

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) **202390175** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.03.21

(51) Int. Cl. **A61K 9/50** (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.06.25

(54) **КОМПОЗИЦИИ С НАПРАВЛЕННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ РИФАКСИМИНА**

(31) **63/044,450; 63/107,400; 63/190,349**

(32) **2020.06.26; 2020.10.29; 2021.05.19**

(33) **US**

(86) **PCT/EP2021/067583**

(87) **WO 2021/260211 2021.12.30**

(71) Заявитель:
БАУШ ХЭЛС АЙЛЭНД ЛИМИТЕД
(IE)

(72) Изобретатель:

**Коул Якоб, Рорс Брайан Р., Штейн
Дэниел Дж., Израиль Роберт Дж., Лоу
Эзра Р. (US)**

(74) Представитель:

**Костюшенкова М.Ю., Гизатуллин
Ш.Ф., Гизатуллина Е.М., Угрюмов
В.М., Строкова О.В., Джермакян Р.В.**
(RU)

(57) В изобретении предлагаются композиции с адресным высвобождением рифаксими́на в ЖКТ, которые могут быть составлены для направленной доставки рифаксими́на в один или несколько отделов ЖК тракта. Также предлагаются способы лечения заболеваний и нарушений с помощью раскрытых композиций.

A1

202390175

202390175

A1

КОМПОЗИЦИИ С НАПРАВЛЕННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ РИФАКСИМИНА

ОПИСАНИЕ

Ссылка на родственные заявки

[0001] Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой на патент США № 63/044450, поданной 26 июня 2020 г., предварительной заявкой на патент США № 63/107400, поданной 29 октября 2020 г., и предварительной заявкой на патент США № 63/190349, поданной 19 мая 2021 г., содержание каждой из которых включено в настоящий документ посредством ссылки во всей полноте.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

[0002] Рифаксимин представляет собой перорально доступный антибиотик широкого спектра действия с антимикробной активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных аэробных и анаэробных бактерий. Рифаксимин в настоящее время показан для лечения диареи путешественников (TD), для поддержания ремиссии печеночной энцефалопатии (HE) и для лечения синдрома раздраженного кишечника с диареей (IBS-D). Другие применения рифаксими́на включают, например, лечение инфекций *C. difficile*, инфекционной диареи, избыточного бактериального роста в тонкой кишке (SIBO), воспалительного заболевания, воспалительного заболевания кишечника (IBD) и дивертикулярной болезни. В настоящее время рифаксимин производят в виде таблеток по 200 мг и 550 мг, и он одобрен для введения в суточной дозе 600 мг (при TD), 1100 мг (при HE) или 1650 мг (при IBS-D).

[0003] Поскольку рифаксимин в значительной степени нерастворим в воде и плохо всасывается, системные эффекты нехарактерны. Например, менее чем 0,5% рифаксими́на всасывается в кровоток при пероральном приеме. Это приводит к очень благоприятному профилю безопасности, сравнимому с плацебо. Однако рифаксимин в большей степени растворим в желчи. Это приводит к более высоким концентрациям в просвете и усилению антимикробного действия против кишечных бактерий. Также наблюдаются более выраженные эффекты в тонкой кишке, а также низкая микробная резистентность и минимальное влияние на микрофлору толстой кишки. Таким образом, рифаксимин в высокой степени подходит для применения в отношении состояний, связанных с тонкой кишкой, а также для длительного применения (например, 6 месяцев и более, или в случаях, когда бактериальная резистентность вызывает беспокойство).

[0004] Несмотря на эти полезные свойства, новые данные свидетельствуют о том, что полный терапевтический потенциал рифаксими́на еще не реализован.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

[0005] В настоящее время было обнаружено, что абсорбция рифаксими́на различается в средах определенных участков желудочно-кишечного тракта (ЖК). Например, на **фиг. 1** и в **таблице 1**, как рассмотрено более подробно ниже, показано, что уровень экспозиции рифаксими́на для среднего отдела тонкой кишки (MSB) после доставки 150 мг твердой дисперсии рифаксими́на составлял менее половины от экспозиции для проксимального отдела тонкой кишки (PSB). Также было обнаружено, что дистальный отдел тонкой кишки (DSB) характеризовался самой низкой относительной биодоступностью (F_{Rel}) после толстой кишки. Смотри там же. Эти результаты и другие данные, представленные в настоящем документе, позволяют предположить, что имеет место регионарная абсорбция, что может быть частично связано с изменениями проницаемости кишечника для рифаксими́на. Это позволяет предположить возможность увеличения концентрации растворенного рифаксими́на в целевых областях кишечного тракта без увеличения нежелательного системной экспозиции. Кроме того, обеспечение контролируемого высвобождения рифаксими́на, как показано в настоящем документе, может уменьшать или устранять несоответствия в растворении лекарственного средства и нежелательные побочные эффекты, такие как повышенная системная экспозиция или неконтролируемое уменьшение нормальной ЖК флоры.

[0006] Таким образом, в настоящем документе предложены композиции с адресным высвобождением рифаксими́на в ЖКТ, которые могут быть составлены для направленной доставки API в один или несколько отделов ЖК тракта, например в верхние отделы ЖК тракта, средние отделы ЖК тракта, нижние отделы ЖК тракта и/или толстую кишку.

[0007] Согласно одному аспекту раскрытые композиции обеспечивают направленное высвобождение рифаксими́на в верхние, или средние, или нижние отделы ЖК тракта. Согласно некоторым аспектам раскрытые композиции обеспечивают направленное высвобождение рифаксими́на в верхние или средние отделы ЖК тракта.

[0008] Согласно одному аспекту раскрытые композиции содержат рифаксими́н и субстрат в виде гранул непарель, такой как сахарная сфера или целлюлозная сфера. Без ограничения какой-либо теорией изобретения, применение растворимой сахарной сферы в гранулах, описанных в настоящем документе, было выбрано отчасти потому, что оно обеспечивает осмотическое давление, которое способствует растворению рифаксими́на, нанесенного на гранулы.

[0009] Согласно одному аспекту раскрытые композиции содержат рифаксимин, субстрат в виде гранул нонпарель, такой как сахарная сфера, по меньшей мере один полимер.

[0010] Согласно некоторым аспектам раскрытые композиции находятся в стандартной лекарственной форме и содержат несколько первых и вторых гранул с направленным высвобождением, каждая из которых содержит уникальную комбинацию рифаксимины, субстрата в виде гранул нонпарель, такого как сахарная сфера, и по меньшей мере одного полимера, причем первые и вторые гранулы с рифаксимином с направленным высвобождением выполнены с возможностью высвобождения рифаксимины в различных местоположениях в желудочно-кишечном тракте субъекта.

