	Comprimidos	Sacos
HCl 0,1 N, pH 1	120	2,41	1,07	2,57
Tampão de fosfato, pH 6,8	135	93,8	67,9	90,3
Tampão de fosfato, pH 6,8	150	95,4	81,6	95,1
Tampão de fosfato, pH 6,8	165	97,2	88,1	96,4
Tampão de fosfato, pH 6,8	180	97,4	93,1	96,2

- [0082] Após 12 meses de armazenagem a 25 °C os microgrânulos, preparados como no Exemplo 1, mostram um perfil de dissolução similar, precisamente uma dissolução de 2,2 % após 120 min em pH 1 com ácido clorídrico 0,1 N de 91,1 % após 60 min em tampão de fosfato em pH 6,9.

Exemplo 7

### Tratamento da doença de Crohn

[0083] A preparação de rifaximina medicinal contendo microgrânulos gastrorresistentes descrita no exemplo 3 foi usada em um teste aleatório de múltiplos centros clínico versus placebo em pacientes afetados pela doença de Crohn. 55 pacientes com doença de Crohn em fase de grau agudo, suave a moderado, tendo valor CDAI (Índice Ativo de Doença de Crohn) entre 200 e 300, foram recrutados. O ponto final primário foi representado pela porcentagem dos pacientes em remissão clínica definida como CDAI mais baixo do que 150 pontos no final do estudo. Os pacientes, selecionados aleatoriamente em dois grupos: grupo A, de 27 pacientes e grupo B de 28 pacientes, foram tratados durante 12 semanas de acordo com os seguintes esquemas terapêuticos.:

[0084] Grupo A: rifaximina 800 mg, administrada 2 vezes ao dia para uma dosagem total igual a 1600 mg/tintura;

[0085] Grupo B: placebo, administrado 2 vezes em um dia em uma tal quantidade para corresponder ao teor da dose do princípio ativo.

[0086] O ponto final primário, a remissão clínica após 12 semanas de terapia, é obtido em 51,9 % dos pacientes com a formulação gastrorresistente e em 32,1 % dos pacientes tratados com placebo. Além disso, apenas um paciente do grupo tratado com rifaximina foi forçado no início a deixar o teste clínico por causa da reprovação terapêutica, enquanto nove pacientes tratados com placebo descontinuaram o tratamento.

[0087] Os resultados são resumidos na Tabela 7

Tabela 7

Grupo	Número de remissão clínica	Número de reprovação terapêutica
A (rifaximina) 27 pacientes	14 (51,9%)	1 (3,4%)
B (placebo) 28 pacientes	9 (32,1%)	9 (32,1%)

Exemplo 8Tratamento de pacientes de Crohn caracterizado por um valor reativo de proteína C mais elevado do que o normal

[0088] No começo do tratamento, 31 pacientes tinham um valor reativo de proteína C, um índice de inflamação em curso, mais elevado do que o normal. Os pacientes foram divididos em dois grupos: um de 16 tratado com rifaximina e o outro tratado com placebo, como descrito no exemplo 3.

[0089] O ponto final primário, remissão clínica, foi obtido em 62,5 % dos pacientes tratados com a nova formulação de rifaximina e em 20,5 % apenas dos pacientes tratados com placebo. Além do mais, nenhum dos pacientes do subgrupo tratado com rifaximina abandonou o estudo por reprovação terapêutica, ao contrário de 6 dos pacientes do subgrupo tratado com placebo.

[0090] A Tabela 8 mostra os resultados obtidos.

Tabela 8

Subgrupo com valor de proteína C mais elevado do que os valores normais	Número de remissão clínica	Número de reprovação terapêutica
16 pacientes tratados com rifaximina	10 (62,5%)	0 (0%)
15 pacientes tratados com placebo	3 (20%)	6 (40%)

[0091] A incidência dos efeitos colaterais foi similar nos dois grupos que confirmam a excelente tolerabilidade da formulação de rifaximina em uso contínuo e prolongado.

## REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende microgrânulos de rifaximina gastrorresistentes, em que:

os ditos microgrânulos têm uma dimensão de 1 micron a 900 microns de diâmetro, em que os ditos microgrânulos compreendem polímeros insolúveis em valores de pH entre 1,5 e 4,0 e solúveis em valores de pH entre 5,0 e 7,5.

2. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a dimensão dos microgrânulos de rifaximina gastrorresistentes é de 10 microns a 500 microns de diâmetro.

3. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que os polímeros são selecionados de acetato ftalato de celulose, acetato ftalato de hidroxipropilcelulose, acetato ftalato de polivinila e copolímeros de ácido metacrílico.

4. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a quantidade de polímeros gastrorresistentes está entre 5% e 75% em peso em relação ao peso total do microgrânulo.

5. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o microgrânulo gastrorresistente compreende um excipiente selecionado do grupo consistindo em diluentes, plastificantes, agentes antiaglomerativos, antiaderência, deslizantes, antiespumantes e substâncias colorantes ou combinações dos mesmos.

6. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o microgrânulo de rifaximina gastrorresistente compreende formas polimorfas de rifaximina ou uma forma de rifaximina em estado natural ou combinações das mesmas.

7. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação

6, caracterizada pelo fato de que as formas polimorfas de rifaximina são selecionadas dentre Forma  $\alpha$ , Forma  $\beta$ , Forma  $\gamma$ , Forma  $\delta$  ou Forma  $\varepsilon$ .

8. Composição farmacêutica em um saco termofundido, caracterizada pelo fato de que compreende:

de 1 a 3000 mg de microgrânulos de rifaximina gastrorresistentes como definidos na reivindicação 1, de 0 a 450 mg de um agente adoçante selecionado do grupo consistindo em aspartame, açúcar, xilitol, lactitol, sorbitol, ciclamato de sódio, dextrose, frutose, glicose, lactose, e sacarose, ou neoesperidina DC ou combinações dos mesmos, de 0 a 50 mg de ácido orgânico selecionado do grupo consistindo em ácido cítrico, ácido acético, ácido adípico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido glutárico, ácido málico, ácido succínico ou ácido tartárico ou combinações dos mesmos, de 1 a 500 mg de agente de suspensão selecionado do grupo consistindo em polivinil pirrolidona (PVP), carboximetil celulose de sódio, pectina, goma xantana, ou ágar-ágar ou combinações dos mesmos, de 0 a 500 mg de manitol, de 0 a 4000 mg de álcool de açúcar selecionado do grupo consistindo em álcoois de açúcar tais como lactitol, maltitol, manitol, sorbitol, e xilitol, goma xantana, dextrinas, ou maltodextrinas ou combinações dos mesmos, de 0 a 300 mg de agente flavorizante selecionado do grupo consistindo em sabor de fruta ou vegetal ou combinações dos mesmos, e de 0 a 100 mg de deslizante selecionado do grupo consistindo em sílica-gel, estearato de magnésio, ou talco ou combinações dos mesmos.

9. Composição farmacêutica em comprimidos prensados, caracterizada pelo fato de que compreende:

de 50 a 1000 mg de microgrânulos de rifaximina gastrorresistentes, de 1 a 500 mg de agente diluente selecionado do grupo consistindo em fosfato de dicálcio, sulfato de cálcio, celulose, celulose microcristalina, hidroxipropil metil celulose, amido de milho,

lactose, caulim, cloreto de sódio manitol, amido seco ou combinações dos mesmos, de 1 a 500 mg de agentes aglutinantes selecionados do grupo consistindo em amido, gelatina, açúcares como sacarose, glicose, dextrose, lactose, goma sintética, alginato de sódio, carboximetil celulose, metilcelulose, polivinilpirrolidona, polietileno glicol, etilcelulose, água, ceras, álcool ou combinações dos mesmos; de 0 a 20 mg de agentes lubrificantes selecionados do grupo consistindo em talco, estearato de magnésio, estearato de cálcio, ácido esteárico, óleos vegetais hidrogenados, polietilenoglicol ou combinações dos mesmos; de 0 a 20 mg de agentes glidantes selecionados do grupo consistindo em dióxido de silício coloidal, talco ou combinações dos mesmos; de 0 a 200 mg de agentes desintegrantes selecionados do grupo consistindo em carboximetilcelulose de sódio, amido de milho e batata, croscarmelose, crospovidona, glicolato de amido de sódio ou combinações dos mesmos, de 0 a 10 mg de agentes colorantes selecionados do grupo consistindo em dióxido de titânio, óxido de ferro ou combinações dos mesmos; de 0 a 500 mg de agentes adoçantes selecionados do grupo consistindo em sacarose, sorbitol, manitol, sacarina, acessulfame, neoesperedina ou combinações dos mesmos.

10. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 9, caracterizada pelo fato de que os comprimidos são revestidos com película.

