



In una forma di realizzazione, una Tg di una forma aumenta con una concentrazione aumentata di rifaximina.

In una forma di realizzazione, in una forma sottoposta a stress a 70 °C/UR 75% per 1 settimana, i solidi sono ancora amorfi ai raggi X secondo la XRPD.

In una forma di realizzazione, in una forma sottoposta a stress a 70 °C/UR 75% per 3 settimane, i solidi sono ancora amorfi ai raggi X secondo la XRPD.

In una forma di realizzazione, in una sottoposta a stress a 70 °C/UR 75% per 6 settimane, i solidi sono ancora amorfi ai raggi X secondo la XRPD.

In una forma di realizzazione, in una sottoposta a stress a 70 °C/UR 75% per 12 settimane, i solidi sono ancora amorfi ai raggi X secondo la XRPD.

In un aspetto, fornito nella presente vi sono dei microgranuli comprendenti una o più delle forme di dispersione solida di rifaximina descritte nella presente.

In una forma di realizzazione, i microgranuli comprendono inoltre un polimero.

In una forma di realizzazione, il polimero comprende uno o più tra polivinilpirrolidone (PVP) K-90, idrossipropil metilcellulosa ftalato (HPMC-P) 55, idrossipropil metilcellulosa acetato succinato (HPMC-AS) HG ed MG, o un polimetacrilato (Eudragit® L100-55).

In forme di realizzazione specifiche, i microgranuli comprendono il 25-75% di polimero, il 40-60% di polimero o il 40-50% di polimero. In una forma di realizzazione esemplificativa, i microgranuli comprendono il 42-44% di polimero.

In una forma di realizzazione, i microgranuli comprendono quantità uguali di rifaximina e polimero.

In un'altra forma di realizzazione, i microgranuli comprendono inoltre un agente di controllo del rilascio intragranulare. In forme di realizzazione esemplificative, l'agente di controllo del rilascio intragranulare comprende un eccipiente farmaceuticamente accettabile, disintegrante, crospovidone, sodio amido glicolato, amido di mais, cellulosa microcristallina, derivati cellulosici, sodio bicarbonato e sodio alginato.

In una forma di realizzazione, l'agente di controllo del rilascio intragranulare comprende tra circa il 2% in peso e circa il 40% in peso del microgranulo, tra circa il 5% in peso e circa il 20% in peso del microgranulo, oppure circa il 10% in peso del microgranulo.

In un'altra forma di realizzazione, l'agente di controllo del rilascio intragranulare comprende un disintegrante farmaceuticamente accettabile, per esempio uno selezionato dal gruppo che comprende crospovidone, sodio amido glicolato, amido di mais, cellulosa microcristallina, derivati cellulosici, sodio bicarbonato e sodio alginato.

In un'altra forma di realizzazione, i microgranuli comprendono inoltre un agente umettante o tensioattivo, per esempio un tensioattivo non ionico.

In una forma di realizzazione, il tensioattivo non ionico comprende tra circa il 2% in peso e circa il 10% in peso del microgranulo, tra circa il 4% in peso e circa l'8% in peso del microgranulo, oppure circa il 5,0% in peso del microgranulo.

In una forma di realizzazione, il tensioattivo non ionico comprende un polossamero, per esempio, il polossamero 407 noto anche come Pluronic F-127.

In un'altra forma di realizzazione, i microgranuli comprendono inoltre un antiossidante.

In forme di realizzazione esemplificative, l'antiossidante è butilidrossianisolo (BHA), butilidrossitoluene (BHT) o gallato di propile (PG).

In un'altra forma di realizzazione, l'antiossidante comprende tra circa lo 0,1% in peso e circa il 3% in peso del microgranulo o tra circa lo 0,5% in peso e circa l'1% in peso del microgranulo.

Inoltre, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica comprendente la forma di dispersione solida di rifaximina come descritto nella presente e almeno un eccipiente farmaceuticamente accettabile.

Secondo un altro aspetto, vengono forniti nella presente composizioni farmaceutiche comprendenti i microgranuli descritti nella presente.

In una forma di realizzazione, le composizioni farmaceutiche comprendono inoltre uno o più eccipienti farmaceuticamente accettabili.

In una forma di realizzazione, le composizioni farmaceutiche sono compresse o capsule.

In una forma di realizzazione, le composizioni farmaceutiche comprendono un disintegrante.

In una forma di realizzazione, il polimero comprende uno o più tra polivinilpirrolidone (PVP) K-90, idrossipropil metilcellulosa idratata (HPMC-P) 55, idrossipropil metilcellulosa acetato succinato (HPMC-AS) HG ed MG, o un polimetacrilato (Eudragit® L100-55), con la previsione che le forme di dispersione solida di rifaximina comprendano rifaximina e un polimero selezionato tra idrossipropil metilcellulosa acetato succinato (HPMC-AS) HG ed MG.

Secondo un aspetto, sono fornite nella presente delle formulazioni di dispersioni solide farmaceutiche comprendenti: rifaximina, HPMC-AS, con un rapporto tra rifaximina e polimero di 50:50, un poliole tensioattivo non ionico e un agente di controllo del rilascio intragranulare.

In una forma di realizzazione, l'agente di controllo del rilascio intragranulare comprende circa il 10% in peso della formulazione.

Secondo un aspetto, sono forniti nella presente processi per produrre una dispersione solida di rifaximina comprendente: produrre un impasto semiliquido di metanolo, rifaximina, un polimero e un tensioattivo; atomizzare l'impasto semiliquido; e miscelare l'impasto semiliquido atomizzato con un agente di controllo del rilascio intragranulare.

Secondo un aspetto, sono forniti nella presente processi per produrre una dispersione solida di rifaximina comprendente: produrre un impasto semiliquido di metanolo, rifaximina, HPMC-AS MG e Pluronic F-127; atomizzare l'impasto semiliquido; e miscelare l'impasto semiliquido atomizzato con un agente di controllo del rilascio intragranulare.

In una forma di realizzazione, l'agente di controllo del rilascio intragranulare comprende sodio croscarmellosso.

Un processo per produrre una dispersione solida di rifaximina comprendente uno o più dei metodi elencati nelle Tabelle 1-5.

In una forma di realizzazione, sono fornite composizioni farmaceutiche comprendenti dispersione solida (SD) di rifaximina, un polimero, un tensioattivo,

e un agente di controllo del rilascio. In una forma di realizzazione, vengono fornite composizioni farmaceutiche comprendenti dispersione solida (SD) di rifaximina, HPMC-AS, Pluronic F127 e sodio croscamelloso (CS). In una forma di realizzazione, le composizioni farmaceutiche sono compresse o pillole. In forme di realizzazione aggiuntive, le composizioni farmaceutiche comprendono inoltre riempitivi, glidanti o lubrificanti. In forme di realizzazione specifiche, le composizioni farmaceutiche comprendono i rapporti dei componenti esposti nella Tabella 37. Sono illustrate altre forme di realizzazione e aspetti di seguito.

### **BREVE DESCRIZIONE DEI DISEGNI**

Figura 1. Struttura chimica della rifaximina

Figura 2. (come riferimento) Sovrapposizione di schemi XRPD per le dispersioni di rifaximina/PVP K-90 ottenute da metanolo mediante atomizzazione.

Figura 3. (come riferimento) Termogramma mDSC per la dispersione di rifaximina/PVP K-90 25:75 (p/p) ottenuta da metanolo mediante atomizzazione.

Figura 4. (come riferimento) Termogramma mDSC per la dispersione di rifaximina/PVP K-90 50:50 (p/p) ottenuta da metanolo mediante atomizzazione.

Figura 5. (come riferimento) Termogramma mDSC per la dispersione di rifaximina/PVP K-90 75:25 (p/p) ottenuta da metanolo mediante atomizzazione.

Figura 6. (come riferimento) Sovrapposizione del termogramma mDSC per le dispersioni di rifaximina/PVP K-90 ottenute da metanolo mediante atomizzazione.

Figura 7. (come riferimento) Sovrapposizione di schemi XRPD per le dispersioni di rifaximina/HPMC-P ottenute da metanolo mediante atomizzazione.

Figura 8. (come riferimento) Termogramma mDSC per la dispersione di rifaximina/HPMC-P 25:75 (p/p) ottenuta da metanolo mediante atomizzazione.

Figura 9 (come riferimento) Termogramma mDSC per la dispersione di rifaximina/HPMC-P 50:50 (p/p) ottenuta da metanolo mediante atomizzazione.

Figura 10 (come riferimento) Termogramma mDSC per la dispersione di rifaximina/HPMC-P 75:25 (p/p) ottenuta da metanolo mediante atomizzazione.

Figura 11. (come riferimento) Sovrapposizione del termogramma mDSC per le dispersioni di rifaximina/HPMC-P ottenute da metanolo mediante atomizzazione.

Figura 12. Sovrapposizione di schemi XRPD per le dispersioni di rifaximina/HPMC-AS HG ottenute da metanolo mediante atomizzazione.

Figura 13. Termogramma mDSC per la dispersione di rifaximina/HPMC-AS HG 25:75 (p/p) ottenuta da metanolo mediante atomizzazione.

Figura 14. Termogramma mDSC per la dispersione di rifaximina/HPMC-AS HG 50:50 (p/p) ottenuta da metanolo mediante atomizzazione.

Figura 15. Termogramma mDSC per la dispersione di rifaximina/HPMC-AS HG 75:25 (p/p) ottenuta da metanolo mediante atomizzazione.

Figura 16. Sovrapposizione del termogramma mDSC per le dispersioni di rifaximina/HPMC-AS HG ottenute da metanolo mediante atomizzazione.

Figura 17. Sovrapposizione di schemi XRPD per le dispersioni di rifaximina/HPMC-AS MG ottenute da metanolo mediante atomizzazione.

Figura 18. Termogramma mDSC per la dispersione di rifaximina/HPMC-AS MG 25:75 (p/p) ottenuta da metanolo mediante atomizzazione.

Figura 19. Termogramma mDSC per la dispersione di rifaximina/HPMC-AS MG 50:50 (p/p) ottenuta da metanolo mediante atomizzazione.

Figura 20. Termogramma mDSC per la dispersione di rifaximina/HPMC-AS MG 75:25 (p/p) ottenuta da metanolo mediante atomizzazione.

Figura 21. Sovrapposizione del termogramma mDSC per le dispersioni di rifaximina/HPMC-AS MG ottenute da metanolo mediante atomizzazione.

Figura 22. (come riferimento) Sovrapposizione di schemi XRPD per le dispersioni di rifaximina/Eudragit L100-55 ottenute da metanolo mediante atomizzazione.

Figura 23. (come riferimento) Termogramma mDSC per la dispersione di rifaximina/Eudragit L100-55 25:75 (p/p) ottenuta da metanolo mediante atomizzazione.

Figura 24. (come riferimento) Termogramma mDSC per la dispersione di rifaximina/Eudragit L100-55 50:50 (p/p) ottenuta da metanolo mediante atomizzazione.

Figura 25. (come riferimento) Termogramma mDSC per la dispersione di rifaximina/Eudragit L100-55 75:25(p/p) ottenuta da metanolo mediante atomizzazione.

Figura 26. (come riferimento) Sovrapposizione del termogramma mDSC per le dispersioni di rifaximina/Eudragit L100-55 ottenute da metanolo mediante atomizzazione.

Figura 27. (come riferimento) Termogramma mDSC per la dispersione di rifaximina/HPMC-P 25:75 (p/p) sottoposta a stress a 40 °C/UR 75% per 7 giorni.

Figura 28. Termogramma mDSC per la dispersione di rifaximina/HPMC-AS HG 75:25 (p/p) sottoposta a stress a 40 °C/UR 75% per 7 giorni.

- Figura 29. Termogramma mDSC per la dispersione di rifaximina/HPMC-AS MG 75:25 (p/p) sottoposta a stress a 40 °C/UR 75% per 7 giorni.
- Figura 30. (come riferimento) Termogramma mDSC per la dispersione di rifaximina/Eudragit L100-55 25:75 (p/p) sottoposta a stress a 40 °C/UR 75% per 7 giorni.
- Figura 31. Schema XRPD per la dispersione di rifaximina/HPMC-AS MG 50:50 (p/p).
- Figura 32. Modulare i termogrammi DSC per la dispersione di rifaximina/HPMC-AS MG 50:50 (p/p).
- Figura 33. Analisi TG-IR per la dispersione di rifaximina/HPMC-AS MG 50:50 (p/p) - Dati TGA.
- Figura 34. Analisi TG-IR per la dispersione di rifaximina/HPMC-AS MG 50:50 (p/p) - Grafico Gram-Schmidt e grafico a cascata.
- Figura 35. Analisi TG-IR per la dispersione di rifaximina/HPMC-AS MG 50:50 (p/p).
- Figura 36. (come riferimento) Schema XRPD per la dispersione di rifaximina/HPMC-P 25:75 (p/p).
- Figura 37. (come riferimento) Modulare termogrammi DSC per la dispersione di rifaximina/HPMC-P 25:75 (p/p).
- Figura 38. (come riferimento) Analisi TG-IR per la dispersione di rifaximina/HPMC-P 25:75 (p/p) - Dati TGA.
- Figura 39. (come riferimento) Analisi TG-IR per la dispersione di rifaximina/HPMC-P 25:75 (p/p) - Grafico Gram-Schmidt e Grafico a cascata.
- Figura 40. (come riferimento) Analisi TG-IR per la dispersione di rifaximina/HPMC-P 25:75 (p/p).
- Figura 41. Sovrapposizione di schemi XRPD pre-elaborati nell'analisi della miscela multivariata.
- Figura 42. Concentrazioni stimate di rifaximina (blu) e HPMC-AS MG (rosso) usando l'analisi Unscrambler MCR.
- Figura 43. Schemi di XRPD stimati di rifaximina (blu) e HPMC-AS MG (rosso) usando l'analisi Unscrambler MCR.
- Figura 44. Sovrapposizione dello schema XRPD stimato di rifaximina pura usando MCR e dello schema XRPD misurato di rifaximina al 100%.
- Figura 45. Sovrapposizione dello schema XRPD stimato di HPMC-AS MG pura usando MCR e schema XRPD misurato di HPMC-AS MG al 100%.
- Figura 46. Schema XRPD esemplificativo per solidi combinati di dispersione temaria di rifaximina/HPMC-AS MG/Pluronic.
- Figura 47. Termogramma DSC modulare per solidi combinati di dispersione temaria di rifaximina/HPMC-AS MG/Pluronic.
- Figura 48. Analisi TG-IR per solidi combinati di dispersione temaria di rifaximina/HPMC-AS MG/Pluronic - termogramma TGA.
- Figura 49. Analisi TG-IR esemplificativa per solidi combinati di dispersione temaria di rifaximina/HPMC-AS MG/Pluronic.
- Figura 50. Sovrapposizione esemplificativa di spettri IR per rifaximina amorfa ai raggi X e solidi combinati di dispersione temaria di rifaximina/HPMC-AS MG/Pluronic.
- Figura 51. Sovrapposizione esemplificativa di spettri Raman per rifaximina amorfa ai raggi X e solidi combinati di dispersione temaria di

rifaximina/HPMC-AS MG/Pluronic.

Figura 52. Report di analisi granulometrica per solidi combinati di dispersione temaria di rifaximina/HPMC-AS MG/Pluronic.

Figura 53. Analisi esemplificativa di assorbimento di vapore dinamico (DVS) per solidi combinati di dispersione temaria di rifaximina/HPMC-AS MG/Pluronic.

Figura 54. Sovrapposizione esemplificativa di schemi XRPD per la dispersione temaria di rifaximina/HPMC-AS MG/Pluronic, solidi post-DVS e solidi come da preparazione.

Figura 55. Sovrapposizione esemplificativa di schemi XRPD per campioni post-stress di dispersione temaria di rifaximina e campione come da preparazione.

Figura 56. Termogramma mDSC esemplificativo per la dispersione temaria di rifaximina dopo 70 °C/UR 75% 1 settimana.

Figura 57. termogramma mDSC esemplificativo per la dispersione temaria di rifaximina dopo 70 °C/UR 75% 3 settimane.

Figura 58. termogramma mDSC esemplificativo per la dispersione temaria di rifaximina dopo 40 °C/UR 75% 6 settimane.

Figura 59. Termogramma mDSC esemplificativo per la dispersione temaria di rifaximina dopo 40 °C/UR 75% 12 settimane.

Figura 60. Dati farmacocinetici di dispersione solida nei cani.

Figura 61. Dissoluzione di capsule di dispersione solida (SD) di rifaximina; fase acida: HCl 0,1 N con tempo di esposizione variabile. Fase tampone: pH 6,8 con SDS allo 0,45%.

Figura 62. Dissoluzione di capsule di dispersione solida (SD) di rifaximina; fase acida: 2 ore; fase tampone: pH 6,8.

Figura 63. Dissoluzione di capsule di rifaximina; soluzione tampone di fosfato pH 6,8 con SDS allo 0,45%.

Figura 64. Dissoluzione di capsule di dispersione atomizzata (SDD) di rifaximina. (a) fase acida 2 ore, fase tampone: Tampone fosfato, pH. 7,4. (b) fase acida: HCl 0,1 N con vari tempi di esposizione, fase tampone: Tampone fosfato, pH 7,4 con SDS allo 0,45%.

Figura 65. Dispersione atomizzata (SDD) di rifaximina con formulazione di CS al 10%. (a) solubilità cinetica dei granuli della dispersione solida (SD) di rifaximina. 10% in peso di sodio CS FaSSIF, 10% in peso di sodio CS FeSSIF. (b) profili di dissoluzione di compresse di dispersione atomizzata (SDD), CS al 10%. SLS allo 0,2%, pH 4,5; SLS allo 0,2%, pH 5,5; SLS allo 0,2%, pH 7,4; FaSSIF.

Figura 66. Dispersione atomizzata (SDD) di rifaximina con formulazione di CS al 10%. Dissoluzione capsule di dispersione atomizzata (SDD) di rifaximina: (a) fase acida 2 ore, fase tampone: Tampone fosfato, pH 7,4. Con SDS allo 0,45%; senza SDS. (b) fase acida: HCl 0,1 N con tempi di esposizione variabili, fase tampone: Tampone fosfato, pH 7,4 con SDS allo 0,45%.

Figura 67. Effetti del pH del supporto sulla dissoluzione. (a) Dissoluzione della compressa di dispersione atomizzata (SDD) di rifaximina. Fase acida: 2 ore, pH 2,0. (b) Profili di dissoluzione di SDS allo 0,2% a pH 4,5, dissoluzione di compresse di SSD a vari livelli di CS, CS allo 0%, al 2,5%, al 5% e al 10%.

Figura 68. Effetti del pH del supporto sulla dissoluzione. (a) Dissoluzione della compressa di dispersione atomizzata (SDD) di rifaximina a vari livelli di CS: CS allo 0%, al 2,5%, al 5% e al 10%, SDS allo 0,2% a pH 5,5. (b) Profili di dissoluzione della dissoluzione di compresse di dispersione atomizzata (SDD) a vari livelli di CS: CS allo 0%, al 2,5%, al 5% e al 10%, SDS allo 0,2% a pH 7,4.

Figura 69. Effetti del pH del supporto sulla dissoluzione. (a) Dissoluzione della compressa di dispersione atomizzata (SDD) di rifaximina CS al 2,5%, SLS allo 0,2, pH 4,5, SLS allo 0,2%, pH 5,5, SLS allo 0,2%, pH 7,4. (b) Dissoluzione della compressa di dispersione atomizzata (SDD) di rifaximina CS allo 0%, SLS allo 0,2%, pH 4,5, SLS allo 0,2%, pH 5,5, SLS allo 0,2%, pH 7,4.

Figura 70. Effetti del pH del supporto sulla dissoluzione. (a) Dissoluzione della compressa di dispersione atomizzata (SDD) di rifaximina CS al 10%, SLS allo 0,2, pH 4,5, SLS allo 0,2%, pH 5,5, SLS allo 0,2%, pH 7,4. (b) Dissoluzione della compressa di dispersione atomizzata (SDD) di rifaximina, CS al 5%, SLS allo 0,2%, pH 4,5, SLS allo 0,2%, pH 5,5, SLS allo 0,2%, pH 7,4.

Figura 71. Meccanismo di rilascio del CS. (a) Solubilità cinetica nel supporto FaSSiF, pH 6,5. (b) pendenza rispetto al punto temporale.

La Figura 72 raffigura una sovrapposizione di schemi XRPD di campioni quaternari di rifaximina atomizzati da metanolo. Il primo è un campione quaternario di rifaximina contenente lo 0,063% in peso di BHA. Il secondo è un campione quaternario di rifaximina contenente lo 0,063% in peso di BHT. Il terzo è un campione quaternario di rifaximina contenente lo 0,094% in peso di PG, e l'ultimo è una dispersione ternaria di rifaximina atomizzata.

La Figura 73 raffigura un termogramma mDSC di campione quaternario di rifaximina contenente lo 0,063% in peso di BHA.

La Figura 74 raffigura un termogramma mDSC di campione quaternario di rifaximina contenente lo 0,063% in peso di BHT.

La Figura 75 raffigura un termogramma mDSC di campione quaternario di rifaximina contenente lo 0,094% in peso di PG.

La Figura 76 raffigura un confronto di schema XRPD con polvere di dispersione solida di rifaximina 42,48% p/p con un materiale compattato a rullo di miscela di rifaximina. Primo: polvere di dispersione solida di rifaximina 42,48% p/p; ultimo: miscela con rifaximina compattata a rullo.

La Figura 77 raffigura la farmacocinetica della rifaximina dopo la somministrazione di forme e formulazioni variabili dopo una singola dose orale di 2200 mg nei cani.

La Figura 78 raffigura la dispersione atomizzata (SDD) di rifaximina nei cani.

La Figura 79 raffigura schema dello studio quoziente.

La Figura 80 riassume lo studio sull'aumento della dose/l'assorbimento regionale, aumento della dose della parte A/selezione della dose.

La Figura 81 raffigura i dati del soggetto rappresentativo provenienti da uno studio di aumento della dose.

La Figura 82 raffigura i dati del soggetto rappresentativo provenienti da uno studio di aumento della dose.

La Figura 83 raffigura i dati di aumento della dose media, su una scala lineare.

La Figura 84 raffigura i dati di aumento della dose media, su una scala logaritmica.

La Figura 85 raffigura un riepilogo degli studi sull'aumento della dose di dispersione atomizzata (SDD) di rifaximina.

La Figura 86 è una tabella di confronto di dose/dosaggio.

La Figura 87 è una tabella di confronto di dose/dosaggio. Questa tabella confronta la dispersione atomizzata (SDD) all'aumento delle dosi con la corrente formulazione cristallina in termini di PK sistemica.

#### **DESCRIZIONE DETTAGLIATA**

Le forme di realizzazione descritte nella presente si riferiscono alla scoperta di nuove forme di dispersioni solida di rifaximina con una varietà di polimeri e concentrazioni di polimeri. In una forma di realizzazione, è contemplato l'uso di una o più delle nuove forme di dispersione solide dell'antibiotico noto come rifaximina (INN) nella fabbricazione di preparazioni medicinali per uso orale o topico. Per esempio, le forme di dispersione solida di rifaximina vengono usate per creare composizioni farmaceutiche, per esempio, compresse o capsule, o microgranuli comprendenti forme di dispersione solide di rifaximina. Metodi esemplificativi per produrre microgranuli di rifaximina sono esposti negli esempi. I microgranuli di rifaximina possono essere formulati in composizioni farmaceutiche come descritto nella presente.

Gli aspetti descritti nella presente riguardano anche la somministrazione di tali preparazioni medicinali a un soggetto che abbia bisogno di un trattamento con antibiotici. Nella presente sono fornite forme di dispersione solida di rifaximina con una varietà di polimeri e concentrazioni di polimero.

In particolare, è fornita una forma di dispersione solida di rifaximina comprendente rifaximina e un polimero selezionato tra: idrossipropil metilcellulosa acetato succinato (HPMC-AS) HG eMG, in cui il rapporto rifaximina:polimero è compreso tra 10:90 e 90:10.

Come usata nella presente, l'espressione "agente di controllo del rilascio intragranulare" include agenti che producono una composizione farmaceutica, per esempio un microgranulo, per rompere e di conseguenza rilasciare il principio attivo, per esempio, rifaximina. L'agente di controllo del rilascio intragranulare include disintegranti come croscrovidone, sodio amido glicolato, amido di mais, cellulosa microcristallina, derivati cellulose, sodio bicarbonato e sodio alginato.

In una forma di realizzazione, l'agente di controllo del rilascio intragranulare comprende tra circa il 2% in peso e circa il 40% in peso del microgranulo, tra circa il 5% in peso e circa il 20% in peso del microgranulo, tra circa l'8 e circa il 15% oppure circa il 10% in peso del microgranulo.

In un'altra forma di realizzazione, il microgranulo comprende un tensioattivo, per esempio un tensioattivo non ionico. In una forma di realizzazione, il tensioattivo non ionico comprende tra circa il 2% in peso e circa il 10% in peso del microgranulo, tra circa il 4% in peso e circa l'8% in peso del microgranulo, tra circa il 6 e circa il 7% in peso del microgranulo oppure circa il 5,0% in peso del microgranulo.

In un'altra forma di realizzazione, il microgranulo comprende un antiossidante. In una forma di realizzazione, l'antiossidante comprende tra circa lo 0,1% in peso e circa il 3% in peso del microgranulo, tra circa lo 0,3% in peso e circa il 2% in peso o tra circa lo 0,5% in peso e circa l'1% in peso del microgranulo.

Come usato nella presente, il termine "intragranulare" si riferisce ai componenti che risiedono all'interno del microgranulo. Come usato nella presente, il termine "extragranulare" si riferisce ai componenti della composizione farmaceutica che non sono contenuti all'interno del microgranulo.

Come usato nella presente, il termine polimorfo viene talvolta usato come termine generale come riferimento alle forme di rifaximina e include all'interno del contesto, sale, idrato, cocristallo polimorfo e forme amorfe di rifaximina. Questo uso dipende dal contesto e sarà evidente a una persona esperta nella tecnica.

Come usato nella presente, il termine "circa" quando usato in riferimento alle posizioni di picco di schemi di diffrazione di una polvere ai raggi X si riferisce alla variabilità intrinseca dei picchi a seconda, per esempio, della calibrazione dell'apparecchiatura usata, del processo usato per produrre il polimorfo, dell'età del materiale cristallizzato e simili, a seconda della strumentazione usata. In questo caso, la variabilità di misura dello strumento era di circa  $\pm 0,2$  gradi  $2-\theta$ . Una persona esperta nella tecnica, potendo beneficiare di questa illustrazione, può comprendere l'uso di "circa" in questo contesto. Il termine "circa" facendo riferimento ad altri parametri definiti, per esempio, contenuto d'acqua,  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ , AUC, velocità di dissoluzione intrinseca, temperatura e tempo, indica la variabilità intrinseca nel, per esempio, misurare il parametro o raggiungendo il parametro. Una persona esperta nella tecnica, potendo beneficiare di questa illustrazione, può comprendere la variabilità di un parametro come rimarcato dall'uso della parola "circa".

Come usato nella presente, "analogo" riferito a una forma che presenta caratteristiche simili, per esempio, a una XRPD, una IR, uno spettro Raman, una DSC, una TGA, RMN, SSRMN, eccetera, indica che il polimorfo o il cocristallo è identificabile mediante tale metodo e può variare da un modo simile a sostanzialmente simile, a patto che il materiale venga identificato dal metodo con le variazioni previste da uno degli esperti secondo le variazioni sperimentali, includendo per esempio gli strumenti usati, il momento del giorno, l'umidità, la stagione, la pressione, la temperatura ambiente, ecc.

Come usata nella presente, "dispersione solida di rifaximina", "dispersione temaria di rifaximina", "dispersione solida di rifaximina", "dispersione solida", "forme di dispersione solida di rifaximina", "dispersione solida (SD)", "dispersione atomizzata (SDD)", e "forma di dispersione solida di rifaximina" sono

destinate ad avere significati equivalenti e includono composizione di dispersione polimerica di rifaximina. Queste composizioni sono amorfe alla XRPD, tuttavia distinguibili dalla XRPD di rifaximina amorfa. Come illustrato negli esempi e nelle figure, le composizioni di dispersione polimerica di rifaximina sono chimicamente e fisicamente distinguibili dalla rifaximina amorfa, inclusi differenti profili di T<sub>g</sub>, differenti profili della XRPD e differenti profili di dissoluzione.

Il polimorfismo, come usato nella presente, si riferisce all'occorrenza di differenti forme cristalline di un singolo composto in stato di idrato diverso, per esempio, una proprietà di alcuni composti e complessi. Pertanto, i polimorfi sono solidi distinti che condividono la stessa formula molecolare, tuttavia ciascun polimorfo può avere proprietà fisiche distinte. Pertanto, un singolo composto può dare luogo a una varietà di forme polimorfe in cui ciascuna forma ha proprietà fisiche differenti e distinte, come profili di solubilità, temperature dei punti di fusione, igroscopia, forma delle particelle, densità, fluidità, comprimibilità e/o picchi di diffrazione ai raggi X. La solubilità di ciascun polimorfo può variare, pertanto, l'identificazione dell'esistenza di polimorfi farmaceutici è essenziale per fornire prodotti farmaceutici con profili di solubilità prevedibili. È desiderabile indagare tutte le forme allo stato solido di un farmaco, incluse tutte le forme polimorfe, e determinare la stabilità, la dissoluzione e le proprietà del flusso di ciascuna forma polimorfa. Le forme polimorfe di un composto possono essere distinte in un laboratorio mediante spettroscopia di diffrazione a raggi X e mediante altri metodi come la spettrometria a infrarossi. Per una revisione generale dei polimorfi e delle applicazioni farmaceutiche dei polimorfi si veda G. M. Wall, *Pharm Manuf.* 3, 33 (1986); J. K. Halebian e W. McCrone, *J. Pharm. Sci.*, 58, 911 (1969); e J. K. Halebian, *J. Pharm. Sci.*, 64, 1269 (1975).

Come usato nella presente, "soggetto" include organismi che sono in grado di essere colpiti da una malattia intestinale o da un altro disturbo trattabile mediante rifaximina o che potrebbero diversamente beneficiare della somministrazione di composizioni di dispersione solida di rifaximina come descritto nella presente, come umani e animali non umani. L'espressione "animali non umani" include tutti i vertebrati, per esempio, i mammiferi, per esempio, i roditori, per esempio, i topi, e non mammiferi, come i primati non umani, per esempio, le pecore, i cani, le mucche, i polli, gli anfibi, i rettili, eccetera. Suscettibile a un disturbo intestinale è destinato a includere i soggetti a rischio di sviluppare un'infezione da disturbi intestinali, per esempio, i soggetti che soffrono di uno o più tra un'immunosoppressione, i soggetti che sono stati esposti ad altri soggetti con un'infezione batterica, i medici, gli infermieri, i soggetti che viaggiano verso aree remote note per ospitare batteri che causano diarrea del viaggiatore, i soggetti che bevono quantità di alcol che danneggiano il fegato, i soggetti con un'anamnesi di disfunzione epatica, eccetera.

L'espressione "quantità di profilassi vantaggiosamente efficace" di una composizione si riferisce a una quantità di una formulazione di dispersione solida di rifaximina o diversamente descritta nella presente che è efficace, a seguito di somministrazione di dose singola o multipla al soggetto, nella prevenzione o nel trattamento di un'infezione batterica.

L'espressione "quantità terapeuticamente efficace" di una composizione si riferisce a una quantità di una dispersione solida di rifaximina efficace, a seguito della somministrazione di dose singola o multipla al soggetto per fornire un beneficio terapeutico al soggetto. In una forma di realizzazione, il beneficio terapeutico consiste nell'attenuare o nell'uccidere di un batterio, o nel prolungamento della possibilità di sopravvivenza di un soggetto con tale disturbo intestinale o cutaneo. In un'altra forma di realizzazione, il beneficio terapeutico è inibire un'infezione batterica o prolungare la sopravvivenza di un soggetto con tale infezione batterica oltre la data prevista in assenza di tale trattamento.

La rifaximina esercita un'ampia attività antibatterica nel tratto gastrointestinale contro batteri gastrointestinali localizzati che causano diarrea infettiva, inclusi ceppi anaerobici. È stato segnalato che la rifaximina è caratterizzata da un assorbimento sistemico trascurabile, a causa delle sue caratteristiche chimiche e fisiche (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)).

In relazione a possibili effetti collaterali associati all'uso terapeutico di rifaximina, l'induzione della resistenza batterica agli antibiotici è di particolare rilevanza.

Da questo punto di vista, qualsiasi differenza riscontrata nell'assorbimento sistemico delle forme di rifaximina illustrate nella presente può essere significativa, poiché è stato dimostrato che con concentrazioni sub-inibitorie di rifaximina, come nell'intervallo tra 0,1 e 1 mg/mL, è possibile la selezione di mutazioni resistenti (Marchese A. et al. In vitro activity of rifaximin, metronidazole and vancomycin against clostridium difficile and the rate of selection of spontaneously resistant mutants against representative anaerobic and aerobic bacteria, including ammonia-producing species. *Chemotherapy*, 46(4), 253-266, (2000)).

È stato scoperto che i moduli, le formulazioni e le composizioni di rifaximina hanno differenti proprietà di biodisponibilità *in vivo*. Pertanto, i polimorfi illustrati nella presente possono essere utili nella preparazione di prodotti farmaceutici con differenti caratteristiche per il trattamento di infezioni. Ciò consentirebbe la generazione di preparazioni di rifaximina con livelli significativamente differenti di adsorbimento con valori di  $C_{max}$  compresi tra circa 0,0 ng/mL e 5,0 mg/mL. Ciò porta alla preparazione di composizioni di rifaximina che hanno un assorbimento da trascurabile a significativo da parte dei soggetti sottoposti a trattamento. Una forma di realizzazione descritta nella presente sta modulando l'azione terapeutica della rifaximina selezionando la forma, la formulazione e/o la composizione corretta, o la loro miscela, per il trattamento di un soggetto. Per esempio, nel caso di batteri invasivi, la forma, la formulazione e/o la composizione più biodisponibile possono essere selezionate tra quelle illustrate nella presente, mentre nel caso di patogeni non invasivi possono essere selezionate formulazioni e/o composizioni di rifaximina meno adsorbite, poiché possono essere più sicure per il soggetto sottoposto a trattamento. Una forma, formulazione e/o composizione di rifaximina può determinare la solubilità, che può anche determinare la biodisponibilità.

Per l'analisi XRPD, la precisione e l'esattezza associate alle misurazioni di terze parti su campioni preparati in modo indipendente su differenti strumenti, possono portare a variabilità superiore a  $\pm 0,1^\circ 2\theta$ . Per gli elenchi spazio-d, la lunghezza d'onda usata per calcolare i distanziamenti  $d$  era  $1,541874 \text{ \AA}$ , una media ponderata delle lunghezze d'onda di Cu-K $\alpha$ 1 e Cu-K $\alpha$ 2. La variabilità associata alla stima di distanziamento  $d$  è stata calcolata a partire dalla raccomandazione USP, in corrispondenza di ciascun distanziamento  $d$ , e fornita nelle rispettive tabelle di dati ed elenchi di picco.

### **Metodi di trattamento**

Nella presente sono descritti metodi per trattare, prevenire o attenuare disturbi correlati all'intestino comprendenti somministrare a un soggetto che ne abbia bisogno una quantità efficace di una o più delle composizioni di dispersione solide di rifaximina. In particolare, la presente invenzione si riferisce alla forma di dispersione solida di rifaximina come descritto nella presente per l'uso nel trattamento, prevenzione o attenuazione di disturbi correlati all'intestino.

I disturbi correlati all'intestino includono uno o più tra sindrome dell'intestino irritabile, diarrea, diarrea associata ai microbi, diarrea associata a Clostridium difficile, diarrea del viaggiatore, iperproliferazione batterica dell'intestino tenue, morbo di Chron, malattia diverticolare, pancreatite cronica, insufficienza pancreatica, enterite, colite, encefalopatia epatica, encefalopatia epatica minima o pouchite.

La lunghezza del trattamento per una particolare malattia intestinale dipenderà in parte dal disturbo. Per esempio, la diarrea del viaggiatore può richiedere soltanto una durata di trattamento compresa tra 12 e circa 72 ore, mentre il morbo di Crohn può richiedere durate di trattamento da circa 2 giorni a 3 mesi.

I dosaggi di rifaximina varieranno anche a seconda dello stato di malattia. Gli intervalli di dosaggio corretti sono forniti nella presente di seguito. I polimorfi e i cocristalli descritti nella presente possono anche essere usati per trattare o impedire una patologia in un soggetto in caso di una sua esposizione sospetta ad agenti di armi biologiche.

L'identificazione dei soggetti che hanno bisogno di un trattamento profilattico per il disturbo intestinale è ben nota all'interno della capacità e della conoscenza di un esperto nella tecnica. Alcuni dei metodi per l'identificazione dei soggetti che sono a rischio di sviluppare un disturbo intestinale che possono essere trattati mediante il metodo in oggetto vengono apprezzati nelle arti mediche, come anamnesi familiare, storia di viaggio e piani di viaggio previsti, la presenza di fattori di rischio associati allo sviluppo di tale stato di disturbo nel soggetto. Un medico esperto nella tecnica può prontamente identificare tali soggetti candidati, mediante l'uso, per esempio, di test clinici, esame fisico e storia medica/familiare/di viaggio.

Anche le infezioni topiche della pelle e le infezioni vaginali possono essere trattate con le composizioni di rifaximina descritte nella presente. Pertanto, sono descritti nella presente metodi per usare una composizione di dispersione solida di rifaximina (composizioni di dispersione solida (SD) di rifaximina) per trattare infezioni vaginali, infezioni dell'orecchio, infezioni polmonari, patologie parodontali, rosacea, e altre infezioni della pelle e/o altre patologie

correlate. Nella presente sono fornite composizioni farmaceutiche vaginali per trattare infezioni vaginali, in particolare la vaginosi batterica, da somministrare topicamente, incluse schiume e creme vaginali, contenenti una quantità terapeuticamente efficace di composizioni di dispersione solida (SD) di rifaximina, preferibilmente tra circa 50 mg e 2500 mg. Le composizioni farmaceutiche note agli esperti nella tecnica per il trattamento di condizioni patologiche vaginali mediante il percorso topico possono essere vantaggiosamente usate con composizioni di dispersione solida (SD) di rifaximina. Per esempio, schiume vaginali, unguenti, creme, gel, ovuli, capsule, compresse e compresse effervescenti possono essere efficacemente usati come composizioni farmaceutiche contenenti composizioni di dispersione solida (SD) di rifaximina, che possono essere somministrate topicamente per il trattamento di infezioni vaginali, inclusa la vaginosi batterica. Nella presente è fornito anche un metodo per usare composizioni di dispersione solida (SD) di rifaximina per trattare la dispepsia gastrica, incluse gastrite, gastroduodenite, gastrite antrale, erosioni antrali, duodenite erosiva e ulcere peptiche. Queste patologie possono essere causate dall'*Helicobacter pylori*. Possono essere usate formulazioni farmaceutiche note da persone esperte nella tecnica che possono beneficiare di questa illustrazione per la somministrazione orale di un farmaco. Nella presente sono forniti metodi per trattare le infezioni dell'orecchio con composizioni di dispersione solida (SD) di rifaximina. Le infezioni dell'orecchio includono un'infezione dell'orecchio esterno, o un'infezione dell'orecchio centrale e dell'orecchio interno. Inoltre, nella presente sono forniti dei metodi per usare le composizioni di dispersione solida (SD) di rifaximina per trattare o prevenire la polmonite da aspirazione e/o la setticemia, incluse la prevenzione della polmonite da aspirazione e/o la setticemia nei pazienti con soppressione dell'acidità o con nutrimento enterale artificiale tramite una gastrostomia/digiunostomia o sondini nasogastrici; la prevenzione della polmonite da aspirazione nei pazienti con stato mentale compromesso, per esempio, per qualsiasi ragione, per i soggetti anestetizzati o sottoposti a ventilazione meccanica con un alto rischio di contrarre la polmonite da aspirazione. Sono forniti nella presente metodi per trattare o per impedire condizioni parodontali, incluse placca, decadimento dentale e gengivite. Sono forniti nella presente metodi per trattare la rosacea, che è una condizione cutanea cronica che implica l'infiammazione di guance, naso, mento, fronte, o palpebre.

#### **Preparazioni farmaceutiche**

Le forme di realizzazione forniscono anche composizioni farmaceutiche, comprendenti una quantità efficace di una o più composizioni di dispersione solida (SD) di rifaximina, o microgranuli comprendenti forme in dispersione solida (SD) di rifaximina descritte nella presente (per esempio, descritte nella presente e un vettore farmaceuticamente accettabile). Nello specifico, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica comprendente la forma di dispersione solida di rifaximina come descritto nella presente e almeno un eccipiente farmaceuticamente accettabile.

In un'ulteriore forma di realizzazione, la quantità efficace è efficace per trattare un'infezione batterica, per esempio, iperproliferazione batterica dell'intestino tenue, morbo di Crohn, encefalopatia epatica, colite associata ad antibiotici, e/o malattia diverticolare. Le forme di realizzazione forniscono

anche composizioni farmaceutiche, comprendenti una quantità efficace di composizioni di dispersione solida (SD) di rifaximina.

Per esempi dell'uso della rifaximina per trattare la diarrea del viaggiatore, consultare Infante RM, Ericsson CD, Zhi-Dong J, Ke S, Steffen R, Riopel L, Sack DA, DuPont, HL., Enteroaggregative Escherichia coli Diarrhea in Travelers: Response to Rifaximin Therapy. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2004;2:135-138; and Steffen R, M.D., Sack DA, M.D., Riopel L, Ph.D., Zhi-Dong J, Ph.D., Sturchler M, M.D., Ericsson CD, M.D., Lowe B, M.Phil., Waiyaki P, Ph.D., White M, Ph.D., DuPont HL, M.D. Therapy of Travelers' Diarrhea With Rifaximin on Various Continents. The American Journal of Gastroenterology. May 2003, Volume 98, Number 5. Examples of treating hepatic encephalopathy with rifaximin see, for example, N. Engl J Med. 2010\_362\_1071-1081.

Le forme di realizzazione forniscono anche composizioni farmaceutiche comprendenti composizioni di dispersione solida (SD) di rifaximina e un vettore farmaceuticamente accettabile. Forme di realizzazione della composizione farmaceutica comprendono inoltre eccipienti, per esempio, uno o più tra un agente diluente, un agente legante, un agente lubrificante, un agente di controllo del rilascio intragranulare, per esempio un agente disintegrante, un agente colorante, un agente aromatizzante o un agente dolcificante. Una composizione può essere formulata per compresse rivestite e non rivestite, capsule di gelatina dure e morbide, pillole con rivestimento di zucchero, pasticche, dischi, palline e polveri in confezione sigillata. Per esempio, le composizioni possono essere formulate per uso topico, per esempio unguenti, pomate, creme, gel e lozioni.

In un'illustrazione, la composizione di dispersione solida (SD) di rifaximina viene somministrata al soggetto usando una formulazione farmaceuticamente accettabile, *per esempio*, una formulazione farmaceuticamente accettabile che fornisce un'erogazione prolungata o ritardata della composizione di dispersione solida (SD) di rifaximina a un soggetto per almeno 2, 4, 6, 8, 10, 12 ore, 24 ore, 36 ore, 48 ore, una settimana, due settimane, tre settimane o quattro settimane dopo che la formulazione farmaceuticamente accettabile è stata somministrata al soggetto. Le formulazioni farmaceuticamente accettabili possono contenere microgranuli comprendenti rifaximina come descritto nella presente.

In determinate forme di realizzazione, queste composizioni farmaceutiche sono idonee per la somministrazione topica o orale a un soggetto. In altre forme di realizzazione, come descritto in dettaglio di seguito, le composizioni farmaceutiche descritte nella presente possono essere formulate specialmente per la somministrazione in forma solida o liquida, incluse quelle idonee per quanto segue: (1) somministrazione orale, per esempio, docce (soluzioni acquose o non acquose o sospensioni), compresse, boli, polveri, granuli, paste; (2) somministrazione parenterale, per esempio, mediante iniezione sottocutanea, intramuscolare o endovenosa come per esempio una soluzione sterile o sospensione; (3) applicazione topica, per esempio come una crema, unguento o spray applicato alla pelle; (4) intravaginale o intrarettale, come per esempio un ovulo, crema o schiuma; o (5) aerosol, per esempio un aerosol acquoso, una preparazione liposomiale o particelle solide contenenti il composto.

La frase “farmaceuticamente accettabile” si riferisce a quelle composizioni e cocristalli di dispersione solida (SD) di rifaximina presentati nella presente, composizioni contenenti tali composti, e/o forme di dosaggio che sono, all’interno dell’ambito di capacità di giudizio medico, idonee per l’uso a contatto con i tessuti di esseri umani e animali senza eccessiva tossicità, irritazione, risposta allergica, o altro problema o complicanza, proporzionati a un rapporto di rischio/beneficio ragionevole.

La frase “vettore farmaceuticamente accettabile” include un materiale, una composizione o un veicolo farmaceuticamente accettabile, come un riempitivo liquido o solido, un diluente, un eccipiente, un solvente o un materiale incapsulante, coinvolto nel portare o nel trasportare l’elemento chimico in oggetto da un organo, o da una porzione del corpo, a un altro organo, o a una porzione del corpo. Ciascun vettore è preferibilmente “accettabile” nel senso della compatibilità con gli altri ingredienti della formulazione e non è dannoso per il soggetto. Alcuni esempi di materiali che possono essere considerati vettori farmaceuticamente accettabili includono: (1) zuccheri come lattosio, glucosio e saccarosio; (2) amidi come amido di mais e amido di patata; (3) cellulosa e suoi derivati come carbossimetilcellulosa sodica, etilcellulosa e acetato di cellulosa; (4) gomma adragante in polvere; (5) malto; (6) gelatina; (7) talco; (8) eccipienti come burro di cacao e cere suppositorie; (9) olii come olio d’arachidi, olio di semi di cotone, olio di cartamo, olio di sesamo, olio d’oliva, olio di mais e olio di soia; (10) glicoli come propilenglicole; (11) polioli come glicerina, sorbitolo, mannitolo e polietilenglicole; (12) esteri come oleato di etile e laurato di etile; (13) agar; (14) agenti tampone come idrossido di magnesio e idrossido di alluminio; (15) acido alginico; (16) acqua apirogena; (17) soluzione salina isotonica; (18) soluzione di Ringer; (19) alcool etilico; (20) soluzioni tampone di fosfato; e (21) altre sostanze compatibili non tossiche impiegate nelle formulazioni farmaceutiche.

Anche agenti umettanti, emulsionanti e lubrificanti, come sodio lauril solfato e magnesio stearato, come anche agenti coloranti, agenti di rilascio, agenti di rivestimento, dolcificanti, agenti aromatizzanti e profumanti, conservanti e antiossidanti possono essere presenti nelle composizioni.

Esempi di antiossidanti farmaceuticamente accettabili includono: (1) antiossidanti solubili in acqua, come acido ascorbico, cloridrato di cisteina, bisolfato di sodio, metabisolfito di sodio, solfito di sodio e simili; (2) antiossidanti solubili in olio, come palmitato di ascorbilo, idrossiniasolo butilato (BHA), idrossitoluene butilato (BHT), lecitina, propil gallato, alfa-tocoferolo, e simili; e (3) agenti chelanti metallici, come acido citrico, acido etilendiammina tetraacetico (EDTA), sorbitolo, acido tartarico, acido fosforico, e simili.

Metodi per preparare queste composizioni includono la fase di unire una o più composizione/i di dispersione solida (SD) di rifaximina o microgranuli contenenti le composizioni di dispersione solida (SD) di rifaximina con il vettore e, facoltativamente, uno o più ingredienti accessori. In generale, le formulazioni vengono preparate uniformemente e strettamente associando una composizione di dispersione solida (SD) di rifaximina con vettori liquidi, o vettori solidi divisi finemente, oppure entrambi, e in seguito, se necessario, sagomando il prodotto.

Composizioni idonee per la somministrazione orale possono essere sottoforma di capsule, cachet, pillole, compresse, pasticche (usando una base aromatizzata, generalmente saccarosio e acacia o gomma adragante), polveri, granuli o come una soluzione o una sospensione in un liquido acquoso o non acquoso, o come un'emulsione liquida olio in acqua o acqua in olio, o come un elisir o uno sciroppo, o come pastiglie (usando una base inerte come gelatina e glicerina o saccarosio e acacia), e/o con colluttori e simili, ciascuno contenente una quantità predeterminata di una o più composizioni di dispersione solida (SD) di rifaximina come principio attivo. Un composto può anche essere somministrato come bolo, elettuario o pasta.

Le composizioni di dispersione solida (SD) di rifaximina illustrate nella presente possono essere vantaggiosamente usate nella produzione di preparazioni medicinali aventi attività antibiotica, contenenti rifaximina, sia per uso orale sia per uso topico. Le preparazioni medicinali per l'uso orale conterranno una composizione di dispersione solida (SD) di rifaximina insieme ai tipici eccipienti per esempio agenti diluenti come mannitolo, lattosio e sorbitolo; agenti leganti come amidi, gelatine, zuccheri, derivati della cellulosa, gomme naturali e polivinilpirrolidone; agenti lubrificanti come talco, stearati e olii vegetali idrogenati, polietilenglicole e biossido di silice colloidale; agenti disintegranti come amidi, cellulose, alginati, gomme e polimeri reticolati; agenti coloranti, aromatizzanti, disintegranti e dolcificanti.

Le forme di realizzazione descritte nella presente includono la composizione di dispersione solida (SD) di rifaximina somministrabile per via orale, per esempio compresse rivestite e non rivestite, capsule di gelatina morbida e dura, pillole con rivestimento di zucchero, pasticche, dischi, palline e polveri in pacchetti sigillati o altri contenitori.