[0011] Согласно некоторым аспектам по меньшей мере один полимер раскрытых композиций выбран из первого не зависящего от pH полимера и второго не зависящего от pH полимера. Согласно некоторым аспектам по меньшей мере один полимер раскрытых композиций выбран из первого не зависящего от pH полимера, второго не зависящего от pH полимера и зависящего от pH полимера.

[0012] Согласно некоторым аспектам первый не зависящий от pH полимер раскрытых композиций присутствует в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 20% по весу от общего веса рифаксимины в композиции. Согласно некоторым аспектам второй не зависящий от pH полимер раскрытых композиций присутствует в количестве от приблизительно 10% до приблизительно 50% по весу от общего веса рифаксимины в композиции. Согласно некоторым аспектам зависящий от pH полимер раскрытых композиций присутствует в количестве от приблизительно 25% до приблизительно 75% по весу от общего веса рифаксимины в композиции.

[0013] Согласно одному аспекту раскрытые композиции содержат поверхностно-активное вещество. Согласно некоторым аспектам раскрытые композиции содержат неионогенное поверхностно-активное вещество, присутствующее в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 30% по весу от общего веса рифаксимины в композиции.

[0014] Согласно одному аспекту раскрытые композиции содержат фармацевтически приемлемый пластификатор.

[0015] Согласно одному аспекту раскрытые композиции содержат кишечнорастворимую оболочку. Согласно некоторым аспектам кишечнорастворимая оболочка дополнительно содержит антиадгезионную добавку.

[0016] Согласно одному аспекту рифаксимин в раскрытых композициях является кристаллическим, некристаллическим и/или аморфным.

[0017] Согласно одному аспекту рифаксимин в раскрытых композициях присутствует в количестве от приблизительно 0,5% до приблизительно 50% по весу от общего веса композиции.

[0018] Также в настоящем документе предлагается применение одной или нескольких раскрытых композиций в лечении одного или нескольких заболеваний у нуждающегося в этом субъекта. Согласно одному аспекту одно или несколько заболеваний могут включать связанные с кишечником нарушения или нарушения функции печени, нарушения развития, сердечно-сосудистые расстройства, нарушения, влияющие на центральную нервную систему, нарушения, связанные с когнитивным расстройством, и раки.

[0019] Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, представляют варианты осуществления технологии направленного высвобождения для доставки соединения рифамицина, такого как рифаксимин, в выбранные участки или области желудочно-кишечного тракта субъекта для лечения заболевания. Согласно одному аспекту фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, обеспечивают повышение растворимости рифаксими́на в просвете желудочно-кишечного тракта при ограниченной системной экспозиции. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, приводят к меньшему системному уровню рифаксими́на, чем введение таблеток XIFAXAN® (рифаксимин) по 550 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, характеризуются большими коэффициентами накопления, чем таблетки XIFAXAN® (рифаксимин) по 550 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, обеспечивают пролонгированную экспозицию рифаксими́на в просвете по сравнению с таблетками XIFAXAN® (рифаксимин) по 550 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, описанные в настоящем документе, применимы для лечения синдрома раздраженного кишечника (IBS) (например, IBS-D), диареи, обусловленной микроорганизмами диареи, инфекционной диареи, инфекций и симптомов *Clostridium difficile* (например, обусловленной *Clostridium difficile* диареи), диареи путешественников, избыточного бактериального роста в тонкой кишке (SIBO), болезни Крона, дивертикулярной болезни, панкреатита (включая хронический), недостаточности поджелудочной железы, энтерита, колита (например, язвенного колита, антибиотико-ассоциированного колита и микроскопического колита), печеночной энцефалопатии (или других заболеваний, которые приводят к повышению уровня аммиака) и ее симптомов, диспепсии желудка, цирроза (например, алкогольного цирроза), поликистозной болезни

печени, воспаления илеоанального кармана, перитонита, синдрома короткой кишки, воспалительного заболевания кишечника, розацеа, серповидно-клеточной болезни и инфекции *H. pylori*.

[0020] В отношении серповидно-клеточной болезни (SCD) технология направленного высвобождения, описанная в настоящем документе, обеспечивает терапию пациента путем, например и без ограничения какой-либо теорией изобретения, (1) снижения повышенных уровней циркулирующих стареющих нейтрофилов (CAN) и/или (2) снижения частоты или предотвращения возникновения вазоокклюзионных кризов (VOC). В отличие от предшествующих терапий и знаний в данной области техники преимущества, предлагаемые изобретением, описанным в настоящем документе, обеспечиваются при существенно сниженной дозе рифаксимины при сохранении клинической пользы.

[0021] У пациентов с SCD могут возникать рецидивирующие болезненные вазоокклюзионные кризы (VOC), которые являются наиболее частым клиническим проявлением SCD. VOC возникает, когда микроциркуляция у пациента затруднена серповидными красными кровяными клетками (RBC), что может приводить к ишемическому повреждению, язвам, приапизму, повреждению органов и самопроизвольному аборту. Кроме того, у пациентов с SCD в целом могут быть низкое качество жизни и укороченная продолжительность жизни..

[0022] Нейтрофилы участвуют в регуляции VOC у пациентов с SCD. Пациенты с SCD с БКК $>15 \times 10^9/\text{л}$ более склонны к развитию инсульта, острого грудного синдрома и преждевременной смерти. Также показано, что нейтрофилы у пациентов с SCD демонстрируют повышенный уровень молекул активации, включая CD64 и CD11b/CD18, а в их сыворотке повышены уровни растворимого CD62L. Существенно повышен уровень подмножества нейтрофилов, известного как циркулирующие стареющие нейтрофилы (CAN). CAN характеризуются высокой поверхностной экспрессией CXCR4 и низкой CD62L. Активированные и стареющие нейтрофилы могут имобилизовываться в системе кровообращения на эндотелии и образовывать очаг адгезии серповидных RBC, что может приводить к VOC.

[0023] Сообщалось, что модулирование кишечного микробного состава при лечении пациентов с SCD может быть терапевтическим вариантом снижения VOC за счет уменьшения количества активированных и стареющих нейтрофилов. В одном исследовании было обнаружено, что доза рифаксимины 550 мг (то есть таблетки XIFAXAN® по 550 мг), доставляемая два раза в день, способна снижать CAN у пациентов с SCD (идентификатор клинического испытания NCT03719729). Кроме того, когда пациенты с SCD получали дозу рифаксимины 550 мг (то есть, таблетки XIFAXAN® по 550

мг) два раза в день в течение 6 месяцев, результатом было снижение количества VOC и, следовательно, повышение качества жизни.