11. Composição farmacêutica em cápsulas de gelatina sólidas, caracterizada pelo fato de que compreende:

de 50 a 450 mg de microgrânulos de rifaximina gastrorresistentes como definidos na reivindicação 1 e de 0 a 25 mg de agentes lubrificantes selecionados do grupo consistindo em talco, estearato de magnésio, estearato de cálcio, ácido esteárico, óleos vegetais hidrogenados, polietileno glicol ou combinações dos mesmos; de 1 a 225 mg de agentes diluentes selecionados do grupo consistindo

em fosfato de dicálcio, sulfato de cálcio, celulose, celulose microcristalina, hidroxipropilmetilcelulose, amido de milho, lactose, caulim, manitol, cloreto de sódio, amido seco ou combinações dos mesmos.

12. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de ser para uso no tratamento de doenças intestinais inflamatórias.

13. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 12, caracterizada pelo fato de que a doença intestinal inflamatória é doença de Crohn.

14. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de ser para uso no tratamento de pacientes que sofrem de doença de Crohn, em que o valor da proteína reativa C é mais elevado do que o padrão.

15. Processo para a fabricação de microgrânulos de rifaximina gastrorresistentes como definidos na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que compreende a etapa de pulverizar:

uma suspensão aquosa contendo um polímero gastrorresistente insolúvel em valores de pH entre 1,5 e 4,0 e solúvel em valores de pH entre 5,0 e 7,5 juntamente com plastificante, diluentes, agentes antiaderência, antiaglomerativo, deslizantes, antiespumante e substâncias colorantes em um aparelho de leito fluido em que um fluxo de ar aquecido em uma temperatura entre 50°C e 75°C e com uma produção entre 450 e 650 m<sup>3</sup> por hora sob uma pressão entre 100 e 150 kPa (1,0 e 1,5 bar) e em uma velocidade de fluxo entre 150 e 300 g/min através de um esguicho sobre a mistura de pó de rifaximina mantida em suspensão em leito fluido.