Le composizioni farmaceutiche per la somministrazione rettale o vaginale possono essere presentate come supposta, che può essere preparata miscelando una o più composizioni di dispersione solida (SD) di rifaximina con uno o più eccipienti o vettori non irritanti idonei, comprendenti, per esempio, burro di cacao, polietilenglicole, una cera suppositoria o un salicilato, e che è solido a temperatura ambiente ma liquido con la temperatura corporea e, pertanto, si scioglie nel retto o nella cavità vaginale rilasciando il principio attivo. Le composizioni che sono idonee per la somministrazione vaginale includono anche ovuli, tamponi, creme, gel, paste, schiume o formulazioni spray contenenti tali vettori come sono noti nella tecnica in quanto appropriati.

Le forme di dosaggio per la somministrazione topica o transdermica di una o più composizioni di dispersione solida (SD) di rifaximina includono polveri, spray, unguenti, paste, creme, lozioni, gel, soluzioni, cerotti e inalanti. La/e composizione/i di dispersione solida (SD) di rifaximina attiva/e può/possono essere miscelata/e in condizioni sterili con un vettore farmaceuticamente accettabile, e con qualsiasi conservante, soluzioni tampone o propellente che può/possono essere richiesto/i.

Unguenti, paste, creme e gel possono contenere, oltre a una o più composizioni di dispersione solida (SD) di rifaximina, eccipienti, come grassi di animali e vegetali, oli, cere, paraffine, amidi, gomma adragante, derivati cellulose, polietilenglicoli, siliconi, bentoniti, acido silicico, ossido di talco e ossido di

zinco, o loro miscele.

Le polveri e gli spray possono contenere, oltre a una o più composizioni/i di dispersione solida (SD) di rifaximina, eccipienti come lattosio, talco, acido silicico, idrossido di alluminio, silicati di calcio e polvere poliammidica, o miscele di queste sostanze. Gli spray possono inoltre contenere propellenti usuali, come clorofluorocarburi e idrocarburi non sostituiti volatili, come butano e propano.

È possibile somministrare in alternativa la/i composizione/i di dispersione solida (SD) di rifaximina mediante aerosol. Ciò viene effettuato preparando un aerosol acquoso, una preparazione liposomiale o particelle solide contenenti il composto. È possibile usare una sospensione non acquosa (per esempio, di propellente di fluorocarbonio). I nebulizzatori sonici sono preferiti poiché minimizzano l'esposizione dell'agente al taglio, che può comportare la degradazione del composto.

Viene realizzato un aerosol acquoso, per esempio, mediante formulazione di una soluzione acquosa o sospensione dell'agente unitamente a vettori convenzionali e stabilizzatori farmaceuticamente accettabili. I vettori e gli stabilizzatori variano secondo i requisiti del composto specifico, ma tipicamente includono tensioattivi non ionici (Tween, Pluronic, o polietilenglicole), proteine innocue come albumina sierica, esteri di sorbitano, acido oleico, lecitina, amminoacidi come glicina, soluzioni tampone, sali, zuccheri o alditoli. Generalmente, gli aerosol vengono preparati da soluzioni isotoniche.

I cerotti transdermici hanno il vantaggio aggiuntivo di fornire un'erogazione controllata di una o più composizioni di dispersione solida (SD) di rifaximina al corpo. Tali forme di dosaggio possono essere prodotte dissolvendo o disperdendo l'agente nel supporto appropriato. I potenziatori dell'assorbimento possono anche essere usati per aumentare il flusso del principio attivo sulla pelle. È possibile controllare la velocità di tale flusso fornendo una membrana di controllo della velocità o disperdendo il principio attivo in una matrice o gel polimerico.

Formulazioni oftalmiche, unguenti oculari, polveri, soluzioni e simili sono anche contemplate/i come se fossero all'interno dell'ambito dell'invenzione.

Composizioni farmaceutiche idonee per la somministrazione parenterale possono comprendere una o più composizioni di dispersione solida (SD) di rifaximina in combinazione con una o più soluzioni acquose e non acquose isotoniche sterili farmaceuticamente accettabili, dispersioni, sospensioni o emulsioni, polveri sterili che possono essere ricostituite in soluzioni o dispersioni iniettabili sterili prima dell'uso, che possono contenere antiossidanti, soluzioni tampone, batteriostatici, soluti capaci di creare la formulazione isotonica con il sangue del destinatario o agenti sospendenti o addensanti.

Esempi di vettori acquosi e non acquosi idonei che possono essere impiegati nelle composizioni farmaceutiche includono acqua, etanolo, polioli (come glicerolo, propilenglicole, polietilenglicole e simili), e miscele idonee degli stessi, oli vegetali, come olio d'oliva, ed esteri organici iniettabili, come oleato di etile. È possibile mantenere una fluidità adeguata, per esempio, con l'uso di materiali di rivestimento, come lecitina, mediante la manutenzione della dimensione particellare richiesta nel caso di dispersioni, e mediante l'uso di tensioattivi.

Quando la/e composizione/i di rifaximina in dispersione solida (SD) viene/vengono somministrate/e come prodotti farmaceutici, a esseri umani e animali, può/possono essere fornita/e direttamente o come composizione farmaceutica contenente, per esempio, dallo 0,1 al 99,5% (più preferibilmente, dallo 0,5 al 90%) di principio attivo in combinazione con un vettore farmaceuticamente accettabile.

Indipendentemente dalla via di somministrazione scelta, le composizioni di dispersione solida (SD) di rifaximina sono formulate in forme di dosaggio farmaceuticamente accettabili mediante metodi noti agli esperti nella tecnica.

I livelli di dosaggio effettivi e la durata di somministrazione dei principi attivi nelle composizioni farmaceutiche possono essere variati in modo da ottenere una quantità del principio attivo che sia efficace per ottenere la risposta terapeutica desiderata per un soggetto, una composizione e una modalità di somministrazione specifici, senza che siano tossici per il soggetto. Un intervallo di dose esemplificativo è compreso tra 25 e 3000 mg al giorno. Altre dosi includono, per esempio, 600 mg/giorno, 1100 mg/giorno e 1650 mg/giorno. Altre dosi esemplificative includono, per esempio, 1000 mg/giorno, 1500 mg/giorno, tra 500 mg e circa 1800 mg/giorno o qualsiasi valore compreso in tale intervallo.

Una dose preferita della composizione di dispersione solida (SD) di rifaximina illustrata nella presente è il massimo che un soggetto può tollerare senza sviluppare gravi effetti collaterali. Preferibilmente, la composizione di dispersione solida (SD) di rifaximina viene somministrata a una concentrazione compresa tra circa 1 mg e circa 200 mg per chilogrammo di peso corporeo, tra circa 10 e circa 100 mg/kg o tra circa 40 mg e circa 80 mg/kg di peso corporeo. Anche gli intervalli intermedi ai valori esposti sopra ne fanno parte. Per esempio, le dosi possono variare da 50 mg a circa 2000 mg/giorno.

In un trattamento di terapia in combinazione, gli altri agenti farmaceutici vengono somministrati ai mammiferi (e.g., umani, maschi o femmine) mediante metodi convenzionali. Gli agenti possono essere somministrati in una singola forma di dosaggio o in forme di dosaggio separate. Quantità efficaci degli altri agenti terapeutici sono note agli esperti nella tecnica. Tuttavia, è ben presente all'interno delle competenze di un esperto nella tecnica la determinazione di altri intervalli quantitativi efficaci ottimali dell'agente terapeutico. In un'illustrazione in cui un altro agente terapeutico viene somministrato a un animale, la quantità efficace della composizione di dispersione solida (SD) di rifaximina è inferiore alla sua quantità efficace nel caso in cui l'altro agente terapeutico non sia somministrato. In un'altra forma di realizzazione, la quantità efficace dell'agente convenzionale è inferiore alla sua quantità efficace nel caso in cui la composizione di dispersione solida (SD) di rifaximina non sia somministrata. In questo modo, è possibile minimizzare gli effetti collaterali indesiderati associati a dosi elevate di entrambi gli agenti. Altri vantaggi potenziali (inclusi senza limitazione regimi di dosaggio migliorati e/o costo di farmaco ridotto) saranno evidenti agli esperti nella tecnica.

In varie illustrazioni, le terapie (per esempio agenti terapeutici o profilattici) sono somministrate a meno di 5 minuti l'una dall'altra, a meno di 30 minuti l'una dall'altra, a 1 ora l'una dall'altra, a circa 1 ora l'una dall'altra, tra circa 1 e circa 2 ore l'una dall'altra, tra circa 2 ore e circa 3 ore l'una dall'altra, tra

circa 3 ore e circa 4 ore l'una dall'altra, tra circa 4 ore e circa 5 ore l'una dall'altra, tra circa 5 ore e circa 6 ore l'una dall'altra, tra circa 6 ore e circa 7 ore l'una dall'altra, tra circa 7 ore e circa 8 ore l'una dall'altra, tra circa 8 ore e circa 9 ore l'una dall'altra, tra circa 9 ore e circa 10 ore l'una dall'altra, tra circa 10 ore e circa 11 ore l'una dall'altra, tra circa 11 ore e circa 12 ore l'una dall'altra, tra circa 12 ore e 18 ore l'una dall'altra, tra 18 ore e 24 ore l'una dall'altra, tra 24 ore e 36 ore l'una dall'altra, tra 36 ore e 48 ore l'una dall'altra, tra 48 ore e 52 ore l'una dall'altra, tra 52 ore e 60 ore l'una dall'altra, tra 60 ore e 72 ore l'una dall'altra, tra 72 ore e 84 ore l'una dall'altra, tra 84 ore e 96 ore l'una dall'altra o tra 96 ore e 120 ore l'una dall'altra. Nelle illustrazioni preferite, due o più terapie vengono somministrate durante la stessa visita del soggetto.

In alcune illustrazioni, uno o più composti e una o più altre terapie (per esempio agenti profilattici o terapeutici) vengono somministrati ciclicamente. La terapia ciclica include la somministrazione di una prima terapia (per esempio un primo agente terapeutico o profilattico) per un periodo di tempo, seguita dalla somministrazione di una seconda terapia (per esempio un secondo agente terapeutico o profilattico) per un periodo di tempo, facoltativamente seguita dalla somministrazione di una terza terapia (per esempio un agente terapeutico o profilattico) per un periodo di tempo e così via, e ripetendo questa somministrazione sequenziale, cioè lo stesso ciclo al fine di ridurre lo sviluppo di resistenza a una delle terapie, evitare o ridurre gli effetti collaterali di una delle terapie, e/o migliorare l'efficacia delle terapie.

In alcune illustrazioni, è possibile ripetere la somministrazione degli stessi composti e le somministrazioni possono essere separate di almeno 1 giorno, 2 giorni, 3 giorni, 5 giorni, 10 giorni, 15 giorni, 30 giorni, 45 giorni, 2 mesi, 75 giorni, 3 mesi o almeno 6 mesi. In alcune illustrazioni, è possibile ripetere la somministrazione della stessa terapia (per esempio agente terapeutico o profilattico) diversa da una composizione di rifaximina in dispersione solida (SD) e la somministrazione può essere separata di almeno 1 giorno, 2 giorni, 3 giorni, 5 giorni, 10 giorni, 15 giorni, 30 giorni, 45 giorni, 2 mesi, 75 giorni, 3 mesi o almeno 6 mesi.

Alcune indicazioni possono richiedere tempi di trattamento più lunghi. Per esempio, il trattamento della diarrea del viaggiatore può durare soltanto tra circa 12 ore e circa 72 ore, mentre un trattamento per il morbo di Crohn può essere compreso tra circa 1 giorno e circa 3 mesi. Un trattamento per l'encefalopatia epatica può durare, per esempio, per il resto della vita del soggetto. Un trattamento per l'IBS può essere intermittente per settimane o mesi per volta o per il resto della vita del soggetto.

### **Composizioni e formulazioni**

Le dispersioni solide di rifaximina, le composizioni farmaceutiche comprendenti rifaximina in dispersione solida (SD) o microgranuli comprendenti dispersioni solide di rifaximina, possono essere create a partire da per esempio polimeri tra cui polivinilpirrolidone (PVP) K-90, idrossipropil metilcellulosa ftalato (HPMC-P) 55, idrossipropil metilcellulosa acetato succinato (HPMC-AS) HG ed MG, e un polimetacrilato (Eudragit® L100-55), con la previsione

che le forme di dispersione solida di rifaximina comprendano rifaximina e un polimero selezionato tra idrossipropil metilcellulosa acetato succinato (HPMC-AS) HG ed MG. Composizioni di dispersione solida di rifaximina comprendono, per esempio, 10:90, 15:85, 20:80, 25:75, 30:70, 40:60, 50:50 60:40, 70:30, 75:25, 80:20, 85:15, e 90:10 (rifaximina/polimero, in peso). In particolare, il rapporto in peso di rifaximina:polimero varia da 10:90 a 90:10. Dispersioni solide preferite sono comprese tra 25:75, 50:50 e 75:25 (rifaximina/polimero, in peso). Oltre a rifaximina e polimero, le dispersioni solide possono anche comprendere tensioattivi, per esempio polioili tensioattivi non ionici.

Un esempio di formulazione comprende rifaximina:HPMC-AS MG circa 50:50 (p/p) con tra circa il 2% in peso e circa il 10% in peso di un polioilo tensioattivo non ionico, per esempio Pluronic F-127.

Un esempio di formulazione comprende rifaximina:HPMC-AS MG 50:50 (p/p) con circa il 5,9% in peso di un polioilo tensioattivo non ionico, per esempio, Pluronic F-127. La dispersione ternaria di rifaximina atomizzata (rifaximina:HPMC-AS MG 50:50 (p/p) con il 5,9% in peso di Pluronic F-127) è stata miscelata con il 10% in peso di sodio croscarmellosso e in seguito inserita in capsule di gelatina. Ciascuna capsula contiene 275 mg di rifaximina e la formulazione di miscela è 85:5:10 di rifaximina:HPMC-AS MG:Pluronic:sodio croscarmellosso 50:50 (p/p) (calcolato in solidi totali). Altri esempi di microgranuli e composizioni farmaceutiche comprendenti rifaximina in dispersione solida (SD) sono descritti negli esempi.

Per formare la dispersione solida di rifaximina, i componenti, per esempio, la rifaximina, il polimero e il metanolo vengono miscelati e in seguito atomizzati. Le condizioni esemplificative sono riepilogate nella Tabella 9 e nella procedura descritta di seguito e negli Esempi 3 e 4.

Parametri esemplificativi del processo di atomizzazione, includono, per esempio:

- Atomizzatore, per esempio PSD 1;
- Ugello mono o multi-fluido: per esempio, un ugello bifluido Niro;
- Orifizio dell'ugello - 0,1 - 10 mm;
- Temperatura del gas all'ingresso - 75 - 150±5 gradi C;
- Flusso del gas del processo (mmH2O) - 20 - 70, preferito 44;
- Pressione del gas atomizzatore - 0,7 - 1 bar;
- Velocità di alimentazione - 2 - 7 kg/Hr;
- Temperatura di uscita - 30 - 70 ± 3 gradi C;
- Temperatura di soluzione - 20 - 50 gradi C; e
- Vuoto a secco post atomizzazione a 20-60 gradi C, per circa 2-72 ore.

### **Articolo di fabbricazione**

Un'altra forma di realizzazione include articoli di fabbricazione che comprendono, per esempio, un contenitore che contiene una composizione farmaceutica di dispersione solida (SD) di rifaximina idonea per la somministrazione orale o topica di rifaximina in combinazione con istruzioni di etichettatura stampate fornendo istruzioni su quando una particolare forma di dosaggio deve essere somministrata con alimenti e quando deve essere effettuata a stomaco vuoto. Forme di dosaggio e protocolli di somministrazione esemplificativi sono descritti di seguito. La composizione sarà contenuta in qualsiasi contenitore idoneo in grado di contenere ed erogare il dosaggio e che non interagirà significativamente con la composizione e sarà inoltre in relazione fisica con l'etichettatura appropriata. Le istruzioni di etichettatura saranno coerenti con i metodi di trattamento descritti precedentemente nella presente. L'etichettatura può essere associata al contenitore mediante qualsiasi mezzo che mantiene una prossimità fisica dei due, a titolo esemplificativo non limitativo, possono essere entrambi contenuti in un materiale di imballaggio come una scatola o un involucro di plastica termorestringente oppure possono essere associati alle istruzioni essendo fissati al contenitore per esempio con della colla che non oscura le istruzioni di etichettatura o altri mezzi di incollaggio o trattenimento.

Un altro aspetto è un articolo di fabbricazione che comprende un contenitore contenente una composizione farmaceutica comprendente una composizione o formulazione di dispersione solida (SD) di rifaximina in cui il contenitore contiene preferibilmente una composizione di rifaximina nella forma di dosaggio dell'unità ed è associata a istruzioni di etichettatura stampate che suggeriscono il differente assorbimento quando la composizione farmaceutica viene presa a stomaco pieno o vuoto.

Vengono altresì fornite composizioni confezionate, e possono comprendere una quantità terapeuticamente efficace di rifaximina. Composizione in dispersione solida (SD) di rifaximina e un vettore o diluente farmaceuticamente accettabile, in cui la composizione è formulata per trattare un soggetto che soffre di o è soggetto a un disturbo intestinale, e confezionata con istruzioni per trattare un soggetto che soffre di o è soggetto a un disturbo intestinale.

Nella presente sono anche forniti kit, per esempio, kit per trattare un disturbo intestinale in un soggetto. I kit possono contenere, per esempio, una o più delle forme di dispersione solida di rifaximina e istruzioni per l'uso. Le istruzioni per l'uso possono contenere informazioni prescrittive, informazioni sul dosaggio, informazioni di conservazione e simili.

Sono fornite anche composizioni confezionate, e possono comprendere una quantità terapeuticamente efficace di una composizione di dispersione solida (SD) di rifaximina e un vettore o diluente farmaceuticamente accettabile, in cui la composizione è formulata per trattare un soggetto che soffre di o è soggetto a un disturbo intestinale, e confezionate con istruzioni per trattare un soggetto che soffre di o è soggetto a un disturbo intestinale.

La presente invenzione è ulteriormente illustrata dai seguenti esempi, che non devono essere interpretati come limitanti ulteriormente.

## ESEMPI

La struttura chimica della rifaximina è mostrata di seguito nella Figura 1.

### Esempio 1. Dispersioni solide di rifaximina

Vari polimeri sono stati formulati con rifaximina in solidi preparati mediante metanolo e atomizzazione su piccola scala (~1 g). Sono stati usati dei polimeri, inclusi il polivinilpirrolidone (PVP) K-90 (come riferimento), l'idrossipropil metilcellulosa ftalato (HPMC-P) 55 (come riferimento), l'idrossipropil metilcellulosa acetato succinato (HPMC-AS) HG e MG, e un polimetacrilato (Eudragit® L100-55) (come riferimento). I solidi hanno composizioni di 25:75, 50:50 e 75:25 (rifaximina/polimero, in peso).

I campioni generati sono stati osservati al microscopio ottico polarizzato dopo la preparazione e sono stati caratterizzati dalla XRPD. I risultati sono inclusi dalla Tabella 1 alla Tabella 5. Non è stata osservata birifrangenza con estinzione (B/E) per nessuno dei campioni, a indicare che sono stati ottenuti dei solidi privi di ordine cristallino. Nessun picco acuto era evidente mediante ispezione visiva degli schemi XRPD di questi campioni, coerentemente con materiali non cristallini, come illustrato nella Figura 2 (con PVP K-90), Figura 7 (con HPMC-P), Figura 12 (con HPMC-AS HG), Figura 12 (con HPMC-AS MG) e Figura 17 (con Eudragit LI00-55).

I materiali sono stati caratterizzati mediante mDSC in cui l'aspetto di una temperatura di transizione vetrosa ( $T_g$ ) singola fornisce supporto per una dispersione non cristallina completamente miscibile. Tutte le dispersioni preparate con PVP K-90 mostrano rispettivamente una singola  $T_g$  apparente ad approssimativamente 185 °C (Figura 3, 25:75 p/p), 193 °C (Figura 4, 50:50 p/p), e 197 °C (Figura 5, 75:25). La variazione della capacità termica ( $\Delta C_p$ ) in corrispondenza di  $T_g$  è approssimativamente 0,3 J/g·°C per ciascuna dispersione. Un endotermo non reversibile, che è probabilmente dovuto al solvente residuo nei materiali, è stato osservato in ciascuna delle dispersioni di rifaximina/PVP K-90 centrate ad approssimativamente 78 °C, 59 °C e 61 °C.

Dalla Figura 6, la  $T_g$  di dispersioni di rifaximina/PVP K-90 aumenta con la concentrazione aumentata di rifaximina, che è dovuta alla  $T_g$  superiore della rifaximina (199 °C) rispetto al PVP K-90 (174 °C). La prova di una  $T_g$  singola può suggerire che i componenti della dispersione sono miscelati strettamente o in modo miscibile.

Le dispersioni preparate con altri polimeri mostrano anche una  $T_g$  singola apparente, come una transizione in fase nel segnale di flusso di calore di inversione mediante mDSC. Le dispersioni preparate con HPMC-P mostrano rispettivamente una  $T_g$  a 153 °C (Figura 8, 25:75 p/p), 161 °C (Figura 9, 50:50 p/p) e 174 °C (Figura 10, 75:25 p/p), con  $\Delta C_p$  a una  $T_g$  approssimativamente uguale a 0,4 J/g·°C.

Con HPMC-AS HG, le dispersioni mostrano una  $T_g$  a 137 °C (Figura 13, 25:75 p/p), 154 °C (Figura 14, 50:50 p/p) e 177 °C (Figura 15, 75:25 p/p) rispettivamente;  $\Delta C_p$  a una  $T_g$  è approssimativamente uguale a 0,4 o 0,3 J/g·°C.

Con HPMC-AS MG, le dispersioni mostrano una Tg a 140 °C (Figura 18, 25:75 p/p), 159 °C (Figura 19, 50:50 p/p) e 177 °C (Figura 10, 75:25 p/p) rispettivamente;  $\Delta C_p$  a una Tg è approssimativamente uguale a 0,4 o 0,3 J/g· °C.

Le dispersioni preparate con Eudragit L100-55 mostrano una Tg a 141 °C con  $\Delta C_p$  approssimativamente uguale a 0,5 J/g· °C (Figura 23, 25:75 p/p), 159 °C con  $\Delta C_p$  approssimativamente uguale a 0,3 J/g· °C (Figura 24, 50:50 p/p), e 176 °C con  $\Delta C_p$  a una Tg rispettivamente approssimativamente uguale a 0,2 J/g· °C (Figura 25, 75:25 p/p).

Analogamente, come illustrato nella Figura 11 (con HPMC-P), Figura 16 (con HPMC-AS HG), la Figura 21 (con HPMC-AS MG), e la Figura 26 (con Eudragit L100-55), una Tg di materiale in ciascuna serie di dispersioni di rifaximina/polimero aumenta con la concentrazione aumentata di rifaximina dovuta alla Tg superiore della rifaximina.

#### **Valutazione della stabilità fisica**

Una valutazione della stabilità fisica per le dispersioni di rifaximina/polimero è stata condotta in condizioni di stress di soluzioni acquose in differenti condizioni biologicamente rilevanti, inclusa una soluzione di HCl 0,1 N a 37 °C e pH 6,5 soluzione tampone FaSSiF a 37 °C, temperatura elevata/umidità relativa (40 °C/UR 75%), e temperatura elevata/a secco (60 °C). La rifaximina amorfa ai raggi X, l'unico campione preparato a partire da metanolo mediante atomizzazione è stata anche sottoposta a stress nelle stesse condizioni per il confronto.

#### **Stress in soluzione di HCl 0,1 N a 37 °C**

Per la valutazione della stabilità fisica per i campioni in una soluzione di HCl da 0,1 N mantenuta a 37 °C, sono state realizzate osservazioni e le immagini di microscopia sono state acquisite usando luce polarizzata in corrispondenza di punti temporali differenti inclusi 0, 6 e 24 ore, come riepilogato nella Tabella 6. In base all'assenza di particelle birifrangenti quando i campioni sono stati osservati mediante PLM, le dispersioni preparate con HPMC-AS HG e HPMC-AS MG mostrano la stabilità fisica massima in questa particolare condizione di stress. I risultati di questo studio per ciascuno dei campioni vengono esaminati di seguito.

La rifaximina amorfa ai raggi X sottoposta a stress in soluzione di HCl 0,1 N a 37 °C dopo 0, 6 e 24 ore mostrava una birifrazione/estinzione dopo 6 ore, indicando la presenza di devitrificazione del materiale.

Campioni di composizioni di 25:75 e 50:50 (p/p) cristallizzate dopo 6 ore; campione di composizione cristallizzata 75:25 (p/p) entro 24 ore senza alcuna prova di cristallizzazione e dopo 6 ore o prima. La stabilità diminuita delle dispersioni di rifaximina/PVP K-90 in soluzione di HCl 0,1 N con concentrazione di PVP K-90 aumentata può essere dovuta all'elevata solubilità del PVP K-90 nella soluzione.

Aggregati irregolari senza birifrazione/estinzione sono stati osservati per la dispersione preparata con HPMC-P a t = 0 ore, il punto temporale iniziale

quando la soluzione di HCl 0,1 N era stata appena aggiunta ai solidi. Dopo 24 ore, campioni in corrispondenza di composizioni di 25:75 e 50:50 (p/p) rimanevano come aggregati non birifrangenti, indicando l'assenza di devitrificazione nelle condizioni esaminate. È stata osservata una prova della cristallizzazione per il campione della composizione 75:25 (p/p) dopo 6 ore. Non sono state osservate birifrangenze/estinzioni per tutte le dispersioni preparate con HPMC-AS HG e HPMC-AS MG dopo 24 ore, suggerendo che questi campioni sono resistenti alla devitrificazione a seguito dell'esposizione alla soluzione di HCl 0,1 N per 24 ore.

Per le dispersioni preparate con Eudragit L100-55, a seguito dell'esposizione alla soluzione di HCl 0,1 N per 24 ore, le particelle birifrangenti con estinzione sono state osservate soltanto nel campione di composizione di 50:50 (p/p). Considerato che non è stata osservata alcuna prova della cristallizzazione per le dispersioni di composizioni di 25:75 e 75:25 (p/p), è ignoto se tale birifrangenza fosse causata da alcuni materiali estranei o da solidi cristallini che indicano la presenza di devitrificazione.

#### **Stress nella soluzione tampone FaSSIF a pH 6,5 a 37 °C**

È stata effettuata anche una valutazione della stabilità fisica delle dispersioni preparate nella soluzione tampone FaSSIF a pH 6,5 mantenuta a 37 °C. Anche il materiale di rifaximina amorfa ai raggi X è stato sottoposto a stress nella stessa condizione per il confronto. Le osservazioni PLM hanno indicato che le dispersioni preparate da HPMC-AS HG e HPMC-AS MG mostrano la stabilità fisica massima in questa condizione di stress. Materiale a base esclusivamente di rifaximina amorfa ai raggi X si è cristallizzato nell'arco di 6 ore, così come tutte le dispersioni di rifaximina/PVP K-90. Per le dispersioni preparate con HPMC-P, le particelle birifrangenti con estinzione sono state osservate in campioni di composizioni di 50:50 e 75:25 (p/p) entro 6 ore, indicando la presenza di devitrificazione nei materiali. Non è stata osservata alcuna prova di birifrangenza/estinzione nel materiale di dispersione di rifaximina/HPMC-P 25:75 (p/p) dopo 24 ore. Non sono state osservate birifrangenze/estinzioni per tutte le dispersioni preparate con HPMC-AS HG e HPMC-AS MG dopo 24 ore, suggerendo che questi campioni sono resistenti alla devitrificazione a seguito dell'esposizione alla soluzione tampone FaSSIF a pH 6,5 per 24 ore. Le dispersioni di rifaximina/Eudragit L100-55 di 50:50 e 75:25 (p/p) si cristallizzano entro 6 ore mentre non è stata osservata alcuna prova di cristallizzazione nel campione di composizione di 25:75 (p/p) dopo 24 ore.

#### **Stress a 40 °C/75% condizione di UR**

I campioni incluse tutte le dispersioni e il materiale a base esclusivamente di rifaximina amorfa ai raggi X sono stati valutati per dimostrare la cristallizzazione in base alle osservazioni mediante microscopia usando luce polarizzata. Ciascuno dei campioni rimaneva come aggregati irregolari senza birifrangenza/estinzione dopo essere stato sottoposto a stress a 40 °C/UR 75% per 7 giorni.

Le analisi DSC modulate sono state effettuate su campioni selezionati inclusi rifaximina/HPMC-P 25:75 (p/p), rifaximina/HPMC-AS HG 75:25 (p/p),

rifaximina/HPMC-AS MG 75:25 (p/p), e rifaximina/Eudragit L100-55 25:75 (p/p) per esaminare la presenza della separazione di fase dopo l'esposizione a 40 °C/UR 75% per 7 giorni. Tutti i campioni mostrano una Tg singola apparente ad approssimativamente 148 °C (Figura 27, HPMC-P 25:75 (p/p)), 177 °C (Figura 28, HPMC-AS HG 75:25 (p/p)) 152 °C (Figura 29, HPMC-AS MG 75:25 (p/p)) e 140 °C (Figura 30, Eudragit L100-55 25:75 (p/p)), indicando che i componenti di ciascuna dispersione rimanevano strettamente miscibili dopo lo stress. Sebbene pressato con un foro stenopeico manuale, è stato usato un vassoio DSC, il rilascio di umidità dal campione a seguito del riscaldamento può ancora essere osservato da segnali di flusso di calore non reversibili.

#### **Stress a 60 °C/condizione a secco**

Anche tutte le dispersioni e il materiale a base esclusivamente di rifaximina amorfa ai raggi X sono state stressate a 60 °C/condizione a secco per 7 giorni e sono state valutate per dimostrare la cristallizzazione in base alle osservazioni mediante microscopia usando luce polarizzata. Ciascuno dei campioni rimaneva come aggregati irregolari senza birifrangenza/estinzione dopo essere stato sottoposto a questa condizione per 7 giorni.

#### **Dispersioni solide di rifaximina mediante atomizzazione**

In base ai risultati sperimentali provenienti dall'esame, HPMC-AS MG e HPMC-P sono stati usati per preparare quantità aggiuntive di dispersioni solide in grammi mediante atomizzazione. I parametri operativi usati per il processo sono presentati nella Tabella 9. In base all'ispezione visiva, entrambe le dispersioni erano amorfe ai raggi X mediante XRPD (Figura 31 e Figura 36).

#### **Caratterizzazione della dispersione di rifaximina/HPMC-AS MG 50:50 (p/p)**

La caratterizzazione e i risultati per il 50% di carico di principio attivo HPMC-AS MG sono riepilogati nella Tabella 10. Il campione era amorfo ai raggi x in base all'XRPD ad alta risoluzione. Una Tg singola ad approssimativamente 154 °C è stata osservata a partire dal cambiamento di fase apparente nel segnale di flusso di calore inverso in mDSC con il cambiamento di capacità termica 0,4 J/g °C. Un endotermo non reversibile è stato osservato ad approssimativamente 39 °C che è probabilmente dovuto al solvente residuo nei materiali (Figura 32). L'analisi TG-IR è stata realizzata al fine di determinare il contenuto di prodotti volatili con il riscaldamento. I dati TGA per questo materiale sono mostrati nella Figura 34. Vi è stata una perdita di peso dello 0,5% fino a ~100 °C. Un grafico Gram-Schmidt corrispondente all'intensità complessiva IR associata ai prodotti volatili rilasciati dai solidi a seguito del riscaldamento a 20 °C/min è illustrato nella Figura 33. Vi è stato un significativo aumento dell'intensità dei prodotti volatili rilasciati dopo ~8 minuti, con un massimo dopo ~11,5 minuti. Il grafico a cascata (Figura 34) e lo spettro IR collegato (Figura 35) sono indicativi della perdita di acqua fino a ~8 minuti, in seguito di metanolo e di alcuni prodotti volatili sconosciuti. Ciò è coerente con il drastico cambiamento nella pendenza nella TGA e può indicare la decomposizione di materiale.

### **Caratterizzazione della dispersione di rifaximina/HPMC-P 25:75 (p/p) (come riferimento)**

La caratterizzazione e i risultati per il 25% di carico di principio attivo HPMC-P sono riepilogati nella Tabella 11. I solidi erano amorfi ai raggi x in base all'XRPD ad alta risoluzione (Figura 36). Con mDSC, vi è una Tg singola ad approssimativamente 152 °C dal cambiamento di fase apparente nel segnale di flusso di calore inverso. Il cambiamento della capacità termica è di 0,4 J/ g °C (Figura 37). Un endotermo non reversibile, che è probabilmente dovuto al solvente residuo nei materiali, è stato osservato ad approssimativamente 46 °C. I prodotti volatili generati con il riscaldamento sono stati analizzati mediante TG-IR. La perdita di peso totale del campione era approssimativamente compresa tra l'1,5% in peso e 100 °C e il drastico cambiamento nella pendenza avviene ad approssimativamente 178 °C (Figura 38). Il grafico Gram-Schmidt (Figura 39) mostra un esiguo aumento dell'intensità a seguito del riscaldamento dopo ~2 minuti, seguito da un cambiamento trascurabile di intensità fino a ~9 minuti. In seguito, è possibile osservare un cambiamento di intensità significativo con un massimo dopo ~11 minuti, seguito da un aumento dell'intensità finale superati ~12 minuti. Come osservato nel grafico a cascata (Figura 39), alcuni prodotti volatili sono stati rilasciati durante l'intero periodo di riscaldamento (i dati sono mostrati nella Figura 40 usando lo spettro IR collegato in corrispondenza di punti temporali differenti come esempio). Il campione ha rilasciato acqua durante tutto il periodo di riscaldamento e metanolo dopo ~9 minuti.

### **Studio di miscibilità su dispersioni mediante analisi della miscela multivariata**

Per le dispersioni di rifaximina/HPMC-AS MG preparate mediante atomizzazione, un'analisi della miscela multivariata è stata effettuata usando i dati XRPD per esaminare lo stato fisico dei componenti e ispezionare per verificare la presenza di miscibilità. L'analisi è stata effettuata con MATLAB (v7.6.0) e Unscrambler (v 9.8) e non è stata realizzata secondo le linee guida cGMP. Gli schemi XRPD di tutti i campioni sono stati troncati con il loro valore di riferimento corretto, e l'area di unità normalizzata prima dell'analisi. Gli schemi XRPD posseduti precedentemente sono mostrati nella Figura 41.

Nell'analisi, si è ipotizzato che rifaximina e HPMC-AS MG siano fasi separate (assenza di mescolabilità) e le composizioni di rifaximina e HPMC-AS MG in ciascun campione sono state stimate in base a questa assunzione. Come illustrato nella Figura 42, i rapporti stimati tra rifaximina e HPMC-AS MG in base a fasi separate pure non rispecchiano i campioni reali, soprattutto per quanto riguarda i campioni con composizioni elevate di HPMC-AS MG (carica bassa di rifaximina). Inoltre, sono stati generati gli schemi XRPD calcolati per rifaximina e HPMC-AS MG in base all'assunzione di fasi separate (Figura 43) rispetto a schemi XRPD sperimentali reali per rifaximina (Figura 44) e HPMC-AS MG (Figura 45). Sebbene lo schema di rifaximina calcolato sia analogo al suo schema sperimentale, lo schema di HPMC-AS MG calcolato è piuttosto differente dal suo schema sperimentale. Entrambi i risultati suggeriscono che rifaximina e HPMC-AS MG non sono fasi separate ma miscibili nelle dispersioni. Le differenze nelle composizioni stimate ed effettive sono probabilmente dovute all'interazione tra rifaximina e HPMC-AS MG.

**Tabella 1. Tentativi di dispersione solida per rifaximina/PVP K-90 (come riferimento) mediante atomizzazione**

Descrizione (a, b)	Consuetudine/Descrizione	Analisi	Risultato (c)
(25:75) 90	solidi arancione; aggregati irregolari, assenza di B/E	XRPD	Amorfo ai raggi x.
		mDSC	180 °C ( $T_g$ , punto medio); 0,3 J/g °C ( $\Delta C_p$ )
PVP K-90 (50:50)	solidi arancione; aggregati irregolari, assenza di B/E	XRPD	Amorfo ai raggi x.
		mDSC	193 °C ( $T_g$ , punto medio); 0,3 J/g °C ( $\Delta C_p$ )
PVP K-90 (75:25)	solidi arancione; aggregati irregolari, assenza di B/E	XRPD	Amorfo ai raggi x.
		mDSC	197 °C ( $T_g$ , punto medio); 0,3 J/g °C ( $\Delta C_p$ )

(a): rapporto approssimativo tra rifaximina e polimero, in peso;

(b): campioni conservati nel congelatore con essiccante dopo essere stati preparati.

**Tabella 2. Tentativi di dispersione solida per rifaximina/HPMC-P (come riferimento) mediante atomizzazione**

Descrizione (a, b)	Consuetudine/Descrizione	Analisi	Risultato (c)
HPMC-P (25:75)	solidi arancione chiaro; aggregati irregolari, assenza di B/E	XRPD	Amorfo ai raggi x.
		mDSC	153 °C ( $T_g$ , punto medio); 0,4 J/g °C ( $\Delta C_p$ )
HPMC-P (50:50)	solidi arancione; aggregati irregolari, assenza di B/E	XRPD	Amorfo ai raggi x.
		mDSC	161 °C ( $T_g$ , punto medio); 0,4 J/g °C ( $\Delta C_p$ )

HPMC-P (75:25)	solidi arancione; aggregati irregolari, assenza di B/E	XRPD	Amorfo ai raggi x.
		mDSC	174 °C(T <sub>g</sub> , punto medio); 0,4 J/g °C (ΔC <sub>p</sub> )

(a): rapporto approssimativo tra rifaximina e polimero, in peso;

(b): campioni conservati nel congelatore con essiccante dopo essere stati preparati.

**Tabella 3. Tentativi di dispersione solida per rifaximina/HPMC-AS HG mediante atomizzazione**

Descrizione (a, b)	Consuetudine/Descrizione	Analisi	Risultato (c)
HPMC-AS HG (25:75)	solidi arancione chiaro; aggregati irregolari, assenza di B/E	XRPD	Amorfo ai raggi x.
		mDSC	137 °C (T <sub>g</sub> , punto medio); 0,4 J/g °C (ΔC <sub>p</sub> )
HPMC-AS HG (50:50)	solidi arancione; aggregati irregolari, assenza di B/E	XRPD	Amorfo ai raggi x.
		mDSC	154 °C(T <sub>g</sub> , punto medio); 0,4 J/g °C (ΔC <sub>p</sub> )
HPMC-AS HG (75:25)	solidi arancione; aggregati irregolari, assenza di B/E	XRPD	Amorfo ai raggi x.
		mDSC	177 °C (T <sub>g</sub> , punto medio); 0,3 J/g °C (ΔC <sub>p</sub> )

(a): rapporto approssimativo tra rifaximina e polimero, in peso;

(b): campioni conservati nel congelatore con essiccante dopo essere stati preparati.

**Tabella 4. Tentativi di dispersione solida per rifaximina/HPMC-AS MG mediante atomizzazione**

Descrizione (a, b)	Consuetudine/Descrizione	Analisi	Risultato (c)
HPMC-AS MG	solidi arancione chiaro; aggregati irregolari,	XRPD	Amorfo ai raggi x.

(25:75)		assenza di B/E		
			mDSC	140 °C ( $T_g$ , punto medio); 0,4 J/g °C ( $\Delta C_p$ )
HPMC-AS (50:50)	MG	solidi arancione; aggregati irregolari, assenza di B/E	XRPD	Amorfo ai raggi x.
			mDSC	159 °C ( $T_g$ , punto medio); 0,4 J/g °C ( $\Delta C_p$ )
HPMC-AS (75:25)	MG	solidi arancione; aggregati irregolari, assenza di B/E	XRPD	Amorfo ai raggi x.
			mDSC	177 °C ( $T_g$ , punto medio); 0,3 J/g °C ( $\Delta C_p$ )

(a): rapporto approssimativo tra rifaximina e polimero, in peso;

(b): campioni conservati nel congelatore con essiccante dopo essere stati preparati.

**Tabella 5. Tentativi di dispersione solida per rifaximina/Eudragit L100-55 (come riferimento) mediante atomizzazione**

Descrizione (a, b)	Consuetudine/Descrizione	Analisi	Risultato (c)
Eudragit L100-55 (25:75)	solidi arancione chiaro; aggregati irregolari, assenza di B/E	XRPD	Amorfo ai raggi x.
		mDSC	141 °C ( $T_g$ , punto medio); 0,5 J/g °C ( $\Delta C_p$ )
Eudragit L100-55 (50:50)	solidi arancione; aggregati irregolari, assenza di B/E	XRPD	Amorfo ai raggi x.
		mDSC	159 °C ( $T_g$ , punto medio); 0,3 J/g °C ( $\Delta C_p$ )

Eudragit L100-55 (75:25)	solidi arancione; aggregati irregolari, assenza di B/E	XRPD	Amorfo ai raggi x.
		mDSC	176 °C (T <sub>g</sub> , punto medio); 0,2 J/g °C (ΔC <sub>p</sub> )
(a): rapporto approssimativo tra rifaximina e polimero, in peso;			
(b): campioni conservati nel congelatore con essiccante dopo essere stati preparati.			

**Tabella 6. Valutazione fisica della stabilità in HCl 0,1N a 37 °C per rifaximina e dispersioni di rifaximina preparate in metanolo mediante atomizzazione**

Descrizione (a)	Tempo (b)	Consuetudine/Descrizione	Analisi	Risultati
Solo rifaximina (100:0)	0	-	PLM	agg., irr., assenza di B/E
				agg., irr., assenza di B/E
	6 ore	solidi arancio, nessun liquido rimasto	PLM	agg., assenza di B/E + alcune particelle di B/E
				vista limpida delle particelle di B/E
	24 ore	solidi arancio, soluzione opaca	PLM	agg., assenza di B/E + alcune particelle di B/E
				agg., irr., assenza di B/E

(continua)

Descrizione (a)	Tempo (b)	Consuetudine/Descrizione	Analisi	Risultati
PVP K-90 (25:75)*	0	-	PLM	agg., assenza di B/E
				agg., irr., assenza di B/E

(continua)

Descrizione (a)	Tempo (b)	Consuetudine/Descrizione	Analisi	Risultati
	6 ore	solidi arancio, soluzione leggermente gialla	PLM	agg., no B/E + particelle B/E vista limpida delle particelle di B/E
	24 ore	solidi arancio, soluzione leggermente gialla	PLM	agg., no B/E + particelle B/E
PVP K-90 (50:50)*	0	-	PLM	agg., irr., assenza di B/E agg., irr., assenza di B/E
	6 ore	solidi arancio, soluzione leggermente gialla	PLM	agg., assenza di B/E + alcune particelle di B/E vista limpida delle particelle di B/E
	24 ore	solidi arancio, quantità ridotta di liquido rimasto	PLM	agg. in gran parte, assenza di B/E + alcune particelle di B/E vista limpida delle particelle di B/E
PVP K-90 (75:25)*	0	-	PLM	agg., irr., assenza di B/E agg., irr., assenza di B/E
	6 ore	solidi arancio, soluzione leggermente gialla	PLM	agg., assenza di B/E agg., assenza di B/E
	24 ore	solidi arancio, quantità ridotta di liquido rimasto	PLM	agg., assenza di B/E alcune particelle di B/E nel campo di

(continua)

Descrizione (a)	Tempo (b)	Consuetudine/Descrizione	Analisi	Risultati
				visualizzazione
HPMC-P (25:75)*	0	-	PLM	agg., irr., assenza di B/E
				agg., irr., assenza di B/E
	6 ore	solidi arancio chiaro, liquido torbido	PLM	agg., assenza di B/E
				agg., assenza di B/E
	24 ore	solidi arancio, liquido torbido	PLM	agg., assenza di B/E
				agg., assenza di B/E
HPMC-P (50:50)*	0	-	PLM	agg., irr., assenza di B/E
				agg., irr., assenza di B/E
	6 ore	solidi arancio, liquido torbido	PLM	agg., assenza di B/E
				agg., assenza di B/E
	24 ore	solidi arancio, soluzione opaca	PLM	agg., assenza di B/E
				agg., assenza di B/E

(continua)

Descrizione (a)	Tempo (b)	Consuetudine/Descrizione	Analisi	Risultati
HPMC-P (75:25)*	0	-	PLM	agg., irr., assenza di B/E
				agg., irr., assenza di B/E
	6 ore	solidi arancio, liquido torbido	PLM	agg., assenza di B/E + alcune particelle di B/E
				vista limpida delle particelle di B/E
	24 ore	solidi arancio, quantità ridotta di liquido rimasto	PLM	Particelle di B/E osservate vista limpida delle particelle di B/E
	HPMC-AS HG (25:75)	0	-	PLM
agg., irr., assenza di B/E				
6 ore		solidi arancio chiaro in liquido opaco	PLM	assenza di B/E
				assenza di B/E
24 ore		solidi arancio in soluzione opaca	PLM	assenza di B/E
				assenza di B/E
HPMC-AS HG (50:50)	0	-	PLM	agg., irr., assenza di B/E
				agg., irr., assenza di B/E
	6 ore	solidi arancio, liquido opaco	PLM	assenza di B/E
				assenza di B/E
	24 ore	solidi arancio in soluzione opaca	PLM	assenza di B/E

(continua)

Descrizione (a)	Tempo (b)	Consuetudine/Descrizione	Analisi	Risultati
HPMC-AS HG (75:25)	0	-	PLM	agg., irr., assenza di B/E
				agg., irr., assenza di B/E
	6 ore	solidi arancio, liquido torbido	PLM	assenza di B/E
				assenza di B/E
	24 ore	solidi arancio + soluzione opaca	PLM	agg., assenza di B/E
				agg., assenza di B/E
HPMC-AS MG (25:75)	0	-	PLM	agg., irr., assenza di B/E
				agg., irr., assenza di B/E
	6 ore	solidi arancio chiaro in liquido opaco	PLM	assenza di B/E
	24 ore	solidi arancio in liquido opaco	PLM	assenza di B/E in gran parte, alcune particelle di B/E
				Le particelle di B/E sembrano fibre, ciò può essere dovuto a materiali estranei

(continua)

Descrizione (a)	Tempo (b)	Consuetudine/Descrizione	Analisi	Risultati
HPMC-AS MG (50:50)	0	-	PLM	agg., irr., assenza di B/E
				agg., irr., assenza di B/E
	6 ore	solidi arancio, liquido torbido	PLM	agg., assenza di B/E + alcune particelle di B/E ciò può essere dovuto a materiali estranei
				vista limpida delle particelle di B/E
	24 ore	solidi arancio in soluzione opaca	PLM	assenza di B/E
				assenza di B/E
HPMC-AS MG (75:25)	0	-	PLM	agg., irr., assenza di B/E
				agg., irr., assenza di B/E
	6 ore	solidi arancio, liquido torbido	PLM	assenza di B/E
				assenza di B/E
	24 ore	solidi arancio in liquido opaco	PLM	assenza di B/E
				agg., assenza di B/E
Eudragit L100- 55 (25:75)*	0	-	PLM	agg., irr., assenza di B/E
				agg., irr., assenza di B/E
	6 ore	solidi arancio chiaro in liquido opaco	PLM	assenza di B/E
	24 ore	solidi arancio in soluzione opaca	PLM	assenza di B/E

(continua)

Descrizione (a)	Tempo (b)	Consuetudine/Descrizione	Analisi	Risultati
Eudragit L100-55 (50:50)*	0	-	PLM	agg., irr., assenza di B/E
	0	-	PLM	agg., irr., assenza di B/E
	6 ore	solidi arancio in liquido opaco	PLM	assenza di B/E eccetto 2 particelle
	24 ore	solidi arancio in soluzione opaca	PLM	assenza di B/E in gran parte, alcune particelle di B/E al centro
Eudragit L100-55 (75:25)*	0	-	PLM	vista limpida delle particelle di B/E
	0	-	PLM	agg., irr., assenza di B/E
	0	-	PLM	agg., irr., assenza di B/E
	6 ore	solidi arancio, liquido torbido	PLM	agg., assenza di B/E
	6 ore	solidi arancio, liquido torbido	PLM	agg., assenza di B/E
	24 ore	solidi arancio in liquido opaco	PLM	agg., assenza di B/E

(a): rapporto approssimativo tra rifaximina e polimero, in peso.

(b): il tempo è cumulativo e approssimativo; 100 mL di soluzione di HCl 0,1 N aggiunta in campioni a t = 0.

(c): 100 mL di soluzione di HCl 0,1 N aggiunta nel campione dopo l'analisi di PLM dopo 6 ore.