[0024] Согласно одному варианту осуществления изобретение, описанное в настоящем документе, относится к способу лечения серповидно-клеточной болезни (SCD) у нуждающегося в этом пациента, предусматривающему введение раскрытой композиции с направленным высвобождением пациенту. Согласно некоторым вариантам осуществления способ лечения серповидно-клеточной болезни (SCD) содержит снижение повышенных уровней циркулирующих стареющих нейтрофилов (CAN) у пациента. Согласно некоторым вариантам осуществления способ лечения серповидно-клеточной болезни (SCD) у пациента содержит лечение вазоокклюзионного криза (VOC) у пациента. Согласно некоторым вариантам осуществления лечение вазоокклюзионного криза (VOC) у пациента содержит (1) ослабление одного или нескольких симптомов VOC у пациента; (2) снижение частоты или предотвращение возникновения VOC у пациента; (3) снижение продолжительности или тяжести VOC у пациента; и/или (4) опосредование или иное снижение употребления пациентом опиоидов во время VOC. Согласно некоторым вариантам осуществления способ лечения серповидно-клеточной болезни (SCD) у пациента содержит ослабление одного или нескольких симптомов вазоокклюзионного криза (VOC) у пациента. Согласно некоторым вариантам осуществления способ лечения серповидно-клеточной болезни (SCD) у пациента содержит снижение частоты или предотвращение возникновения вазоокклюзионных кризов (VOC) у пациента. Согласно некоторым вариантам осуществления способ лечения серповидно-клеточной болезни (SCD) содержит снижение продолжительности или тяжести VOC у пациента. Согласно некоторым вариантам осуществления способ лечения серповидно-клеточной болезни (SCD) у пациента содержит опосредование или иное снижение употребления пациентом опиоидов во время вазоокклюзионного криза (VOC) у пациента.

[0025] Согласно некоторым вариантам осуществления способы, описанные в настоящем документе, дополнительно предусматривают введение дополнительного терапевтического средства, такого как средство для терапии SCD. Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой средство для терапии SCD. Согласно некоторым вариантам осуществления средство для терапии SCD выбрано из группы, состоящей из гидроксимочевина, L-глутамин, гидроксикарбамида, эритропоэтин-стимулирующего средства, опиоидного анальгетика и их комбинаций. Согласно некоторым вариантам осуществления опиоидный анальгетик выбран из группы, состоящей из морфина, кодеина, гидрокодона, гидроморфона, метадона,

трамадола, оксикодона, тапентадола, фентанила и их комбинаций. Согласно некоторым вариантам осуществления средство для терапии SCD содержит опиоидный анальгетик.

[0026] Дополнительно предлагается применение технологии направленного высвобождения, описанной в настоящем документе, для доставки плохо растворимых терапевтических соединений. Таким образом, согласно одному аспекту предлагаются композиции для направленного высвобождения по меньшей мере в одну область из верхних, нижних и средних отделов ЖК тракта, содержащие субстрат в виде гранул непарель, такой как сахарная сфера, и по меньшей мере один полимер, описанный в настоящем документе. Для этого аспекта также предполагаются дополнительные компоненты, такие как одно или несколько поверхностно-активных веществ, один или несколько фармацевтически приемлемых пластификаторов, одна или несколько кишечнорастворимых оболочек и/или одна или несколько антиадгезионных добавок.

Краткое описание фигур

[0027] На **фиг. 1** показаны профили зависимости средней концентрации рифаксимины в плазме от времени после регионарного введения 150 мг капсул с твердой дисперсией с рифаксимином с немедленным высвобождением в ЖК тракт.

[0028] На **фиг. 2** показан профиль растворения MGI и UGI-композиций согласно настоящему изобретению в кислой и щелочной среде по сравнению с таблеткой XIFXAN® по 550 мг.

[0029] На **фиг. 3** показаны результаты PK (AUC_{0-24}) между MGI и UGI-композициями и таблетками Xifaxin по 550 мг у собак.

[0030] На **фиг. 4** показана концентрация рифаксимины в плазме как функция времени для собак, получавших MGI и UGI-композиции согласно настоящему изобретению, по сравнению с рифаксимином.

Подробное раскрытие настоящего изобретения

[0031] Если не указано иное, все технические и научные термины в настоящем документе имеют значение, которое в целом понятно рядовому специалисту в области техники, к которой относится настоящее изобретение.

[0032] Когда в настоящем документе используются диапазоны для описания, например, количеств конкретных соединений или ингредиентов, подразумевается, что включены все входящие в них комбинации и подкомбинации диапазонов и конкретных вариантов осуществления. Использование термина «приблизительно» при ссылке на число или числовой диапазон означает, что указанное число или числовой диапазон являются

приближением в пределах колебаний экспериментальных результатов (или в пределах статистической ошибки эксперимента), и, таким образом, число или числовой диапазон могут варьироваться. Термин «содержащий» (и родственные термины, такие как «содержат», или «содержит», или «предусматривающий», или «включающий в себя») включает такие варианты осуществления, как, например, вариант осуществления любых композиции, способа или процесса, которые «состоят из» или «состоят по существу из» описанных признаков.

1. Описание композиций

[0033] В настоящем документе раскрыты композиции на основе рифаксимины с направленным высвобождением, которые применимы для доставки рифаксимины в различные участки ЖК тракта. Смотри например, **фиг. 2**, на которой показано, что раскрытые композиции могут быть скорректированы для обеспечения замедленного высвобождения не зависящим от pH или зависящим от pH образом. Эти свойства полезны с учетом того факта, что экспозиция рифаксимины различна между толстой кишкой и средней, проксимальной и дистальной частями тонкой кишки, что позволяет предположить, что изменение pH оказывает существенное влияние на абсорбцию рифаксимины. Смотри например, **фиг. 1** и **таблицу 1**.

[0034] Средние PK-параметры (C_{max} , AUC) приблизительно в 10 раз выше для композиций согласно настоящему изобретению для верхних ЖК отделов и средних ЖК отделов с дозировкой 200 мг по сравнению с таблетками XIFAXAN® 550. При нормализации дозы была обнаружена приблизительно 25-кратная разница в AUC₀₋₂₄ между абсорбцией лекарственного средства для гранул композиций согласно настоящему изобретению и таблеток XIFAXAN® 550, Смотри, например, **фиг. 3**.