FIG 1A

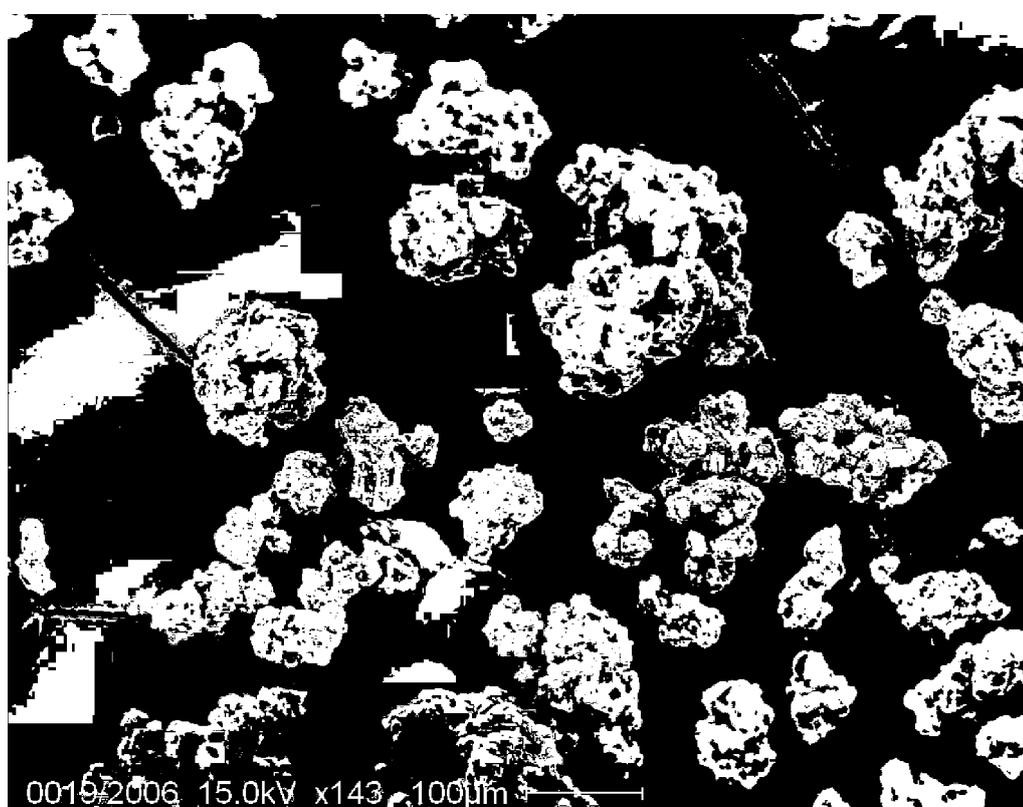


FIG 1B

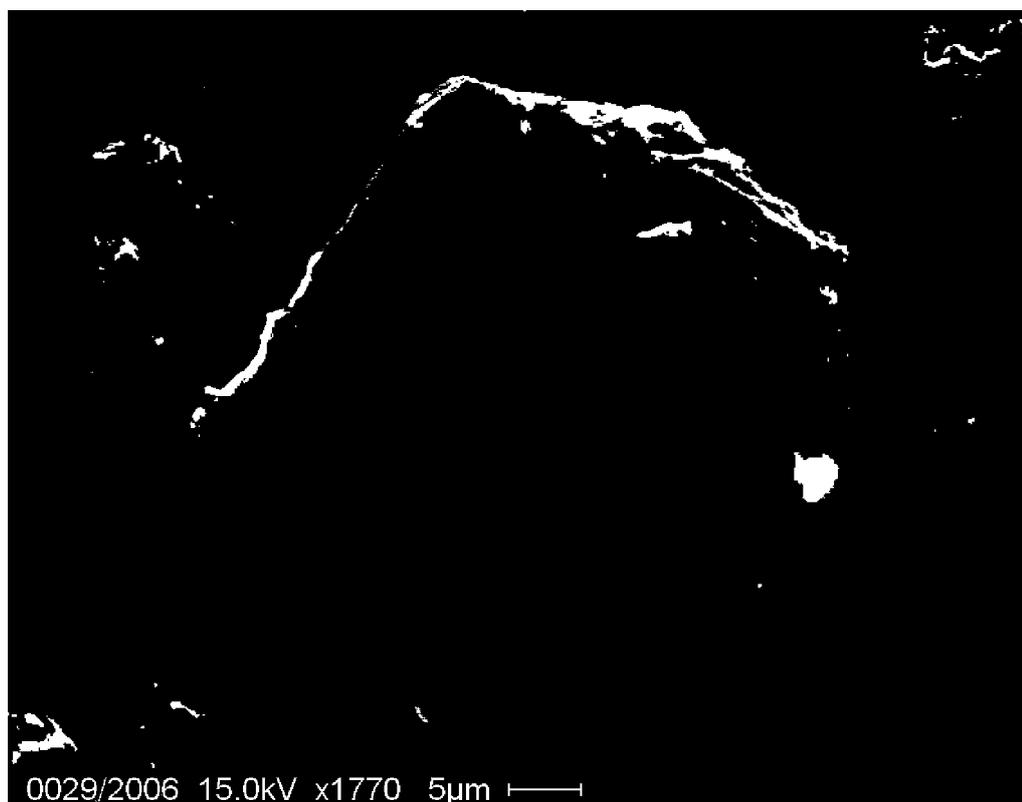


FIG 2

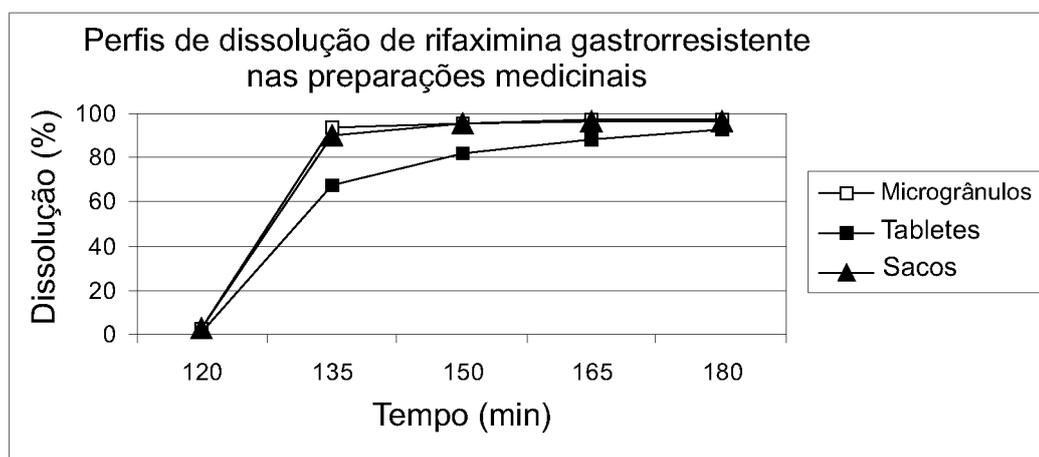


FIG 3