\*: come riferimento

**Tabella 7. Valutazione fisica della stabilità a 40 °C/UR 75%/ Condizione di 7 giorni per rifaximina e dispersioni di rifaximina preparate in metanolo mediante atomizzazione**

Descrizione (a)	Consuetudine/Descrizione	Analisi	Risultati
(100:0) Solo rifaximina	solidi arancio, a secco	PLM	agg., irr., assenza di B/E
PVP K-90 (25:75)*	solidi giallo scuro, a secco	PLM	agg., irr., assenza di B/E
PVP K-90 (50:50)*	solidi arancio, a secco	PLM	agg., irr., assenza di B/E
PVP K-90 (75:25)*	solidi arancio, a secco	PLM	agg., irr., assenza di B/E
HPMC-P (25:75)*	solidi arancio chiaro, a secco	PLM	agg., irr., assenza di B/E
		mDSC	148 °C (T <sub>g</sub> , punto medio); 0,3 J/g °C (ΔC <sub>p</sub> )
HPMC-P (50:50)*	solidi arancio, a secco	PLM	agg., irr., assenza di B/E
HPMC-P (75:25)*	solidi arancio, a secco	PLM	agg., irr., assenza di B/E
HPMC-AS HG (25:75)	solidi arancio chiaro, a secco	PLM	agg., irr., assenza di B/E
HPMC-AS HG (50:50)	solidi arancio, a secco	PLM	agg., irr., assenza di B/E
HPMC-AS HG (75:25)	solidi arancio, a secco	PLM	agg., irr., assenza di B/E
		mDSC	177 °C (T <sub>g</sub> , punto medio); 0,5 J/g °C(ΔC <sub>p</sub> )
HPMC-AS MG (25:75)	solidi arancio chiaro, a secco	PLM	agg., irr., assenza di B/E
HPMC-AS MG (50:50)	solidi arancio, a secco	PLM	agg., irr., assenza di B/E
HPMC-AS MG (75:25)	solidi arancio, a secco	PLM	agg., irr., assenza di B/E

		mDSC	152 °C (T <sub>g</sub> , punto medio)
Eudragit L100-55 (25:75)*	solidi arancio chiaro, a secco	PLM	agg., irr., assenza di B/E
		mDSC	140 °C (T <sub>g</sub> , punto medio); 0,5 J/g °C (ΔCp)
Eudragit L100-55 (50:50)*	solidi arancio, a secco	PLM	agg., irr., assenza di B/E
Eudragit L100-55 (75:25)*	solidi arancio, a secco	PLM	agg., irr., assenza di B/E
<p>(a): rapporto approssimativo tra rifaximina e polimero, in peso.</p> <p>(b): analisi trattata come non-cGMP.</p> <p>*: come riferimento</p>			

**Tabella 8. Valutazione fisica della stabilità a 60 °C/a secco/Condizione di 7 giorni per rifaximina e dispersioni di rifaximina preparate in metanolo mediante atomizzazione**

Descrizione (a)	Consuetudine/Descrizione	Analisi	Risultati
Solo rifaximina (100:0)	solidi arancio	PLM	agg., irr., assenza di B/E
PVP K-90 (25:75)*	solidi arancio	PLM	agg., irr., assenza di B/E
PVP K-90 (50:50)*	solidi arancio	PLM	agg., irr., assenza di B/E
PVP K-90 (75:25)*	solidi arancio	PLM	agg., irr., assenza di B/E
HPMC-P (25:75)*	solidi arancio chiaro	PLM	agg., irr., assenza di B/E
HPMC-P (50:50)*	solidi arancio	PLM	agg., irr., assenza di B/E
HPMC-P (75:25)*	solidi arancio	PLM	agg., irr., assenza di B/E
HPMC-AS HG (25:75)	solidi arancio chiaro	PLM	agg., irr., assenza di B/E

(continua)

HPMC-AS HG (50:50)	solidi arancio	PLM	agg., irr., assenza di B/E
HPMC-AS HG (75:25)	solidi arancio	PLM	agg., irr., assenza di B/E
HPMC-AS MG (25:75)	solidi arancio chiaro	PLM	agg., irr., assenza di B/E
HPMC-AS MG (50:50)	solidi arancio	PLM	agg., irr., assenza di B/E
HPMC-AS MG (75:25)	solidi arancio	PLM	agg., irr., assenza di B/E
Eudragit L100-55 (25:75)*	solidi arancio chiaro	PLM	agg., irr., assenza di B/E
Eudragit L100-55 (50:50)*	solidi arancio	PLM	agg., irr., assenza di B/E
Eudragit L100-55 (75:25)*	solidi arancio	PLM	agg., irr., assenza di B/E

(a): rapporto approssimativo tra rifaximina e polimero, in peso.

\*: come riferimento

**Tabella 9. Parametri per le dispersioni solide di rifaximina mediante atomizzazione**

Descrizione (a)	Temperatura di ingresso (impostata, °C)	% aspiratore	% pompaggio	Temperatura di ingresso (misurata, °C)	Temperatura di uscita (misurata, °C)	Velocità di atomizzazione (b) mL/min
HPMC-AS MG (50:50), scala di ~10 g	120	95	40-30	120-119	60-45	9,6
(25:75) HPMC-P*, scala di ~10 g	120	95	45-30	120-119	55-43	9,7

(a): rapporto approssimativo tra rifaximina e polimero, in peso.

(b): le portate vengono stimate al 30% del pompaggio.

\*: come riferimento

**Tabella 10. Caratterizzazioni di dispersione di rifaximina/HPMC-AS MG 50:50 (p/p) mediante atomizzazione**

Analisi	Risultati
XRPD	amorfa ai raggi x
mDSC	154 °C (valore medio, $T_g$ ) 0,4 J/g °C ( $\Delta C_p$ )
TG-IR	0,5% in peso (perdita fino a 100 °C)
	199 °C (insorgenza, decomp. apparente)
	acqua, metanolo e prodotti volatili sconosciuti

**Tabella 11. Caratterizzazioni della dispersione di rifaximina/HPMC-P 25:75 (p/p) mediante atomizzazione**

Analisi	Risultati
XRPD	amorfa ai raggi x
mDSC	152 °C (valore medio, $T_g$ ) 0,4 J/g °C ( $\Delta C_p$ )
TG-IR	1,5% in peso (perdita fino a 100 °C)
	178 °C (insorgenza, decomp. apparente)
	acqua e metanolo

**Tabella 12. Informazioni campione delle dispersioni di rifaximina per il test di dissoluzione nella soluzione tampone FaSSIF a pH 6,52 a 37 °C**

Descrizione (a)	ID campione	Recipiente di dissoluzione n.	Peso solidi (mg)	Volume di soluzione tampone (mL)
HPMC-AS MG (50:50)	4042-97-01	1	122,1	300
		2	120,5	

		3	121,4	
HPMC-P (25:75)*	4103-01-01	4	242,5	300
		5	239,2	
		6	242,4	

(a): rapporto approssimativo tra rifaximina e polimero, in peso.

\*: come riferimento

**Tabella 13. Concentrazioni di rifaximina della dispersione di rifaximina/HPMC-AS MG 50:50 (p/p) nella soluzione tampone FaSSiF a pH 6,52 a**

**37 °C**

Recipiente di dissoluzione n.	Tempo (min.)	Diluizione (c)	Assorbanza (d)	Concentrazione (µg/mL)
1	5	-	0,0159	0,34
	10	-	0,0346	2,53
	15	-	0,0569	5,13
	30	-	0,09655	9,75
	60	-	0,1626	17,46
	90	-	0,2216	24,35
	120	-	0,25625	28,39
	1440	4	0,4093	184,99
2	5	2	0,02895	3,73
	10	-	0,0304	2,04

	15	-	0,04655	3,92
	30	-	0,104	10,62
	60	-	0,17755	19,21
	90	-	0,248	27,43
	120	-	0,3065	34,25
	1440	4	0,3944	178,04

(continua)

<b>Recipiente di dissoluzione n.</b>	<b>Tempo (min.)</b>	<b>Diluizione (c)</b>	<b>Assorbanza (d)</b>	<b>Concentrazione (<math>\mu\text{g/mL}</math>)</b>
3	5	-	0,0107	-0,26
	10	-	0,02555	1,47
	15	-	0,03975	3,13
	30	-	0,08735	8,68
	60	-	0,1766	19,10
	90	-	0,25815	28,61
	120	-	0,32055	35,89
	1440	4	0,4202	190,08

(c): certi campioni sono stati diluiti prima dell'analisi per evitare la possibilità che cadessero al di fuori dell'intervallo di linearità dello strumento.

(d): i dati di assorbanza inferiori a 0,05 sono al di sotto del limite di rilevamento dello strumento e pertanto la concentrazione calcolata da tale assorbanza è un valore approssimativo.

**Tabella 14. Concentrazioni di rifaximina della dispersione di rifaximina/HPMC-P 25:75 (p/p) (come riferimento) nella soluzione tampone FaSSIF a pH 6,52 a 37 °C**

<b>Recipiente di dissoluzione n.</b>	<b>Tempo (min.)</b>	<b>Diluizione (d)</b>	<b>Assorbanza (e)</b>	<b>Concentrazione (<math>\mu\text{g/mL}</math>)</b>
4	5	-	0,01555	0,30
	10	-	0,03395	2,45

	15	-	0,0528	4,65
	30	-	0,12235	12,77
	60	-	0,2643	29,33
	90	-	0,37355	42,08
	120	-	0,455	51,58
	1440	4	0,39465	178,16
	5	-	0,0329	2,33
	10	-	0,06805	6,43
	15	-	0,07905	7,71
	30	-	0,13745	14,53
5	60	-	0,242	26,73
	90	-	0,32595	36,52
	120	-	0,40555	45,81
	1440	4	0,38525	173,77

(continua)

Recipiente di dissoluzione n.	Tempo (min.)	Diluizione (d)	Assorbanza (e)	Concentrazione (µg/mL)
6	5	-	0,0155	0,30
	10	-	0,057	5,14
	15	-	0,09415	9,47
	30	-	0,17145	18,49
	60	-	0,2724	30,27
	90	-	0,36815	41,45
	120	-	0,43155	48,84
	1440	4	0,3838	173,09

(d): certi campioni sono stati diluiti prima dell'analisi per evitare la possibilità che cadessero al di fuori dell'intervallo di linearità dello strumento.

(e): i dati di assorbanza inferiori a 0,05 sono al di sotto del limite di rilevamento dello strumento e pertanto la concentrazione calcolata da tale assorbanza è un valore approssimativo.

**Tabella 15. Concentrazioni medie delle dispersioni di rifaximina/HPMC-AS MG 50:50 (p/p) nella soluzione tampone FaSSIF a pH 6,52 a 37 °C**

Descrizione (a)	Recipiente di dissoluzione n.	Tempo (min.)	Concentrazione (µg/mL)	Concentrazione media (µg/mL)	Deviazione standard
HPMC-AS MG (50:50)	1	5	0,34	1,27 <sup>b</sup>	2,154
	2		3,73		
	3		-0,26		

	1	10	2,53	2,01 <sup>b</sup>	0,5284
	2		2,04		
	3		1,47		
	1	15	5,13	4,06 <sup>b</sup>	1,008
	2		3,92		
	3		3,13		
	1	30	9,75	9,69	0,970
	2		10,62		
	3		8,68		
	1	60	17,46	18,59	0,977
	2		19,21		
	3		19,10		
	1	90	24,35	26,80	2,202
	2		27,43		
	3		28,61		
	1	120	28,39	32,85	3,945
	2		34,25		
	3		35,89		

(continua)

Descrizione (a)	Recipiente	di	Tempo	Concentrazione	Concentrazione	Deviazione standard
-----------------	------------	----	-------	----------------	----------------	---------------------

	dissoluzione n.	(min.)	(µg/mL)	media (µg/mL)	
	1	1440	184,99	184,37	6,0455
	2		178,04		
	3		190,08		
<p>(a): rapporto approssimativo tra rifaximina e polimero, in peso.</p> <p>(b): i dati di assorbanza inferiori a 0,05 sono al di sotto del limite di rilevamento dello strumento e pertanto la concentrazione calcolata da tale assorbanza è un valore approssimativo.</p>					

**Tabella 16. Concentrazioni medie delle dispersioni di rifaximina/HPMC-P 25:75 (p/p) (come riferimento) nella soluzione tampone FaSSIF a pH 6,52 a 37 °C**

Descrizione (a)	Recipiente di dissoluzione n.	Tempo (min.)	Concentrazione (µg/mL)	Concentrazione media (µg/mL)	Deviazione standard
HPMC-P (25:75)	4	5	0,30	0,98 <sup>b</sup>	1,171
	5		2,33		
	6		0,30		
	4	10	2,45	4,67 <sup>b</sup>	2,030
	5		6,43		
	6		5,14		
	4	15	4,65	7,28	2,442
	5		7,71		
	6		9,47		
	4	30	12,77	15,26	2,935

	5		14,53		
	6		18,49		
	4	60	29,33	28,78	1,840
	5		26,73		
	6		30,27		
	4	90	42,08	40,02	3,041
	5		36,52		
	6		41,45		
	4	120	51,58	48,75	2,886
	5		45,81		
	6		48,84		

(continua)

Descrizione (a)	Recipiente di dissoluzione n.	Tempo (min.)	Concentrazione ( $\mu\text{g/mL}$ )	Concentrazione media ( $\mu\text{g/mL}$ )	Deviazione standard
	4	1440	178,16	175,01	2,749
	5		173,77		
	6		173,09		

(a): rapporto approssimativo tra rifaximina e polimero, in peso.

(b): i dati di assorbanza inferiori a 0,05 sono al di sotto del limite di rilevamento dello strumento e pertanto la concentrazione calcolata da tale assorbanza è un valore approssimativo.

**Tabella 17. Analisi delle dispersioni di rifaximina dopo il test di dissoluzione nella soluzione tampone FaSSIF a pH 6,52 a 37 °C**

Descrizione (a)	Recipiente di dissoluzione n.	Analisi	Risultati
HPMC-AS MG (50:50)	1	PLM	assenza di B/E
			modifica del campo visivo, assenza di B/E
	2	PLM	assenza di B/E
			modifica del campo visivo, assenza di B/E
	3	PLM	assenza di B/E
			assenza di B/E in gran parte, solo 1 particella di B/E nel campo visivo
HPMC-P (25:75)*	4	PLM	Fiocchi e scaglie di B/E
	5	PLM	assenza di materiale B/E + fiocchi di B/E

Descrizione (a)	Recipiente di dissoluzione n.	Analisi	Risultati
	6	PLM	assenza di materiale B/E + fiocchi e scaglie di B/E

(a): rapporto approssimativo tra rifaximina e polimero, in peso.

\*: come riferimento

#### Abbreviazioni

##### [0139]

Tipo	Abbreviazione	Nome completo / Descrizione
STRUMENTALE	XRPD	diffrazione in polvere ai raggi X
	mDSC	calorimetria a scansione differenziale modulata
	TG-IR	infrarosso termogravimetrico
	PLM	microscopio ottico polarizzato
	UV	spettroscopia con ultravioletti
POLIMERO	HPMC-AS	idrossipropilmetilcellulosa acetato succinato
	HPMC-P	idrossipropilmetil cellulosa ftalato
	Eudragit L100	polimeri anionici con acido metacrilico come gruppo funzionale, dissoluzione a pH >6,0
	PVP K-90	polivinilpirrolidone K-90

(continua)

Tipo	Abbreviazione	Nome completo / Descrizione
RISULTATI	$T_g$	temperatura di transizione vetrosa

Tipo	Abbreviazione	Nome completo / Descrizione
	$\Delta C_p$	calore del cambiamento di capacità
	amorf.	amorfo
	agg.	aggregati
	irr.	irregolare
	decomp.	decomposizione
	B	birifrangenza
	E	estinzione

#### **Esempio 2. Dispersione ternaria di rifaximina/HPMC-AS MG 50:50 (p/p)**

Una dispersione ternaria di rifaximina:HPMC-AS MG 50:50 (p/p) con il 5,9% in peso di Pluronic F-127 è stata preparata in cospicua quantità (contenente approssimativamente 110 g di rifaximina) mediante atomizzazione. Nella presente sono illustrate le caratterizzazioni analitiche per i campioni di dispersione ternaria di rifaximina come preparati e campioni post-stress a 70 °C/UR 75% per 1 settimana e 3 settimane, e campione post-stress a 40 °C/UR 75% per 6 settimane e 12 settimane.

#### **Caratterizzazione della dispersione ternaria di rifaximina**

Le caratterizzazioni della dispersione ternaria di rifaximina atomizzata rifaximina:HPMC-AS MG (50:50 (p/p) con il 5,9% in peso di Pluronic F-127) sono descritte nella Tabella 18.

**Tabella 18. Caratterizzazioni dei solidi di dispersione ternaria di rifaximina combinati - Atomizzazione**

ID campione	Analisi	Risultati (b)
4103-74-01a	XRPD	amorfa ai raggi x
	mDSC	136 °C (valore medio, $T_g$ ) 0,4 J/g °C ( $\Delta C_p$ )
	TG-IR	0,7% in peso

ID campione	Analisi	Risultati (b)
		(perdita fino a 100 °C) 202 °C (insorgenza, volatilizzazione e decomp. apparente). metanolo e possibile acido acetico
	IR-ATR	coerente con la struttura
	Raman	coerente con la struttura
	SEM	agglomerati di sfere compresse
	PLM	particelle con diametri approssimativamente uguali con forma irregolare
	PSA	d10 (mm): 3,627, d50 (mm): 8,233, d90 (mm): 17,530
	DVS	0,13% in peso (perdita a UR 5%) 11,14% in peso (incremento, UR 5-95%) 10,80% in peso (perdita, UR 95-5%)
4074-89-01 (c)	XRPD	amorfa ai raggi x
(b): le temperature sono arrotondate al grado più vicino; $\Delta C_p$ è arrotondato a un decimale e la % il peso è arrotondata a una posizione decimale.		

Uno schema XRPD ad alta risoluzione è stato acquisito e il materiale è amorfo ai raggi X (Figura 46). Mediante mDSC (Figura 47), una  $T_g$  singola è osservata dal cambiamento di fase nel segnale di flusso di calore di inversione ad approssimativamente 136 °C con un cambiamento di capacità termica a  $T_g$  di approssimativamente 0,4 J/g °C.

È stata realizzata l'analisi termogravimetrica accoppiata alla spettroscopia a infrarossi (TG-IR) per analizzare i prodotti volatili generati a seguito del

riscaldamento. La perdita di peso totale del campione era approssimativamente compresa tra lo 0,7% in peso e 100 °C e il drastico cambiamento nella pendenza avviene ad approssimativamente 202 °C (Figura 48). Il grafico Gram-Schmidt corrisponde all'intensità IR generale associata ai prodotti volatili rilasciati da un campione a seguito del riscaldamento a 20 °C/min. Grazie al Gram-Schmidt si osserva un trascurabile incremento dell'intensità a seguito del riscaldamento prima di ~7 minuti seguito da un drastico incremento dell'intensità con la raggiunta del massimo a ~11,8 min. Il grafico a cascata (dati non illustrati) di questo campione indica che i prodotti volatili sono rilasciati a seguito del riscaldamento dopo ~7 minuti (i dati sono illustrati nella Figura 49 usando uno spettro IR collegato in differenti punti temporali come esempio) e i prodotti volatili sono stati identificati come metanolo residuo proveniente dal solvente del processo tramite atomizzazione e possibilmente acido acetico da HPMC-AS MG.

Sono state impiegate tecniche di spettroscopia vibrazionale, incluse IR e Raman per caratterizzare ulteriormente questa dispersione ternaria. La sovrapposizione degli spettri IR per la dispersione e per la rifaximina amorfa ai raggi X è illustrata nella Figura 50. In base all'ispezione visiva, due spettri sono molto simili. Osservazioni analoghe possono essere tratte dal confronto dell'analisi di Raman (Figura 51). Il campione è composto da agglomerati di sfere compresse. Le granulometrie delle sfere non sono uniformi, variando da leggermente maggiori a molto meno di 10 µm.

Sono state raccolte immagini PLM (dati non mostrati) di solidi dispersi in olio minerale, che indicano un campione principalmente composto da particelle con diametri approssimativamente uguali con forma irregolare di approssimativamente 5-15 µm di lunghezza con alcuni agglomerati di 20-50 µm di lunghezza. L'analisi granulometrica (Figura 52) indica che il 50% delle particelle ha dimensioni inferiori a 8,233 µm e il 90% delle particelle ha dimensioni inferiori a 17,530 µm. I dati sono stati acquisiti nella lecitina al 2% (p/v) in Isopar G.

L'isoterma DVS di solidi è illustrato nella Figura 53. Il materiale presenta una perdita dello 0,13% in peso a seguito dell'equilibratura a UR 5%. I solidi prendono successivamente l'11,14% in peso tra il 5% e il 95% di UR e presentano un certo tasso di isteresi con il 10,80% in peso di perdita a seguito del desorbimento tra il 95% e il 5% di UR. L'analisi XRPD dei solidi recuperati dopo il completamento della fase di desorbimento non mostrava alcuna prova di picchi acuti indicativi di un solido cristallino (Figura 54).

#### **Valutazione della stabilità fisica sulla dispersione ternaria di rifaximina**

Una valutazione della stabilità fisica di questa dispersione ternaria di rifaximina è attualmente in corso esponendo solidi a condizioni di temperatura/umidità relativa elevate, incluse 25 °C/UR 60%, 40 °C/UR 75% e 70 °C/UR 75% per un periodo di tempo prolungato. Con un intervallo di tempo indicato, ad esempio dopo 1 settimana, 3 settimane, 6 settimane, e 12 settimane, campioni selezionati sono stati rimossi da condizioni di stress per la caratterizzazione.

La Tabella 19 riassume i risultati di caratterizzazione per i campioni sottoposti a condizione di stress a 70 °C/UR 75% per 1 settimana e 3 settimane, e il campione sottoposto a condizione di stress a 40 °C/UR 75% per 6 settimane.

**Tabella 19. Valutazione della stabilità fisica sulla dispersione ternaria di rifaximina**

Condizione	Tempo	Consuetudine/Descrizione	Analisi	Risultati (a)
70 °C/UR 75%	1 settimana	solidi arancione; aggregati, assenza di B/E	XRPD	amorfa ai raggi x
			mDSC	134 °C (valore medio, $T_g$ ) 0,4 J/g °C ( $\Delta C_p$ )
			SEM	agglomerati di sfere compresse
			KF	3,80%
70 °C/UR 75%	3 settimane	solidi arancione scuro; aggregati, assenza di B/E	XRPD	amorfa ai raggi x
			mDSC	134 °C (valore medio, $T_g$ ) 0,4 J/g °C ( $\Delta C_p$ )
			SEM	agglomerati di sfere compresse
			KF	3,19%

(continua)

Condizione	Tempo	Consuetudine/Descrizione	Analisi	Risultati (a)
40 °C/UR 75%	6 settimane	solidi arancione; aggregati, assenza di B/E	XRPD	amorfa ai raggi x
			mDSC	133 °C (valore medio, $T_g$ ) 0,4 J/g °C ( $\Delta C_p$ )
			SEM	agglomerati di sfere compresse
			KF	4,05%
40 °C/UR 75%	12 settimane	solidi arancione; aggregati, assenza di B/E	XRPD	amorfa ai raggi x
			mDSC	132 °C (valore medio, $T_g$ ) 0,5 J/g °C ( $\Delta C_p$ )
			SEM	agglomerati di sfere compresse
			KF	3,37%

(a): le temperature sono arrotondate al grado più vicino;  $\Delta C_p$  è arrotondato a un decimale.

Per un campione che è stato sottoposto a stress a 70 °C/UR 75% per 1 settimana, i solidi sono ancora amorfi ai raggi X secondo XRPD (Figura 55). Una  $T_g$  singola ad approssimativamente 134 °C è stata osservata dal cambiamento di fase apparente nel segnale di flusso di calore di inversione in mDSC con il cambiamento di capacità termica 0,4 J/g °C, indicando che i componenti di ciascuna dispersione rimanevano strettamente miscibili dopo lo stress (Figura 56). Un endotermo non reversibile è stato osservato ad approssimativamente 54 °C che è probabilmente dovuto al solvente residuo dall'atomizzazione e dall'umidità che i materiali hanno assorbito durante lo stress, dato confermato dall'analisi KF, tale campione contiene il 3,80% in peso di acqua (analisi KF per la dispersione di rifaximina dopo 70 °C/UR 75% 1 settimana; 1,2855 g - R1=3,72 e.988 g - R1= 3,87%). Il campione è composto da agglomerati di sfere compresse e le dimensioni delle particelle di sfere non sono uniformi, il che è simile al materiale come da preparazione.

Per il campione che è stato sottoposto a stress a 70 °C/UR 75% per 3 settimane, sebbene il colore del materiale sembrasse essere più scuro rispetto al campione di 1 settimana, i risultati di caratterizzazione per un campione di 3 settimane sono analoghi a quelli per un campione di 1 settimana. I solidi sono

amorfi ai raggi X anche mediante XRPD (Figura 55) e mostrano una  $T_g$  singola ad approssimativamente 134 °C mediante mDSC (Figura 57). L'analisi KF indica che contiene il 3,19% in peso di acqua (l'analisi KF per la dispersione di rifaximina temaria dopo 70 °C/UR 75% dopo 3 settimane; 1,2254 g - R1 = 3,45 e 1,1313 g - R1 = 2,93). Mediante SEM (dati non mostrati), il materiale ha morfologia simile alla dispersione come da preparazione e al campione sottoposto a stress per 1 settimana, che è composto da agglomerati di sfere compresse e le dimensioni delle particelle di sfere non sono uniformi. Per il campione che è stato sottoposto a stress a 40 °C/UR 75% per 6 settimane, i solidi sono ancora amorfi ai raggi X secondo XRPD (Figura 55). Ha una  $T_g$  singola ad approssimativamente 133 °C mediante mDSC con il cambiamento di capacità termica 0,4 J/g °C (Figura 58). Contiene il 4,05% in peso di acqua mediante KF (l'analisi KF per la dispersione di rifaximina è una dispersione di rifaximina dopo 40 °C/UR 75% per 6 settimane; 1,0947 g - R1 = 3,47 e 1,2030 - R1 = 4,63). Mediante SEM (dati non mostrati), il campione è composto da agglomerati di sfere compresse e le dimensioni delle particelle di sfere non sono uniformi, il che è simile al materiale come da preparazione.

Per il campione che è stato sottoposto a stress a 40 °C/UR 75% per 12 settimane, i solidi sono amorfi ai raggi X (Figura 55) e mostrano una  $T_g$  singola ad approssimativamente 132 °C con il cambiamento della capacità termica 0,5 J/g °C (Figura 59). Contiene il 3,37% in peso di acqua mediante KF (l'analisi KF per la dispersione temaria di rifaximina a 40 °C/UR 75% dopo 12 settimane; 1,3687 g - R1 = 3,06 e 1,1630 g - R1 = 3,67). L'analisi SEM (dati non mostrati) indica che il campione è composto da agglomerati di sfere compresse e le dimensioni delle particelle di sfere non sono uniformi, il che è simile al materiale come da preparazione.

### Esempio 3. Composizione e procedure della dispersione solida di rifaximina

Ingredienti della dispersione temaria di rifaximina:

Dispersioni temarie di rifaximina (rifaximina:HPMC-AS MG 50:50 p/p con il 5,9% in peso di Pluronic F-127) sono state preparate da metanolo usando atomizzazione in modalità chiusa idonea per trattare solventi organici. Gli ingredienti sono elencati come di seguito nella Tabella 20:

**Tabella 20. Componenti della dispersione solida di rifaximina**

Componente	mg/g	Scopo
Rifaximina	472	principio farmaceutico attivo
Idrossipropilmetilcellulosa acetato succinato (HPMC-AS), Tipo MG	472	agente stabilizzante
Pluronic F-127	56	agente umettante
Metanolo	--	prodotto volatile; rimosso durante il

Componente	mg/g	Scopo
		processo

Procedure di atomizzazione:

Le dispersioni temarie di rifaximina sono state preparate mediante atomizzazione sia su piccola scala (~1 g di principio attivo) sia su grande scala ( $\geq 34$  g di principio attivo in un singolo lotto).

Per il campione su piccola scala, la rifaximina e in seguito il metanolo sono stati aggiunti a una beuta. La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per ~5 min in modo da formare una soluzione limpida. HPMC-AS MG e Pluronic F-127 sono stati aggiunti in successione e il campione è stato agitato per ~1 h. È stata ottenuta una soluzione arancione.

Per campioni su larga scala, è stata preparata una soluzione a ~40 °C. La rifaximina e in seguito il metanolo sono stati aggiunti a una beuta e la miscela è stata agitata a ~40 °C per ~5 min fino a quando non è diventata limpida. HPMC-AS MG, e in seguito Pluronic F-127 sono stati aggiunti alla soluzione di rifaximina a ~40 °C. Il campione continuava a essere agitato per ~1,5 h -2 ore a questa temperatura. È stata ottenuta una soluzione rosso scuro. Il campione è stato rimosso dalla piastra calda e lasciato raffreddare a temperatura ambiente.

Le condizioni sperimentali per preparare soluzioni temarie di rifaximina sono riepilogate nella Tabella 21 di seguito:

**Tabella 21. Condizioni sperimentali per preparare soluzioni ternarie di rifaximina**

Solvente	peso (Principio attivo/HPMC AS MG/Pluronic F127, g)	Temperatura	Concentrazione (g/L)
metanolo, 100 mL	1,0535/1,0529/0,1249	ambiente	22,3
metanolo, 1000 mL	34,07/34,07/4,02	~40 °C	72,2
metanolo, 1250 mL	50,34/50,32/5,94	~40 °C	85,3
metanolo, 1250 mL	50,16/50,14/5,92	~40 °C	85
metanolo, 1250 mL	50,05/50,06/5,91	~40 °C	85

Durante il processo di atomizzazione, entrambe le soluzioni temarie su piccola e grande scala di rifaximina sono state tenute a temperatura ambiente. La % di pompaggio è stata diminuita durante il processo nel tentativo di controllare la temperatura di uscita al di sopra di 40 °C. I parametri operativi usati

per il processo sono presentati nella Tabella 22 di seguito.

**Tabella 22. Parametri operativi usati per il processo della dispersione solida di rifaximina (SD)**

Descrizione (a)	Temperatura di ingresso (impostata, °C)	% aspiratore	% pompaggio	Temperatura di ingresso (misurata, °C)	Temperatura di uscita (misurata, °C)	Velocità di atomizzazione (b) mL/min
Rifaximina:HPMC AS MG	120	95	35	120	60-55	10,4
50:50 5,9 % in peso di Pluronic	120	95	65-30	120-119	61-42	23
F- 127	120	95	50-30	120-119	67-43	16
	120	95	50-30	120-119	65-43	16
	120	95	50-30	120-119	67-43	16

(a): 50:50 è un rapporto approssimativo tra rifaximina e polimero, in peso; il 5,9% in peso di Pluronic è una frazione di peso con una dispersione di rifaximina:HPMC-AS MG 50:50.

(b): Le portate sono stimate. La portata per 4103-41-01 è stata misurata a pompaggio del 35%; per 4103-56-01 è stata misurata a pompaggio del 65%, mentre per altre è stata misurata a pompaggio del 50%.

I solidi recuperati dopo l'atomizzazione sono stati essiccati a 40 °C sotto vuoto per 24 ore e in seguito conservati a temperature subambiente su essiccate.

Parametri del processo di atomizzazione:

- Atomizzatore - PSD 1
- Ugello bifluido Niro
- Orifizio dell'ugello - 1 mm
- Temperatura del gas all'ingresso - 125±5 gradi C
- Flusso del gas del processo (mmH2O) - 44
- Pressione del gas atomizzatore - 0,7 - 1 bar
- Velocità di alimentazione - 4,7 kg/Hr

- Temperatura di uscita -  $55 \pm 3$  gradi C
- Temperatura di soluzione - 36 gradi C
- Vuoto a secco post atomizzazione a 40 gradi C, per circa 48 ore.

Esempio 4.

Le formulazioni esemplificative per le capsule micronizzate, di dispersione solida, amorphe, di principio attivo e per le compresse micronizzate sono presenti di seguito nella Tabella 23. Queste capsule sono state usate nel studio del cane dell'Esempio 5.

**Tabella 23. Composizione della formulazione della capsula (capsule di dispersione solida (SD))**

Ingredienti	Capsule micronizzate		Capsule di principio attivo		Capsule amorphe		Capsule di dispersione solida (SD)		Compresse micronizzate	
	%	g/dose	%	g/dose	%	g/dose	%	g/dose	%	g/dose
<b>Rifaximina</b>	95,5	2,2	47,2	2,2	51,7	2,2	42,47	2,2	50	2,2
<b>Ac-di-sol</b>	4,5	0,1	5	0,23	5	0,21	10,02	0,52	7,5	0,33
<b>Mannitolo 160C</b>			47,8	2,23	43,3	1,84				
<b>Pluronic 188</b>							5,04	0,26		
<b>HPMC AS</b>							42,47	2,2		
<b>Avicel 113</b>									26	1,14
<b>Avicel 112</b>									15	0,66
<b>Magnesio Stearato</b>									1	0,04
<b>Cab-o-sil</b>									0,5	0,02

Avicel CL-611										
Mannitolo 160C										
<b>Totale</b>	100	2,3	100	4,66	100	4,26	100	5,18	100	4,4

**Tabella 24. Fabbricazione di capsule di rifaximina/HPMC-AS/Pluronic 275 mg**

Componente	% di formula	mg/caps	Qtà teorica (g)	Qtà effettiva (g)
Rifaximina	42,47	275	113,7	113,7
HPMC-AS (tipo MG)	42,47	275	113,7	113,7
Pluronic F-127	5,04	32,63	13,49	13,49
Sodio croscarmellosso	10,02	64,87	26,82	26,82
Capsula di gelatina dura (dimensione 000) limpida	1	N/A	300	300

(continua)

Componente	% di formula	mg/caps	Qtà teorica (g)	Qtà effettiva (g)
Totale	100	647,5	267,7 g	

**Procedura di miscelazione/incapsulamento:**

Per formare le capsule, è stato aggiunto sodio croscarmellosso al sacchetto di dispersione di rifaximina in dispersione solida (SD) e fatto miscelare nel sacchetto per 1 minuto, quindi il materiale è stato aggiunto al miscelatore a V e miscelato per 10 minuti a 24 rpm.

Il materiale è stato successivamente scaricato in un vassoio in acciaio inossidabile ed è stata registrata l'altezza del materiale nel vassoio. Le capsule vuote sono state tarate usando un bilanciamento analitico, in seguito le capsule sono state riempite premendo il fondo del materiale. Il peso viene regolato all'interno + o - 5% del peso di riempimento target di 647,5 mg (intervallo di riempimento accettabile 615,13-679,88 mg).

Le Figure 61-63 illustrano le capsule di dispersione solida (SD) di rifaximina in varie soluzioni tampone; con e senza SDS; e confrontate con rifaximina

amorfa. La Figura 61 mostra i risultati di studi di dissoluzione delle capsule di dispersione solida (SD) di rifaximina nella fase acida: HCl 0,1 N con tempi di esposizione variabili in una soluzione tampone contenente SDS allo 0,45% a pH 6,8. La Figura 62 mostra i risultati di studi di dissoluzione delle capsule di dispersione solida (SD) di rifaximina nella fase acida con soluzione tampone per 2 ore a pH 6,8 e senza SDS. La Figura 63 mostra i risultati di studi di dissoluzione delle capsule di dispersione solida (SD) di rifaximina nella fase acida in una soluzione tampone di fosfato a pH 6,8 con SDS allo 0,45% rispetto alla rifaximina amorfa. Come illustrato nelle Figure 61 - 63, la dispersione solida (SD) di rifaximina raggiunge circa il 100% della dissoluzione in SDS al 0,45% e la formulazione di dispersione solida (SD) si dissolve più lentamente rispetto alla rifaximina amorfa.

**Esempio 5. Studi farmacocinetici (PK) di dispersione solida in capsule**

Nella presente sono presentati studi farmacocinetici su cani (PK) che confrontano varie forme di rifaximina. È stata analizzata la PK a seguito della somministrazione di principio attivo di rifaximina in capsule, principio attivo di rifaximina micronizzato in capsule, principio attivo di rifaximina in nanocristalli in capsule (contenente tensioattivo), rifaximina amorfa in capsule, e rifaximina in dispersione solida (SD) in capsule.

Nella forma di dosaggio di dispersione solida (SD), il polimero usato era HPMC-AS con un rapporto farmaco-polimero di 50:50. La formulazione comprendeva anche Pluronic F127e sodio croscarmellosio (si veda l'Esempio 4).

Un breve schema dello studio: i cani di razza beagle maschi (N=6, approssimativamente 10 kg) hanno ricevuto rifaximina 2200 mg nelle forme di dosaggio descritte sopra come una singola dose (capsule, 275 mg, 8 capsule somministrate in successione rapida), in uno schema crossover con un washout di una settimana tra le fasi. Il sangue è stato raccolto a intervalli temporizzati per 24 ore dopo la somministrazione del dosaggio, e il plasma è stato raccolto per l'analisi LC-MS/MS. Le concentrazioni medie sono mostrate nella Figura 60. La Tabella 25 illustra i parametri di PK. Dalla tabella è possibile osservare che l'esposizione sistemica della formulazione di dispersione solida è maggiore di quella del principio attivo (API) in forma amorfa o cristallina di rifaximina.

**Tabella 25. Parametri di PK della dispersione solida e amorfa del principio attivo nei cani**

ID	Emivita*	Tmax	Cmax	Ultima AUC	AUCINF_oss	AUC_0-24
	Ore	Ore	ng/mL	Ore*ng/mL	Ore*ng/mL	Ore*ng/mL
901_API	16,76	0,5	65,5	101	118	101
902_API	9,41	1	3,83	25	29	25

903_API	10,03	1	197	344	360	344
904_API	3,56	1	1,21	5	6	6
905_API	2,94	1	1,53	5	6	6
906_API		24	0,52	7		7
<b>media</b>	<b>6,98</b>	<b>1</b>	<b>44,93</b>	<b>81</b>	<b>104</b>	<b>82</b>
<b>SD</b>		[0,5-24]	78,75	134	150	134
901_amorph	5,38	1	536	1407	1421	1407
902_amorph	5,93	2	4100	12258	12762	12258
903_amorph	6,25	2	1050	3375	3523	3375

(continua)

<b>ID</b>	<b>Emivita*</b>	<b>Tmax</b>	<b>Cmax</b>	<b>Ultima AUC</b>	<b>AUCINF_oss</b>	<b>AUC_0-24</b>
	<b>Ore</b>	<b>Ore</b>	<b>ng/mL</b>	<b>Ore*ng/mL</b>	<b>Ore*ng/mL</b>	<b>Ore*ng/mL</b>
904_amorph	4,77	2	763	2291	2306	2291
905_amorph	7,72	1	1200	2041	2059	2041
906_amorph	5,63	2	704	2076	2090	2076
<b>media</b>	<b>5,88</b>	<b>2</b>	<b>1392,17</b>	<b>3908</b>	<b>4027</b>	<b>3908</b>
<b>SD</b>		[1-2]	1348,24	4141	4334	4141
901_SD amorph	6,66	2	491	1354	1394	1354

902_SD amorph	2,04	2	6550	25140	25149	25140
903_SD amorph	2,8	4	2410	10490	10508	10490
904_SD amorph	2,24	1	1410	6343	6350	6343
905_SD amorph	3,97	2	2860	7885	7895	7885
906_SD amorph	4,89	2	1900	4532	4558	4532
<b>media</b>	<b>3,01</b>	<b>2</b>	<b>3026</b>	<b>10878</b>	<b>10892</b>	<b>10878</b>
<b>SD</b>		[1-4]	2043,58	8267	8264	8267
*media geometrica **mediana e intervallo						

Le esposizioni del principio attivo erano basse, tenendo fede a ciò che è stato osservato in precedenza per la rifaximina. Al contrario, le esposizioni medie (AUCinf) dopo l'assunzione di rifaximina in dispersione solida (SD) e amorfa erano sostanzialmente superiori, con un'esposizione maggiore di ~40 e ~100 volte, rispettivamente, rispetto al principio attivo. La variabilità era elevata in tutti e tre i gruppi di dose. In generale, le forme di tutti e tre i profili erano simili, suggerendo effetti delle forme di dosaggio sulla biodisponibilità senza effetti sulla clearance o sul volume di distribuzione.

#### **Esempio 6. Studi clinici sull'uomo**

In studi clinici su esseri umani, è stata usata una dispersione atomizzata (SDD) di rifaximina con formulazione di CS al 10%. La Figura 65 mostra la solubilità cinetica dei granuli di dispersione solida (SD) di rifaximina 10% in peso di CS FaSSiF o 10% in peso di CS FeSSiF(a) e dei profili di dissoluzione di compresse di dispersione atomizzata (SDD) CS al 10% in SLS allo 0,2% a pH 4,5, 5,5 e 7,4. Come illustrato nella Figura 65, la dispersione atomizzata (SDD) rifaximina al 100%, o vicino al 100%, viene ottenuta in SLS allo 0,2%, a pH 4,5, 5,5 e 7,4. La Figura 66 illustra che il rilascio può essere ritardato fino a due ore ed esteso fino a tre ore.

#### **Esempio 7. Effetti del pH del supporto sulla dissoluzione**

Le Figure 67-70 mostrano gli effetti del pH del supporto sulle compresse di dispersione atomizzata (SDD) e sulla dissoluzione delle compresse di dispersione atomizzata (SDD) a vari livelli di CS: CS allo 0%, 2,5%, 5%, e 10%. Le Figure 67 e 68 mostrano profili di dissoluzione di compresse di dispersione atomizzata (SDD) con CS allo 0%, 2,5%, 5% o 10% in SDS allo 0,2% per 2 ore a pH 2,0, a pH 4,5, SDS allo 0,2%, a pH 5,5, SDS allo 0,2%,

a pH 7,4. Le Figure 69 e 70 mostrano i profili di dissoluzione di compresse di dispersione atomizzata (SDD), CS al 2,5%, CS allo 0%, CS al 10% e CS al 5% in SLS allo 0,2%, pH 4,5, SLS allo 0,2%, pH 5,5 e SLS allo 0,2%, pH 7,4. La Figura 71 illustra un meccanismo di rilascio di CS.

**Esempio 8.**

Nella presente sono descritte la preparazione e la caratterizzazione di dispersioni quaternarie con antiossidanti. Gli antiossidanti usati erano butilidrossianisolo (BHA), butilidrossitoluene (BHT) o gallato di propile (PG).

**Preparazione e caratterizzazione del campione**

Tre campioni quaternari di rifaximina sono stati preparati mediante atomizzazione da metanolo. I parametri di atomizzazione sono riepilogati nella Tabella 26. Parametri della Tabella 2 per campioni preparati mediante atomizzazione

Tabella 26

ID campione	Temperatura di ingresso (impostata, °C)	% di aspiratore	% di pompaggio	Temperatura di ingresso (misurata, °C)	Temperatura di uscita (misurata, °C)	Velocità di atomizzazione (a) mL/min
0,063% in peso di BHA nella dispersione	120	95	45-35	120-124	61-49	19
0,063% in peso di BHT nella dispersione	120	95	45-35	120-121	60-50	20
0,094% in peso di gallato di propile nella dispersione	120	95	45-35	119-120	60-48	20

(a): le portate vengono stimate in base alla % di pompaggio iniziale del 45%.

Tabella 27. Caratterizzazione dei campioni quaternari di rifaximina

Consuetudine/Descrizione	Analisi	Risultati (b)
--------------------------	---------	---------------

solidi arancione; aggregati irregolari, assenza di B/E	XRPD	amorfa ai raggi x
	mDSC	133 °C (valore medio, $T_g$ ) 0,3 J/g °C ( $\Delta C_p$ )
solidi arancione; aggregati irregolari, assenza di B/E	XRPD	amorfa ai raggi x
	mDSC	133 °C (valore medio, $T_g$ ) 0,4 J/g °C ( $\Delta C_p$ )
solidi arancione; aggregati irregolari, assenza di B/E	XRPD	amorfa ai raggi x
	mDSC	134 °C (valore medio, $T_g$ ) 0,4 J/g °C ( $\Delta C_p$ )

Un piccolo sotto-lotto proveniente da ciascuno dei materiali atomizzati è stato sottoposto a controllo visivo mediante PLM e in seguito caratterizzato da XRPD e mDSC. I risultati della caratterizzazione sono riepilogati nella Tabella 27.

I materiali preparati sono amorfi ai raggi X, come illustrato nella Figura 72, la sovrapposizione di modelli XRPD, che concorda con le loro osservazioni PLM.

Nel mDSC, ciascun materiale mostra una  $T_g$  singola nel segnale di flusso di calore di inversione ad approssimativamente 133 °C (Figura 73, con lo 0,063% in peso di BHA), 133 °C (Figura 74, con lo 0,063% in peso di BHT), e 134 °C (Figura 75, con lo 0,094% in peso di PG), che è coerente con la  $T_g$  della dispersione ternaria di rifaximina atomizzata/HPMC-AS MG/Pluronic F-127 47,2:47,2:5,6 p/p/p/ (135 o 136 °C).

#### **Esempio 9: Dispersioni solide di rifaximina**

Questo esempio presenta microgranuli esemplificativi di rifaximina e composizioni farmaceutiche comprendenti lo stesso.

Dispersione atomizzata (SDD), dispersione solida, dispersione solida amorfa vengono usate in modo intercambiabile nella presente per fare riferimento alle formulazioni di rifaximina.

La dichiarazione completa dei componenti e la composizione quantitativa della formulazione di dispersione solida di rifaximina (intermedia) è fornita nella Tabella 28

#### **Tabella 28: Composizione della formulazione di dispersione solida di rifaximina**

<b>Componente</b>	<b>Quantità (%)</b>	<b>Funzione</b>
Sostanza farmaceutica di rifaximina	42,48	Principio attivo
Ipromellosa acetato succinato (HPMC-AS)	42,48	Potenziatore di solubilità
Polossamero 407	5,04	Tensioattivo
Sodio croscarmellosso	10,00	Potenziatore di dissoluzione

Composizione della capsula IR di dispersione solida di rifaximina

[0179]

**Tabella 29: Composizione della capsula a IR di dispersione solida di rifaximina**

<b>Componente</b>	<b>Quantità</b>	<b>Funzione</b>
Dispersione solida di rifaximina (amorfa)	75 mg-275 mg*	Principio attivo
Capsule di gelatina dura Coni-Snap, Dimensione 000, Trasparente	1 unità	Capsula
*Dose equivalente di rifaximina		

Descrizione del processo di produzione e controlli del processo

*Processo di fabbricazione per la formulazione di dispersione solida di rifaximina*

La Tabella 30 definisce la fabbricazione di microgranuli di dispersione solida di rifaximina

Tabella 30

Componente	Processo
metanolo	Dissolvere rifaximina, HPMC-AS e polossamero in metanolo con riscaldamento e agitazione.  Questa è la soluzione di alimentazione
Rifaximina	
HPMC-AS	
Polossamero 407	
Soluzione di alimentazione	Usando un atomizzatore, atomizzare la soluzione di alimentazione
	Applicare vuoto a secco al materiale atomizzato per 48 ore Questa è la dispersione solida di rifaximina
Sodio croscarmellosso	Miscelare la dispersione solida di rifaximina con sodio croscarmellosso. Filtrare la miscela con una maglia n.12 e miscelare.
	Compattare a rullo la miscela filtrata e oscillare con una maglia n.14  Questa è la formulazione di dispersione solida di rifaximina.
	Collocare la formulazione di dispersione solida di rifaximina in un contenitore appropriato.

*Processo di fabbricazione per capsule IR di dispersione solida di rifaximina*

Il processo di fabbricazione per le capsule IR di dispersione solida di rifaximina è fornito nella Tabella 31.

**Tabella 31: Fabbricazione di microgranuli di dispersione solida di rifaximina nelle capsule IR**

<b>Componente</b>	<b>Processo</b>
Formulazione di dispersione solida di rifaximina	Trasferire la quantità richiesta di formulazione di dispersione solida di rifaximina in ciascuna capsula e chiudere la capsula.
	↓
	Collocare ciascuna capsula singolarmente nel contenitore appropriato

Processi di atomizzazione esemplificativi sono esposti nella Tabella 32.

Tabella 32: Processo di atomizzazione:

- Atomizzatore - PSD 1
- Ugello bifluido Niro
- Orifizio dell'ugello - 1 mm
- Temperatura del gas all'ingresso -  $125 \pm 3$  gradi C
- Flusso del gas del processo (mmH<sub>2</sub>O) - 44
- Pressione del gas atomizzatore - 1 bar
- Velocità di alimentazione - 4,7 kg/Hr
- Temperatura di uscita -  $55 \pm 3$  gradi C
- Temperatura di soluzione - 36 gradi C
- Il vuoto a secco post atomizzazione a 40 gradi C, per circa 48 ore.

Ingredienti	Capsule micronizzate		Capsule di principio attivo		Capsule amorphe		Capsule di dispersione solida (SD) amorphe		Compresa micronizzata	
	%	g/dose	%	g/dose	%	g/dose	%	g/dose	%	g/dose
Rifaximina	95,5	2,2	47,2	2,2	51,7	2,2	42,47	2,2	50	2,2
Ac-di-sol	4,5	0,1	5	0,23	5	0,21	10,02	0,52	7,5	0,33
Mannitolo 160C			47,8	2,23	43,3	1,84				
Pluronic 188							5,04	0,26		
HPMC AS							42,47	2,2		
Avicel 113									26	1,14

Avicel 112									15	0,66
Magnesio Stearato									1	0,04
Cab-o-sil									0,5	0,02
Avicel CL-611										
Mannitolo 160C										
Totale	100	2,3	100	4,66	100	4,26	100	5,18	100	4,4

**Esempio 10: Caratterizzazione dei campioni di prodotto farmaceutico contenenti dispersione solida di rifaximina**

Nella presente sono illustrati dati di dissoluzione per materiali compattati a rullo di rifaximina solida con livelli variabili (0, 2,5%, 5%, e 10%) di sodio croscarmelloso.

Tre materiali compattati a rullo della dispersione solida amorfa di rifaximina con livelli variabili (0, 2,5%, 5%) di sodio croscarmelloso sono stati sottoposti a test di dissoluzione. I risultati vengono confrontati con la dissoluzione dei granuli di rifaximina con il 10% di sodio croscarmelloso.

Studi di dissoluzione con metodo con pale USP

I test di dissoluzione sono stati eseguiti su materiali compattati a rullo ricevuti di dispersione solida di rifaximina con 0, 2,5% in peso e 5% in peso di sodio croscarmelloso. Le polveri di solidi sono state direttamente aggiunte in una soluzione tampone FaSSiF a pH 6,5 con lieve agitazione del supporto (agitatore con pale 50 rpm) a 37 °C per 24 ore.