[0035] Согласно одному аспекту изобретение, описанное в настоящем документе, относится к композициям на основе гранул, содержащим субстрат в виде гранул непарель, покрытый соединением, характеризующимся плохой растворимостью в воде, и по меньшей мере одним полимером. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение, характеризующееся плохой растворимостью в воде, может представлять собой соединение рифамицина, выбранное из группы, состоящей из рифаксимины, рифамицина А, рифамицина В, рифамицина С, рифамицина D, рифамицина Е, рифамицина S, рифамицина SV, рифампина (рифампицина), рифапентина, рифабутина, рифалазила и их фармацевтически приемлемых солей, которое может быть в кристаллической, некристаллической и/или аморфной форме. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение рифамицина представляет собой рифаксимин. Соответственно, изобретение, описанное в настоящем документе, относится к композициям на основе гранул с

рифаксимином, содержащим субстрат в виде гранул непарель, покрытый рифаксимином и по меньшей мере одним полимером.

[0036] Согласно одному варианту осуществления субстрат в виде гранул непарель выбран из сахарной сферы или целлюлозной гранулы. Согласно одному варианту осуществления субстрат в виде гранул непарель представляет собой сахарную сферу. Элементы из этого варианта осуществления могут быть объединены с одним или несколькими дополнительными вариантами осуществления и/или аспектами, описанными в настоящем документе.

[0037] Согласно одному варианту осуществления по меньшей мере один полимер выбран из не зависящего от pH полимера и зависящего от pH полимера. Согласно некоторым вариантам осуществления не зависящий от pH полимер включает один или несколько не зависящих от pH полимеров, таких как, например, первый не зависящий от pH полимер и второй не зависящий от pH полимер. Согласно некоторым вариантам осуществления зависящий от pH полимер включает один или несколько зависящих от pH полимеров. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере один полимер выбран из первого не зависящего от pH полимера, второго не зависящего от pH полимера и зависящего от pH полимера. Элементы из этого варианта осуществления могут быть объединены с одним или несколькими дополнительными вариантами осуществления и/или аспектами, описанными в настоящем документе.

[0038] Согласно одному варианту осуществления по меньшей мере один полимер выбран из первого не зависящего от pH полимера и второго не зависящего от pH полимера. Элементы из этого варианта осуществления могут быть объединены с одним или несколькими дополнительными вариантами осуществления и/или аспектами, описанными в настоящем документе.

[0039] Согласно одному варианту осуществления первый не зависящий от pH полимер присутствует в количестве от приблизительно 5% до приблизительно 15% по весу от общего веса рифаксимины в композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления первый не зависящий от pH полимер присутствует в количестве от приблизительно 6% до приблизительно 12% по весу от общего веса рифаксимины в композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления первый не зависящий от pH полимер присутствует в количестве от приблизительно 6% до приблизительно 10% по весу от общего веса рифаксимины в комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления первый не зависящий от pH полимер присутствует в количестве от приблизительно 5% до приблизительно 9% по весу от общего веса рифаксимины в комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления первый не зависящий от pH полимер присутствует в

количестве от приблизительно 5% до приблизительно 8% по весу от общего веса рифаксими́на в комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления первый не зависящий от pH полимер присутствует в количестве от приблизительно 5% до приблизительно 7% по весу от общего веса рифаксими́на в комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления первый не зависящий от pH полимер присутствует в количестве от приблизительно 6% до приблизительно 7% по весу от общего веса рифаксими́на в комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления первый не зависящий от pH полимер присутствует в количестве от приблизительно 7% до приблизительно 10% по весу от общего веса рифаксими́на в композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления первый не зависящий от pH полимер присутствует в количестве от приблизительно 8% до приблизительно 9% по весу от общего веса рифаксими́на в композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления первый не зависящий от pH полимер присутствует в количестве от приблизительно 0,1% до приблизительно 2,5% по весу от общего веса композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления первый не зависящий от pH полимер присутствует в количестве от приблизительно 0,3% до приблизительно 2,3% по весу от общего веса композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления первый не зависящий от pH полимер присутствует в количестве от приблизительно 0,3% до приблизительно 0,5% или от приблизительно 1,8% до приблизительно 2,0% по весу от общего веса композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления первый не зависящий от pH полимер присутствует в количестве от приблизительно 0,4% до приблизительно 0,5% или от приблизительно 1,9% до приблизительно 2,0% по весу от общего веса композиции. Элементы из этих вариантов осуществления могут быть объединены с одним или несколькими дополнительными вариантами осуществления и/или аспектами, описанными в настоящем документе.

[0040] Согласно одному варианту осуществления второй не зависящий от pH полимер присутствует в количестве от приблизительно 15% до приблизительно 35% по весу от общего веса рифаксими́на в комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления второй не зависящий от pH полимер присутствует в количестве от приблизительно 15% до приблизительно 25% по весу от общего веса рифаксими́на в комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления второй не зависящий от pH полимер присутствует в количестве от приблизительно 15% до приблизительно 20% по весу от общего веса рифаксими́на в комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления второй не зависящий от pH полимер присутствует в количестве от приблизительно 18% до приблизительно 20% по весу от общего веса рифаксими́на в комбинации. Согласно

некоторым вариантам осуществления второй не зависящий от рН полимер присутствует в количестве от приблизительно 19% до приблизительно 20% по весу от общего веса рифаксимины в комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления второй не зависящий от рН полимер присутствует в количестве от приблизительно 20% до приблизительно 35% по весу от общего веса рифаксимины в композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления второй не зависящий от рН полимер присутствует в количестве от приблизительно 25% до приблизительно 30% по весу от общего веса рифаксимины в композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления второй не зависящий от рН полимер присутствует в количестве от приблизительно 26% до приблизительно 27% по весу от общего веса рифаксимины в композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления второй не зависящий от рН полимер присутствует в количестве от приблизительно 0,5% до приблизительно 4,0% или от приблизительно 3,0% до приблизительно 8,0% по весу от общего веса композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления второй не зависящий от рН полимер присутствует в количестве от приблизительно 0,5% до приблизительно 2,0% или от приблизительно 4,0% до приблизительно 7,0% по весу от общего веса композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления второй не зависящий от рН полимер присутствует в количестве от приблизительно 0,1% до приблизительно 2,0% или от приблизительно 5,0% до приблизительно 6,0% по весу от общего веса композиции. Элементы из этих вариантов осуществления могут быть объединены с одним или несколькими дополнительными вариантами осуществления и/или аспектами, описанными в настоящем документе.

[0041] Согласно одному варианту осуществления рифаксимин и не зависящий от рН полимер представлены в композициях в весовом соотношении от приблизительно 65:35 до приблизительно 85:15, соответственно. Согласно некоторым вариантам осуществления рифаксимин и не зависящий от рН полимер представлены в композициях в весовом соотношении от приблизительно 70:30 до приблизительно 80:20, соответственно. Согласно некоторым вариантам осуществления рифаксимин и не зависящий от рН полимер представлены в композициях в весовом соотношении от приблизительно 70:30 до приблизительно 75:25, соответственно. Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, описанные в настоящем документе, не представлены в весовом соотношении 25:75, 50:50 или 75:25, соответственно. Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, описанные в настоящем документе, включают в себя больше рифаксимины, чем не зависящего от рН полимера по весу, когда такие композиции включают в себя как рифаксимин, так и не зависящий от рН полимер.

[0042] Согласно одному варианту осуществления не зависящий от pH полимер содержит один или несколько полимеров из гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC), поливинилпирролидона (PVP), гидроксиэтилцеллюлозы (HEC), полиэтиленгликоля (PEG), поливинилового спирта (PVA), полиакриловой кислоты (PAA), гидроксипропилцеллюлозы, метилцеллюлозы, этилцеллюлозы и сополимера дивинилового эфира и малеинового ангидрида (DIVEMA). Согласно некоторым вариантам осуществления первый и второй не зависящие от pH полимеры выбраны из гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC), поливинилпирролидона (PVP), гидроксиэтилцеллюлозы (HEC), полиэтиленгликоля (PEG), поливинилового спирта (PVA), полиакриловой кислоты (PAA), гидроксипропилцеллюлозы, метилцеллюлозы, этилцеллюлозы и сополимера дивинилового эфира и малеинового ангидрида (DIVEMA). Согласно некоторым вариантам осуществления первый не зависящий от pH полимер представляет собой HPMC. Согласно некоторым вариантам осуществления второй не зависящий от pH полимер представляет собой PVP. Элементы из этих вариантов осуществления могут быть объединены с одним или несколькими дополнительными вариантами осуществления и/или аспектами, описанными в настоящем документе.

[0043] Согласно одному варианту осуществления по меньшей мере один полимер представляет собой зависящий от pH полимер. Элементы из этого варианта осуществления могут быть объединены с одним или несколькими дополнительными вариантами осуществления и/или аспектами, описанными в настоящем документе.

[0044] Согласно одному варианту осуществления зависящий от pH полимер присутствует в количестве от приблизительно 20% до приблизительно 60% по весу от общего веса рифаксими́на в композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления зависящий от pH полимер присутствует в количестве от приблизительно 20% до приблизительно 50% по весу от общего веса рифаксими́на в композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления зависящий от pH полимер присутствует в количестве от приблизительно 25% до приблизительно 45% по весу от общего веса рифаксими́на в композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления зависящий от pH полимер присутствует в количестве от приблизительно 30% до приблизительно 40% по весу от общего веса рифаксими́на в композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления зависящий от pH полимер присутствует в количестве от приблизительно 30% до приблизительно 35% по весу от общего веса рифаксими́на в композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления зависящий от pH полимер присутствует в количестве от приблизительно 40% до приблизительно 60% по весу от общего веса рифаксими́на в композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления зависящий от pH полимер

присутствует в количестве от приблизительно 40% до приблизительно 50% по весу от общего веса рифаксими́на в композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления зависящий от pH полимер присутствует в количестве от приблизительно 43% до приблизительно 47% по весу от общего веса рифаксими́на в композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления зависящий от pH полимер присутствует в количестве от приблизительно 44% до приблизительно 45% по весу от общего веса рифаксими́на в композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления зависящий от pH полимер присутствует в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 12% по весу от общего веса рифаксими́на в композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления зависящий от pH полимер присутствует в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 4% или от приблизительно 8% до приблизительно 11% по весу от общего веса композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления зависящий от pH полимер присутствует в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 3% или от приблизительно 8% до приблизительно 10% по весу от общего веса композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления зависящий от pH полимер присутствует в количестве от приблизительно 2% до приблизительно 3% или от приблизительно 9% до приблизительно 10% по весу от общего веса композиции. Элементы из этих вариантов осуществления могут быть объединены с одним или несколькими дополнительными вариантами осуществления и/или аспектами, описанными в настоящем документе.

[0045] Согласно одному варианту осуществления рифаксимин и зависящий от pH полимер представлены в композициях в весовом соотношении от приблизительно 65:35 до приблизительно 75:25, соответственно. Согласно некоторым вариантам осуществления рифаксимин и зависящий от pH полимер представлены в композициях в весовом соотношении от приблизительно 60:40 до приблизительно 70:30, соответственно. Согласно некоторым вариантам осуществления рифаксимин и зависящий от pH полимер представлены в композициях в весовом соотношении от приблизительно 65:35 до приблизительно 70:30, соответственно. Согласно некоторым вариантам осуществления рифаксимин и зависящий от pH полимер, который может быть включен в композиции, описанные в настоящем документе, не представлены в весовом соотношении 25:75, 50:50 или 75:25, соответственно. Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, описанные в настоящем документе, включают в себя больше рифаксими́на, чем зависящего от pH полимера по весу, когда такие композиции включают в себя как рифаксимин, так и зависящий от pH полимер.

[0046] Согласно одному варианту осуществления зависящий от pH полимер содержит один или несколько полимеров из ацетата-сукцината

гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC-AS), метакрилового/этилакрилового сополимера, ацетата-фталата гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC-P), ацетата-фталата целлюлозы (CAP) и ацетата-тримеллитата целлюлозы (CAT). Согласно некоторым вариантам осуществления зависящий от pH полимер выбран из ацетата-сукцината гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC-AS), метакрилового/этилакрилового сополимера, ацетата-фталата гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC-P), ацетата-фталата целлюлозы (CAP) и ацетата-тримеллитата целлюлозы (CAT). Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере один зависящий от pH полимер представляет собой HPMC-AS. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере один зависящий от pH полимер представляет собой HPMC-AS марки М. Элементы из этих вариантов осуществления могут быть объединены с одним или несколькими дополнительными вариантами осуществления и/или аспектами, описанными в настоящем документе.

[0047] Согласно одному варианту осуществления композиция дополнительно содержит поверхностно-активное вещество. Согласно некоторым вариантам осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой неионогенное поверхностно-активное вещество. Согласно некоторым вариантам осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой полоксамер 407. Элементы из этих вариантов осуществления могут быть объединены с одним или несколькими дополнительными вариантами осуществления и/или аспектами, описанными в настоящем документе.