Nei punti temporali designati di 5, 10, 20, 30, 60, 90, 120, 240 e 1440 minuti, le aliquote sono state rimosse da ciascuno dei campioni. L'analisi della data indica che un aumento della concentrazione di rifaximina è evidente con il livello di sodio croscarmelloso in aumento nei materiali, in particolare nello stadio precoce della dissoluzione. Dopo 24 ore, la concentrazione di rifaximina derivante da granuli contenenti il 5% in peso di sodio croscarmelloso è analoga a granuli con il 10% in peso di sodio croscarmelloso.

**Esempio 11: Caratterizzazione della polvere di dispersione solida di rifaximina 42,48% p/p**

Nella presente è descritta la caratterizzazione della polvere di dispersione solida di rifaximina 42,48% p/p. Il test di dissoluzione è stato eseguito anche sul materiale nella soluzione tampone FaSSiF a pH 6,5 a 37 °C.

Un campione di dispersione ternaria di rifaximina è stato caratterizzato da XRPD, mDSC, TG-IR, SEM e KF.

È stata condotta l'analisi della diffrazione delle polveri a raggi X (XRPD) usando un metodo per la polvere di dispersione solida di rifaximina 42,48% p/p. Lo schema XRPD mediante ispezione visiva è amorfo ai raggi X senza picchi acuti (Figura 76). Mediante mDSC, una  $T_g$  singola è osservata dal cambiamento di fase nel segnale di flusso di calore di inversione ad approssimativamente 134 °C con un cambiamento di capacità termica a  $T_g$  di approssimativamente 0,36 J/g °C.

È stata realizzata l'analisi termogravimetrica accoppiata alla spettroscopia a infrarossi (TG-IR) per analizzare i prodotti volatili generati a seguito del riscaldamento. La perdita di peso totale del campione era approssimativamente dello 0,4% in peso a 100 °C, e il drastico cambiamento nella pendenza avviene ad approssimativamente 190 °C, il che è probabilmente dovuto alla decomposizione. Il grafico Gram-Schmidt corrisponde all'intensità di IR complessiva associata ai prodotti volatili rilasciati mediante un campione a seguito del riscaldamento a 20 °C/min. Il grafico Gram-Schmidt indica che i prodotti volatili vengono rilasciati a seguito del riscaldamento dopo ~8 min, e i prodotti volatili sono stati identificati come metanolo residuo dal solvente del processo nell'atomizzazione e possibile acido acetico da HPMC-AS MG.

L'analisi KF indica che il materiale contiene l'1,07% in peso di acqua  $[(1,00 + 1,13)/2 = 1,07\%]$ .

**Esempio 12: Metodi per atomizzare la dispersione ternaria di rifaximina (rifaximina:HPMC-AS MG 50:50 p/p con il 5,9% in peso di Pluronic F-127).**

Nella presente sono fornite procedure per atomizzare la dispersione ternaria di rifaximina (rifaximina:HPMC-AS MG 50:50 p/p con il 5,9% in peso di Pluronic F-127).

Dispersioni ternarie di rifaximina (rifaximina:HPMC-AS MG 50:50 p/p con il 5,9% in peso di Pluronic F-127) sono state preparate da metanolo usando un mini atomizzatore Büchi B-290 in modalità chiusa idonea per trattare solventi organici. Gli ingredienti sono elencati nella Tabella 33 di seguito:

Tabella 33

No.	Componente	mg/g	Scopo
1	Rifaximina	472	principio farmaceutico attivo
2	Idrossipropilmetilcellulosa acetato succinato (HPMC-AS), Tipo MG	472	agente stabilizzante
3	Pluronic F-127	56	agente umettante
4	Metanolo	--	prodotto volatile; rimosso durante il processo

Le dispersioni temarie di rifaximina sono state preparate mediante atomizzazione sia su piccola scala (~1 g di principio attivo) sia su grande scala ( $\geq 34$  g di principio attivo in un singolo lotto).

Per un campione su piccola scala, la rifaximina e in seguito il metanolo sono stati aggiunti a una beuta pulita. La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per ~5 min in modo da fornire una soluzione limpida. HPMC-AS MG e Pluronic F-127 sono stati aggiunti in successione e il campione è stato agitato per ~1 ora. È stata ottenuta una soluzione arancione.

Per un campione su larga scala, è stata preparata una soluzione a ~40 °C. La rifaximina e in seguito il metanolo sono stati aggiunti a una beuta pulita e la miscela è stata agitata a ~40 °C per ~5 min fino a quando non è diventata limpida. HPMC-AS MG, e in seguito Pluronic F-127 sono stati aggiunti alla soluzione di rifaximina a ~40 °C. Il campione continuava a essere agitato per ~1,5 h - 2 ore a questa temperatura.

È stata ottenuta una soluzione rosso scuro. Il campione è stato rimosso dalla piastra calda e lasciato raffreddare a temperatura ambiente.

Le condizioni sperimentali per preparare soluzioni temarie di rifaximina sono riepilogate nella Tabella 34 di seguito:

Tabella 34

Solvente	peso (Principio attivo/HPMC AS MG/Pluronic F127, g)	Temperatura	Concentrazione (g/L)
metanolo, 100 mL	1,0535/1,0529/0,1249	ambiente	22,3
metanolo, 1000 mL	34,07/34,07/4,02	~40 °C	72,2
metanolo, 1250 mL	50,34/50,32/5,94	~40 °C	85,3
metanolo, 1250 mL	50,16/50,14/5,92	~40 °C	85,0
metanolo, 1250 mL	50,05/50,06/5,91	~40 °C	85,0

Durante il processo di atomizzazione, entrambe le soluzioni temarie su piccola e grande scala di rifaximina sono state tenute a temperatura ambiente. La % di pompaggio è stata diminuita durante il processo nel tentativo di controllare la temperatura di uscita al di sopra di 40 °C. I parametri operativi usati per il processo sono presentati nella Tabella 35 di seguito.

Tabella 35:

Descrizione (a)	Temperatura	% aspiratore	%	Temperatura	Temperatura di	Velocità	di
-----------------	-------------	--------------	---	-------------	----------------	----------	----

	di ingresso (impostata, °C)		pompaggio	di ingresso (misurata, °C)	uscita (misurata, °C)	atomizzazione e (b) mL/min
Rifaximina:HPM-AS MG 50:50 5,9 % in peso di Pluronic F-127	120	95	35	120	60-55	10,4
	120	95	65-30	120-119	61-42	23
	120	95	50-30	120-119	67-43	16
	120	95	50-30	120-119	65-43	16
	120	95	50-30	120-119	67-43	16
<p>(a): 50:50 è un rapporto approssimativo tra rifaximina e polimero, in peso; il 5,9% in peso di Pluronic è una frazione di peso con una dispersione di rifaximina:HPMC-AS MG 50:50.</p> <p>(b): le portate sono stimate. La portata per 4103-41-01 è stata misurata a pompaggio del 35%; per 4103-56-01 è stata misurata a pompaggio del 65%, mentre per altre è stata misurata a pompaggio del 50%.</p>						

I solidi recuperati dopo l'atomizzazione sono stati essiccati a 40 °C sotto vuoto per 24 ore e in seguito conservati a temperature subambiente (freezer) su essiccante.

### Esempio 13. Dati non clinici - confronto di forma/formula e intervallo di dose nei cani

Nella presente sono descritti dati non clinici, confronto di forma/formulazione nei cani e intervallo di dose di dispersione atomizzata (SDD) nei cani. La Figura 77 indica i risultati di due studi condotti per caratterizzare la farmacocinetica della rifaximina successivamente alla somministrazione di forme e formulazioni variabili dopo una singola dose orale. I campioni di sangue sono stati raccolti a intervalli temporizzati nell'arco di 24 ore dopo la somministrazione di una dose singola (dose totale di 2200 mg in ciascun caso) e trattati al plasma per l'analisi delle concentrazioni di rifaximina. I parametri PK sono stati stimati mediante metodi non compartimentali. I risultati sono mostrati nella Figura 77. Delle forme/formulazioni illustrate, la dispersione atomizzata ha dimostrato che la massima esposizione, e pertanto la massima biodisponibilità, derivava dalla somministrazione delle formulazioni di dispersione atomizzata (SDD) (dosate come polvere di dispersione atomizzata (SDD) nelle capsule di gelatina). In qualità di esposizione decrescente tra forme dosate nella formulazione di capsule di gelatina, dispersione atomizzata (SDD) > amorfè > iotè > micronizzate > eta > principio attivo cristallino

corrente. Inferiore per quanto riguarda l'esposizione sistemica rispetto a quanto precede vi è la formulazione della sospensione micronizzata (polvere ricostituita per sospensione orale) e la compressa di Xifaxan da 550 mg. La Tabella 36, di seguito, mostra parametri Pk per le formule per cani.

Tabella 36

	Tmax	Cmax	AUCall	AUCINF_obs	
HL_Lambda_z	ore	ore	ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL
Eta	9,70	1,5	162,28	434,14	608,14

(continua)

	Tmax	Cmax	AUCall	AUCINF_obs	
HL_Lambda_z	ore	ore	ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL
Iota	6,56	2	276,50	718,23	739,94
Amorfa	5,82	2	1392,17	3907,84	4026,86
Capsule di principio attivo	5,64	1	44,93	81,20	103,83
Dispersione atomizzata (SDD)	3,16	2	2603,50	9290,71	9308,83
Capsule micronizzate	8,10	1	473,43	894,65	905,97
Sospensione micronizzata	5,22	3	0,68	5,11	8,41
Compresse micronizzate	4,77	5	0,83	6,81	10,20
Capsule in nanocristalli	5,01	5	0,99	9,05	8,70

La Figura 78 illustra i risultati dell'aumento della dose dei cani, in cui i cani hanno ricevuto singole dosi della formulazione di dispersione atomizzata (SDD) nelle capsule, in dosi da 150 mg a 2200 mg. I risultati indicano un aumento della dose essenzialmente lineare (aumenti di esposizione che sono approssimativamente proporzionali all'aumento della dose) fino a 550 mg, seguito da un aumento superiore a quello proporzionale a 1100 mg e 2200 mg. Ciò è piuttosto raro nell'intervallo lineare per cui la forma cristallina corrente di rifaximina non aumenta la dose, generalmente, l'esposizione non aumenta

sostanzialmente la dose di aumento. L'aumento proporzionale di dose maggiore dell'aumento della dose è inoltre notevole e suggerisce che, a dosi superiori, la rifaximina satura il trasporto della P-glicoproteina che diversamente limiterebbe l'assorbimento sistemico, consentendo di conseguenza un assorbimento aumentato.

#### **Esempio 14. Studi sull'uomo**

Nella presente sono descritti studi clinici condotti su dieci soggetti umani di sesso maschile. La Figura 79 definisce lo schema dello studio quoziente per l'aumento della dose della dispersione atomizzata (SDD) di rifaximina. La Figura 80 delinea lo studio sull'aumento della dose/l'assorbimento regionale, aumento della dose/selezione della dose. Le Figure 81 e 82 illustrano i dati del soggetto rappresentativo provenienti da uno studio di segnalazione della dose esemplificativo. I dati medi (scala lineare e scala logaritmica) sono mostrati rispettivamente nelle Figure 83 e 84. Profili medi, scala logaritmica. Le fasi terminali sono parallele, nei meccanismi di clearance. È mostrato un riepilogo dell'aumento della dose di dispersione atomizzata (SDD) di rifaximina indicante che è probabile che non vi sia saturazione di alcun elemento metabolico o sistemico Figura 85. Per riepilogare, vi sono aumenti abbastanza proporzionali della dose in esposizione ( $C_{max}$  e AUC) con aumenti della dose, come mostrato dalle colonne  $C_{max}$  multipla e AUC multipla. La  $T_{max}$  non è ritardata da aumenti della dose, indicando inoltre una finestra di assorbimento precoce (corroborata da dati di assorbimento regionale). La percentuale di dose nelle urine è notevole nel fatto che rimane bassa, approssimativamente lo 0,2% o meno della dose escreta per 24 h. Questo risultato è sorprendente nel fatto che è abbastanza basso nonostante gli aumenti significativi dell'esposizione sistemica rispetto alla formulazione cristallina. Considerati insieme, i risultati indicano una solubilità considerevolmente aumentata che porta presumibilmente ad aumentare la rifaximina solubile a livello locale/luminale, con aumenti che accompagnano l'esposizione sistemica, ma senza significativi aumenti dell'escrezione urinaria che riflettono la percentuale di dose di rifaximina assorbita.

I confronti di dose/dosaggio sono mostrati nelle Figure 86 e 87. Le tabelle confrontano la dispersione atomizzata (SDD) all'aumento delle dosi con la corrente formulazione cristallina in termini di PK sistemica. Come notato nella Figura 87, rispetto alla PK di rifaximina dalla formulazione corrente, la formulazione di dispersione atomizzata (SDD) alla stessa dose mostra un aumento approssimativo di 6,4 volte nella  $C_{max}$  e un aumento approssimativo di 8,9 volte nell'AUC. Ciononostante, queste esposizioni sono inferiori a quelle osservate in qualsiasi soggetto con insufficienza epatica con la formulazione della compressa corrente.

#### **Esempio 15. Formulazioni di compresse esemplificative**

Secondo determinate forme di realizzazione esemplificative, i microgranuli, le miscele e le compresse sono formulati come esposto nella Tabella 37, di seguito.

Tabella 37.

Granuli SOD di rifaximina

<b>Componente</b>	<b>Funzione</b>	<b>% p/p (CS allo 0%)</b>	<b>% p/p (CS al 2,5%)</b>	<b>% p/p (CS al 5%)</b>	<b>% p/p (CS 10%)</b>
Rifaximina	Farmaco	47,2	46,02	44,84	42,48
HPMC-AS	Polimero	47,2	46,02	44,84	42,48
Pluronic F-127	Agente umettante	5,6	5,46	5,32	5,04
Sodio croscarmellosso (CS)	Controllo della velocità	0	2,5	5	10
	Totale	100	100	100	100

Miscela di granuli

		<b>mg/compressa</b>	<b>mg/compressa</b>	<b>mg/compressa</b>	<b>mg/compressa</b>
Granuli compattati a rullo	Granuli	635,59	652,34	669,05	706,21
Avicel PH102	Riempitivo	166	149,18	132,52	95,38
Sodio croscarmellosso (extra granulare)	Disintegrante	42,3	42,5	42,5	42,5
Cab-O-Sil	Glidante	2,7	1,7	1,7	1,7
Magnesio Stearato	Lubrificante	4,25	4,25	4,25	4,25
	Totale	850,04	849,97	850,02	850,04

Composizione complessiva della compressa di rifaximina

<b>Componente</b>	<b>Funzione</b>	<b>% p/p (CS allo 0%)</b>	<b>% p/p (CS al 2,5%)</b>	<b>% p/p (CS al 5%)</b>	<b>% p/p (CS 10%)</b>
Rifaximina	Farmaco	35,29	35,32	35,29	35,29
HPMC-AS	Polimero	35,29	35,32	35,29	35,29
Pluronic F-127	Agente umettante	4,19	4,19	4,19	4,19
Sodio croscarmellosso (CS)	Controllo della	0,00	1,92	3,94	8,31

	velocità				
Avicel PH102	Riempitivo	<b>19,53</b>	<b>17,55</b>	<b>15,99</b>	<b>11,22</b>
Sodio croscarmellosso (extra granulare)	Disintegrante	<b>5,00</b>	<b>5,00</b>	<b>5,00</b>	<b>5,00</b>
Cab-O-Sil	Glidante	<b>0,20</b>	<b>0,20</b>	<b>0,20</b>	<b>0,20</b>
Magnesio Stearato	Lubrificante	<b>0,50</b>	<b>0,50</b>	<b>0,50</b>	<b>0,50</b>
	Totale	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

## Rivendicazioni

1. Forma di dispersione solida di rifaximina comprendente rifaximina e un polimero selezionato tra: idrossipropil metilcellulosa acetato succinato (HPMC-AS) grado HG e grado MG, in cui il rapporto in peso rifaximina:polimero è compreso tra 10:90 e 90:10.
2. Forma di dispersione solida di rifaximina secondo la rivendicazione 1, comprendente inoltre un polossamero.
3. Forma di dispersione solida di rifaximina secondo la rivendicazione 2, in cui il polossamero comprende polossamero 407 o Pluronic F-127.
4. Forma di dispersione solida di rifaximina secondo la rivendicazione 1, in cui il rapporto in peso di rifaximina:polimero varia da 15:85 a 85:15.
5. Forma di dispersione solida di rifaximina secondo la rivendicazione 4, in cui il rapporto in peso di rifaximina:polimero varia da 25:75 a 75:25.
6. Forma di dispersione solida di rifaximina secondo la rivendicazione 5, in cui il rapporto in peso di rifaximina:polimero varia da 40:60 a 60:40.
7. Forma di dispersione solida di rifaximina secondo la rivendicazione 1, in cui il rapporto in peso polimero:rifaximina è 50:50.
8. Forma di dispersione solida di rifaximina secondo la rivendicazione 1, in cui la forma di dispersione solida di rifaximina è **caratterizzata da una XRPD** secondo una o più delle Figure 12, 17 e 31.
9. Forma di dispersione solida di rifaximina secondo la rivendicazione 1, in cui la forma di dispersione solida di rifaximina è **caratterizzata da un termogramma** secondo le Figure 13-16, 18-21, 28, 29, e 32.
10. Microgranulo comprendente la forma di dispersione solida di rifaximina secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-9.
11. Composizione farmaceutica comprendente la forma di dispersione solida di rifaximina secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-9 e almeno un

eccipiente farmaceuticamente accettabile.

12 . Forma di dispersione solida di rifaximina secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-9 per l'uso nel trattamento, prevenzione o attenuazione di disturbi intestinali.

\*\*\* \*\*

Si attesta la perfetta conformità della traduzione che precede

  
Marco Giovanni Mari  
USBM - CPI-090



**Sovrapposizione di schemi XRPD per le dispersioni di rifaximina/PVP K-90 ottenute da metanolo mediante atomizzazione.**

Dall'alto verso il basso: Rifaximina/PVP K-90 25:75  
(p/p)  
Rifaximina/PVP K-90 50:75 (p/p)  
Rifaximina/PVP K-90 75:25 (p/p)  
Rifaximina cristallina come ricevuta

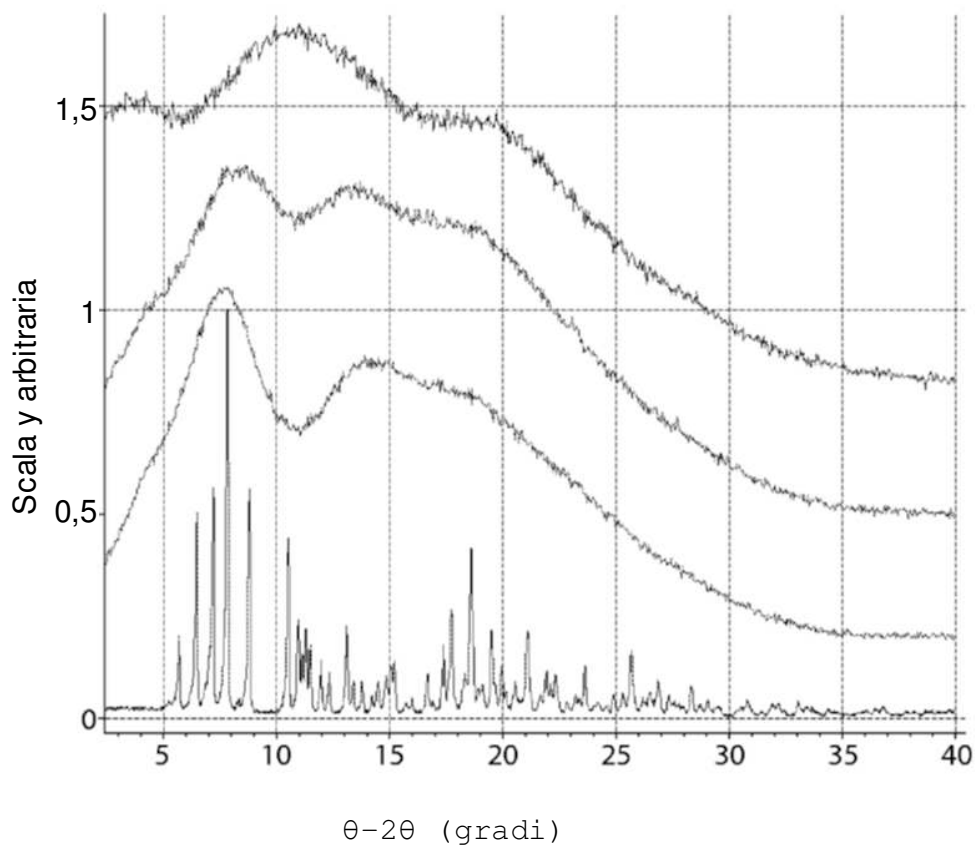


Figura 2

**Termogramma mDSC per la dispersione di rifaximina/PVP K-90 75:25 (p/p) ottenuta da metanolo mediante atomizzazione**

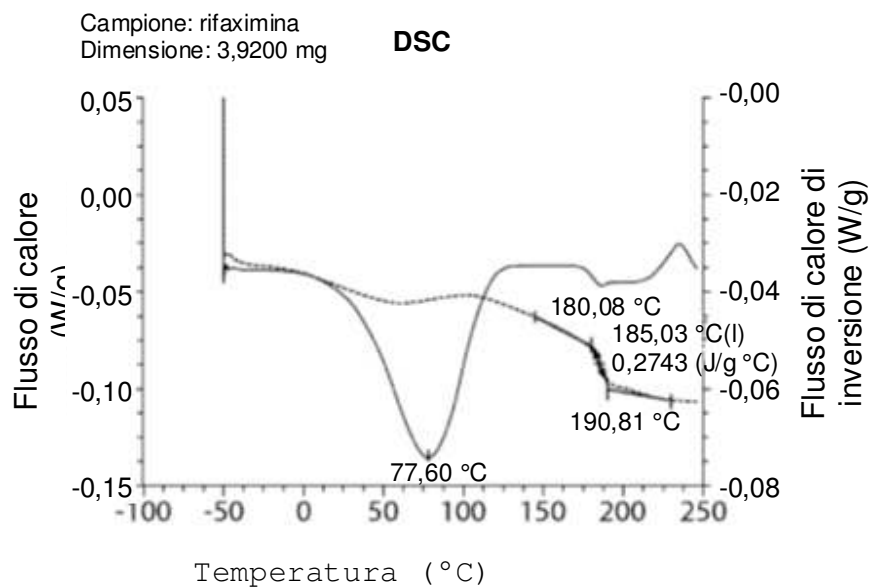


Figura 3

**Termogramma mDSC per la dispersione di rifaximina/PVP K-90 50:50 (p/p) ottenuta da metanolo mediante atomizzazione**

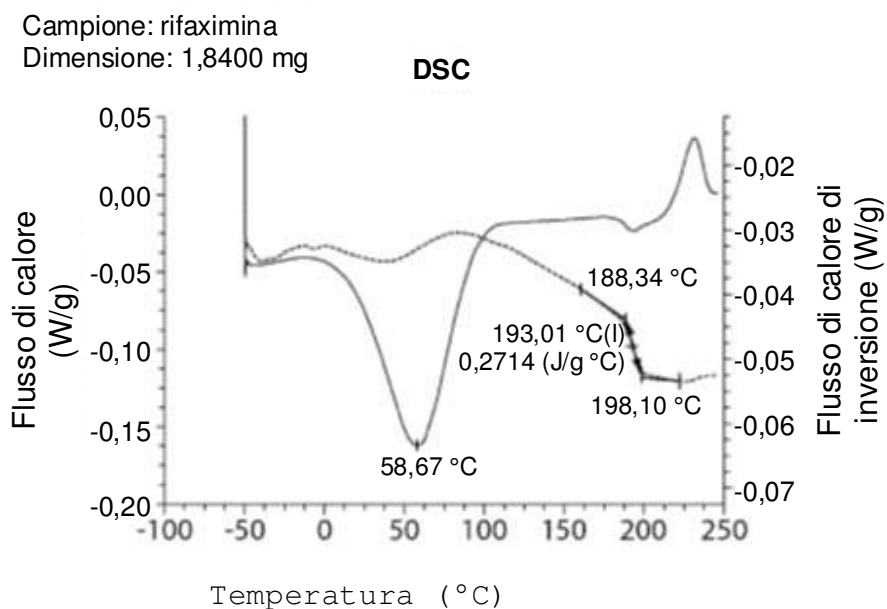


Figura 4

Termogramma mDSC per la dispersione di rifaximina/PVP K-90  
75:25 (p/p) ottenuta da metanolo mediante atomizzazione

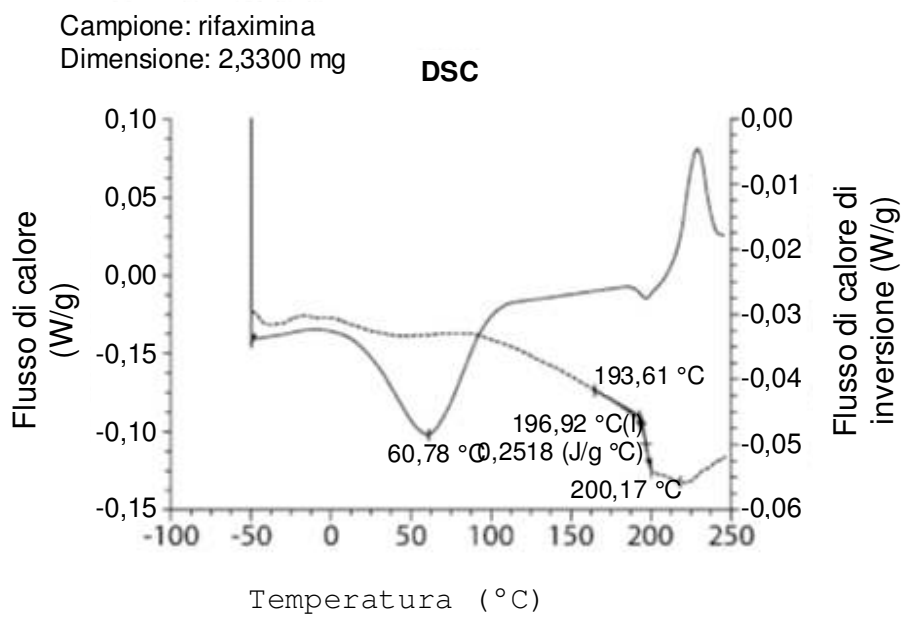


Figura 5

Marco Giovanni Mari  
USBM - CPI-090

**Sovrapposizione del termogramma mDSC per le dispersioni di rifaximina/PVP K-90 ottenute da metanolo mediante atomizzazione**

Dall'alto verso il basso: Rifaximina/PVP K-90 25:75

(p/p)

Rifaximina/PVP K-90 50:75 (p/p)

Rifaximina/PVP K-90 75:25 (p/p)

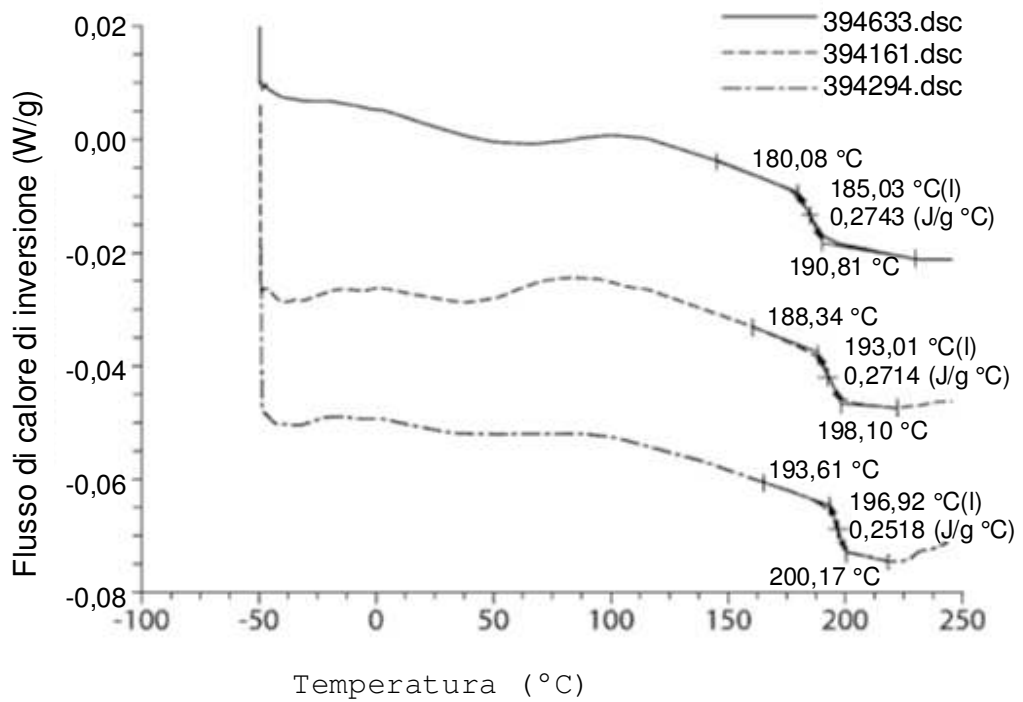


Figura 6

Marco Giovanni Mari  
USBM-CP1-090

**Sovrapposizione di schemi XRPD per le dispersioni di rifaximina/HPMC-P ottenute da metanolo mediante atomizzazione.**

Dall'alto verso il basso: Rifaximina/HPMC-P 25:75

(p/p)

Rifaximina/HPMC-P 50:75 (p/p)

Rifaximina/HPMC-P 75:25 (p/p)

Rifaximina cristallina come ricevuta

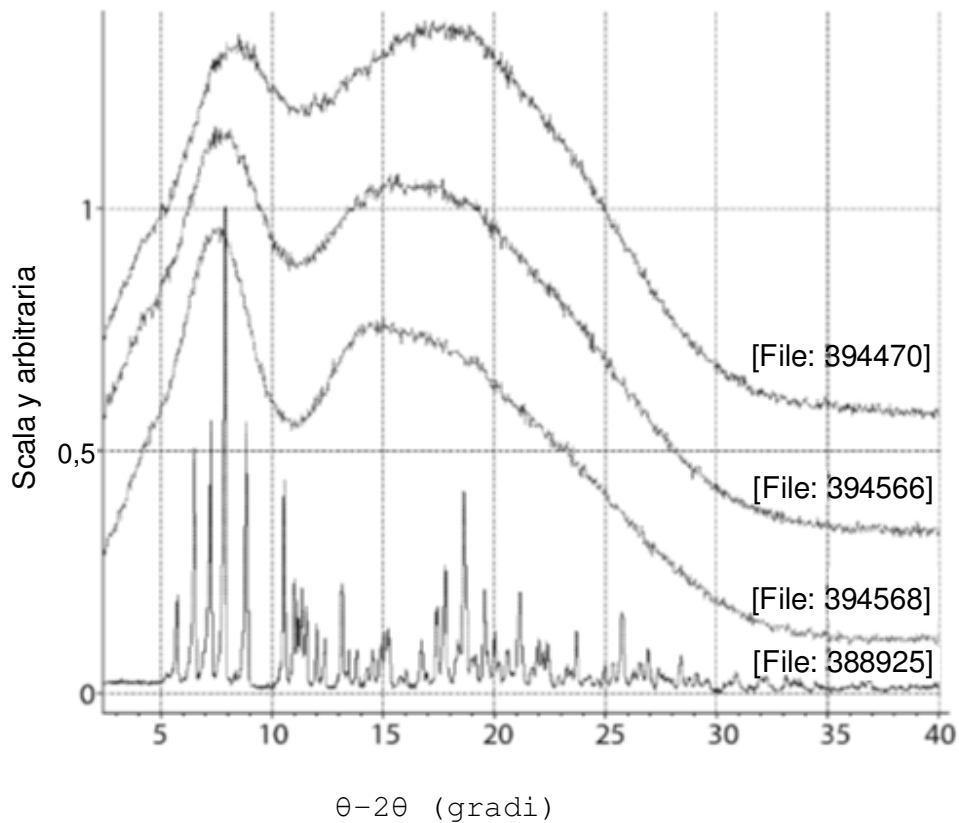


Figura 7

**Termogramma mDSC per la dispersione di rifaximina/HPMC-AS MG 25:75 (p/p) ottenuta da metanolo mediante atomizzazione**

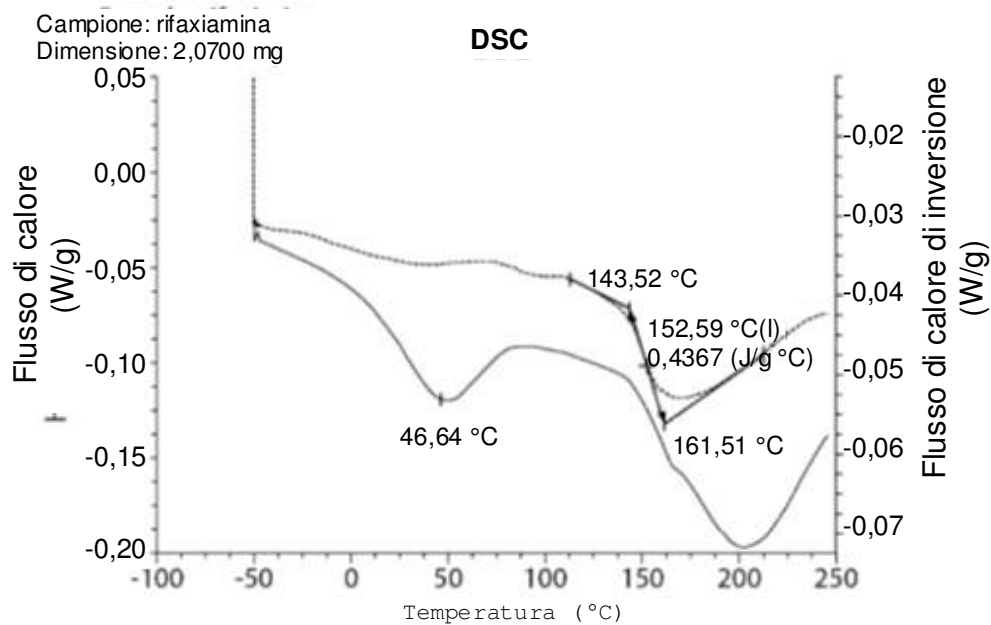


Figura 8

**Termogramma mDSC per la dispersione di rifaximina/HPMC-P 50:50 (p/p) ottenuta da metanolo mediante atomizzazione**

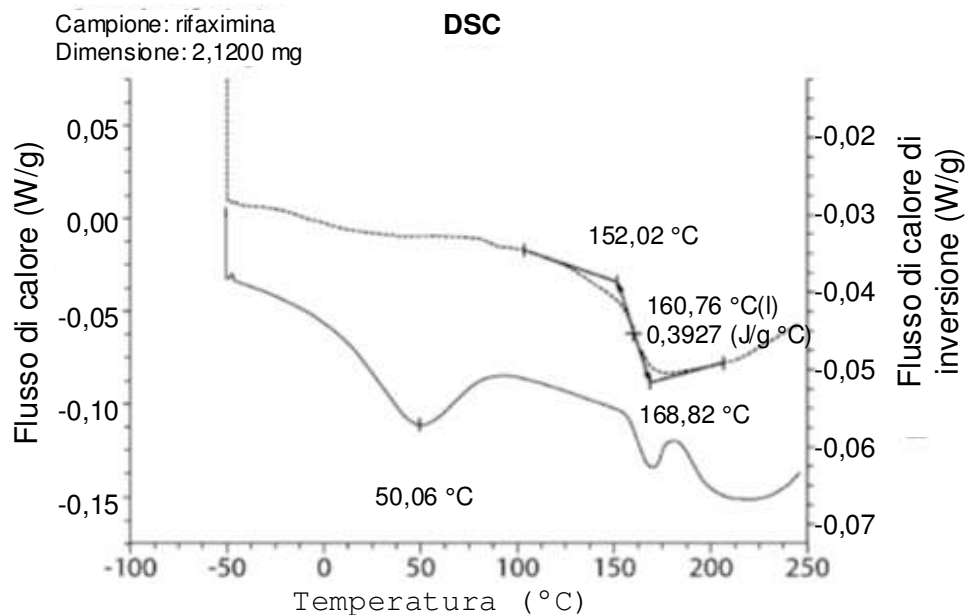


Figura 9

**Termogramma mDSC per la dispersione di rifaximina/HPMC-P 75:25  
(p/p) ottenuta da metanolo mediante atomizzazione**

Campione: rifaximina  
Dimensione: 1,9800 mg

**DSC**

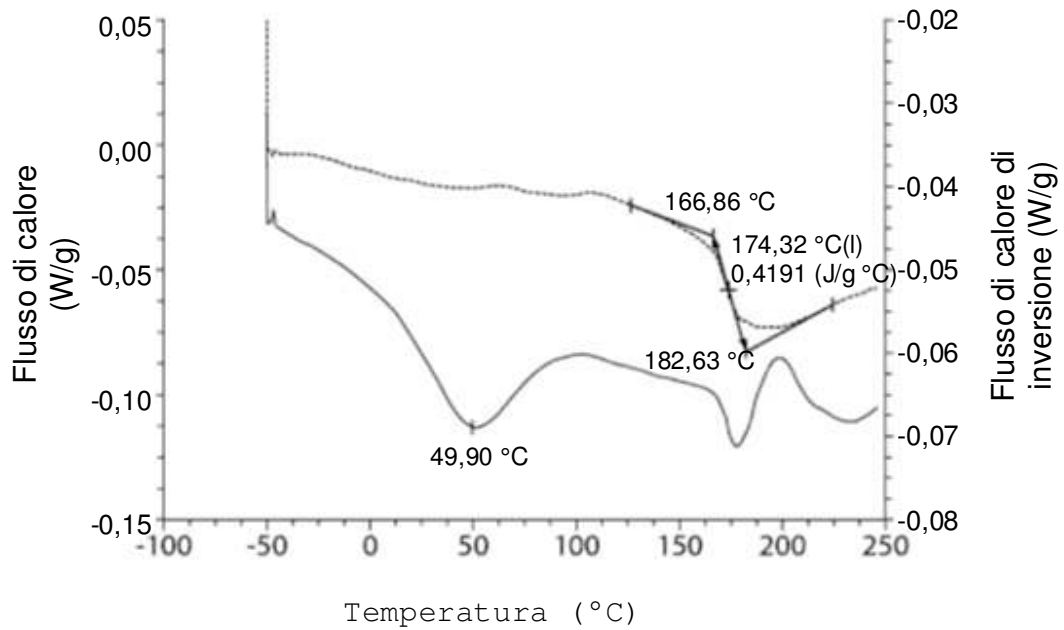


Figura 10

Marco Giovanni Mari  
USBM-CP1-090

**Sovrapposizione del termogramma mDSC per le dispersioni di rifaximina/HPMC-P K-90 ottenute da metanolo mediante atomizzazione.**

Dall'alto verso il basso: Rifaximina/HPMC-P 25:75

(p/p)

Rifaximina/HPMC-P 50:75 (p/p)

Rifaximina/HPMC-P 75:25 (p/p)

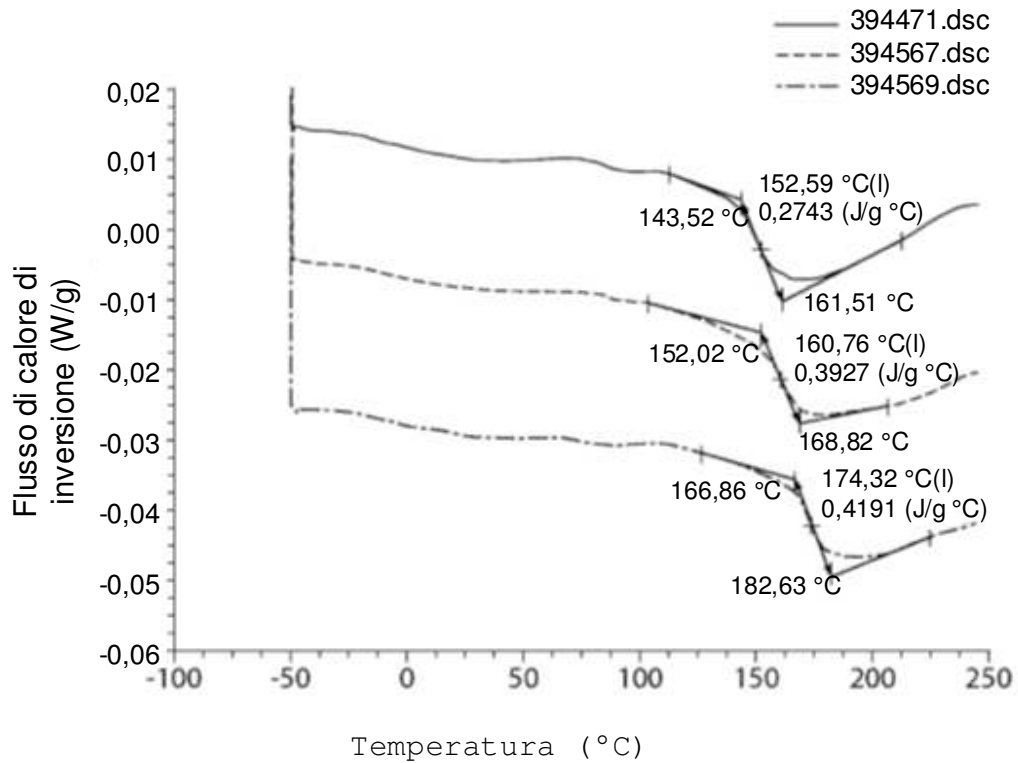
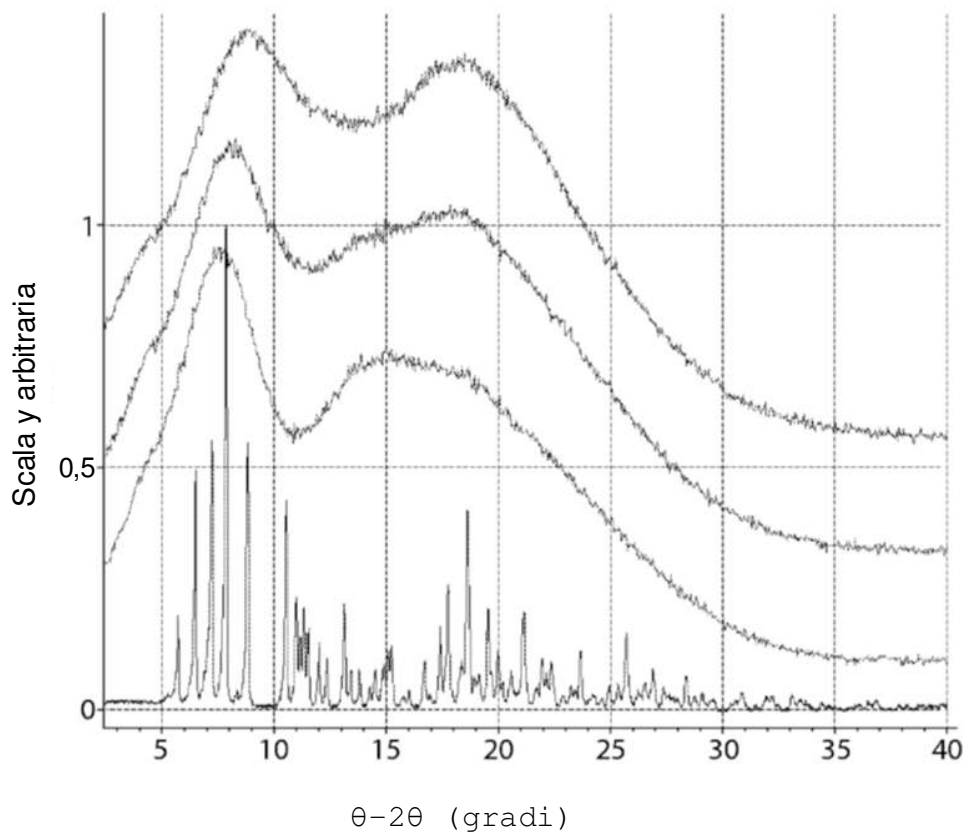


Figura 11

**Sovrapposizione di schemi XRPD per le dispersioni di rifaximina/HPMC-AS HG ottenute da metanolo mediante atomizzazione.**

Dall'alto verso il basso: Rifaximina/HPMC-AS HG  
25:75 (p/p)  
Rifaximina/HPMC-AS HG 50:75 (p/p)  
Rifaximina/HPMC-AS HG 75:25 (p/p)  
Rifaximina cristallina come ricevuta



$\theta-2\theta$  (gradi)  
Figura 12

**Termogramma mDSC per la dispersione di rifaximina/HPMC-AS HG 25:75 (p/p) ottenuta da metanolo mediante atomizzazione**

Campione: rifaximina  
Dimensione: 2,0800 mg **DSC**

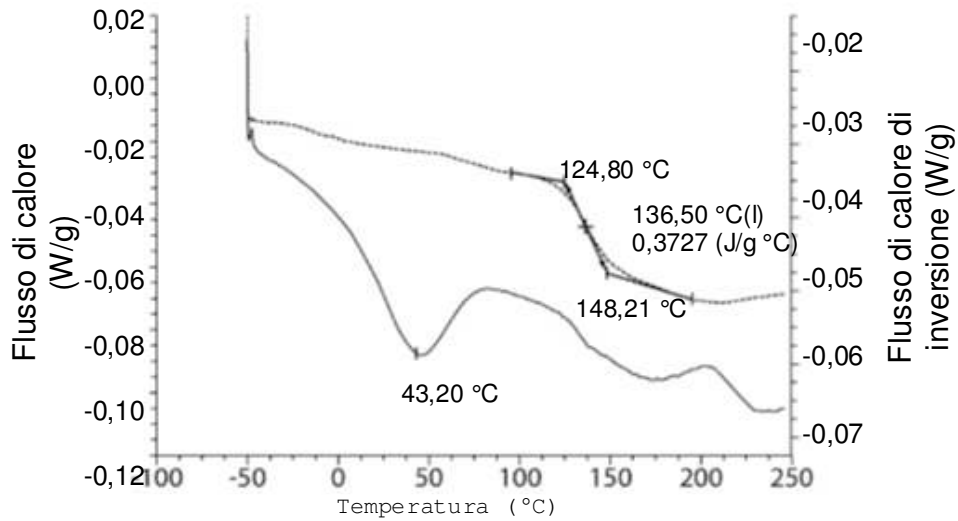


Figura 13

**Termogramma mDSC per la dispersione di rifaximina/HPMC-AS HG 50:50 (p/p) ottenuta da metanolo mediante atomizzazione**

Campione: rifaximina  
Dimensione: 2,2300 mg **DSC**

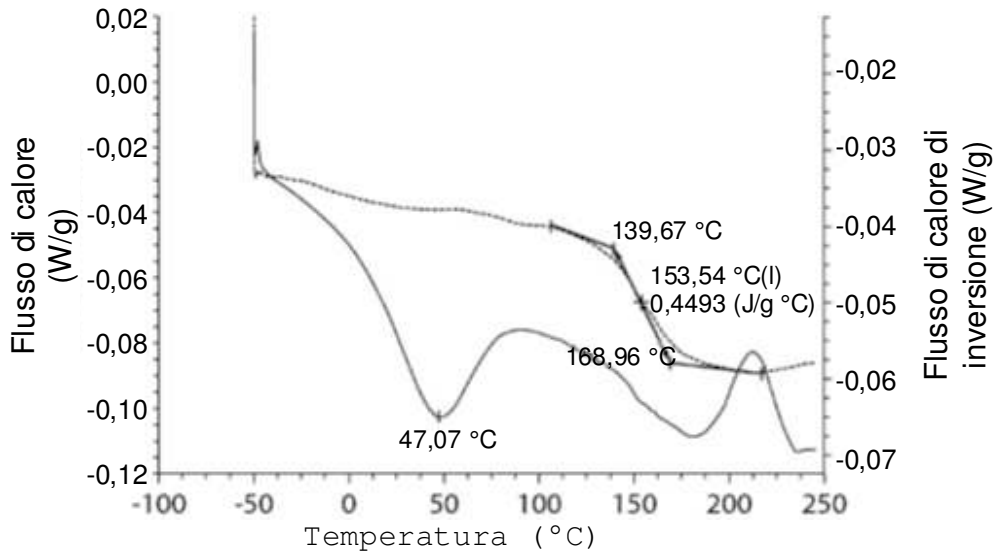


Figura 14

Marco Giovanni Mari  
USBM-CPI-090

**Termogramma mDSC per la dispersione di rifaximina/HPMC-AS HG  
75:25 (p/p) ottenuta da metanolo mediante atomizzazione**

Campione:

rifaximina

**DSC**

Dimensione:

2,6800 mg

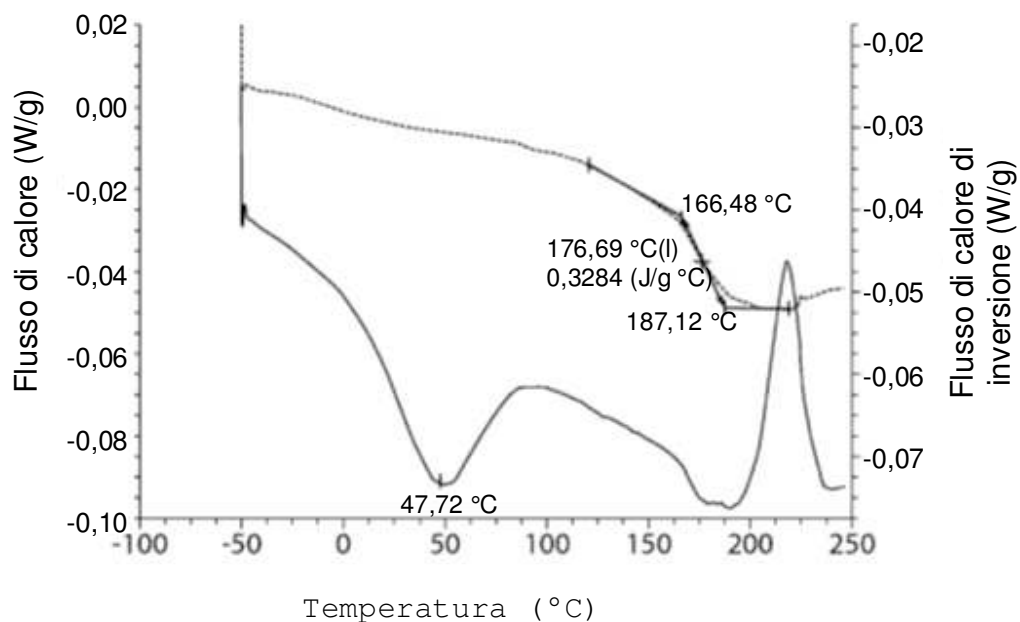


Figura 15

Marco Giovanni Mari  
USBM-CP1-090

**Sovrapposizione del termogramma mDSC per le dispersioni di rifaximina/HPMC-AS HG ottenute da metanolo mediante atomizzazione.**