[0048] Согласно одному варианту осуществления поверхностно-активное вещество присутствует в количестве от приблизительно 5% до приблизительно 15% по весу от общего веса рифаксимины в композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления поверхностно-активное вещество присутствует в количестве от приблизительно 7% до приблизительно 9% по весу от общего веса рифаксимины в композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления поверхностно-активное вещество присутствует в количестве от приблизительно 8% до приблизительно 9% по весу от общего веса рифаксимины в композиции. Элементы из этих вариантов осуществления могут быть объединены с одним или несколькими дополнительными вариантами осуществления и/или аспектами, описанными в настоящем документе.

[0049] Согласно одному варианту осуществления композиция дополнительно содержит диэтилфталат или дибутилфталат. Согласно некоторым вариантам осуществления композиция содержит диэтилфталат. Элементы из этих вариантов

осуществления могут быть объединены с одним или несколькими дополнительными вариантами осуществления и/или аспектами, описанными в настоящем документе.

[0050] Согласно одному варианту осуществления композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемый пластификатор. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтически приемлемый пластификатор представляет собой алкилцитрат. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтически приемлемый пластификатор выбран из триэтилцитрата (ТЕС), ацетилтриэтилцитрата (АТЕС), трибутилцитрата (ТВС), ацетилтрибутилцитрата (АТВС), триоктилцитрата (ТОС), ацетилтриоктилцитрата (АТОС), тригексилцитрата (ТНС), ацетилтригексилцитрата (АТНС), бутирилтригексилцитрата (ВТНС, тригексил-о-бутирилцитрата) и триметилцитрата (ТМС). Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтически приемлемый пластификатор представляет собой ТЕС. Элементы из этих вариантов осуществления могут быть объединены с одним или несколькими дополнительными вариантами осуществления и/или аспектами, описанными в настоящем документе.

[0051] Согласно одному варианту осуществления композиция дополнительно содержит кишечнорастворимую оболочку. Согласно некоторым вариантам осуществления кишечнорастворимая оболочка окружает субстрат в виде гранул непарель, покрытый рифаксиминном и по меньшей мере одним полимером. Согласно некоторым вариантам осуществления кишечнорастворимая оболочка содержит сополимер метакриловой кислоты и акрилата и, необязательно, комбинацию моностеарата глицерина, триэтилцитрата и полисорбата 80 (например, Plasacryl НТР 20). Согласно некоторым вариантам осуществления кишечнорастворимая оболочка содержит сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата (например, Eudragit L30D55) и, необязательно, комбинацию моностеарата глицерина, триэтилцитрата и полисорбата 80 (например, Plasacryl НТР 20). Согласно некоторым вариантам осуществления кишечнорастворимая оболочка дополнительно содержит антиадгезионную добавку. Элементы из этих вариантов осуществления могут быть объединены с одним или несколькими дополнительными вариантами осуществления и/или аспектами, описанными в настоящем документе.

[0052] Согласно одному варианту осуществления композиция дополнительно содержит антиоксидант и/или хелатирующее средство. Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, описанные в настоящем документе, включают в себя один или несколько антиоксидантов или хелатирующих средств, выбранных из аскорбилпальмитата, бутилированного гидроксианизола (ВНА), бутилированного гидрокситолуола (ВНТ), лимонной кислоты, метабисульфита натрия, цистеина, метабисульфита калия,

пропилгаллата, тиосульфата натрия, витамина Е (например, витамина Е ТPGS) и 3,4-дигидроксibenзойной кислоты.

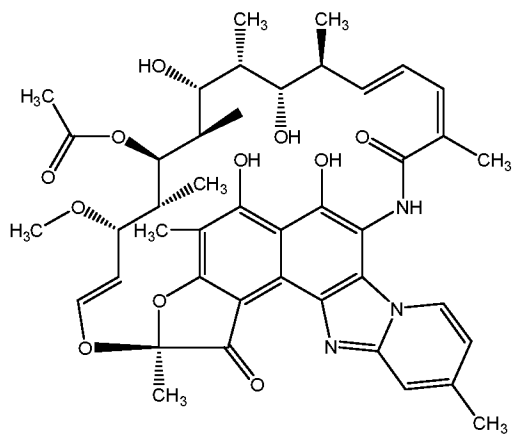
[0053] Согласно одному варианту осуществления рифаксимин в предлагаемой композиции является кристаллическим, некристаллическим и/или аморфным. Элементы из этого варианта осуществления могут быть объединены с одним или несколькими дополнительными вариантами осуществления и/или аспектами, описанными в настоящем документе.

[0054] Согласно одному варианту осуществления рифаксимин в предлагаемой композиции находится в форме твердой дисперсии с по меньшей мере одним полимером, как описано в настоящем документе. Элементы из этого варианта осуществления могут быть объединены с одним или несколькими дополнительными вариантами осуществления и/или аспектами, описанными в настоящем документе.

[0055] Согласно одному варианту осуществления рифаксимин в предлагаемой композиции присутствует в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 30% по весу от общего веса композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления рифаксимин присутствует в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 10% по весу от общего веса композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления рифаксимин присутствует в количестве от приблизительно 4% до приблизительно 6% по весу от общего веса композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления рифаксимин присутствует в количестве от приблизительно 15% до приблизительно 25% по весу от общего веса композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления рифаксимин присутствует в количестве от приблизительно 20% до приблизительно 23% по весу от общего веса композиции. Элементы из этих вариантов осуществления могут быть объединены с одним или несколькими дополнительными вариантами осуществления и/или аспектами, описанными в настоящем документе.

2. Определения

[0056] «Рифаксимин» относится к антибиотику 4-дезоксi-4'-метилпиридо[1',2'-1,2]имидазо[5,4-с]рифампину SV, имеющему химическую структуру, изображенную ниже:



[0057] Рифаксимин может существовать в ряде различных сольватных, гидратных, полиморфных и/или кристаллических форм, включая форму α , форму β , форму γ , форму δ , форму ϵ и аморфные формы рифаксими́на. Согласно некоторым вариантам осуществления рифаксимин, как указано в настоящем документе, может представлять собой форму α , форму β , форму γ , форму δ , форму ϵ , быть аморфным или представлять собой их комбинацию. Формы, составы и способы применения рифаксими́на описаны, например, в патентах США №№ 7045620, 7906542, 7915275, 8193196, 8309569, 8518949, 8741904, 9737610, которые включены в настоящий документ посредством ссылки во всей полноте.