Dall'alto verso il basso: Rifaximina/HPMC-AS HG

25:75 (p/p)

Rifaximina/HPMC-AS HG 50:75 (p/p)

Rifaximina/HPMC-AS HG 75:25 (p/p)

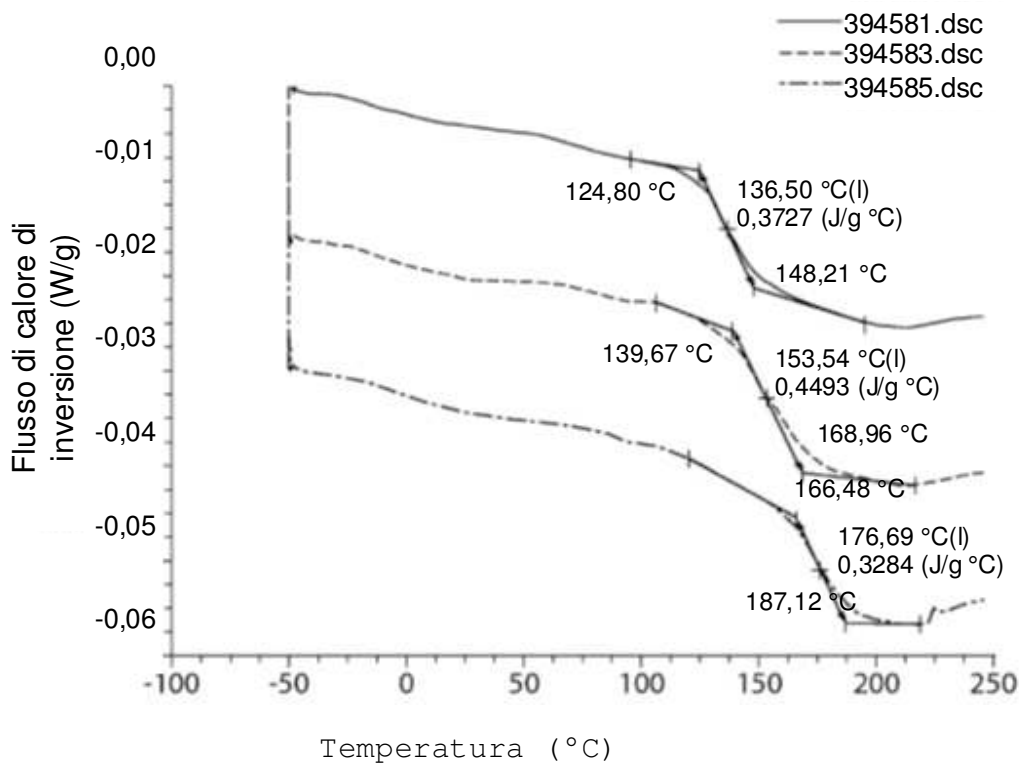
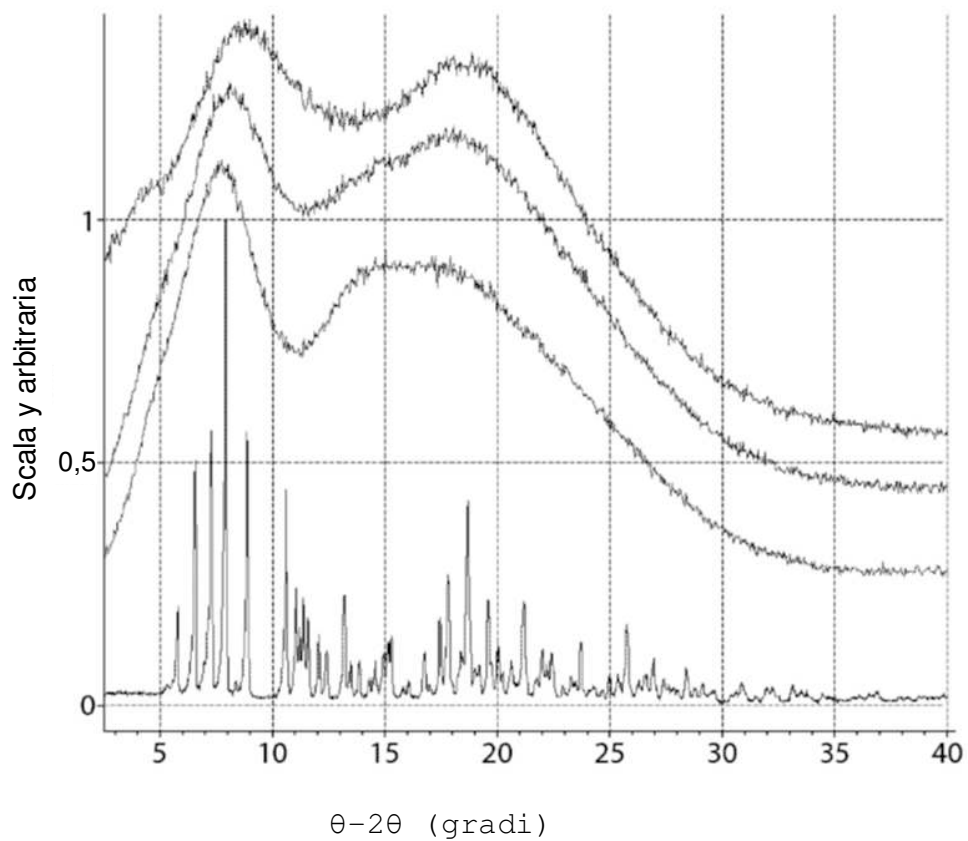


Figura 16

Marco Giovanni Mari  
USBM-CP1-090

**Sovrapposizione di schemi XRPD per le dispersioni di rifaximina/HPMC-AS MG ottenute da metanolo mediante atomizzazione**

Dall'alto verso il basso: Rifaximina/HPMC-AS MG  
25:75 (p/p)  
Rifaximina/HPMC-AS MG 50:75 (p/p)  
Rifaximina/HPMC-AS MG 75:25 (p/p)  
Rifaximina cristallina come ricevuta



$\theta-2\theta$  (gradi)  
Figura 17

**Termogramma mDSC per la dispersione di rifaximina/HPMC-AS MG 25:75 (p/p) ottenuta da metanolo mediante atomizzazione**

Campione: rifaximina DSC  
Dimensione: 1,8900 mg

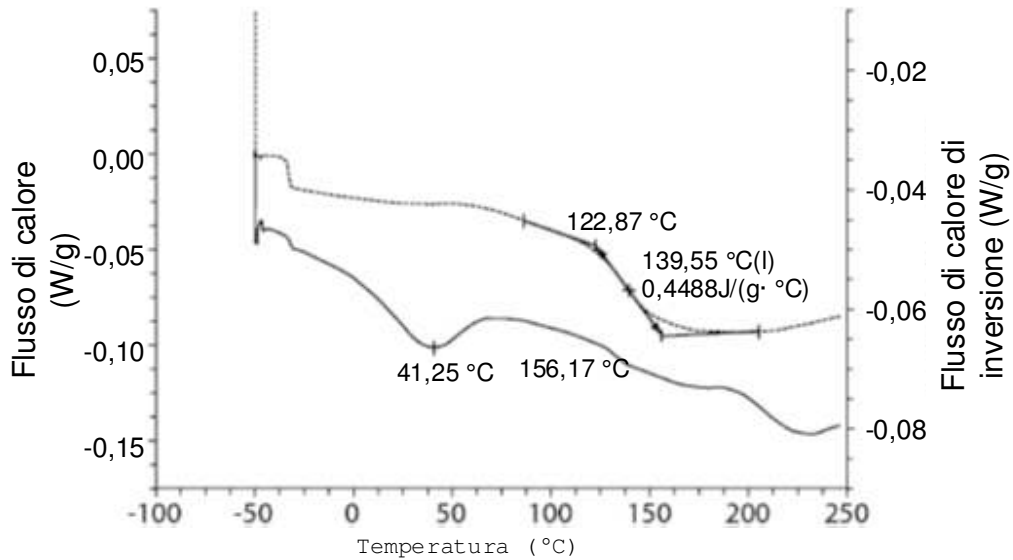


Figura 18

**Termogramma mDSC per la dispersione di rifaximina/HPMC-AS MG 50:50 (p/p) ottenuta da metanolo mediante atomizzazione**

Campione: rifaximina DSC  
Dimensione: 2,8300 mg

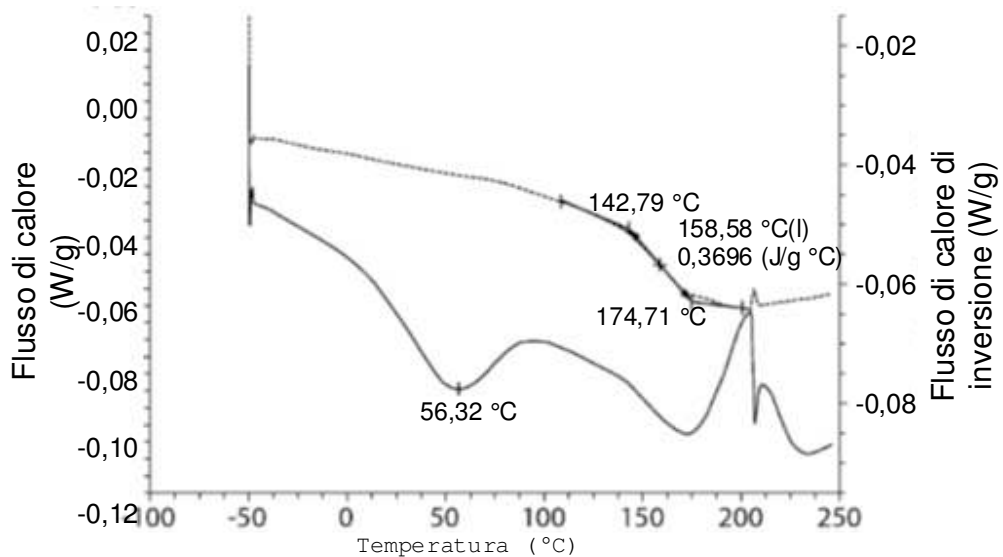


Figura 19

Marco Giovanni Mari  
USBM-GPI-090

**Termogramma mDSC per la dispersione di rifaximina/HPMC-AS MG  
75:25 (p/p) ottenuta da metanolo mediante atomizzazione**

Campione:

rifaximina

**DSC**

Dimensione:

1,9900 mg

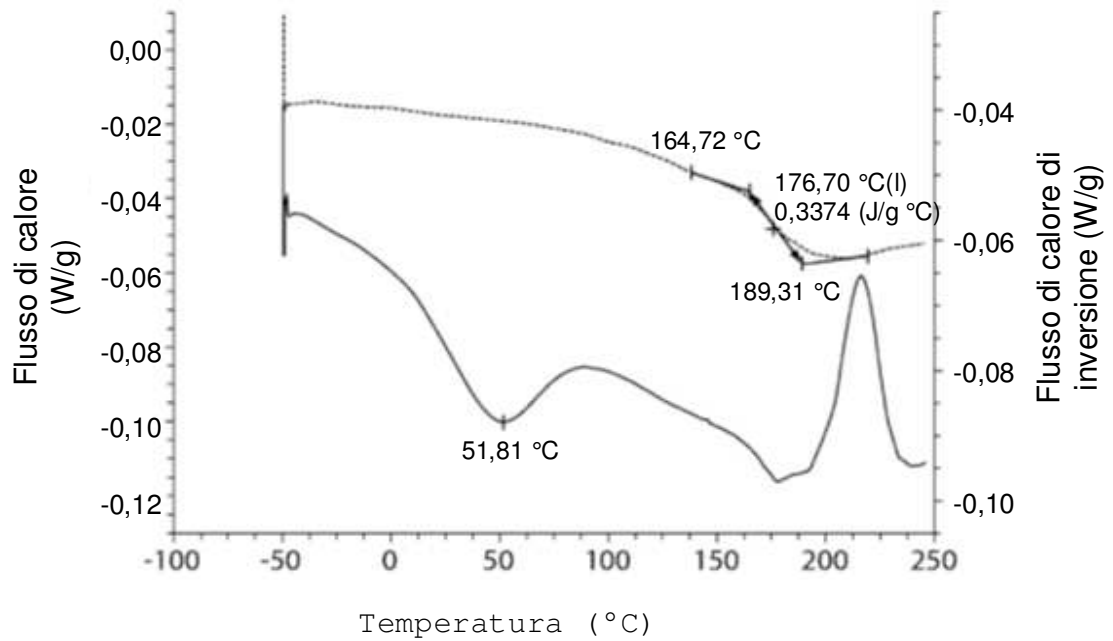


Figura 20

Marco Giovanni Mari  
USBM-CP1-090

**Sovrapposizione del termogramma mDSC per le dispersioni di rifaximina/HPMC-AS MG ottenute da metanolo mediante atomizzazione.**

Dall'alto verso il basso: Rifaximina/HPMC-AS MG

25:75 (p/p)

Rifaximina/HPMC-AS MG 50:75 (p/p)

Rifaximina/HPMC-AS MG 75:25 (p/p)

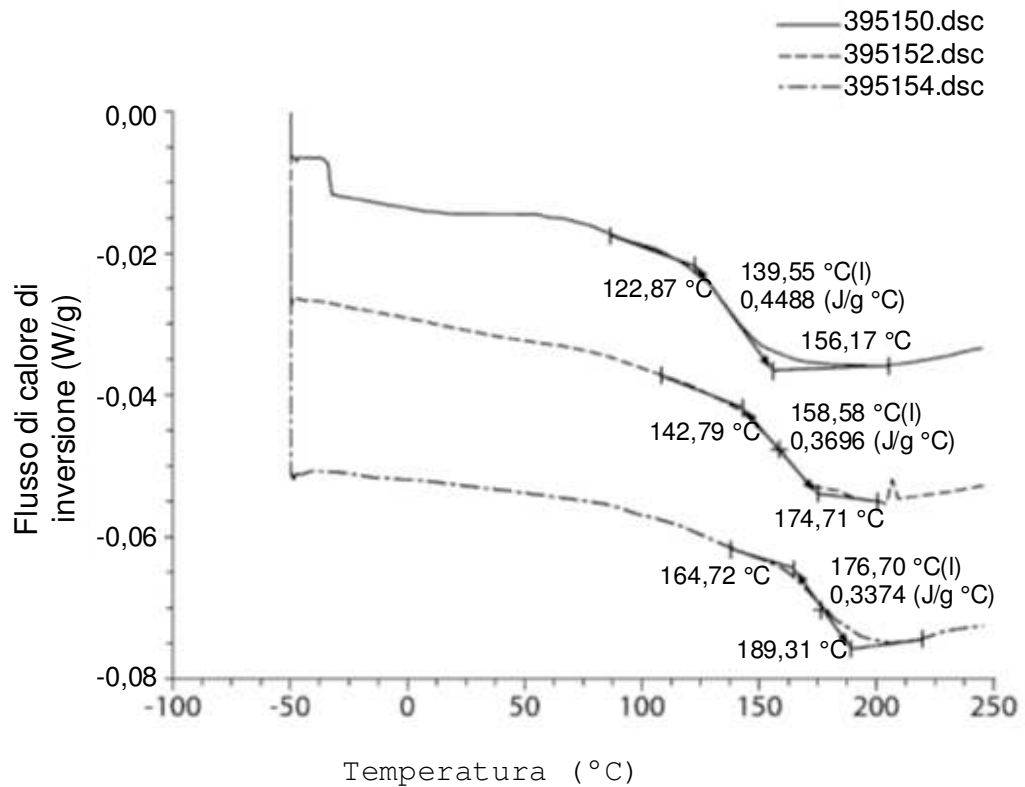


Figura 21

**Sovrapposizione di schemi XRPD per le dispersioni di rifaximina/Eudragit L100-55 ottenute da metanolo mediante atomizzazione.**

Dall'alto verso il basso: Rifaximina/Eudragit L100-55 25:75 (p/p)  
Rifaximina/Eudragit L100-55 50:75 (p/p)  
Rifaximina/Eudragit L100-55 75:25 (p/p)  
Rifaximina cristallina come ricevuta

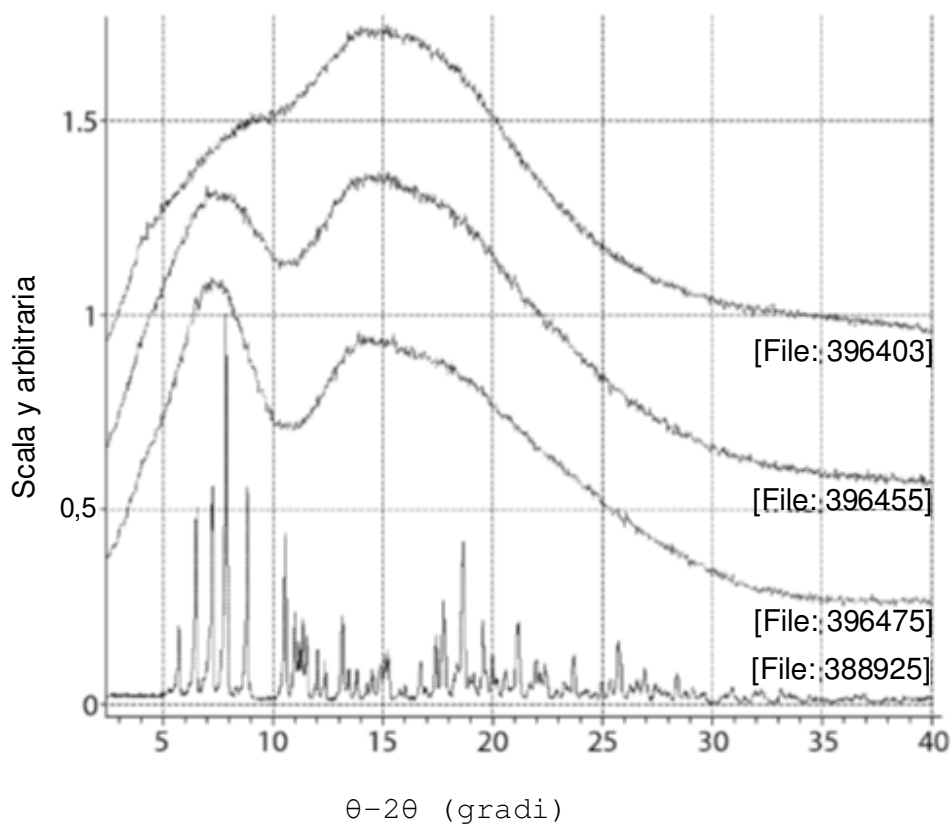


Figura 22

**Termogramma mDSC per la dispersione di rifaximina/Eudragit L100-55 25:75 (p/p) ottenuta da metanolo mediante atomizzazione**

Campione: rifaximina  
 Dimensione: 2,5300 mg **DSC**

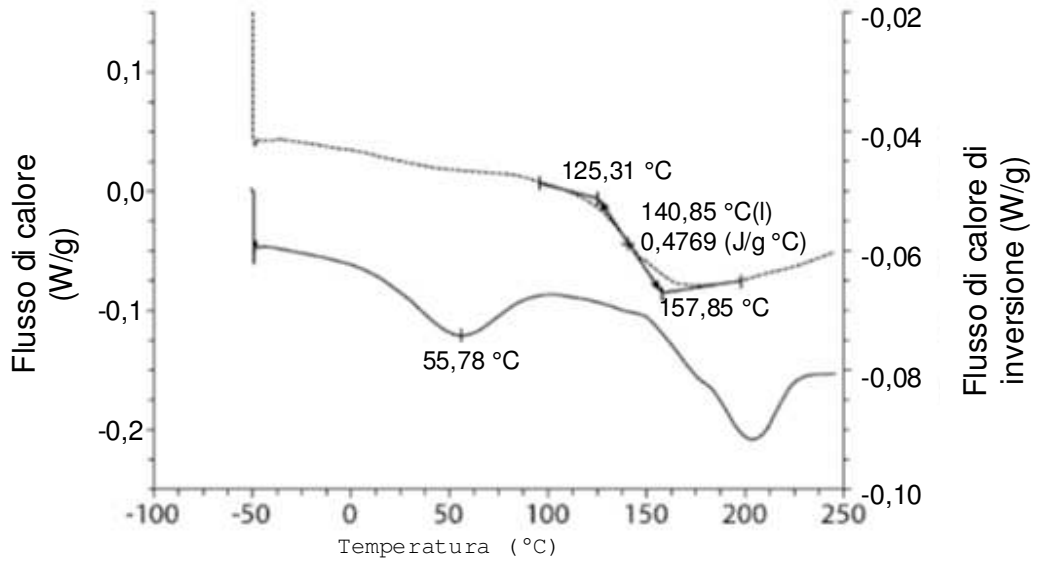


Figura 23

**Termogramma mDSC per la dispersione di rifaximina/Eudragit L100-55 50:50 (p/p) ottenuta da metanolo mediante atomizzazione**

Campione: rifaximina  
 Dimensione: 2,0700 mg **DSC**

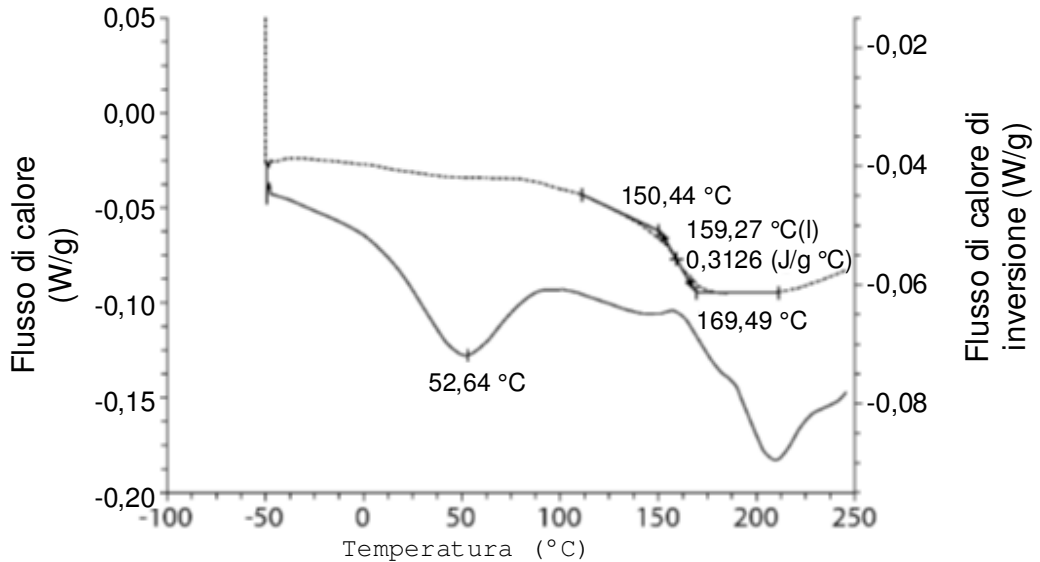


Figura 24

Marco Giovanni Mari  
 USBM-GPI-090

**Termogramma mDSC per la dispersione di rifaximina/Eudragit L100-55 75:25 (p/p) ottenuta da metanolo mediante atomizzazione**

Campione:

rifaximina

**DSC**

Dimensione:

1,8900 mg

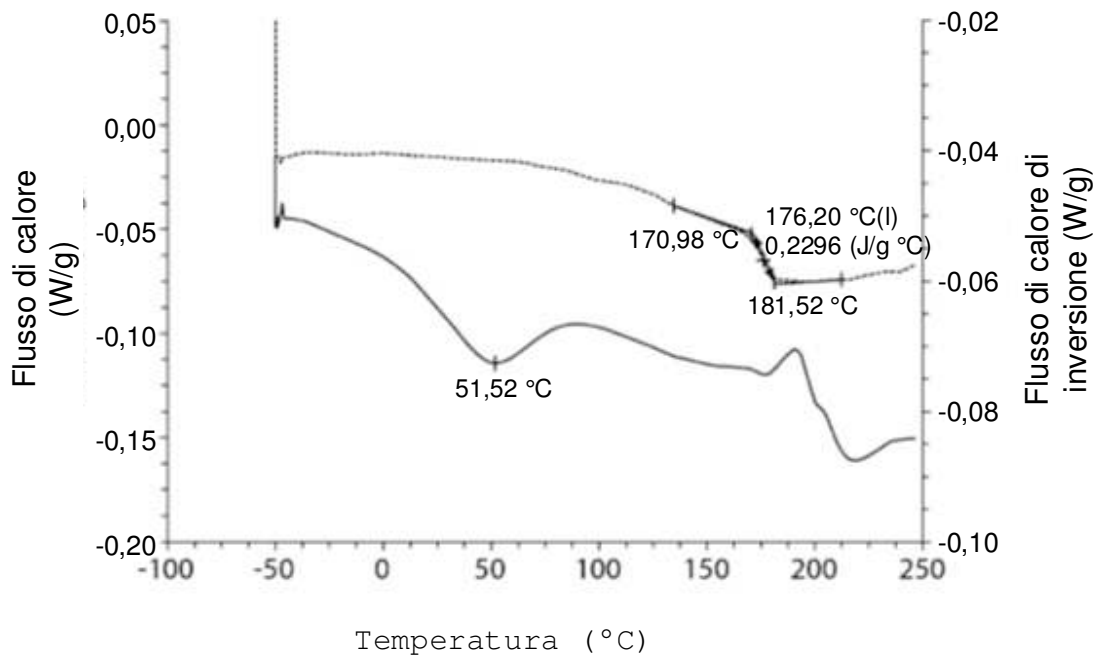


Figura 25

Marco Giovanni Mari  
USBM - CPI-090

**Sovrapposizione del termogramma mDSC per le dispersioni di rifaximina/Eudragit L100-55 ottenute da metanolo mediante atomizzazione.**

Dall'alto verso il basso: Rifaximina/Eudragit L100-55 25:75 (p/p)  
 Rifaximina/Eudragit L100-55 50:75 (p/p)  
 Rifaximina/Eudragit L100-55 75:25 (p/p)

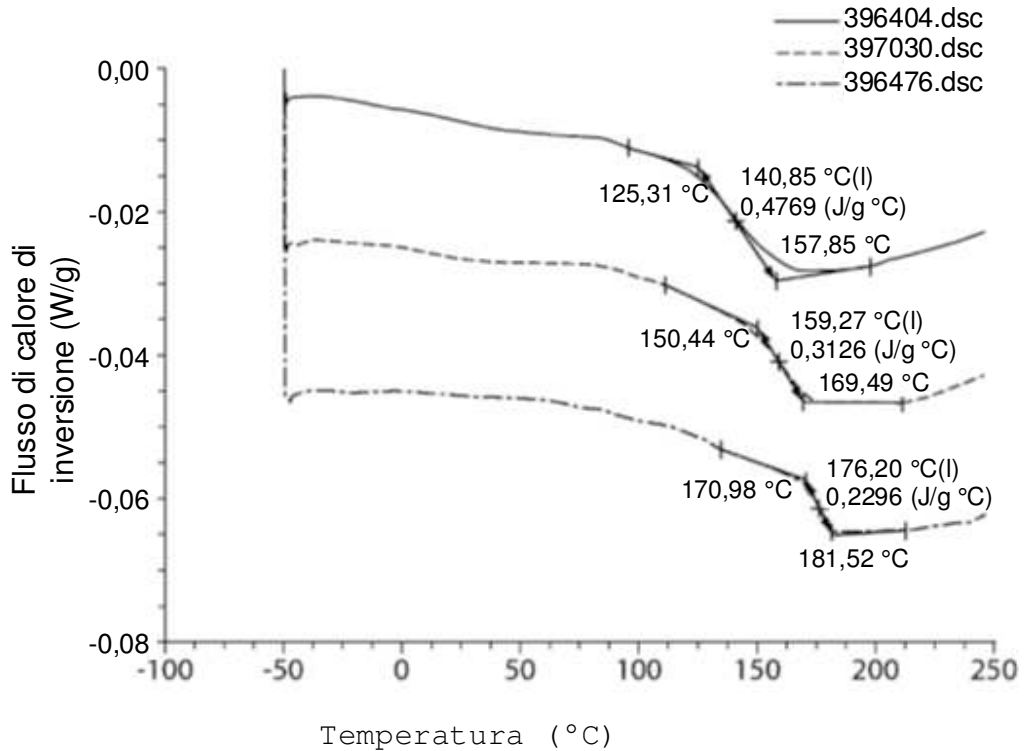


Figura 26

Termogramma mDSC per la dispersione di rifaximina/HPMC-P 25:75 (p/p) con stress a 40 °C/UR 75% per 7 giorni

Campione: rifaximina  
Dimensione: 3,6800 mg DSC

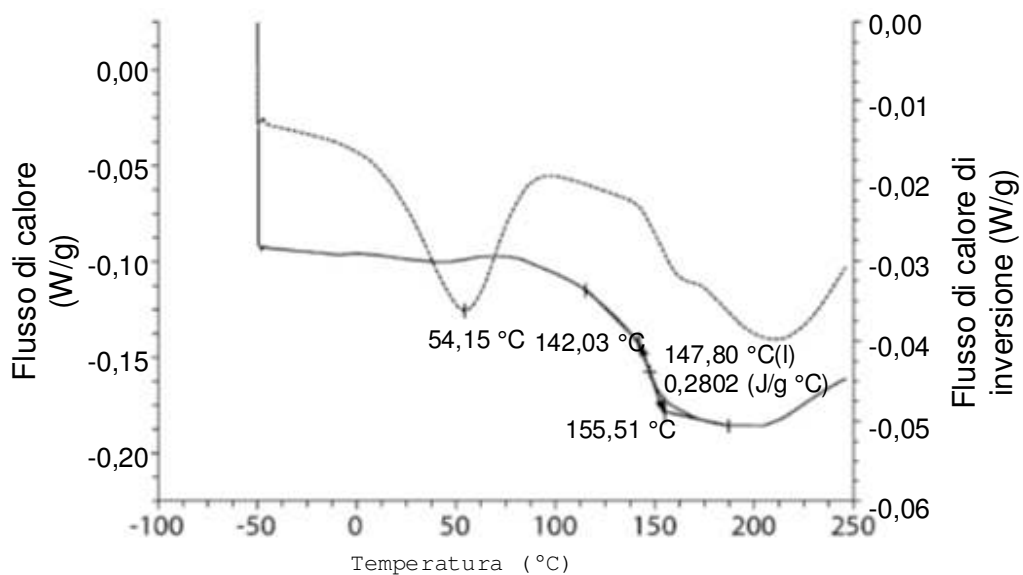


Figura 27

Termogramma mDSC per la dispersione di rifaximina/HPMC-AS MG 75:25 (p/p) con stress a 40 °C/UR 75% per 7 giorni

Campione: rifaximina  
Dimensione: 0,9500 mg DSC

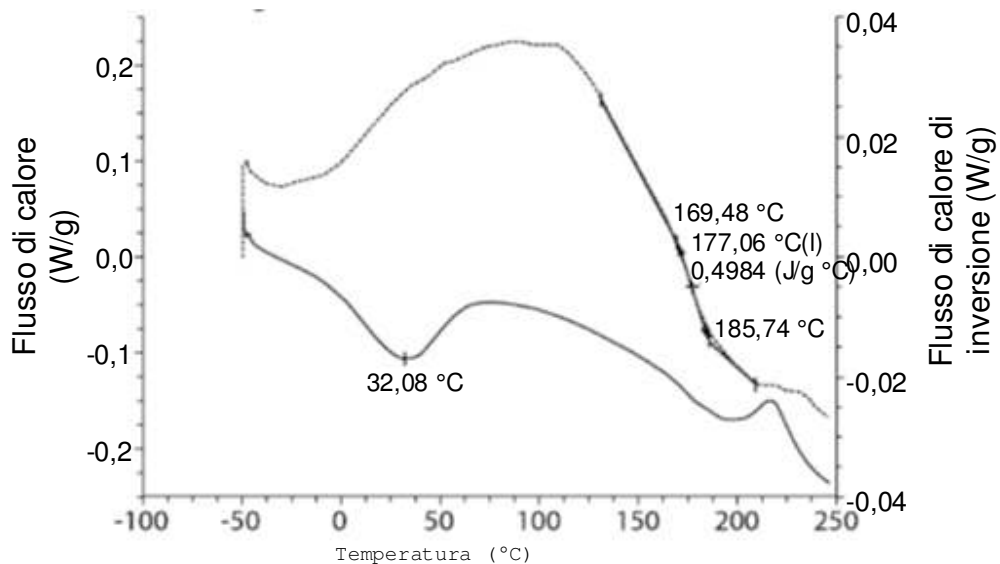


Figura 28

Marco Giovanni Mari  
USBM-GPI-090

Termogramma mDSC per la dispersione di rifaximina/HPMC-AS MG 75:25 (p/p) con stress a 40 °C/UR 75% per 7 giorni

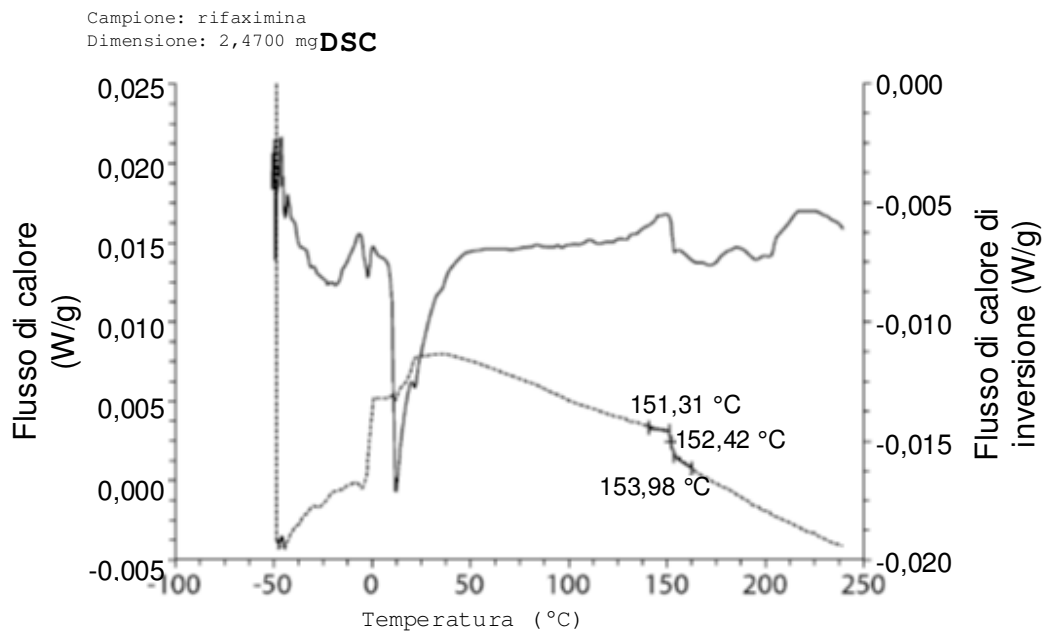


Figura 29

Termogramma mDSC per la dispersione di rifaximina/Eudragit L100-55 25:75 (p/p) con stress a 40 °C/UR 75% per 7 giorni

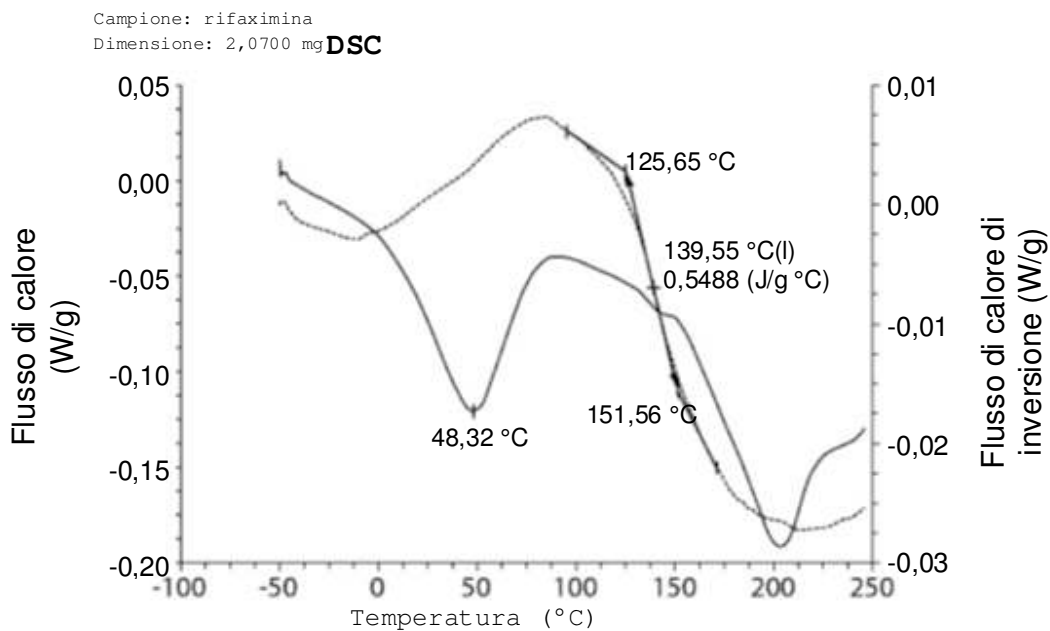


Figura 30

Marco Giovanni Mari  
USBM-GPI-090

**Schema XRPD per la dispersione di rifaximina/HPMC-AS MG 50:50  
(p/p)**

In alto: (p/p) rifaximina/HPMC-AS MG 50:50

In basso: Rifaximina cristallina come ricevuta

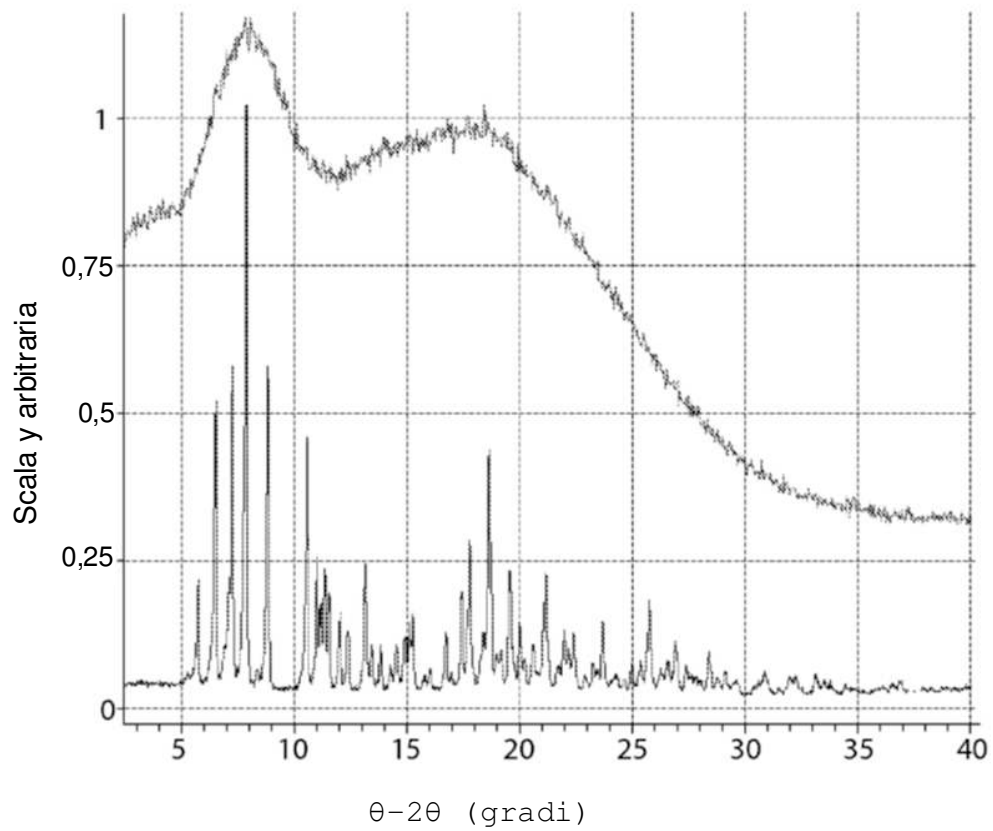


Figura 31

**Modulare i termogrammi DSC per la dispersione di rifaximina/HPMC-AS MG 50:50 (p/p)**

Campione: rifaximina  
Dimensione: 2,2500 mg **DSC**

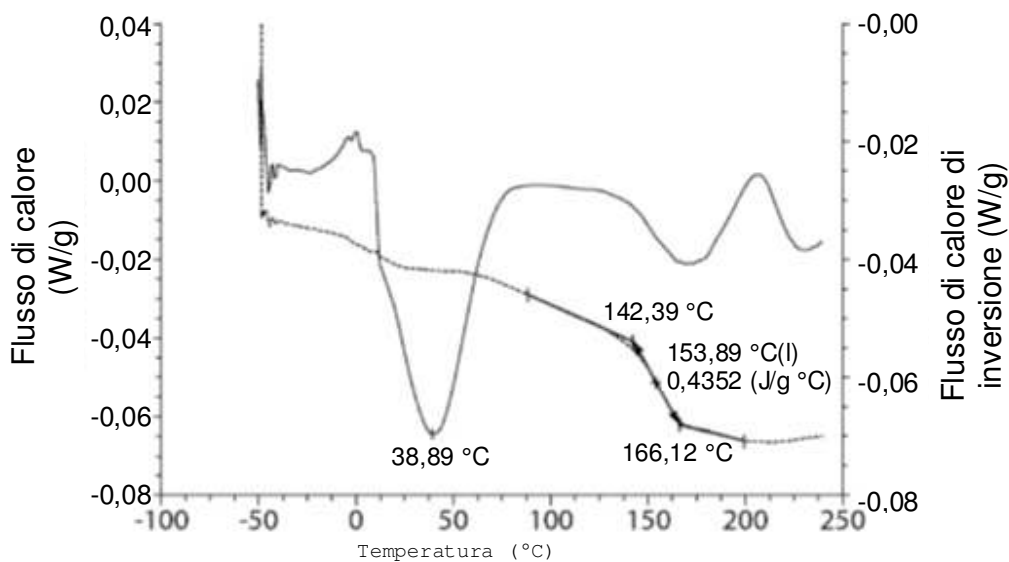


Figura 32

**Analisi TG-IR per la dispersione di rifaximin/HPMC-AS MG 50:50 (p/p) - Dati TGA**

Campione: rifaximina  
Dimensione: 7,5090 mg **TGA**

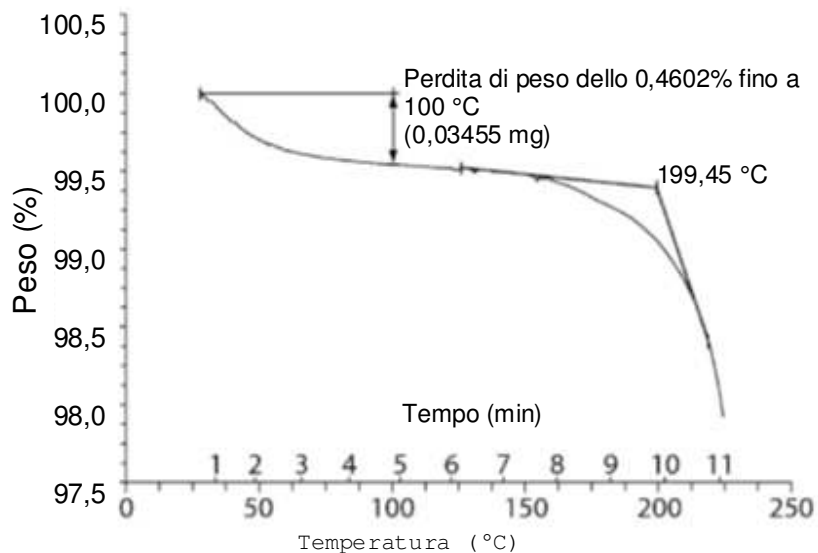


Figura 33

Marco Giovanni Mari  
USBM-GPI-090

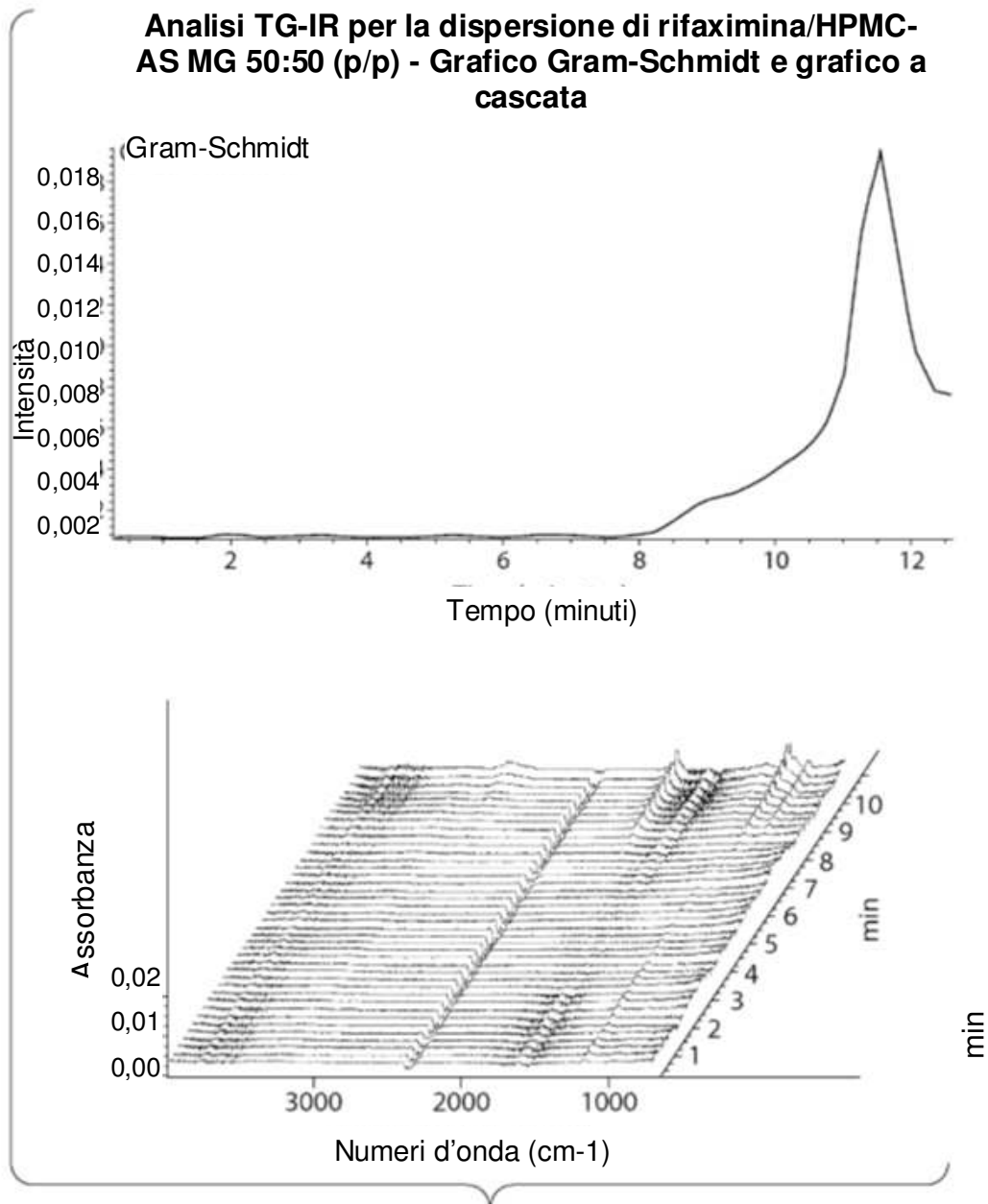
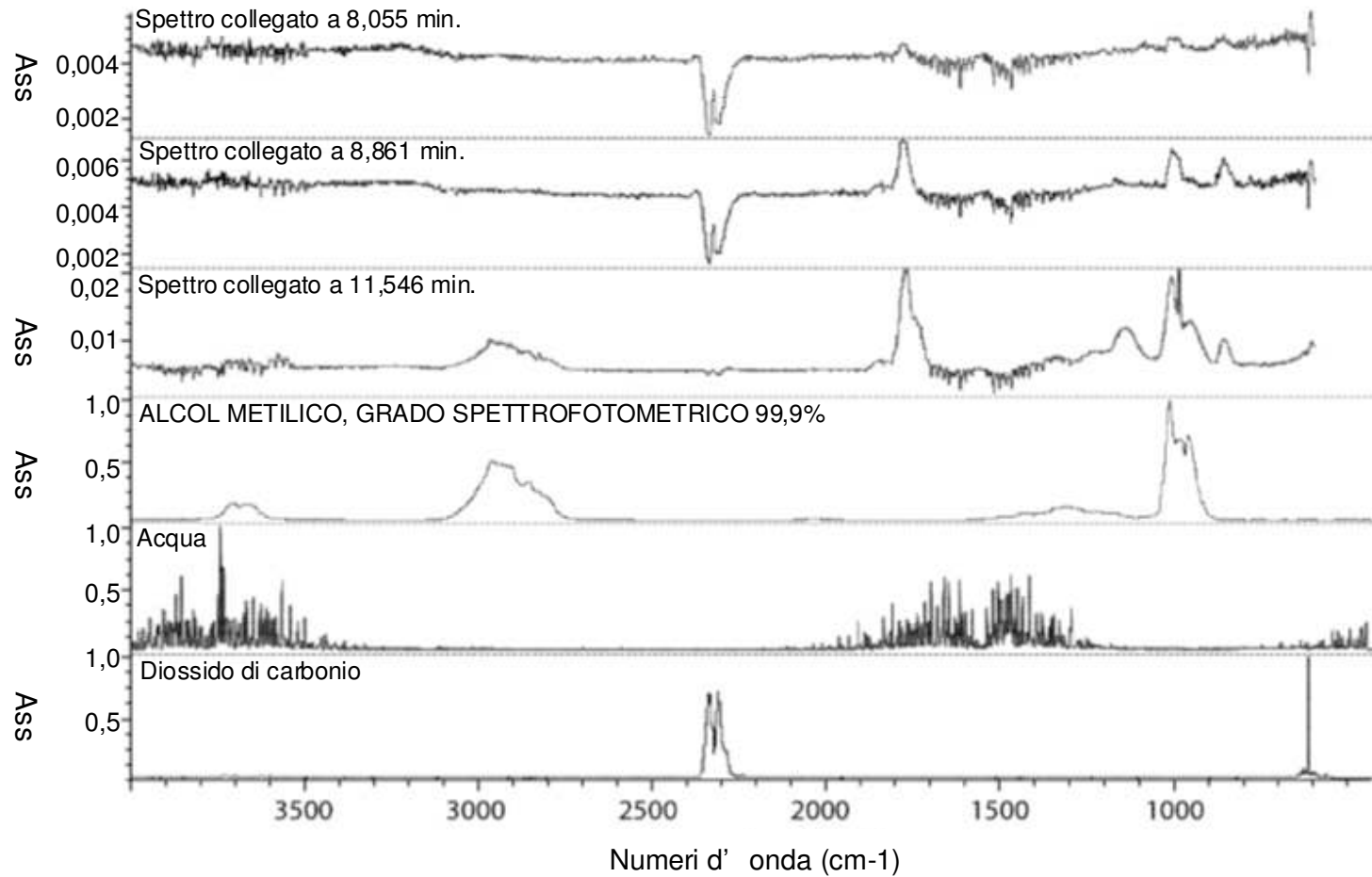


Figura 34

**Analisi TG-IR per la dispersione di rifaximina/HPMC-AS MG 50:50  
(n/n)**



**Figura 35**

**Schema XRPD per la dispersione di rifaximina/HPMC-P 25:75 (p/p)**

In alto: rifaximina/HPMC-P 25:75 (p/p)

Ultimo: Rifaximina cristallina come ricevuta

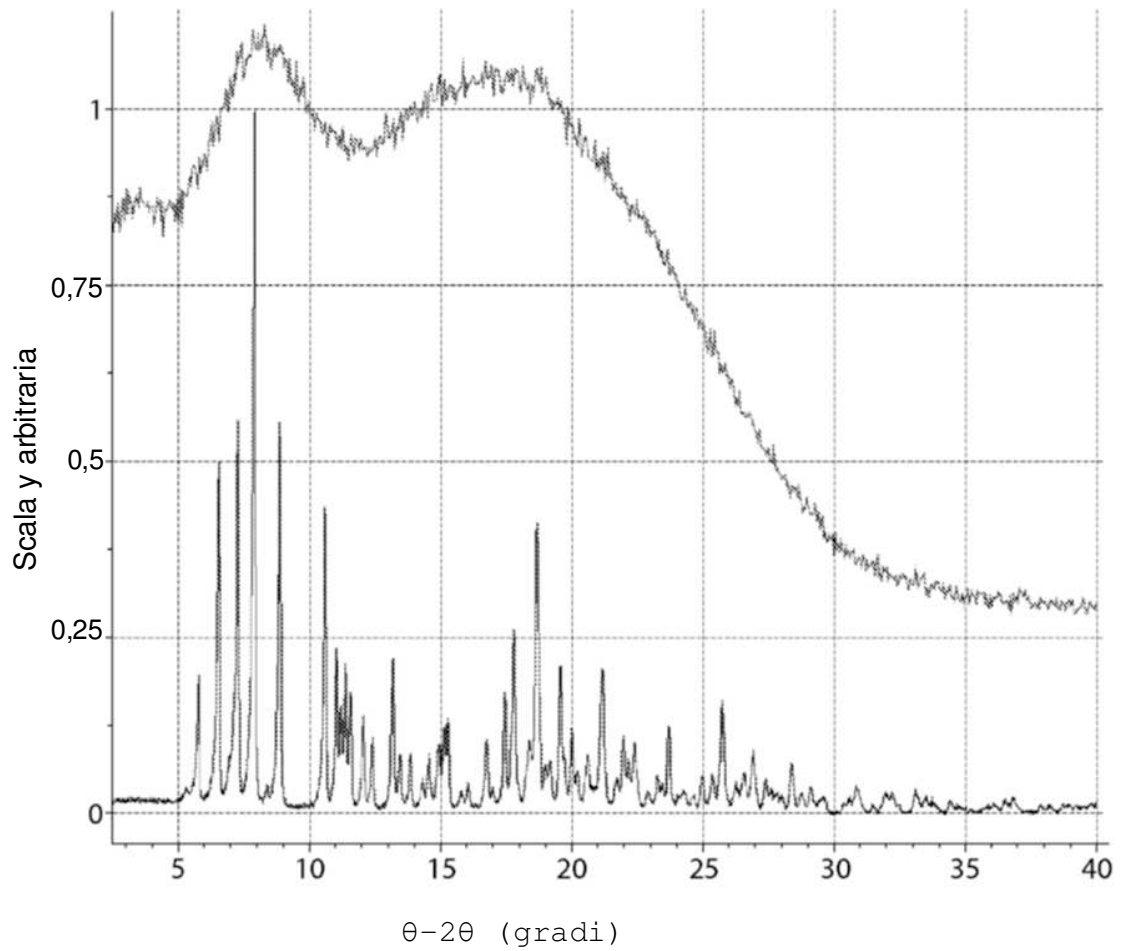


Figura 36

**Modulare termogrammi DSC per la dispersione di rifaximina/HPMC-P 25:75 (p/p)**

Campione: rifaximina  
Dimensione: 2,4700 mg **DSC**

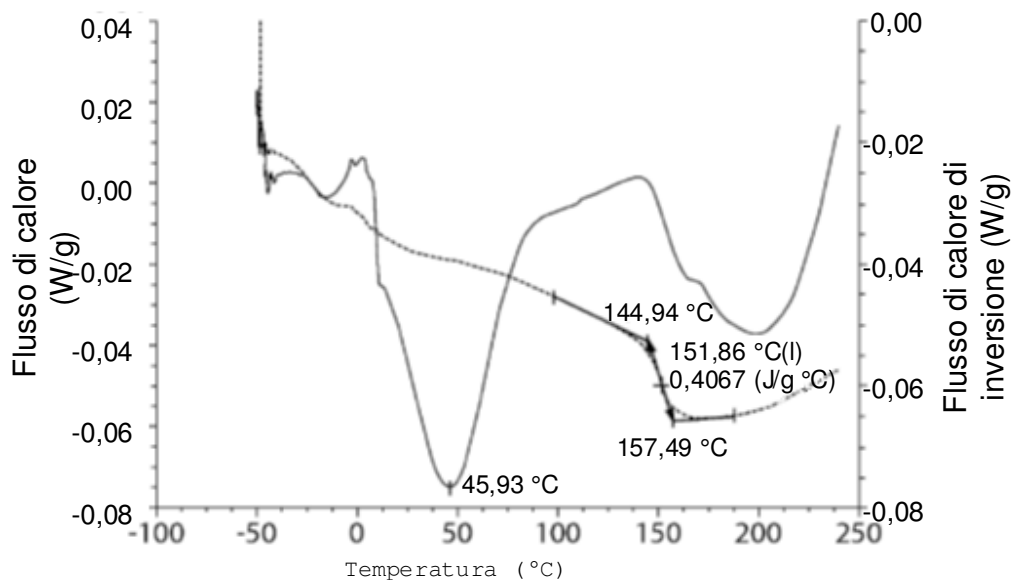


Figura 37

**Analisi TG-IR per la dispersione di rifaximina/HPMC-P 25:75 - Dati TGA**

Campione: rifaximina  
Dimensione: 5,6040 mg **TGA**

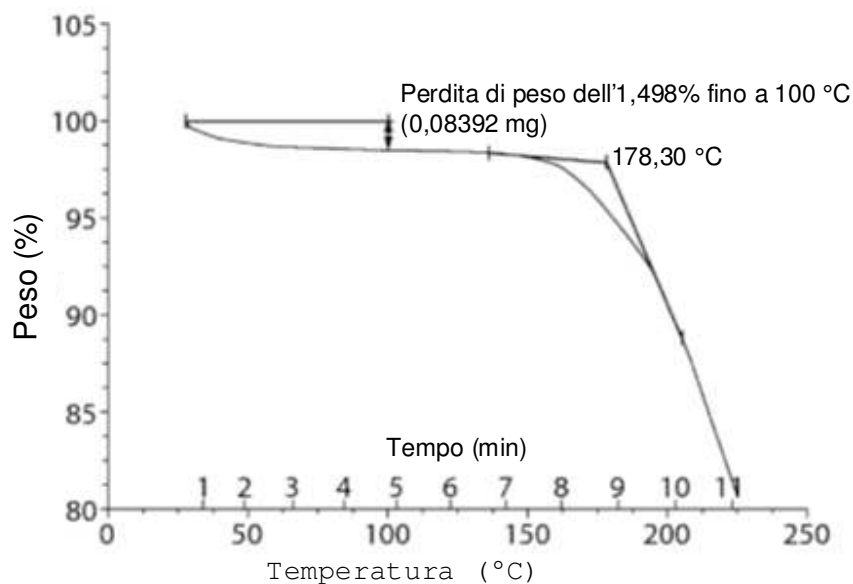


Figura 38

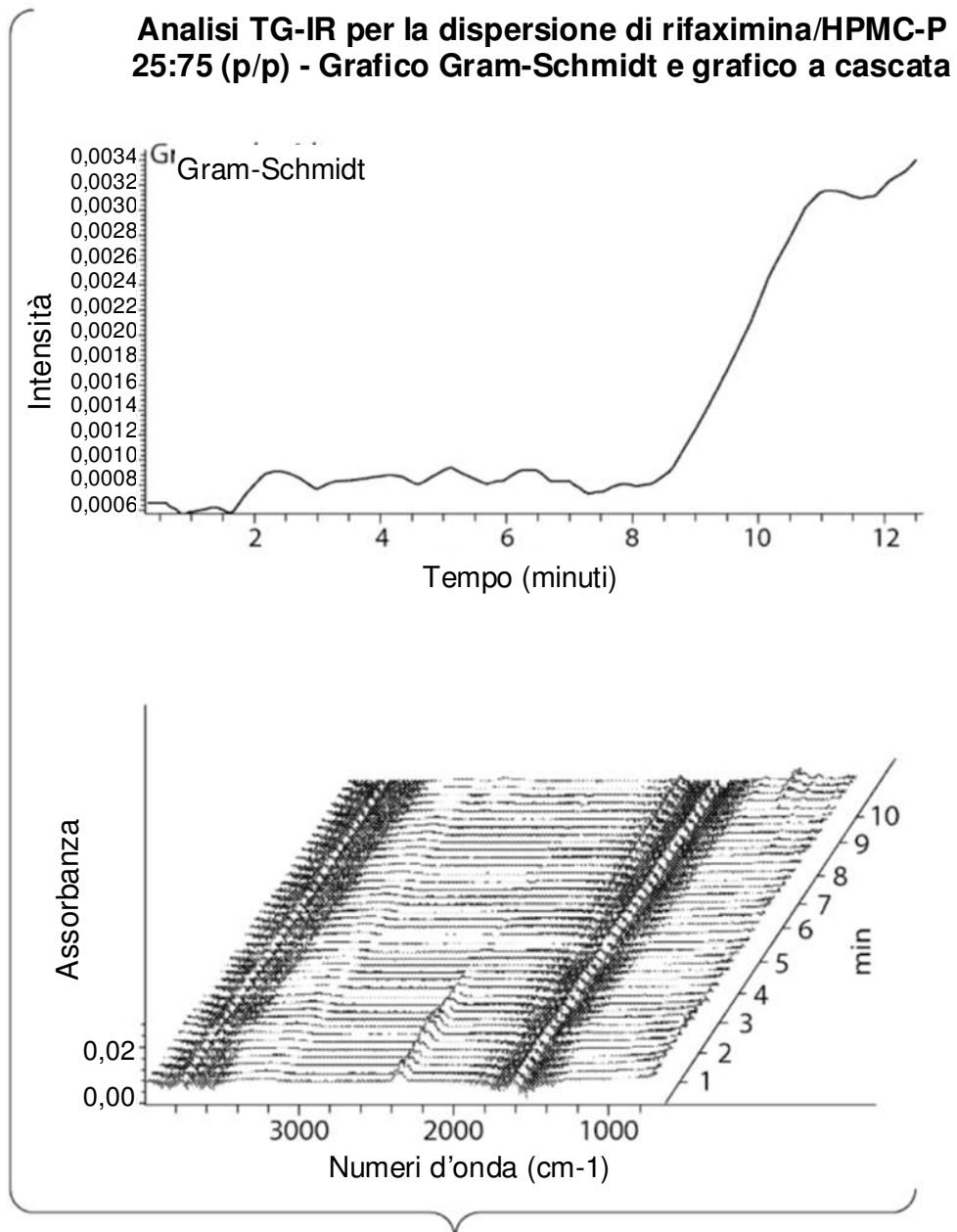


Figura 39

### Analisi TG-IR per la dispersione di rifaximina/HPMC-P 25:75 (p/p)

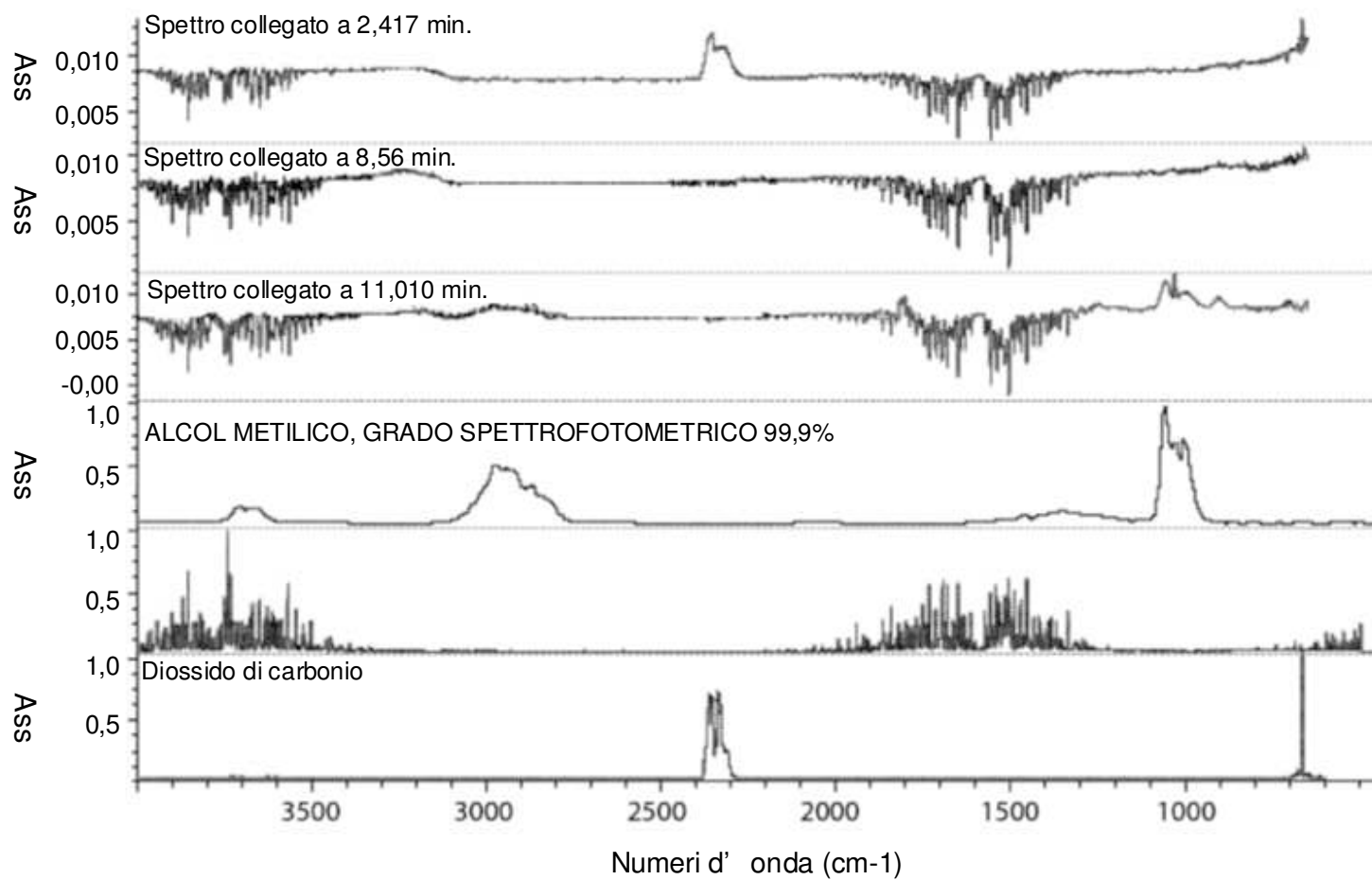


Figura 40

Sovrapposizione di schemi XRPD pre-elaborati nell'analisi della miscela multivariata.

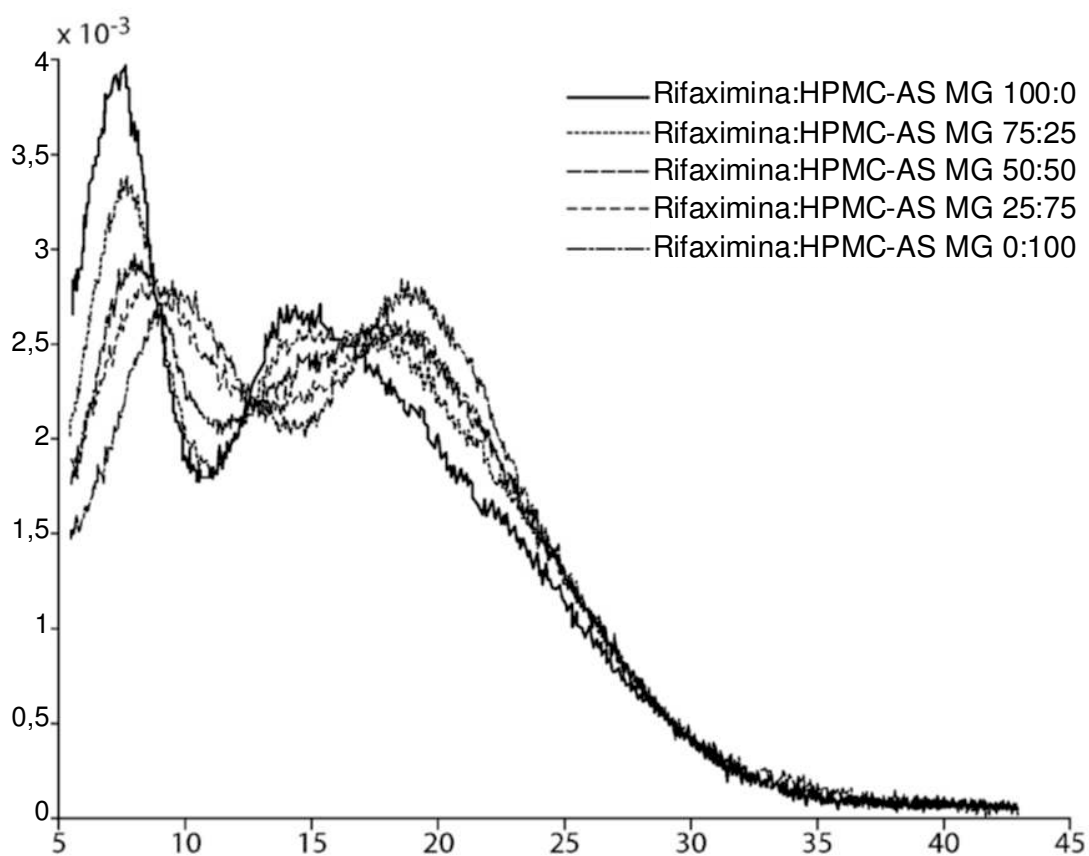


Figura 41

Concentrazioni stimate di rifaximina e HPMC-AS MG usando l'analisi Unscrambler MCR.

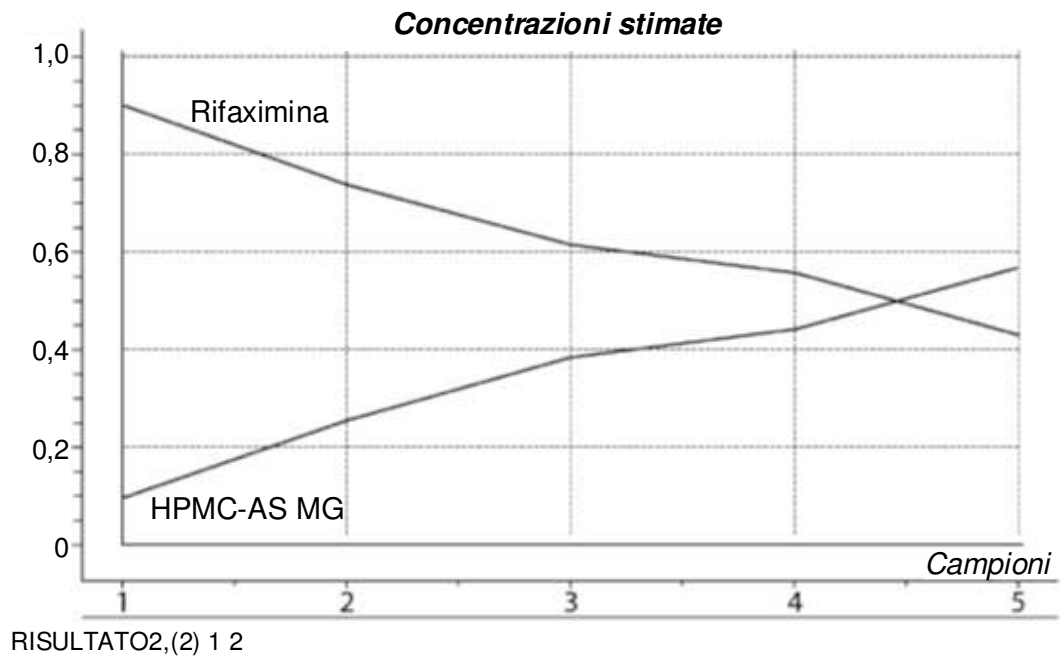


Figura 42

Schemi di XRPD stimati di rifaximina e HPMC-AS MG usando l'analisi Unscrambler MCR

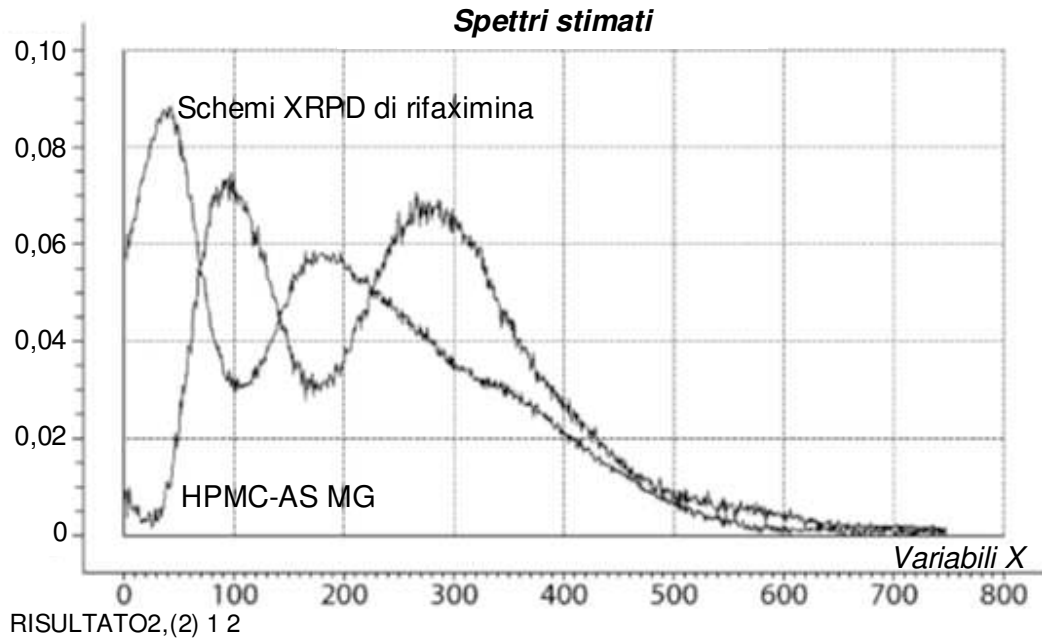


Figura 43

Sovrapposizione dello schema XRPD stimato di rifaximina pura usando MCR e dello schema XRPD misurato di rifaximina al 100%

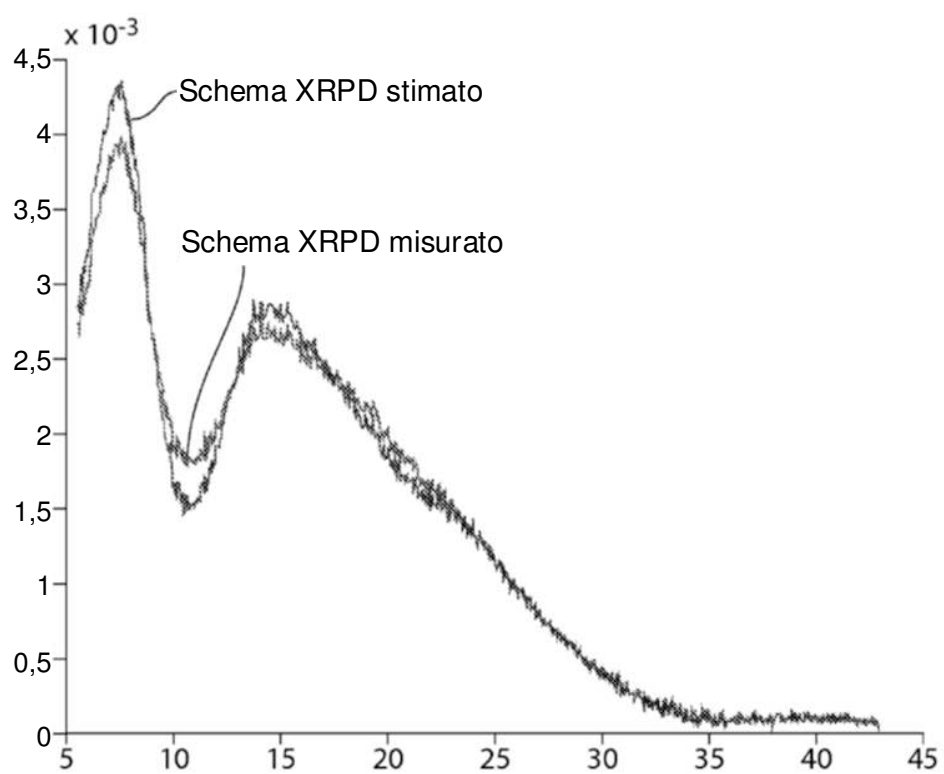


Figura 44

Sovrapposizione dello schema XRPD stimato di HPMC-AS MG pura usando MCR e schema XRPD misurato di HPMC-AS MG al 100%.

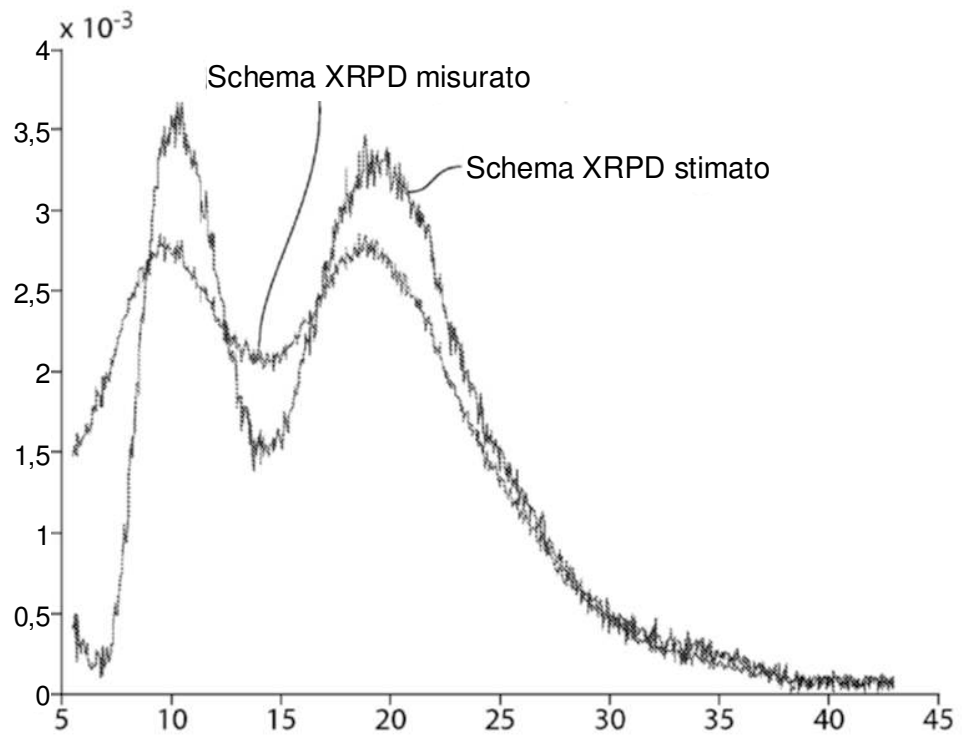


Figura 45

Schema XRPD per solidi combinati di dispersione ternaria di rifaximina/HPMC-AS MG/Pluronic da tentativi scalabili

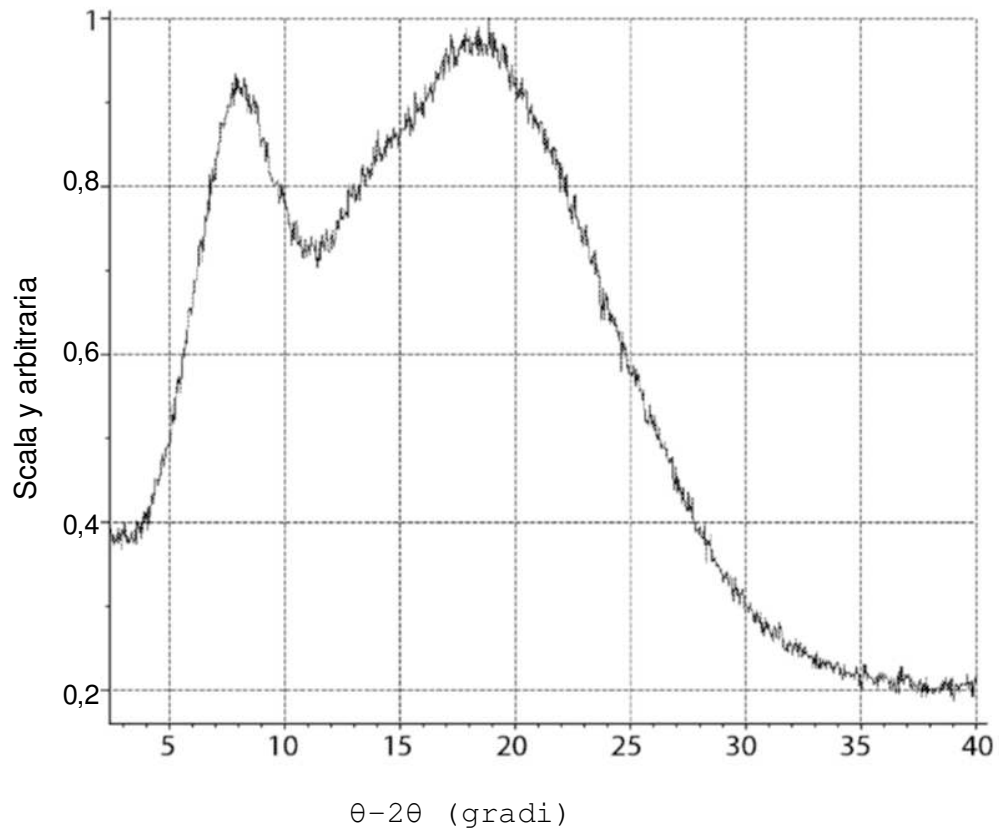


Figura 46

Termogramma DSC modulare per solidi combinati di dispersione ternaria di rifaximina/HPMC-AS MG/Pluronic

Campione: rifaximina  
Dimensione: 3,3600 mg **DSC**

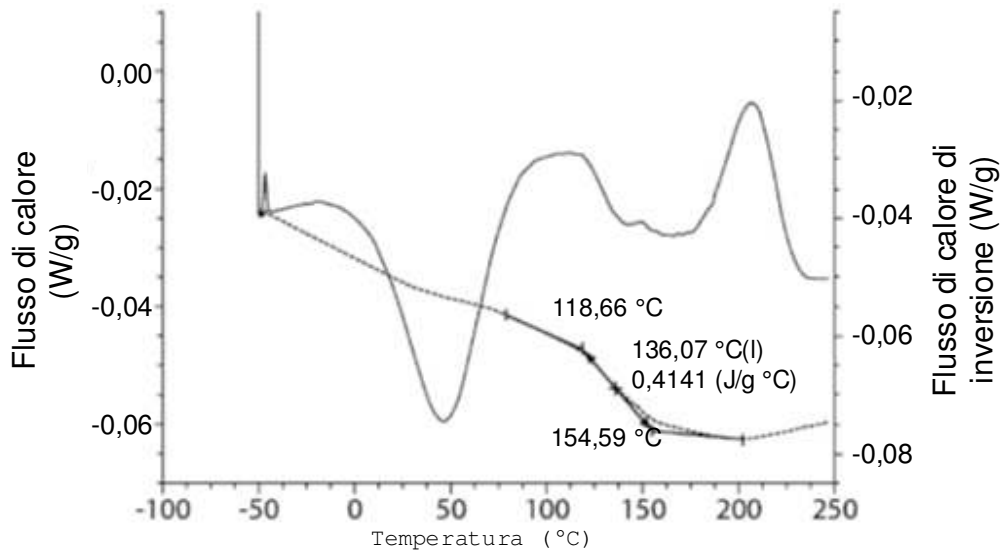


Figura 47

Un'analisi TG-IR per solidi combinati di dispersione ternaria di rifaximina/HPMC-AS MG/Pluronic da tentativi scalabili - termogramma TGA

Campione: rifaximina  
Dimensione: 7,4650 mg **TGA**

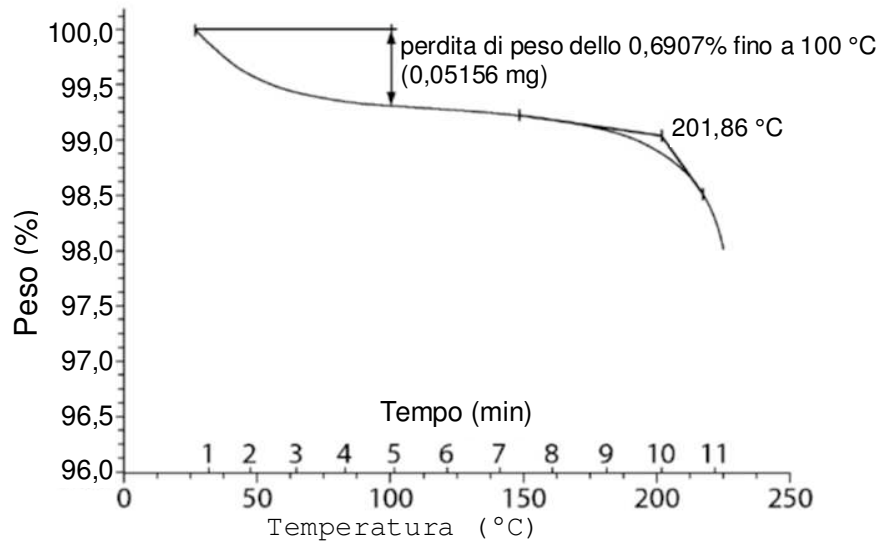
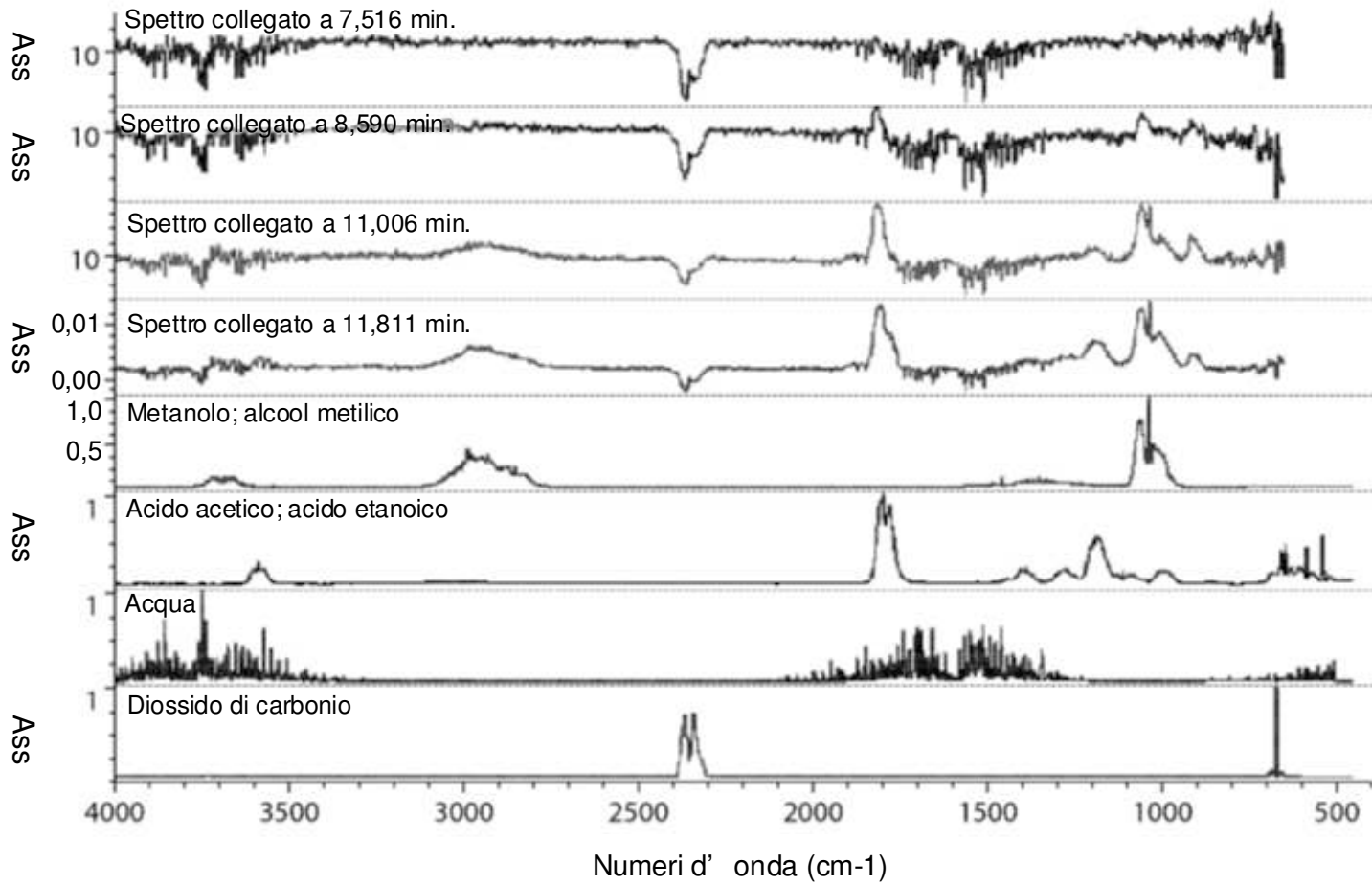


Figura 48

Marco Giovanni Mari  
USBM-GPI-090

**Un' analisi TG-IR per solidi combinati di dispersione ternaria di rifaximina/HPMC-AS  
MG/Pluronic**



**Figura 49**

**Sovrapposizione di spettri IR per rifaximina amorfa ai raggi X  
e solidi combinati di dispersione ternaria di rifaximina/HPMC-  
AS MG/Pluronic.**

In alto: rifaximina amorfa ai raggi X

In basso: dispersione ternaria di rifaximina/HPMC-AS  
MG/Pluronic

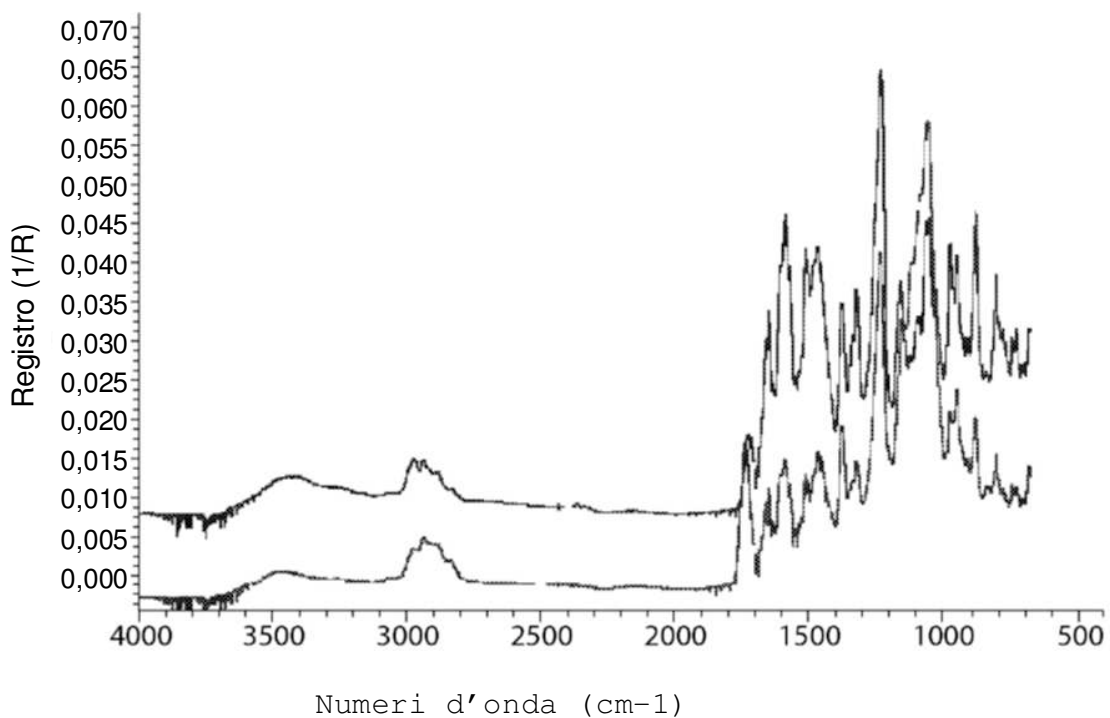
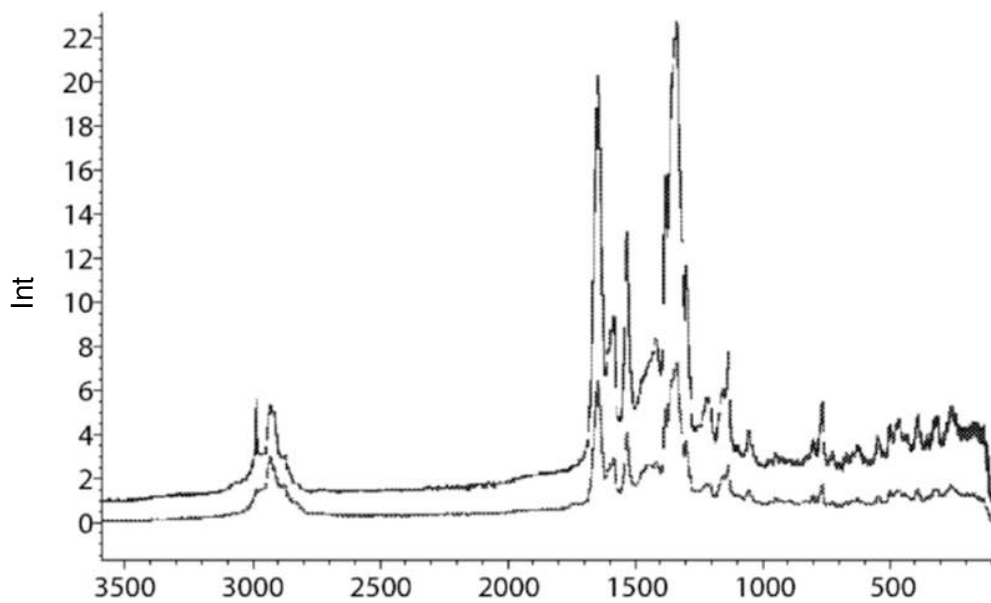


Figura 50

**Sovrapposizione di spettri Raman per rifaximina amorfa ai raggi X e solidi combinati di dispersione ternaria di rifaximina/HPMC-AS MG/Pluronic.**

In alto: rifaximina amorfa ai raggi X

In basso: dispersione ternaria di rifaximina/HPMC-AS MG/Pluronic



Spostamento di Raman (cm-1)

Figura 51

**Un report di analisi granulometrica per solidi combinati di dispersione ternaria di rifaximina/HPMC-AS MG/Pluronic da tentativi scalabili**

<b>Nome particellare:</b> SDD di rifaximina	<b>Nome del solvente:</b> Lecitina al 2% (p/v) in	<b>Modello di analisi:</b> Scopo generale	<b>Residuo ponderato:</b> 0,478 %
<b>RI particellare:</b> 1,560	<b>RI del solvente:</b> 1,420	<b>Sensibilità:</b> Normale	<b>Oscuramento:</b> 12,32 %
<b>Assorbimento:</b> 0,01	<b>Intervallo di</b> da 0,020 a 2000,000 $\mu\text{m}$	<b>Modalità forma</b> Attiva	<b>Unità di misura:</b> Volume
<b>Velocità dell' agitatore:</b> 0 rpm	<b>Velocità di pompaggio:</b> 1600 rpm	<b>Pressione di</b> 0 bar	<b>Velocità di</b> 0 %
<b>Vol. Media ponderata</b> 10,910 $\mu\text{m}$	<b>d(0,95):</b> 21,598 $\mu\text{m}$		
<b>d(0,1):</b> 3,627 $\mu\text{m}$	<b>d(0,5):</b> 8,233 $\mu\text{m}$		<b>d(0,9):</b> 17,530 $\mu\text{m}$

Distribuzione granulometrica

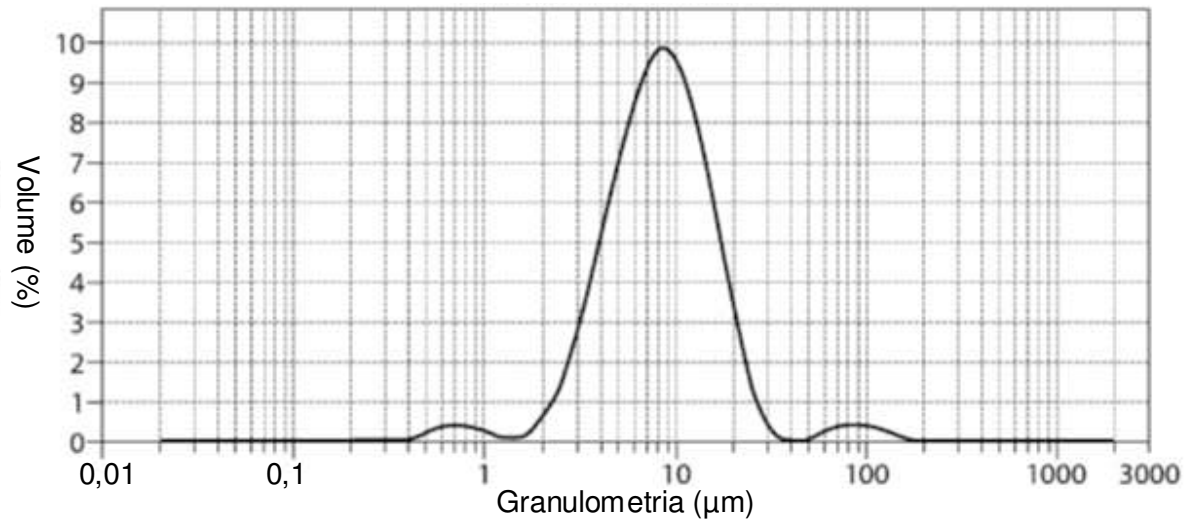


Fig. 52

Un' analisi di assorbimento di vapore dinamico (DVS) per solidi combinati di dispersione ternaria di rifaximina/HPMC-AS MG/Pluronic