[0058] Термин «твердая дисперсия» при использовании в настоящем документе относится к дисперсии рифаксими́на и инертной матрицы-носителя в твердой форме, то есть рифаксимин гомогенно смешан с инертным носителем. Инертная матрица обычно гидрофильна (например, полимер, такой как HPMC-AS) и может быть кристаллической, некристаллической и/или аморфной. Следует понимать, что свойства твердой дисперсии определяются не обязательно способом получения, но скорее молекулярным расположением содержимого дисперсии. Таким образом, при отсутствии выражения, описывающего, как должно быть сделано, или включения ограничений на способ, твердые дисперсии не ограничены способом, которым их изготавливают. Термины «твердая дисперсия», «растворимая твердая дисперсия» и сокращения «SD» или «SSD» используются взаимозаменяемо, и каждый из них относится к раскрытой твердой дисперсии рифаксими́на.

[0059] Термин «верхние отделы ЖК тракта» относится в совокупности к желудку и проксимальному отделу тонкой кишки.

[0060] Термин «средние отделы ЖК тракта» относится к средним отделам тонкой кишки.

[0061] Термин «нижние отделы ЖК тракта» относится к дистальным отделам тонкой кишки.

[0062] Термин «не зависящий от pH полимер» относится к тем полимерам, которые не слишком чувствительны к изменениям pH окружающей среды (например, ЖК тракта). Согласно одному аспекту их относящиеся к размеру свойства (например, способность набухать или сжиматься) не зависят от кислотности или щелочности среды, воздействию которой они подвергаются. При использовании в настоящем документе, «не зависящий от pH полимер» может относиться к одному или нескольким полимерам из гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC), поливинилпирролидона (PVP), гидроксипропилцеллюлозы (HEC), полиэтиленгликоля (PEG), поливинилового спирта (PVA), полиакриловой кислоты (PAA), гидроксипропилцеллюлозы, метилцеллюлозы, этилцеллюлозы и сополимера дивинилового эфира и малеинового ангидрида (DIVEMA).

[0063] Термин «зависящий от pH» или «pH-чувствительный» полимер относится к тем полимерам, которые реагируют на изменения pH окружающей среды (например, ЖК тракта) путем, например, изменения своих размеров. Согласно одному аспекту полимер может набухать или сжиматься в зависимости от pH окружающей среды. Не зависящие от pH полимеры могут содержать блоки природных полимеров, поликислоты или полиоснования. Согласно другому аспекту полимер может проявлять зависящую от pH растворимость, так что он растворяется или начинает растворяться при достижении или превышении определенного pH. При использовании в настоящем документе «зависящий от pH полимер» может относиться к одному или нескольким полимерам из ацетата-сукцината гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC-AS), метакрилового/этилакрилового сополимера, ацетата-фталата гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC-P), ацетата-фталата целлюлозы (CAP), ацетата-тримеллитата целлюлозы (CAT) и сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата.

[0064] «Печеночная энцефалопатия» или «HE» для краткости определяется как измененное психическое состояние, диагностируемое как HE и определяемое как повышение балла по шкале Conn до ≥ 2 (то есть от 0 или 1 до ≥ 2). HE можно рассматривать как «скрытую» или «явную» HE (CHE или OHE, соответственно) в зависимости от тяжести связанных с ней симптомов. HE может быть описана как континуум, обозначенный критериями West-Haven (WHC): степень 0 – минимальная печеночная энцефалопатия с симптомами, потенциально включающими нарушение комплексного и устойчивого внимания; степень 1 (CHE) – симптомы включают незначительную потерю осведомленности, эйфорию или беспокойство, снижение концентрации внимания, нарушения сложения и вычитания и изменение ритма сна, причем клинические признаки включают легкий астериксис или тремор; степень 2 (OHE) – симптомы включают вялость или апатию, дезориентацию во времени, очевидное изменение личности и неадекватное

поведение, причем клинические признаки включают явный астериксис, диспраксию и невнятную речь; степень 3 (ОНЕ) – симптомы включают сонливость до полуступора, ответ на стимулы, спутанность сознания, полную дезориентацию и странное поведение, причем клинические признаки включают мышечную ригидность, клонус и гиперрефлексию; и степень 4 (ОНЕ) – симптомы включают кому, причем клинические признаки включают децеребрационную позу. ОНЕ также можно наблюдать с помощью опросного листа для оценки печеночной энцефалопатии (HEGI), в котором используются клинические признаки (присутствующие по меньшей мере в течение 1 часа) для измерения дезориентации пациента и, следовательно, тяжести эпизода НЕ (по шкале от степени 2 до степени 4), причем степень 4 является наиболее тяжелой, а и степень 2 является наименее тяжелой.

[0065] «Кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода» или «EVB» для краткости определяется как возникновение клинически значимого желудочно-кишечного кровотечения, которое определяется как 1) кровотечение из варикозного расширения вен пищевода или желудка во время эндоскопии или 2) присутствие больших варикозных узлов при наличии крови в желудке и отсутствии другой идентифицируемой причины кровотечения, наблюдаемой во время эндоскопии, причем присутствует по меньшей мере один или несколько из следующих критериев: i) падение гемоглобина более чем на 2 г/дл в течение первых 48 часов после госпитализации, ii) потребность в переливании 2 единиц крови или более в течение 24 часов после госпитализации, iii) систолическое кровяное давление менее чем 100 мм рт. ст. или iv) частота пульса более 100 ударов в минуту на момент поступления.

[0066] «Спонтанный бактериальный перитонит» или «SBP» для краткости определяется как больше чем 250 полиморфноядерных (PMN) клеток на мм³ и/или положительная мономикробная культура в асцитической жидкости.

[0067] «Гепаторенальный синдром» (HRS) определяется как i) прогрессирующее повышение уровня креатинина в сыворотке (>1,5 мг/дл) без улучшения после по меньшей мере 2 дней после отмены диуретиков и увеличения объема с помощью альбумина, ii) отсутствие паренхиматозного заболевания почек, iii) олигурия, iv) отсутствие шока и v) отсутствие текущего или недавнего (в течение 3 месяцев до рандомизации) лечения нефротоксическими препаратами.