Peso in % rispetto all' umidità relativa  
Nome campione: rifaximina

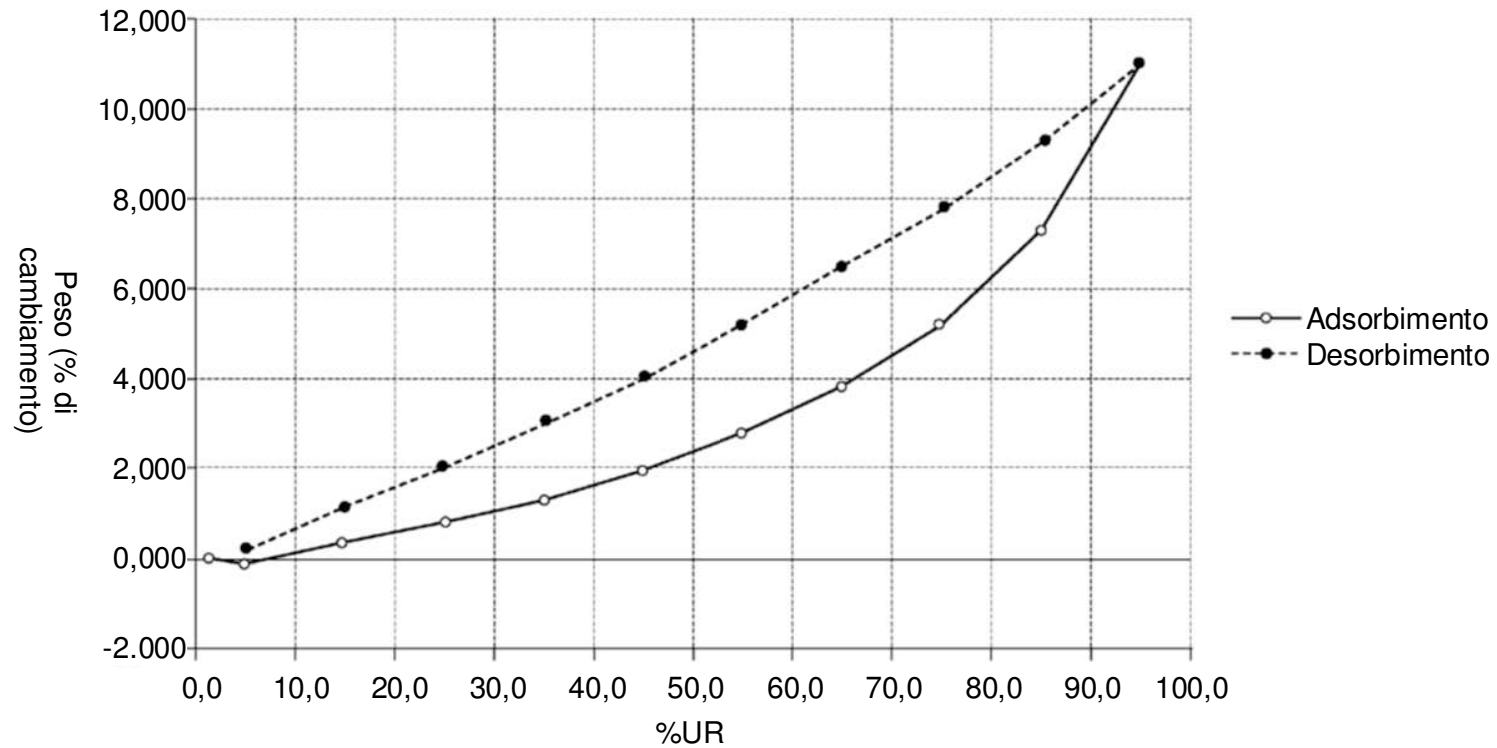


Figura 53

**Sovrapposizione di schemi XRPD per la dispersione ternaria di rifaximina/HPMC-AS MG/Pluronic, solidi post-DVS e solidi come da preparazione**

In alto: solidi post-DVS di dispersioni ternarie di rifaximina/HPMC-AS MG/Pluronic

In basso: dispersione ternaria di rifaximina/HPMC-AS MG/Pluronic come da preparazione

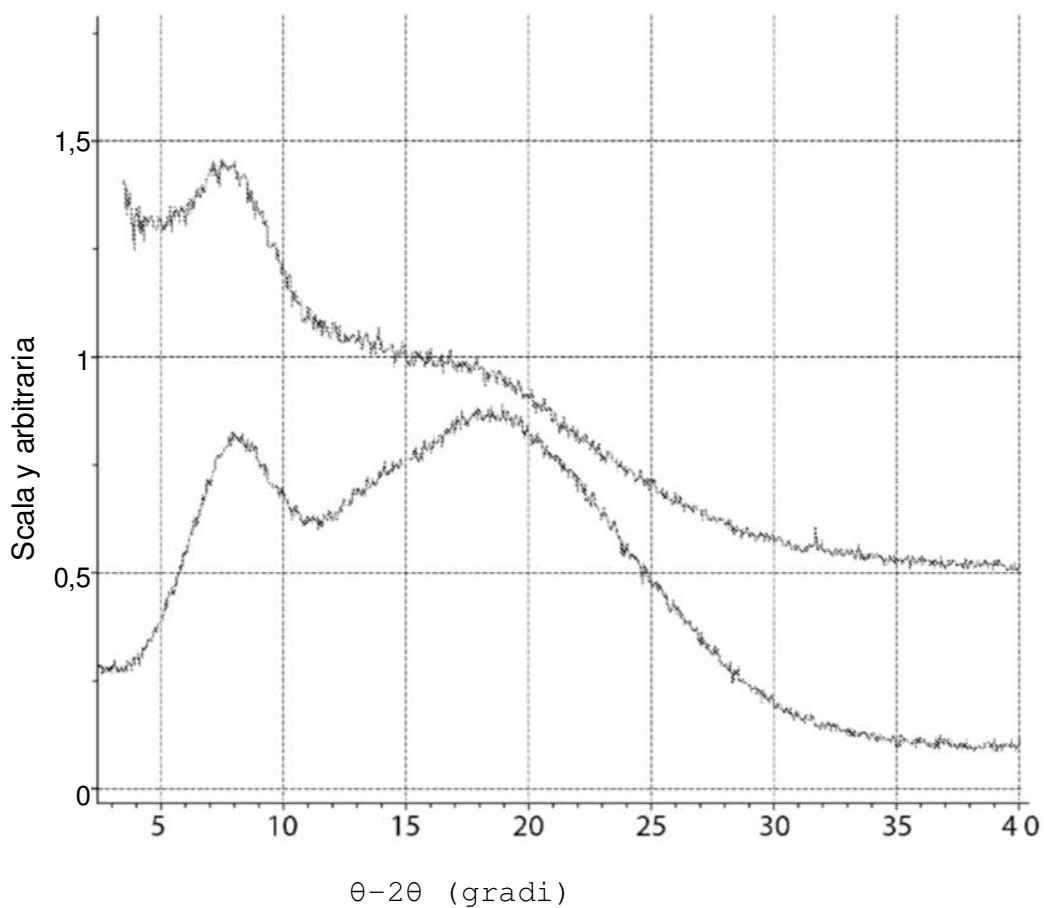


Figura 54

**Sovrapposizione di schemi XRPD per campioni post-stress di dispersione ternaria di rifaximina e campione come da preparazione**

Primo: Dispersione ternaria di rifaximina dopo essere stata sottoposta a stress a 40 °C/UR 75% per 12 settimane

Secondo: Dispersione ternaria di rifaximina dopo essere stata sottoposta a stress a 40 °C/UR 75% per 6 settimane

Terzo: Dispersione ternaria di rifaximina dopo essere stata sottoposta a stress a 70 °C/UR 75% per 3 settimane

Quarto: Dispersione ternaria di rifaximina dopo essere stata sottoposta a stress a 70 °C/UR 75% per 1 settimana

Ultimo: Dispersione ternaria di rifaximina come da preparazione

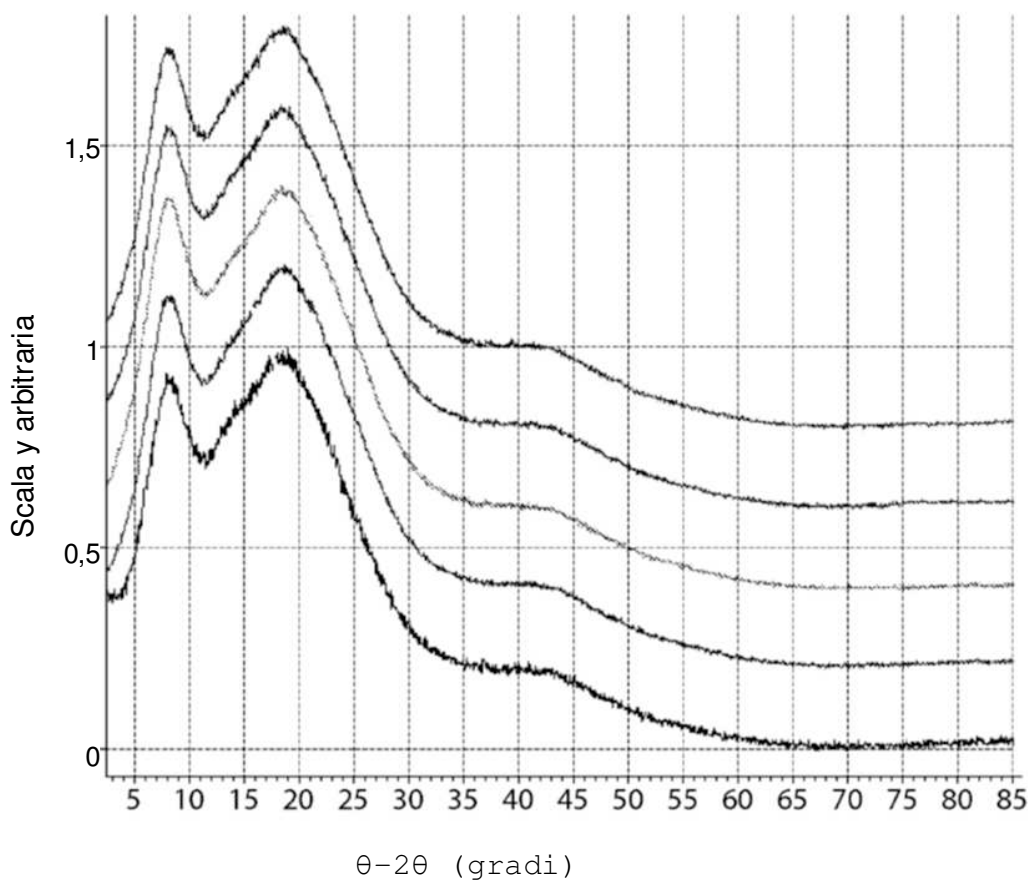


Figura 55

**Termogramma mDSC per la dispersione ternaria di rifaximina dopo 70 °C/UR 75% per 1 settimana**

Campione:

rifaximina

**DSC**

Dimensione:

4,3100 mg

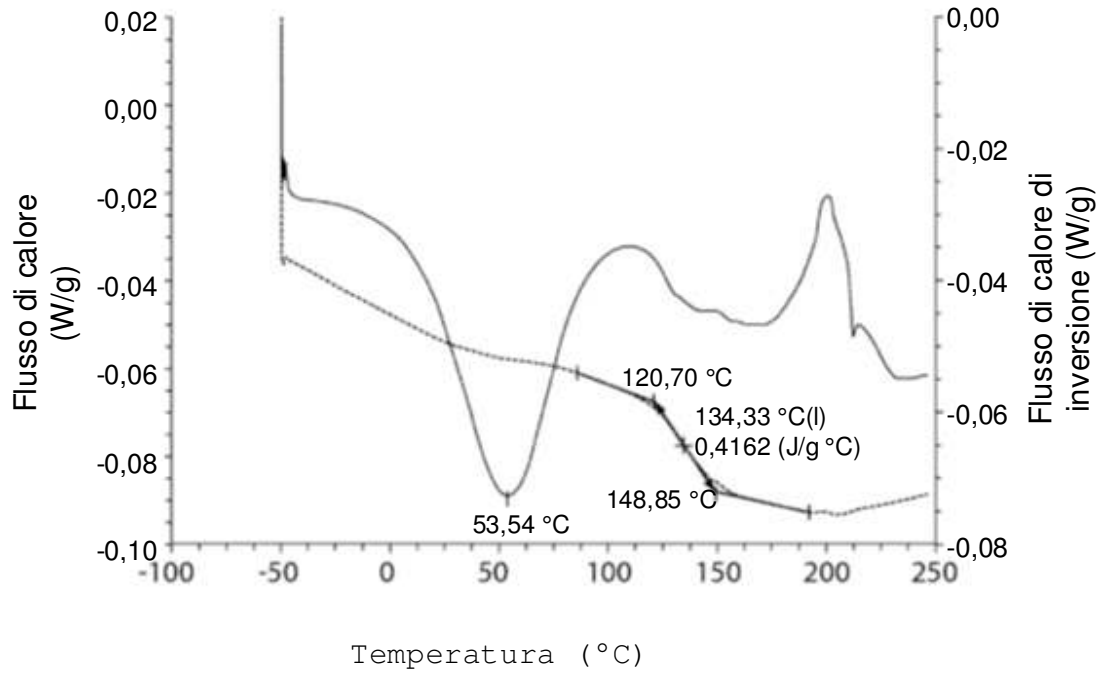


Figura 56

Marco Giovanni Mari  
USBM - GPT-090

**Termogramma mDSC per la dispersione ternaria di  
rifaximina dopo 70 °C/UR 75% per 3 settimane**

Campione:

rifaximina

**DSC**

Dimensione:

2,2200 mg

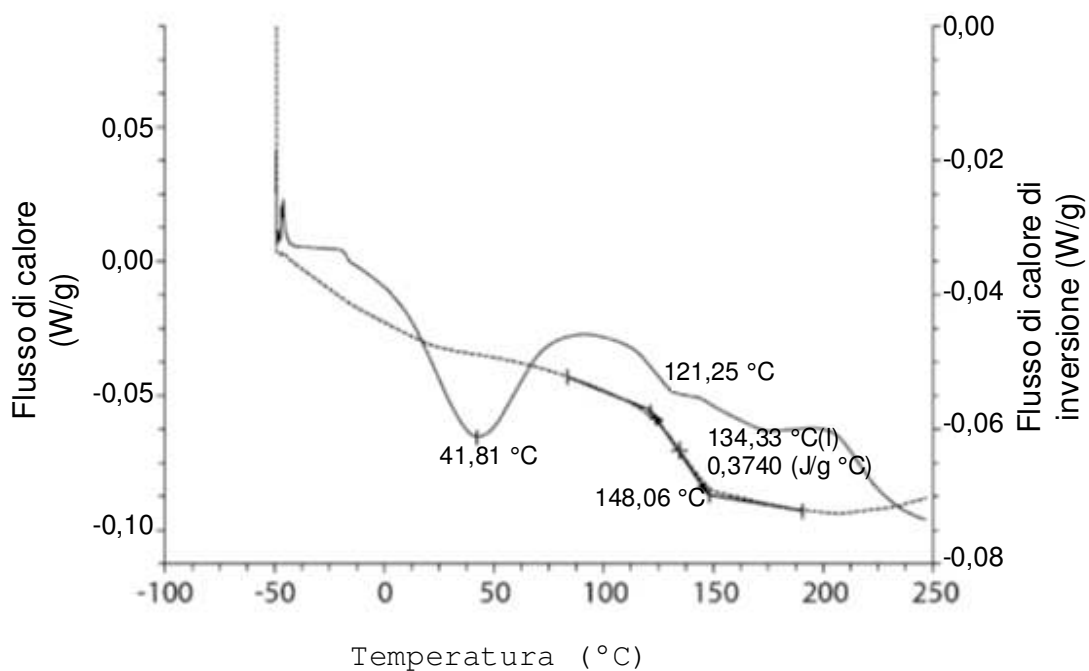


Figura 57

**Termogramma mDSC per la dispersione ternaria di rifaximina dopo 40 °C/UR 75% per 6 settimane**

Campione:

rifaximina

**DSC**

Dimensione:

3,0200 mg

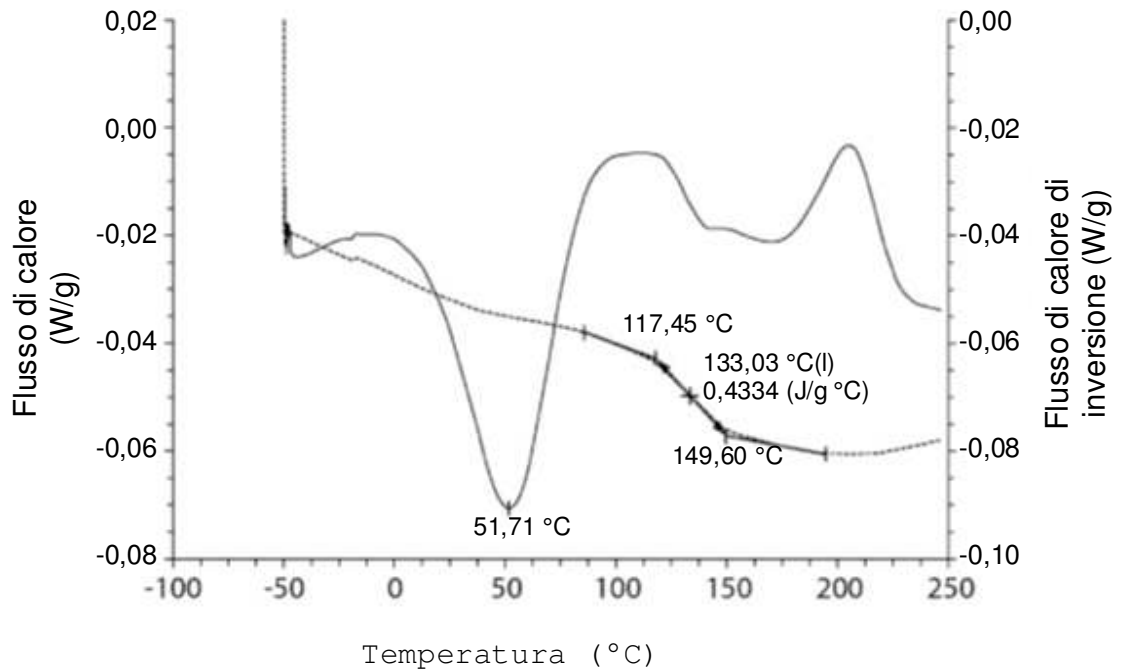


Figura 58

**Termogramma mDSC per la dispersione ternaria di rifaximina dopo 40 °C/UR 75% per 12 settimane**

Campione:

rifaximina

**DSC**

Dimensione:

4,9700 mg

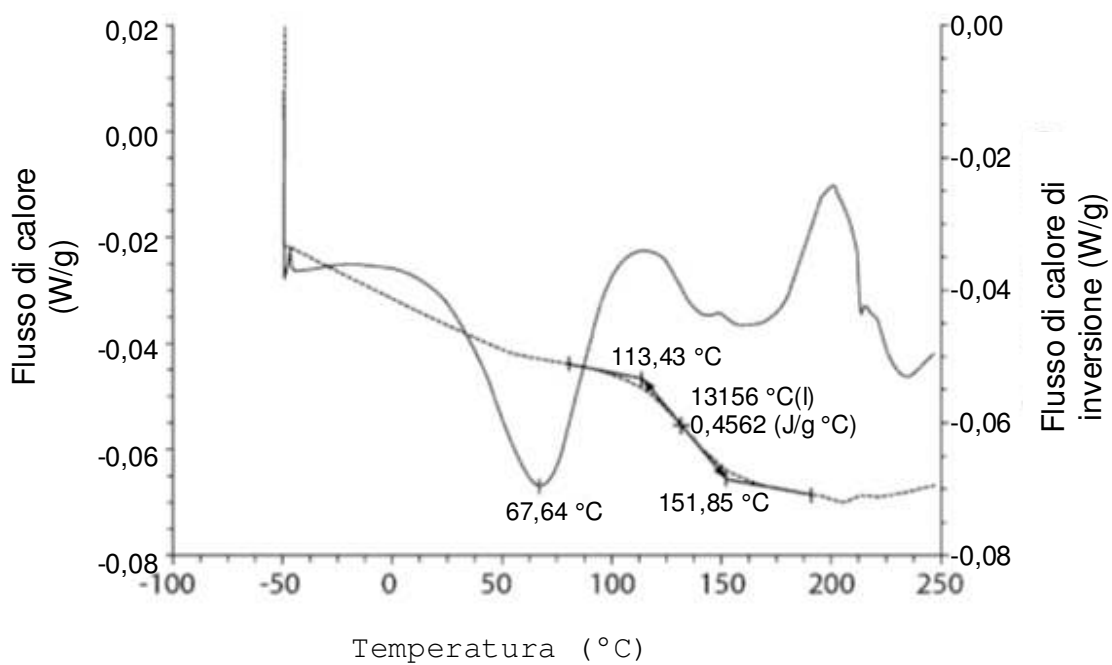


Figura 59

Marco Giovanni Mari  
USBM-CP1-090

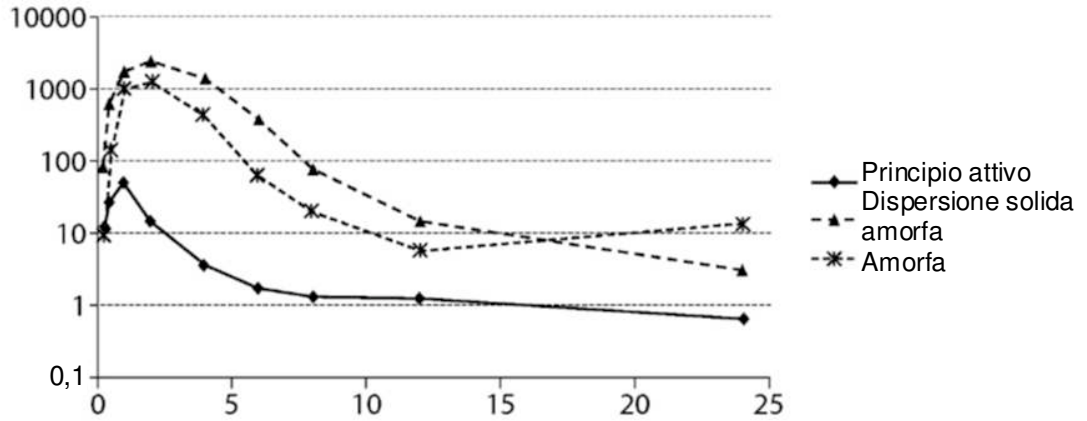


Figura 60

**Dissoluzione di capsule di dispersione solida di rifaximina**

**Fase acida: HCl 0,1 N con tempo di esposizione variabile**

**Fase tampone: Tampone fosfato, pH 6,8 con SDS allo 0,45%**

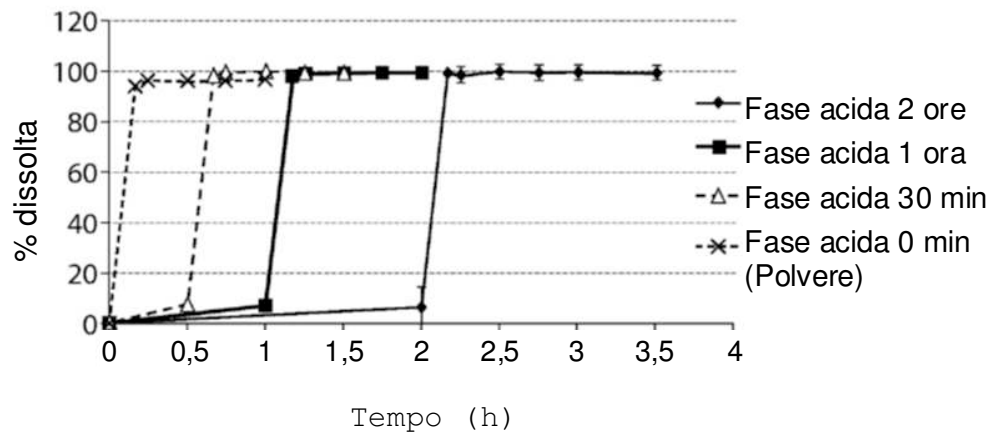


Figura 61

### Dissoluzione di capsule di SD di rifaximina

Fase acida: 2 ore; fase tampone: Tampone fosfato con pH 6,8

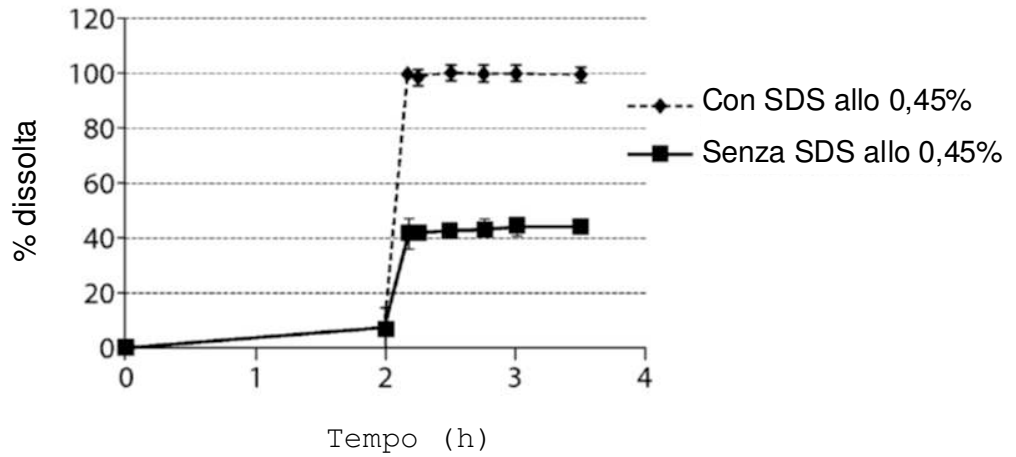


Figura 62

### Dissoluzione della capsula di rifaximina

Tampone fosfato con pH 6,8 con SDS allo 0,45%

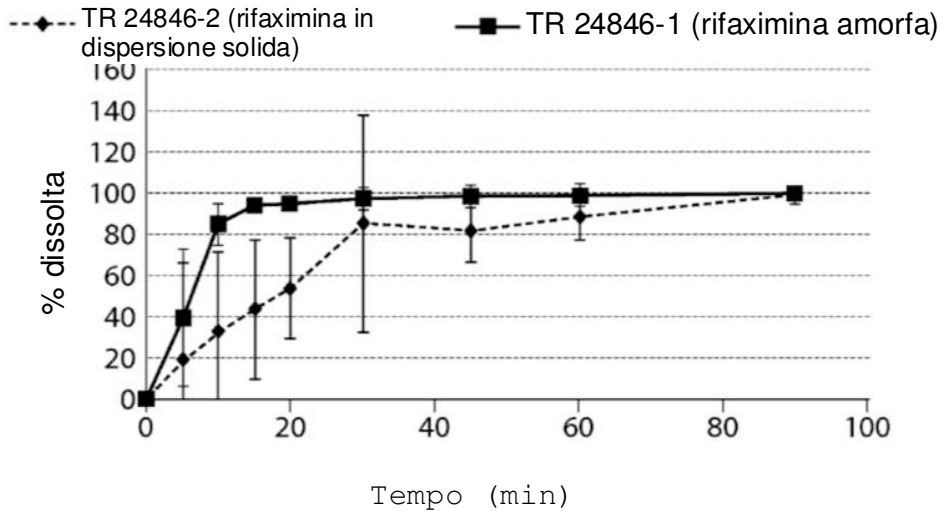


Figura 63

**Dissoluzione di capsule di SDD di rifaximina**

**Fase acida: 2 ore; fase tampone: Tampone fosfato con pH 7,4**

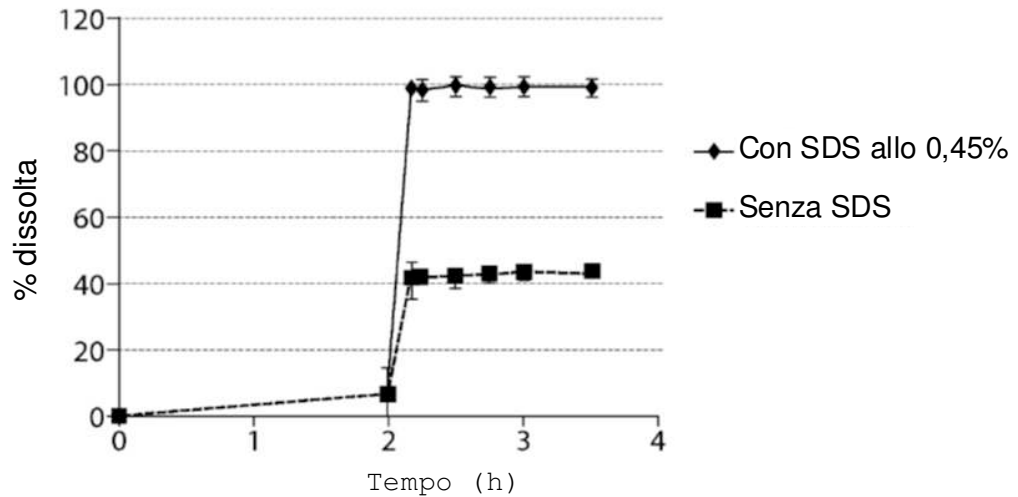


Figura 64A°

**Dissoluzione di capsule di SDD di rifaximina**

**Fase acida: HCl 0,1 N con tempo di esposizione variabile**

**Fase tampone: Tampone fosfato, pH 7,4 con SDS allo 0,45%**

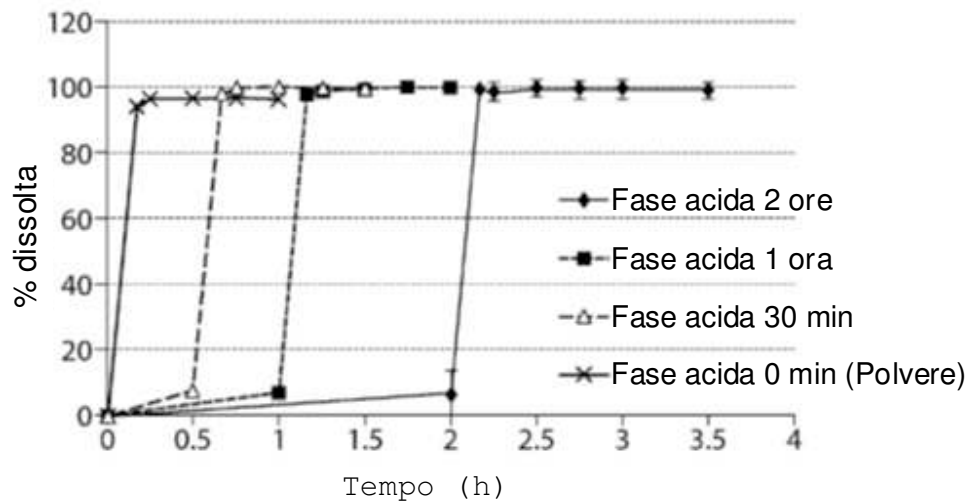
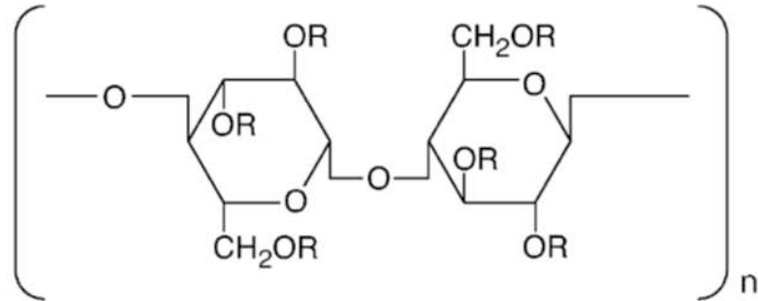


Figura 64B



HPMC-AS

Figura 64C

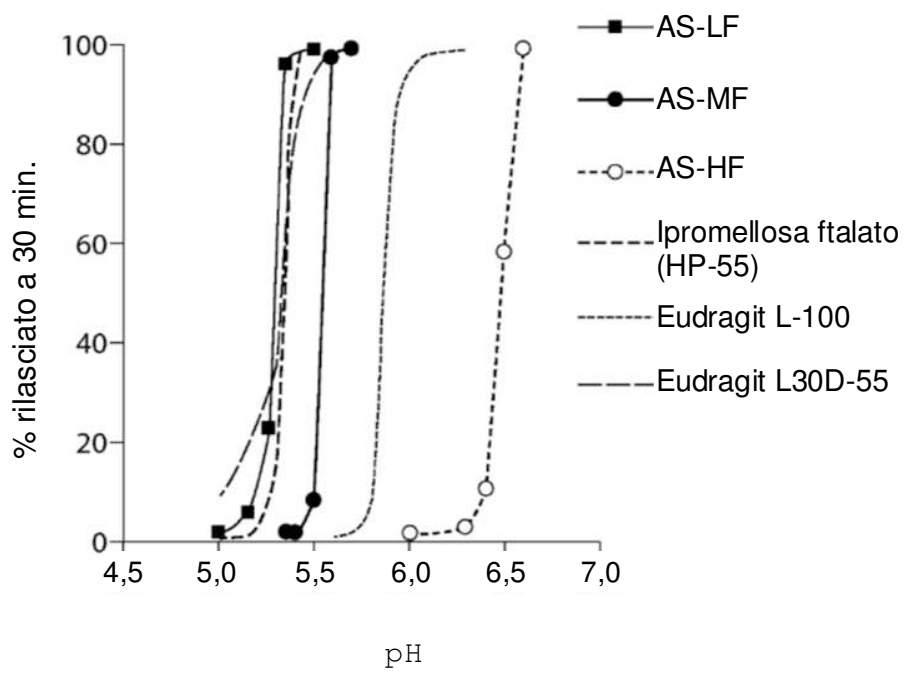


Figura 64D

In studi clinici su esseri umani, è stata usata una SDD di rifaximina con formulazione di CS al 10%

Solubilità cinetica  
Granuli di SD di rifaximina

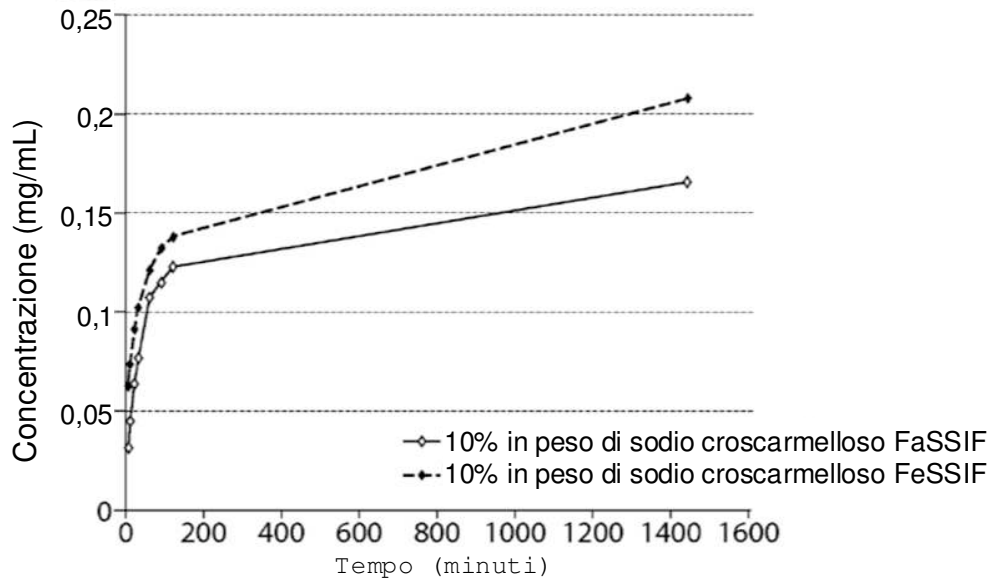


Figura 65A°

In studi clinici su esseri umani, è stata usata una SDD di rifaximina con formulazione di CS al 10%

Profili di dissoluzione  
Compresse di SDD CS al 10%

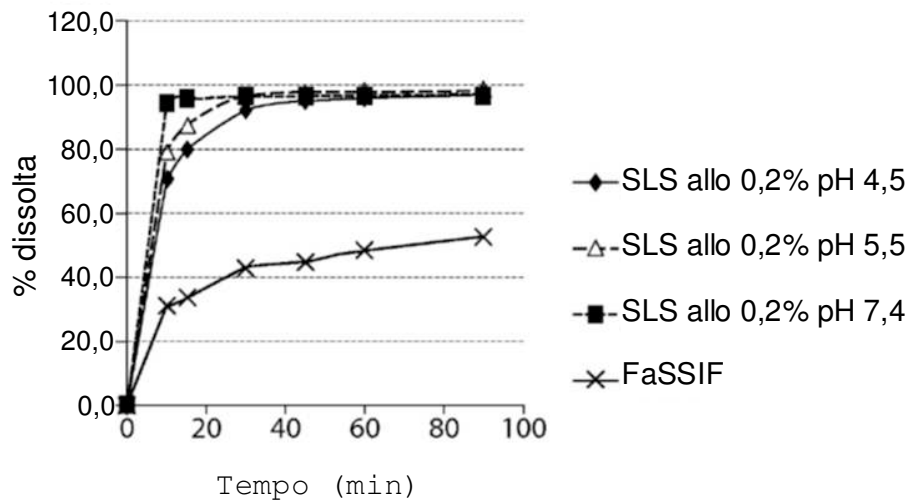


Figura 65B

In studi clinici su esseri umani, è stata usata una SDD di rifaximina con formulazione di CS al 10%  
 Dissoluzione di capsule di SDD di rifaximina  
 Fase acida: 2 ore; fase tampone: Tampone fosfato a pH 7,4

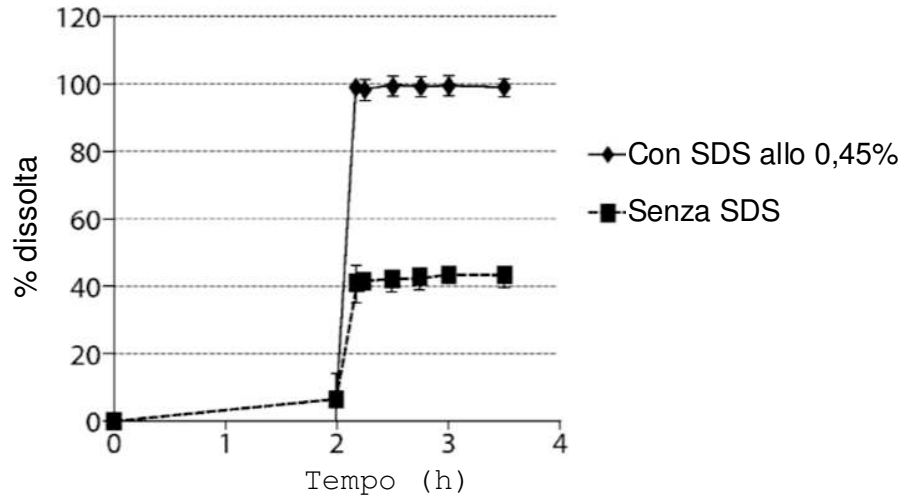


Figura 66A°

In studi clinici su esseri umani, è stata usata una SDD di rifaximina con formulazione di CS al 10%  
 Dissoluzione di capsule di SDD di rifaximina  
 Fase acida: HCl 0,1 N con tempo di esposizione variabile  
 Fase tampone: Tampone fosfato a pH 7,4 con SDS allo 0,45%

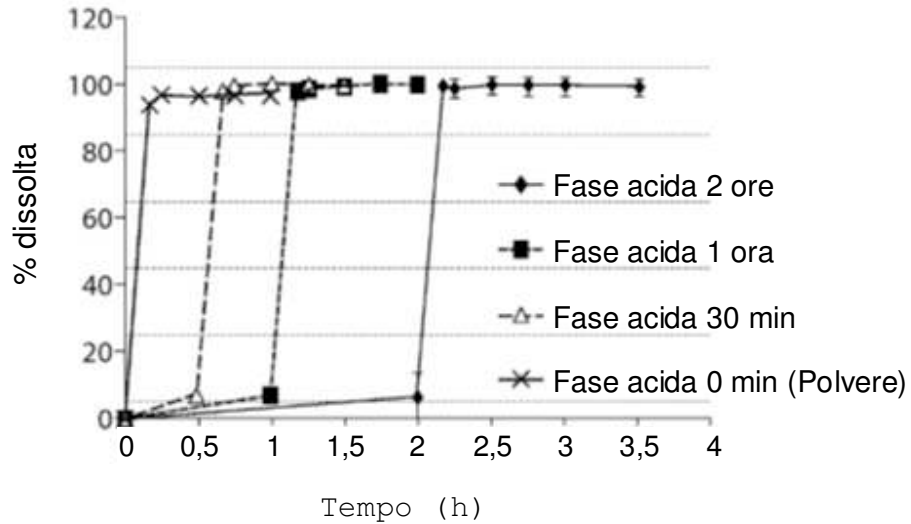


Figura 66B

**Effetti del pH del supporto sulla dissoluzione**  
**Dissoluzione della compressa di SDD di rifaximina**  
**Fase acida: 2 ore a pH 2,0**

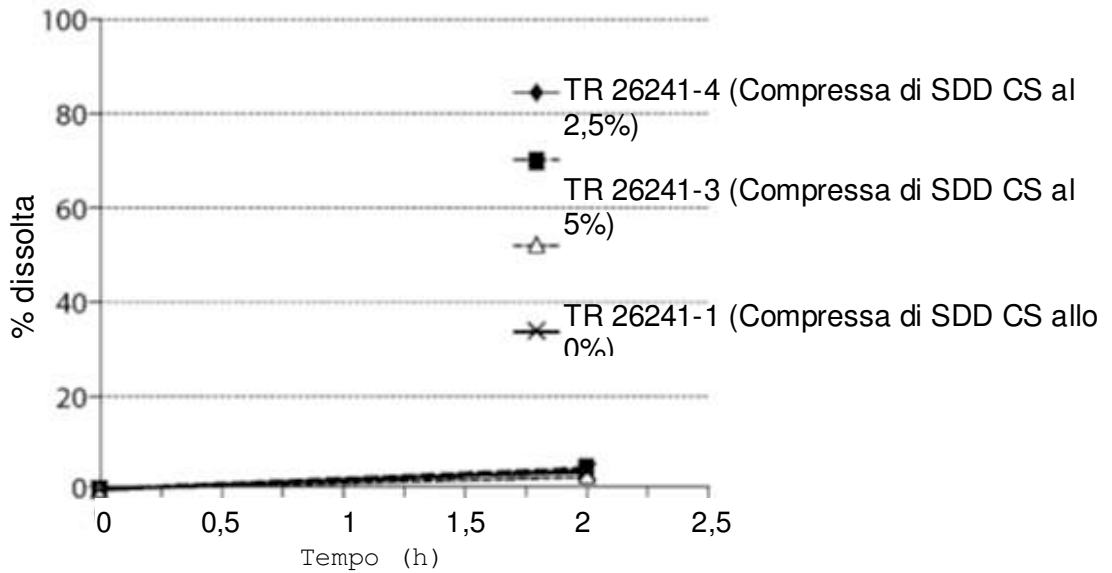


Figura 67A°

**Effetti del pH del supporto sulla dissoluzione**  
**Profili di dissoluzione**  
**SDS allo 0,2% a pH 4,5**

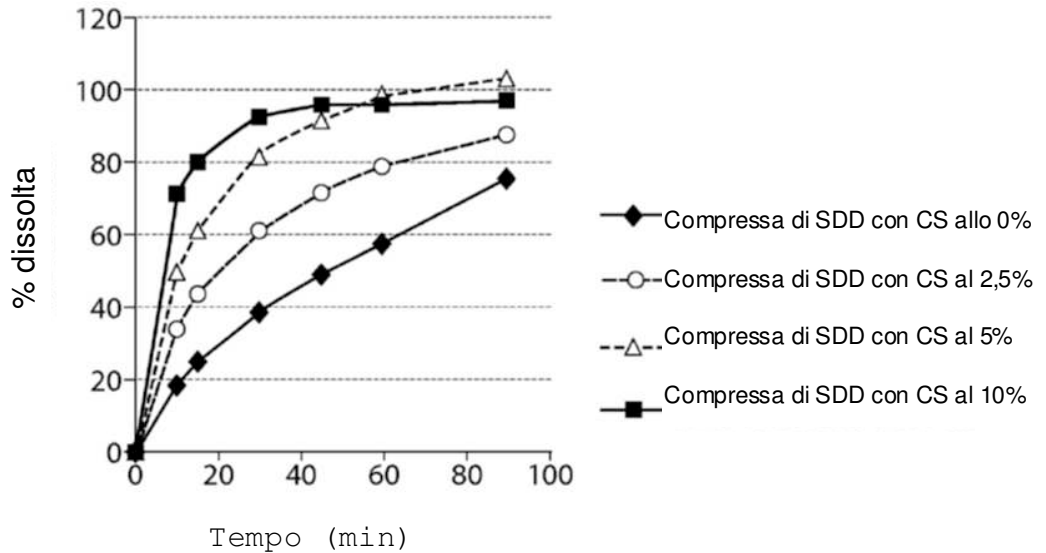


Figura 67B

**Effetti del pH del supporto sulla dissoluzione**

**Profili di dissoluzione**

SDS allo 0,2% a pH 5,5

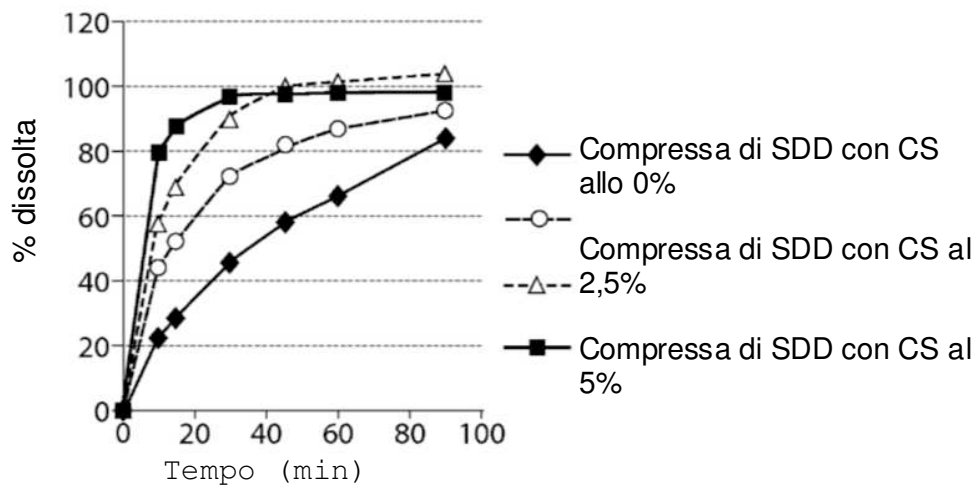


Figura 68A°

**Effetti del pH del supporto sulla dissoluzione**

**Profili di dissoluzione**

SDS allo 0,2% a pH 7,4

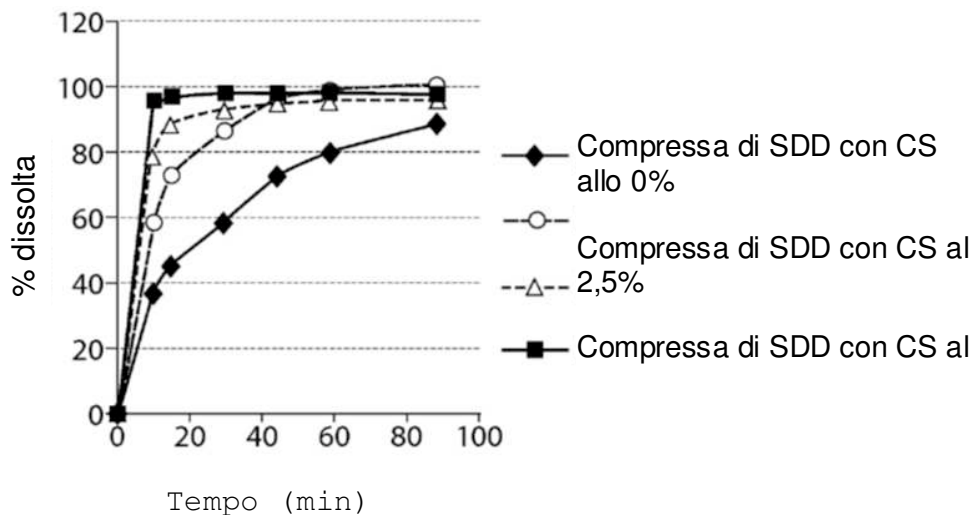


Figura 68B

**Effetto del pH del supporto sulla dissoluzione**  
**Profili di dissoluzione**  
**Compresse di SDD CS al 2,5%**

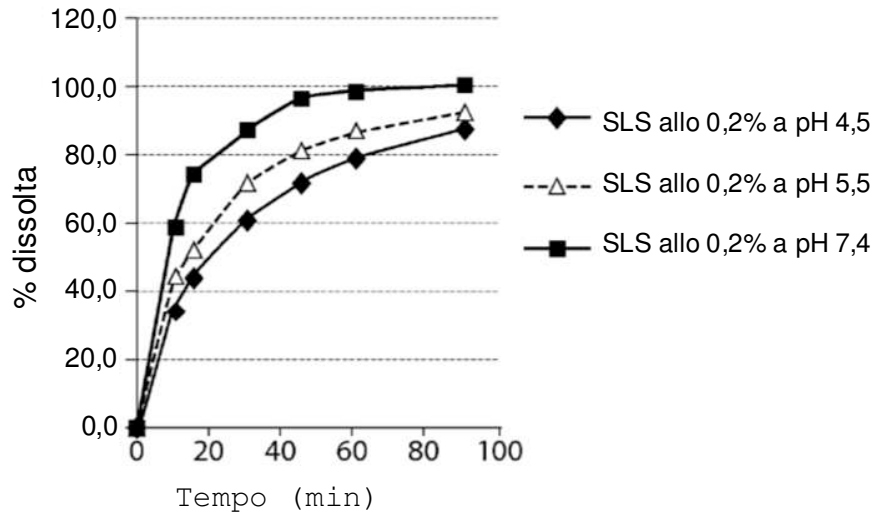


Figura 69A°

**Effetto del pH del supporto sulla dissoluzione**  
**Profili di dissoluzione**  
**Compresse di SDD CS allo 0%**

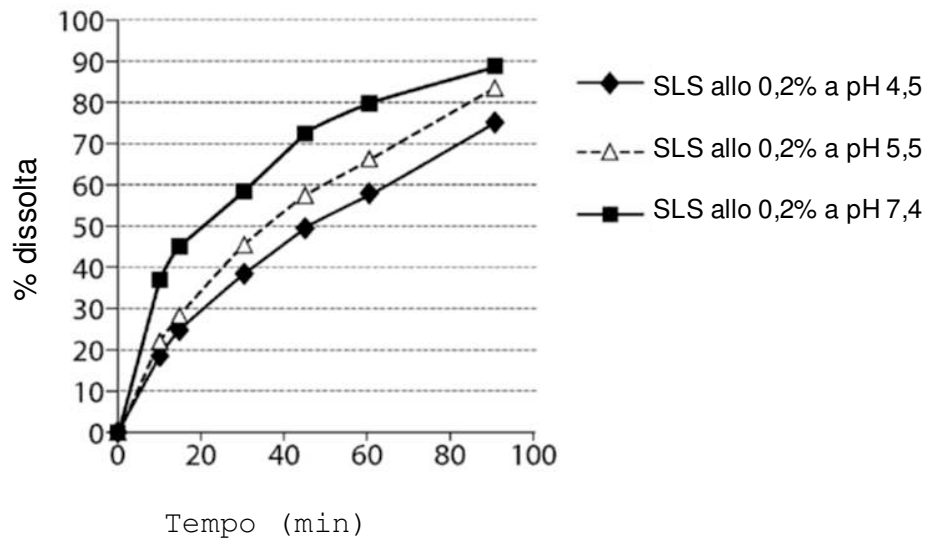


Figura 69B

**Effetto del pH del supporto sulla dissoluzione**

**Profili di dissoluzione**  
**Compresa di SDD CS al 10%**

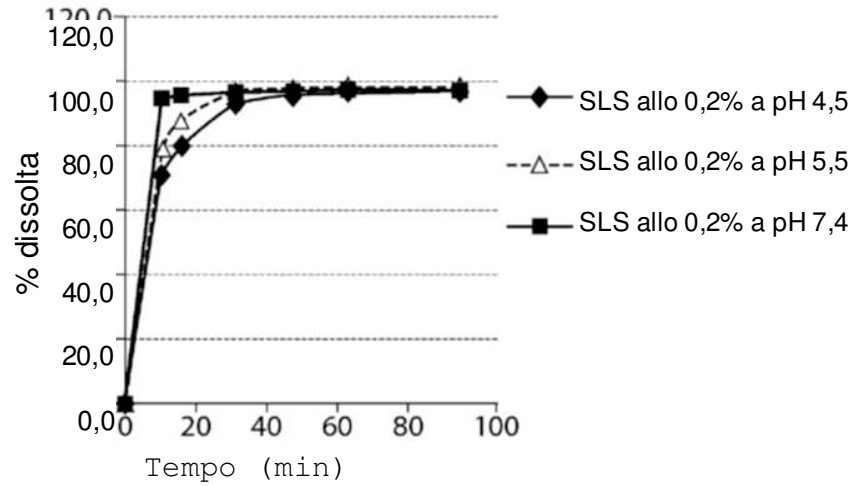


Figura 70A°

**Effetto del pH del supporto sulla dissoluzione**  
**Profili di dissoluzione**  
**Compresa di SDD CS al 5%**

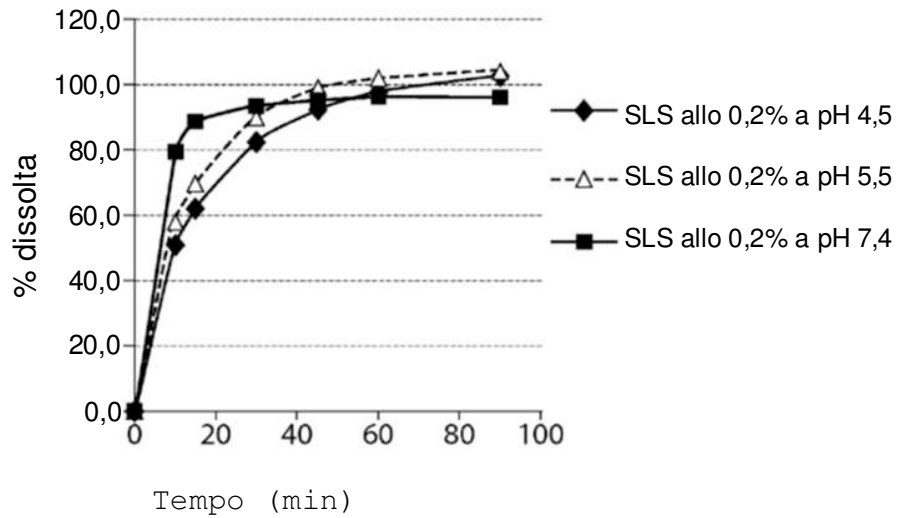


Figura 70B

**Meccanismo di rilascio CS**

**Solubilità cinetica in supporto FaSSIF pH**  
del supporto 6,5 a  $T_{120}$ ,  $T_{60}$ ,  $T_{30}$  e  $T_{20}$

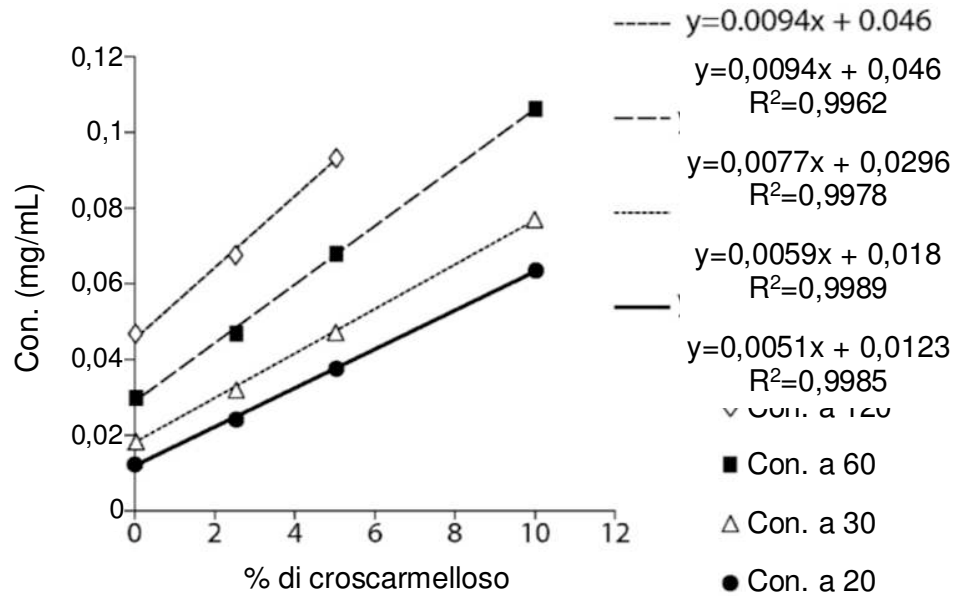


Figura 71A°

**Meccanismo di rilascio CS**

**Pendenza rispetto al punto temporale**

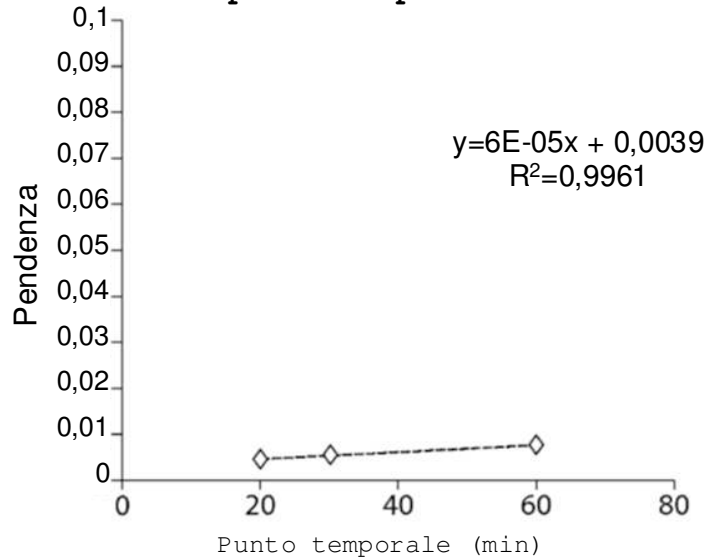


Figura 71B

Sovrapposizione di schemi XRPD di campioni quaternari  
di rifaximina atomizzati da metanolo

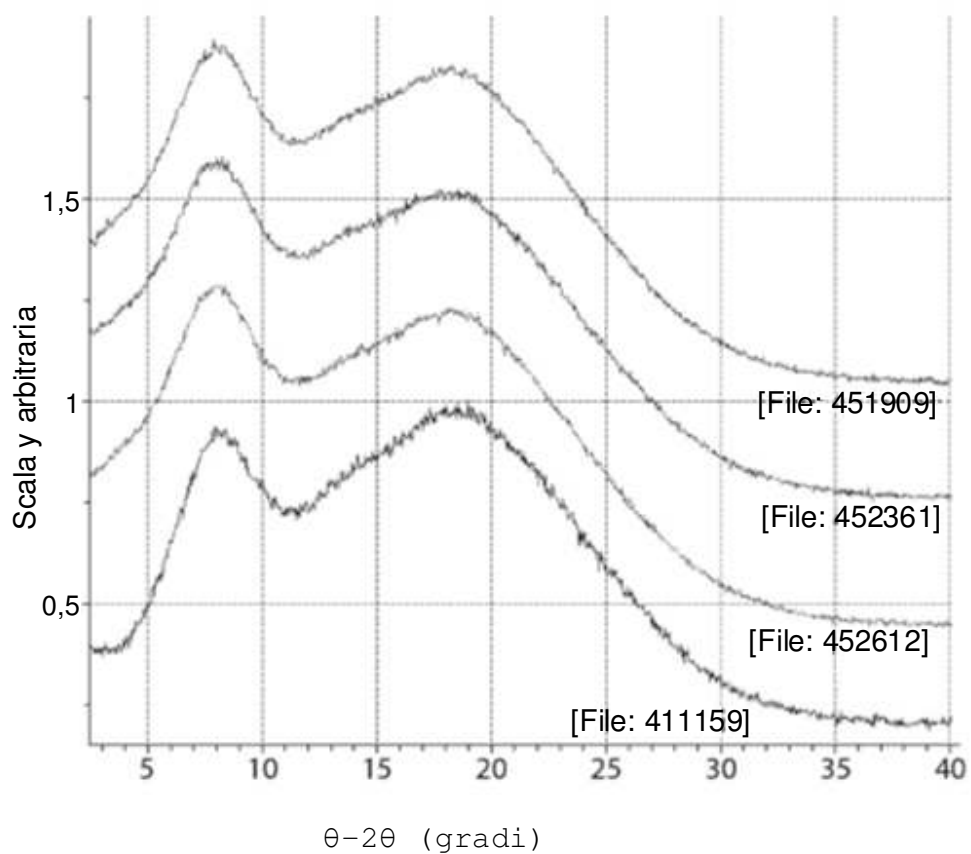


Figura 72

**Termogramma mDSC di campione quaternario di rifaximina  
contenente lo 0,063% in peso di BHA**

**DSC**

Campione: rifaximina  
Dimensione: 3,4400 mg  
Metodo: MDSC convenzionale  
Commento: 260396, 4375-52-02, 2 °C/min, C, R1, P1

File:  
J:\...EP20110397\Data\DSC\451911.dsc  
Operatore: KEL  
Data di esecuzione: 21-mar-2011 17:13  
Strumento: DSC Q2000 V23.10 Build 79

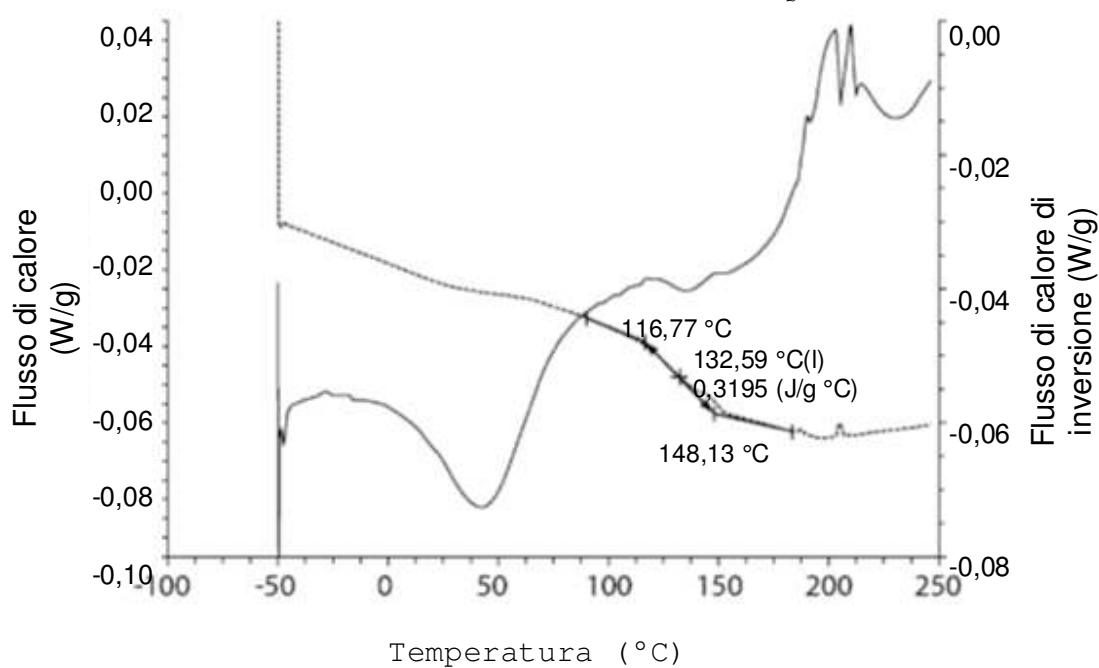


Figura 73

Marco Giovanni Mari  
USBM-GPI-090

**Termogramma mDSC di campione quaternario di  
rifaximina contenente lo 0,063% in peso di BHT**

**DSC**

Campione: rifaximina

Dimensione: 4,6700 mg

Metodo: MDSC convenzionale

Commento: 260544, 4375-52-01, 2 °C/min, C,

R1, P1

File:

I:\LIMS\EP20110397\Data\DSC\452362.d

sc

Operatore: KEL

Data di esecuzione: 22-mar-2011 16:14

Strumento: DSC Q2000 V23.10 Build 79

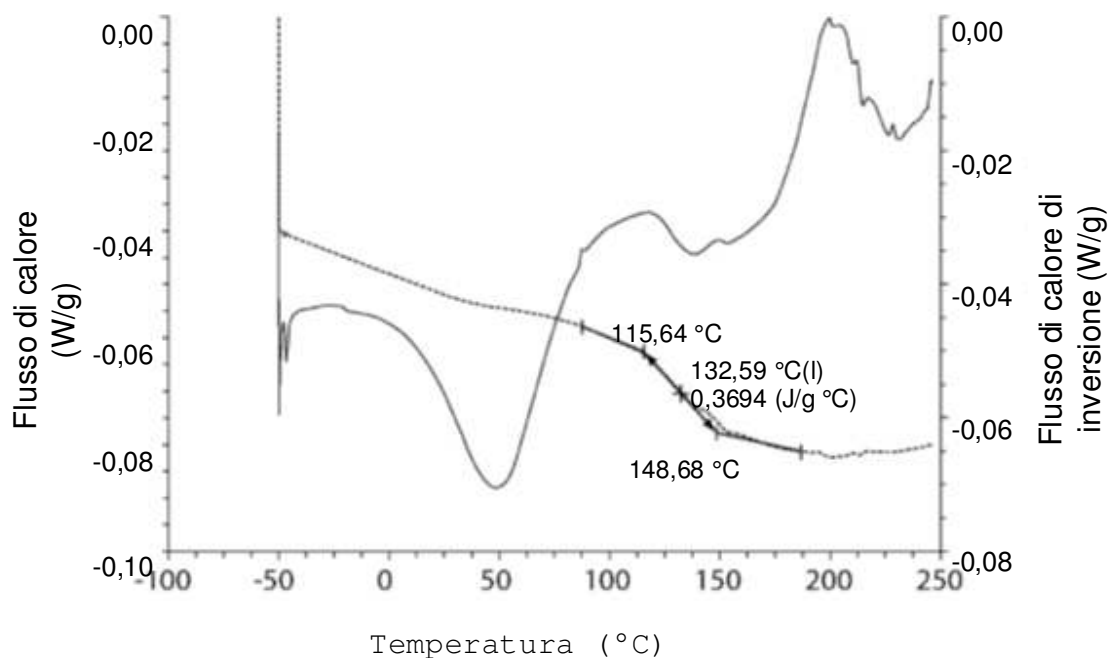


Figura 74

Marco Giovanni Mari  
USBM-EP-090

**Termogramma mDSC di campione quaternario di  
rifaximina contenente lo 0,094% in peso di PG**

DSC

Campione: rifaximina

Dimensione: 3,9700 mg

Metodo: MDSC convenzionale

Commento: 260658, 4375-54-01,

2 °C/min, C, R1, P1

File:

I:\LIMS\EP20110397\Data\DSC  
\452613.dsc

Operatore: KEL

Data di esecuzione: 23-mar-  
2011 15:46

Strumento: DSC Q2000 V23.10

Build 79

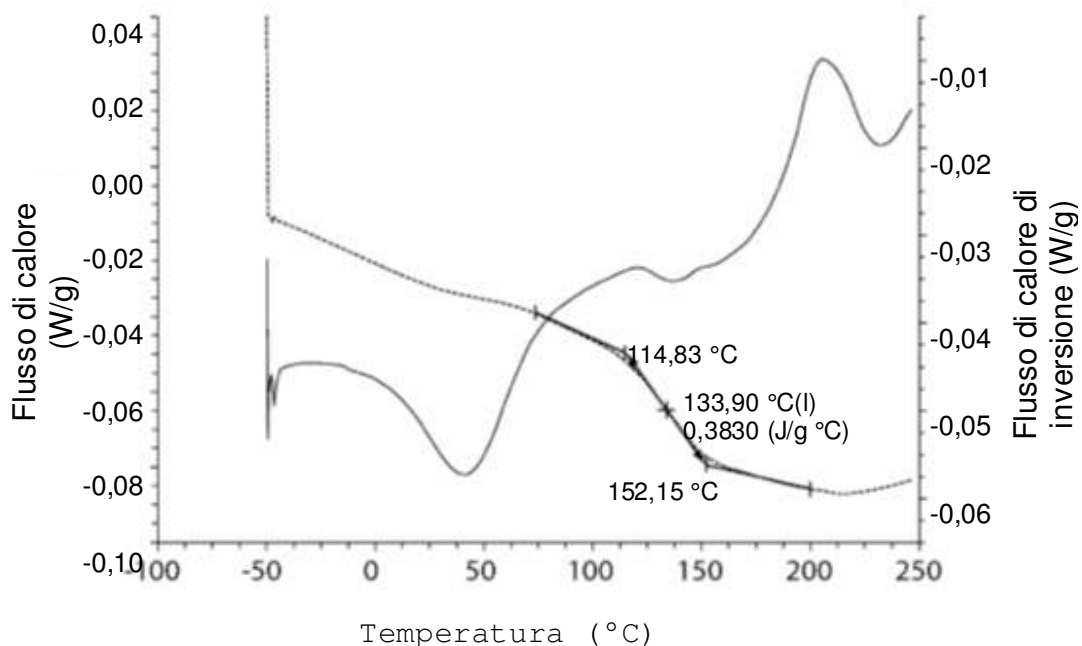


Figura 75

Marco Giovanni Mari  
USBM-CP1-090

Un confronto di schema XRPD con polvere di dispersione solida di rifaximina 42,48% p/p con un materiale compattato a rullo

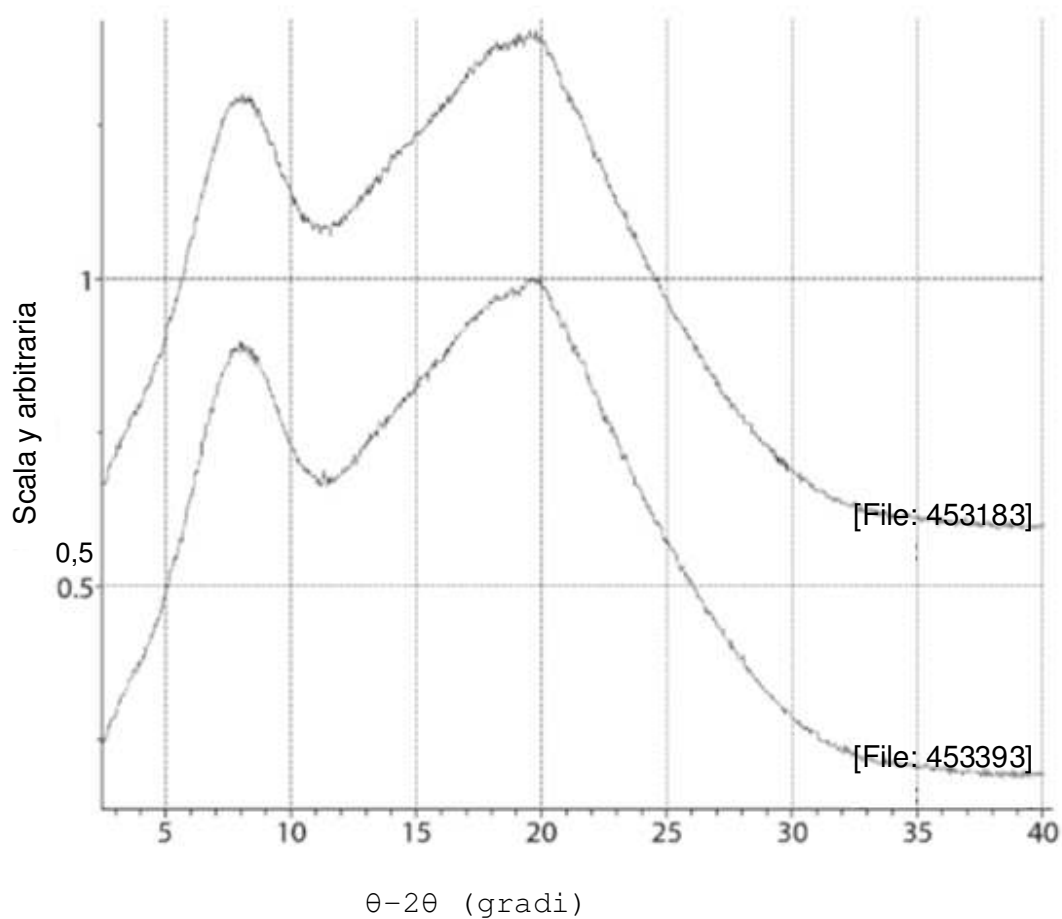


Figura 76

### Rifaximina di ultima generazione: dati non clinici

Dose singola da 2200 mg di rifaximina nei cani

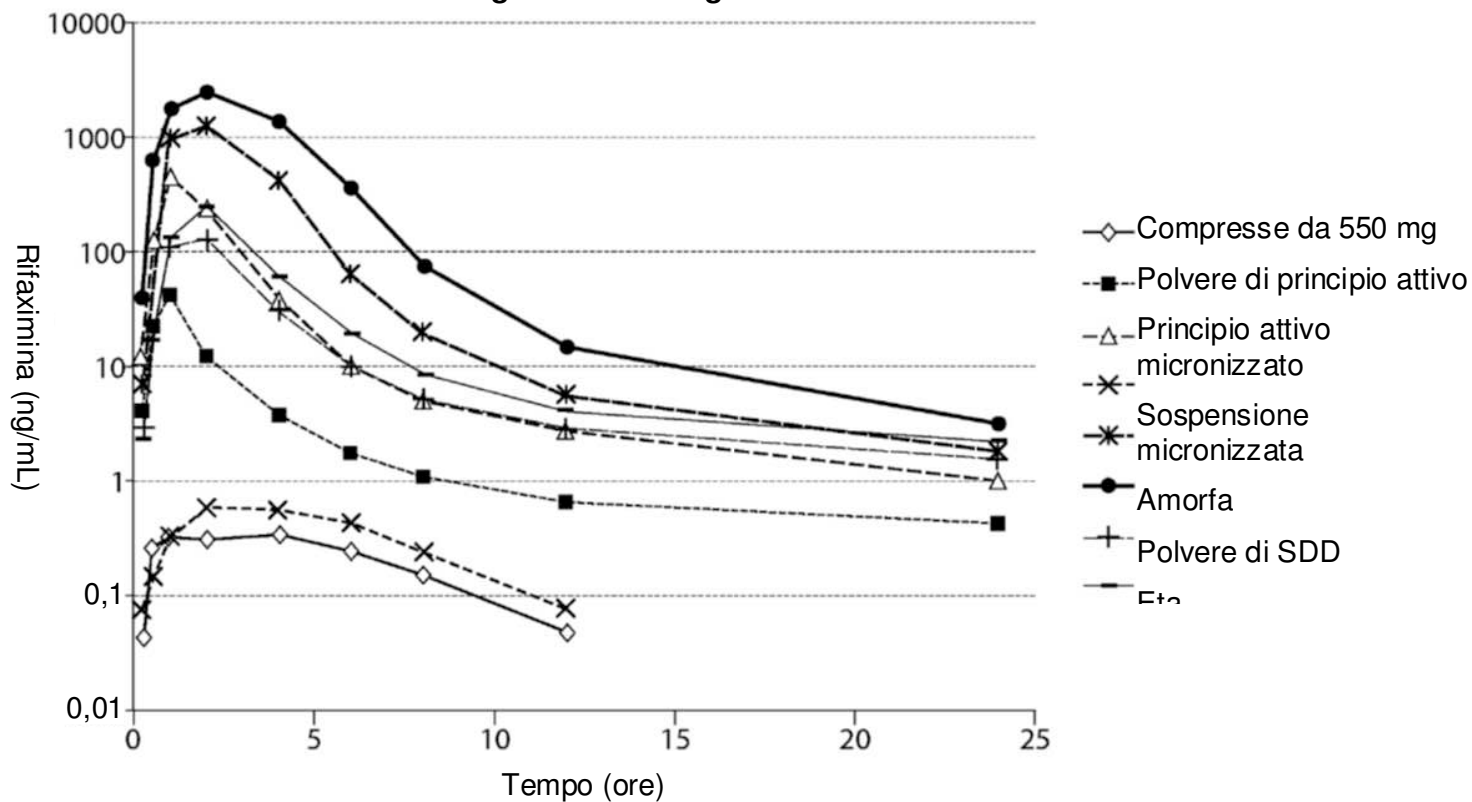
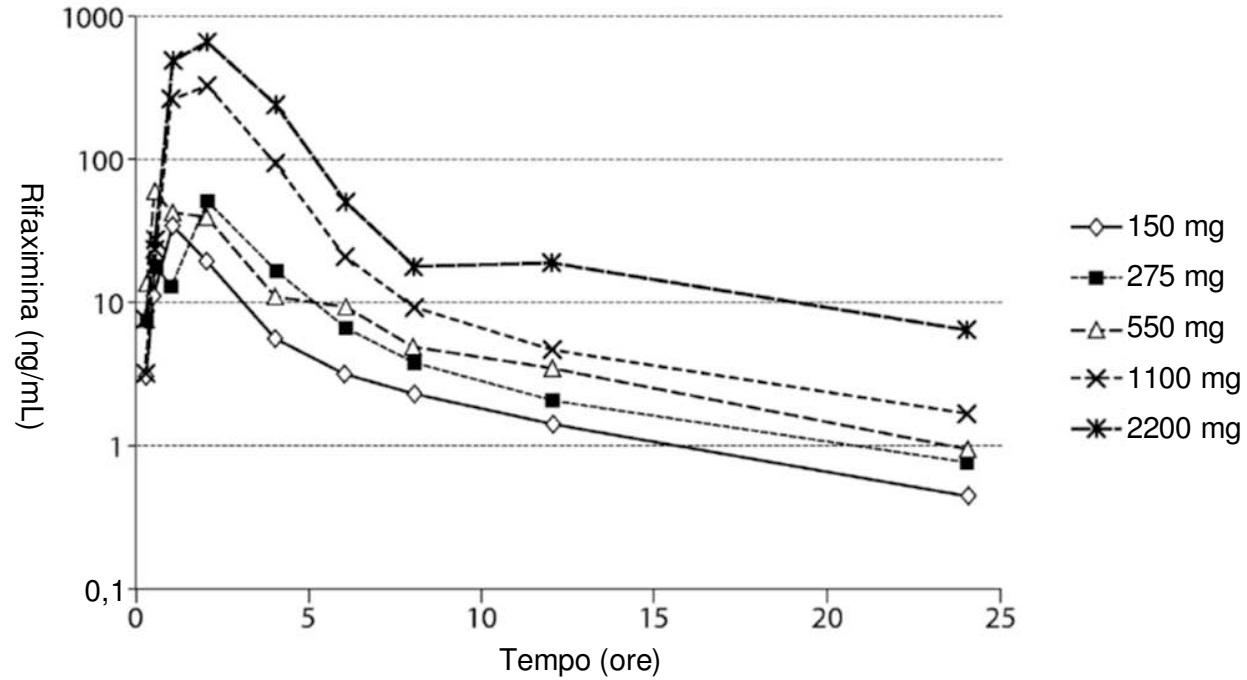


Figura 77

### SDD di rifaximina nei cani

#### SDD di rifaximina: Intervallo di dose nei cani



Dose di SDD (mg)	Dose multipla	T <sub>1/2</sub> (ore)	T <sub>max</sub> (ore)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	C <sub>max</sub> multipla	AUC <sub>0-24</sub> (ng.h/mL)	AUC multipla
150	1	6,1	1	35,2	1	95,2	1
275	1,8	7	1,5	59	1.7	169,1	1,8
550	3,7	5,1	0,75	80,9	2,3	200,0	2,1
1100	7,3	4,3	1,5	431	12,2	983,7	10,3
2200	14,7	5,3	2	700	19,9	2165,8	22,75

Figura 78

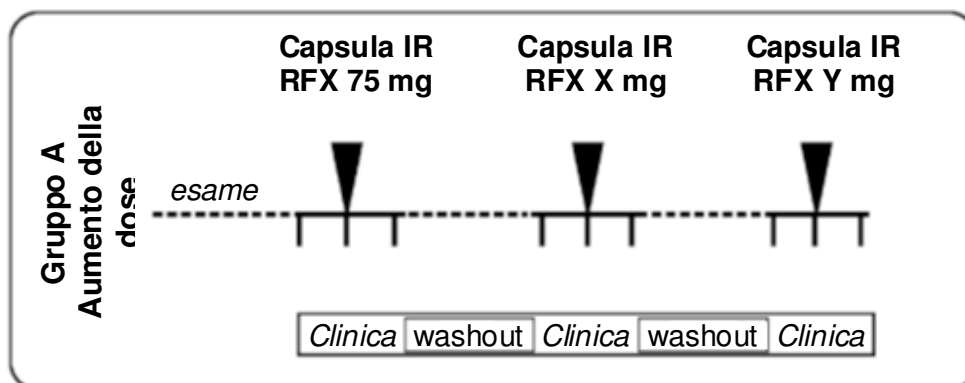


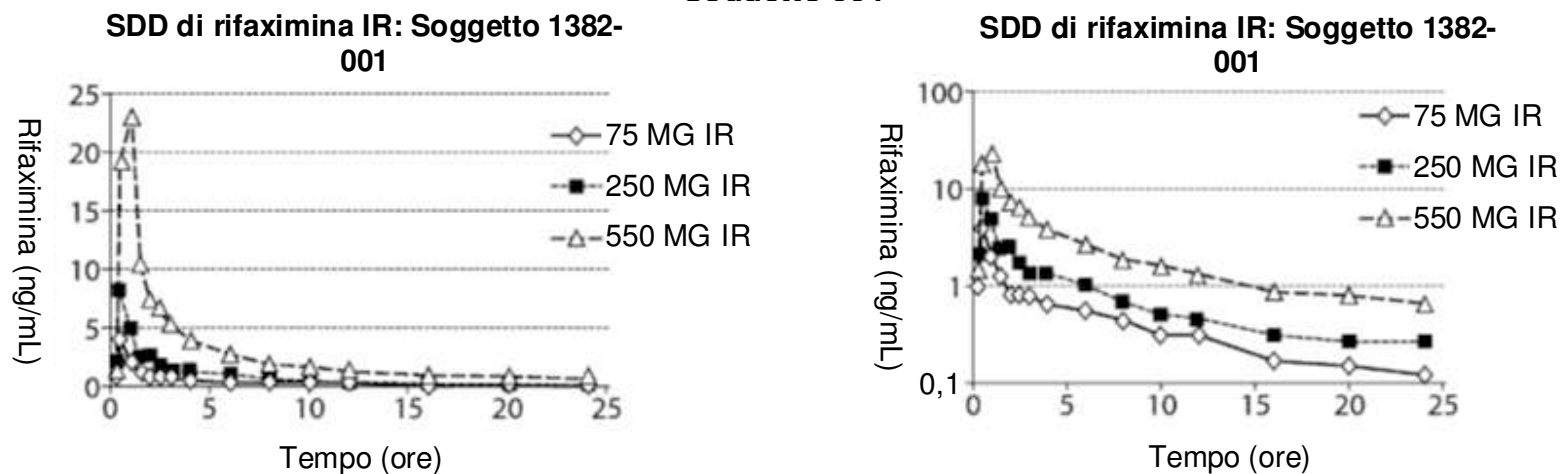
Figura 79

**Aumento della dose/selezione della dose Parte A**

- N = 10 soggetti di sesso maschile
- 3 dosi singole crescenti (polvere di SDD nella capsula)
  - 75, 250, 550 mg pianificati
- Campioni di plasma PK raccolti per 24 ore
- Urine e feci raccolte in totale per 24 ore
- ~7 giorni di washout tra dosi
- I dati PK di sicurezza, tollerabilità e plasma esaminati in corrispondenza di ciascun punto decisionale per la selezione della dose successiva

Figura 80

**Esempio di aumento della dose di SDD:  
Soggetto 001**

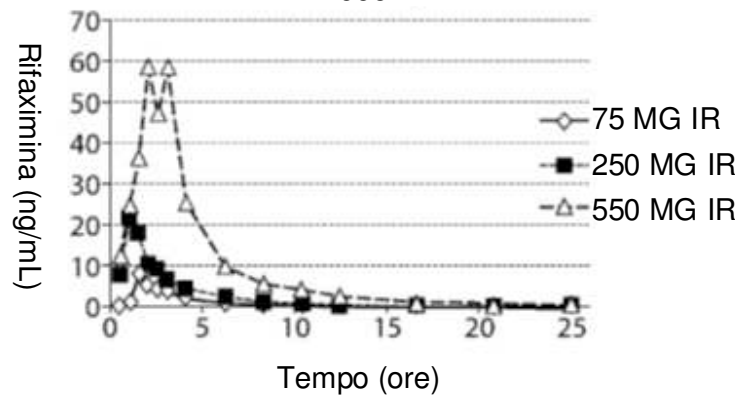


Dose	Dose multipla	T <sub>1/2</sub> (ore)	T <sub>max</sub> (ore)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	C <sub>max</sub> multipla	AUC <sub>0-24</sub> (ng.h/mL)	AUC <sub>0-24</sub> multipla
75 MG IR	1	15,7	0,5	4,1	1,0	11,2	1,0
250 MG IR	3,3	7,6	0,5	8,2	2,0	21,7	1,9
550 MG IR	7,3	10,6	1	23,1	5,7	66,4	5,9

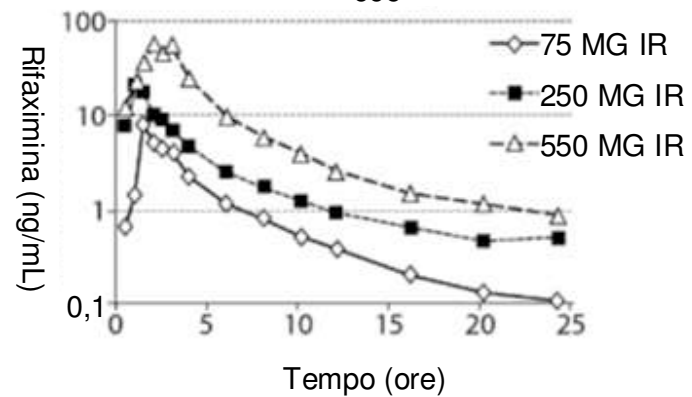
**Figura 81**

Esempio di aumento della dose di SDD:  
Socchetto 006

SDD di rifaximina IR: Soggetto 1382-006



SDD di rifaximina IR: Soggetto 1382-006



Dose	Dose multipla	T <sub>1/2</sub> (ore)	T <sub>max</sub> (ore)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	C <sub>max</sub> multipla	AUC <sub>0-24</sub> (ng.h/mL)	AUC <sub>0-24</sub> multipla
75 MG IR	1	5,1	1,5	8,4	1	24,7	1
250 MG IR	3,3	7,6	1	22,0	2,6	67,2	2,7
550 MG IR	7,3	10,2	3	58,8	7	234,1	9,5

Figura 82

Dati medi sull' aumento della dose (scala lineare)

Capsule di SDD di rifaximina: Aumento della dose

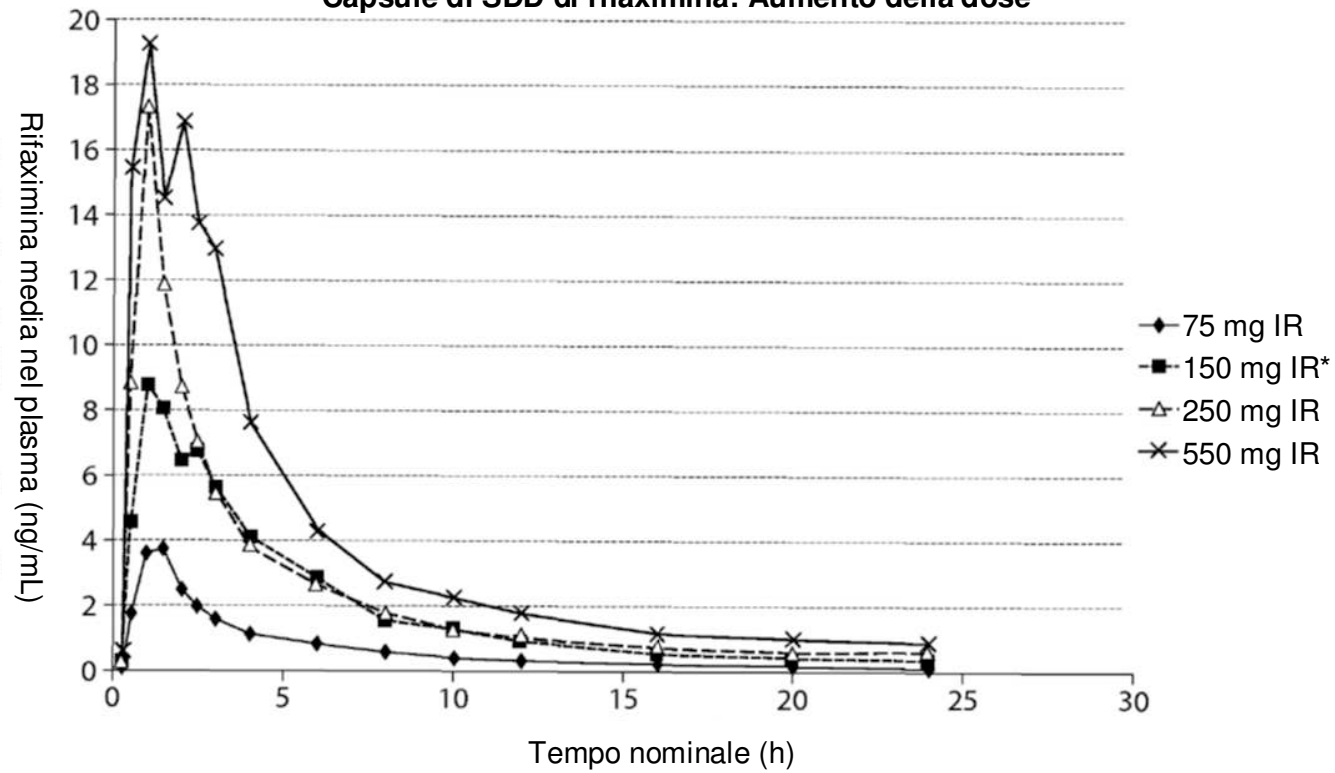


Figura 83

Dati medi sull' aumento della dose (scala  
logaritmica)

Capsule di SDD di rifaximina: Aumento della dose

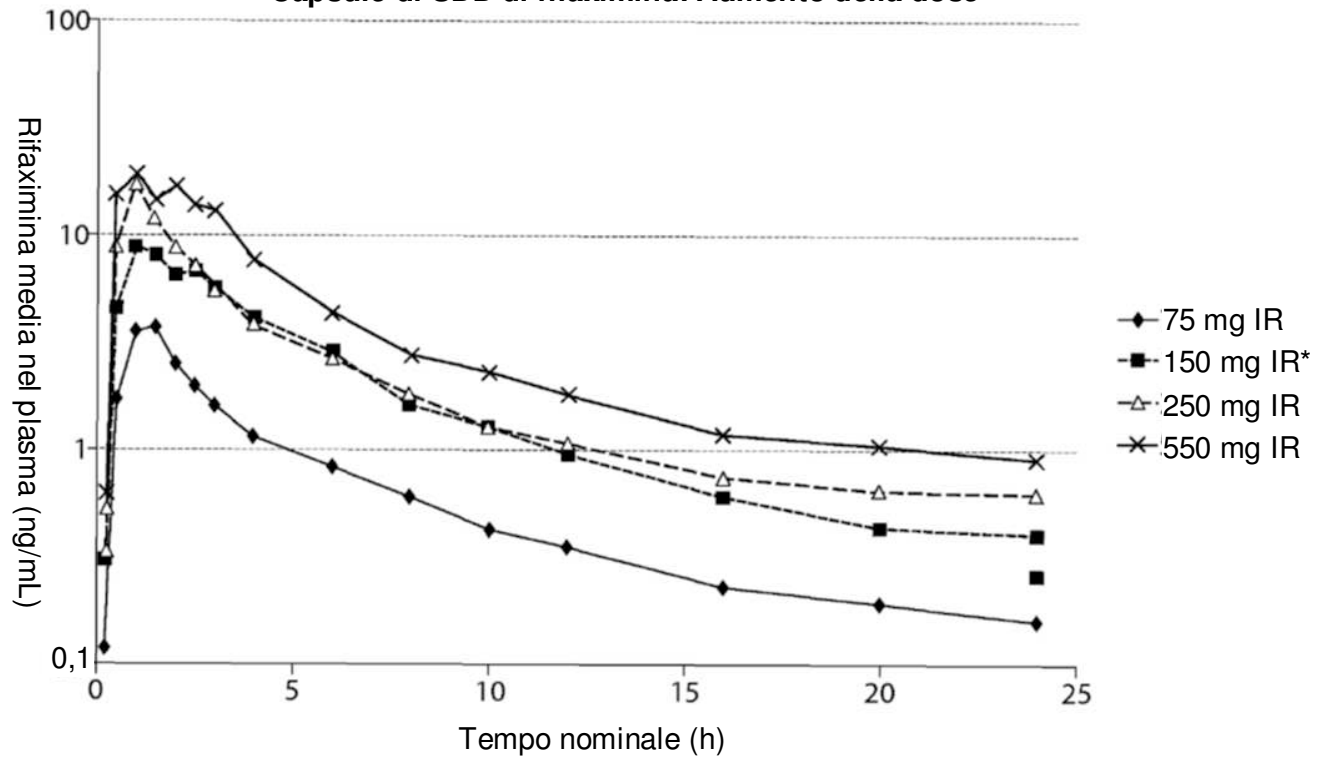
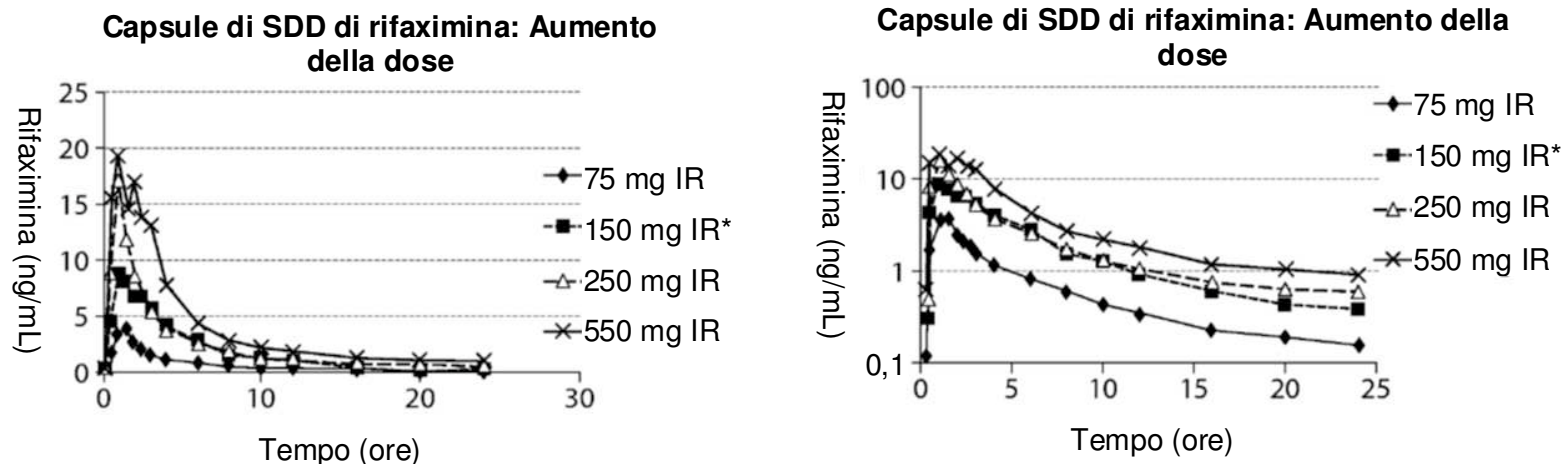


Figura 84

**Riepilogo di aumento della dose di SDD di rifaximina**



Parametri Pk medi di dose	Dose multipla	T <sub>1/2</sub> *(ore)	T <sub>max</sub> **(h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	C <sub>max</sub> multipla	AUC <sub>0-24</sub> (ng.h/mL)	AUC <sub>0-24</sub> multipla	% di dose nell' urina (0-24)
75 MG IR	1	9,2	1,25	4,8	1	16,1	1	0,21
150 MG IR	2	9,2	2,5	12,5	2,6	47,6	3,0	-
250 MG IR	3,3	12,8	1	19,9	4,1	62,9	3,9	0,18
550 MG IR	7,3	12,9	1	25,5	5,3	98,7	6,1	0,13

**Figura 85**

**Confronto dose/dosaggio**

**Parametri PK medi:**

Formulazione e condizioni	Dose	T <sub>1/2</sub> *(ore)	T <sub>max</sub> **(ore)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-24</sub> (ng.h/mL)
SDD nelle capsule di gelatina, sana	75 MG	9,2	1,25	4,8	16,1
	150 MG	9,2	2,5	12,5	47,6
	250 MG	12,8	1	19,9	62,9
	550 MG	12,9	1	25,5	98,7
Compressa commercializzata, sana (REFPK1007)	550 MG	1,8	0,75	4,0	11.1 <sup>#</sup>
Compressa commercializzata, IBS	550 MG	3,1	0,775	3,5	9,7 <sup>\$</sup>
Compressa commercializzata, C-P A	550 MG	8,1	1	19,5	118 <sup>\$</sup>
Compressa commercializzata, C-P B	550 MG	10,5	1	25,1	161 <sup>\$</sup>
Compressa commercializzata, C-P C	550 MG	6,6	1	35,5	246 <sup>\$</sup>

\*Media geometrica; \*\*Mediana; \$AUC (0-12h); #AUC (0-∞)

Figura 86

74/75

Marco Giovanni Mari  
USBR/49-EP-090

PER TRADUZIONE CONFORME

Marco Giovanni Mari  
USBN - CPI-090

**Confronto dose/dosaggio**

**Parametri PK medi:**                      **differenza di 6,4 volte in C<sub>max</sub>**                      **differenza di ~8,9 volte nell' AUC**

Formulazione e condizioni	Dose (mg)	T <sub>1/2</sub> * (ore)	T <sub>max</sub> ** (ore)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-24</sub> (ng.h/mL)
SDD nelle capsule di gelatina, sana	75	9,2	1,25	4,8	16,1
	150	9,2	2,5	12,5	47,6
	250	12,8	1	19,9	62,9
	550	12,9	1	25,5	98,7
Compressa commercializzata, sana (RFPK1007)	550	1,8	0,75	4,0	11,1 <sup>#</sup>
Compressa commercializzata, IBS	550	3,1	0,775	3,5	9,7 <sup>\$</sup>
Compressa commercializzata, C-P A	550	8,1	1	19,5	118 <sup>\$</sup>
Compressa commercializzata, C-P B	550	10,5	1	25,1	161 <sup>\$</sup>
Compressa commercializzata, C-P C	550	6,6	1	35,5	246 <sup>\$</sup>

\*Media geometrica; \*\*Mediana; \$ AUC (0-12h); <sup>#</sup>AUC (0-∞)

75/75

Marco Giovanni Mari  
USBN - CPI-090

Figura 87