[0068] При использовании в настоящем документе термин «лечение серповидно-клеточной болезни (SCD)» относится к улучшению, предотвращению или уменьшению частоты одного или нескольких симптомов SCD. Например, «лечение серповидно-клеточной болезни (SCD)» может относиться к снижению повышенных уровней циркулирующих стареющих нейтрофилов (CAN) у пациента, когда такие уровни CAN

повышены по сравнению, например, с уровнями CAN, которые можно ожидать у пациента, у которого не диагностирована SCD. В качестве другого примера, «лечение серповидно-клеточной болезни (SCD)» может относиться к лечению вазоокклюзионного криза (VOC) у пациента, где «лечение вазоокклюзионного криза (VOC) или «лечение вазоокклюзионных кризов (VOC)», в зависимости от обстоятельств, может относиться к (1) ослаблению одного или нескольких симптомов VOC у пациента; (2) снижению частоты или предотвращению возникновения VOC у пациента; (3) снижению продолжительности или тяжести VOC у пациента; и/или (4) опосредованию или иному снижению употребления пациентом опиоидов во время VOC. Например, симптомы VOC включают без ограничения боль, отечность, ишемическое повреждение, язвы, приапизм, повреждение органов и самопроизвольный аборт. «Лечение серповидно-клеточной болезни (SCD)» может относиться к предотвращению возникновения вазоокклюзионного криза (VOC) у пациента, такого как пациент с историей VOC (например, по меньшей мере один VOC в течение 12 месяцев до лечения). «Лечение серповидно-клеточной болезни (SCD)» может относиться к снижению числа случаев возникновения или частоты вазоокклюзионного криза (VOC) у пациента, такого как пациент с историей VOC. «Лечение серповидно-клеточной болезни (SCD)» может относиться к снижению тяжести случаев вазоокклюзионного криза (VOC) у пациента, такого как пациент с историей VOC. «Лечение серповидно-клеточной болезни (SCD)» может относиться к опосредованию или снижению употребления пациентом опиоидов во время VOC. Опосредование или снижение употребления пациентом опиоидов во время VOC может относиться, например, к опосредованию или снижению зависимости пациента от опиоидов (например, опиоидных анальгетиков) для обезболивания во время VOC по сравнению с историей зависимости пациента от таких опиоидов во время VOC. В качестве альтернативы, опосредование или снижение употребления пациентом опиоидов во время VOC может относиться к опосредованию или снижению зависимости пациента от опиоидов (например, опиоидных анальгетиков) для обезболивания во время VOC по сравнению с пациентом во время VOC, который не получает композицию с направленным высвобождением, описанную в настоящем документе.

[0069] Термин «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» относится к количеству композиции, описанной в настоящем документе, которое будет вызывать биологический или медицинский ответ субъекта, например к композиции с дозой рифаксимины от приблизительно 0,001 до приблизительно 100 мг на кг веса тела в день.

[0070] При использовании в настоящем документе термины «субъект» и «пациент» могут использоваться взаимозаменяемо и обозначают млекопитающее, нуждающееся в

лечении, например, домашних животных (например, собак, кошек и аналогичных животных), сельскохозяйственных животных (например, коров, свиней, лошадей, овец, коз и аналогичных животных) и лабораторных животных (например, крыс, мышей, морских свинок и аналогичных животных). Как правило, субъект является человеком, нуждающимся в лечении.

[0062] Термин «фармацевтически приемлемый» обозначает молекулярные образования и композиции, которые не вызывают нежелательных, аллергических или других неблагоприятных реакций при введении животному или человеку, соответственно.

[0063] Термины «лечение», «лечить» и «подвергаться лечению» относятся к обращению, ослаблению, снижению вероятности развития или ингибированию прогрессирования заболевания или нарушения или одного или нескольких их симптомов, как описано в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления лечение, а именно терапевтическое лечение, можно проводить после развития одного или нескольких симптомов. Согласно другим вариантам осуществления, лечение можно проводить в отсутствие симптомов. Например, лечение, а именно профилактическое лечение, можно проводить у восприимчивого индивидуума до появления симптомов (например, в связи с историей симптомов и/или в связи с генетическими или другими факторами восприимчивости). Лечение также можно продолжать после исчезновения симптомов, например, чтобы предотвратить или отсрочить их рецидив.

3. Композиции с двойным высвобождением

[0064] Согласно одному аспекту предлагаются композиции для доставки рифаксимины, содержащие несколько первых гранул с рифаксимином с направленным высвобождением и несколько вторых гранул с рифаксимином с направленным высвобождением, причем первые гранулы с рифаксимином с направленным высвобождением содержат сахарную сферу, покрытую комбинацией, содержащей рифаксимины, первый не зависящий от pH полимер (например, НРМС) и второй не зависящий от pH полимер (например, РVP); и вторые гранулы с рифаксимином с направленным высвобождением содержат сахарную сферу, покрытую комбинацией, содержащей рифаксимины и зависящий от pH полимер (например, НРМС-AS), причем первые и вторые гранулы с рифаксимином с направленным высвобождением выполнены с возможностью высвобождения рифаксимины в различных местоположениях в желудочно-кишечном тракте субъекта.

[0065] Согласно вариантам осуществления, описанным в настоящем документе, первые гранулы с рифаксимином с направленным высвобождением можно называть гранулами для верхних отделов желудочно-кишечного тракта (UGI) или гранулами с

замедленным высвобождением (ER). При использовании в настоящем документе термины «UGI-гранулы» и «ER-гранулы» являются взаимозаменяемыми.

[0066] Согласно вариантам осуществления, описанным в настоящем документе, вторые гранулы с рифаксимином с направленным высвобождением можно называть гранулами для средних отделов желудочно-кишечного тракта (MGI) или гранулами с отсроченным замедленным высвобождением (DER). При использовании в настоящем документе термины «MGI-гранулы» и «DER-гранулы» являются взаимозаменяемыми. Согласно некоторым вариантам осуществления MGI-гранулы могут быть приготовлены для нацеливания на средние отделы ЖК тракта и могут также быть приготовлены для нацеливания на средние отделы ЖК тракта и нижние отделы ЖК тракта. Согласно некоторым вариантам осуществления MGI-гранулы могут быть приготовлены для нацеливания на средние отделы ЖК тракта, нижние отделы ЖК тракта и толстую кишку.

[0067] Согласно одному варианту осуществления композиция для доставки рифаксимины дополнительно содержит по меньшей мере одно поверхностно-активное вещество. Согласно некоторым вариантам осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой неионогенное поверхностно-активное вещество. Согласно некоторым вариантам осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой полуксамер 407. Элементы из этих вариантов осуществления могут быть объединены с одним или несколькими дополнительными вариантами осуществления и/или аспектами, описанными в настоящем документе.

[0068] Согласно одному варианту осуществления композиция для доставки рифаксимины дополнительно содержит диэтилфталат или дибутилфталат. Согласно некоторым вариантам осуществления композиция содержит диэтилфталат. Элементы из этих вариантов осуществления могут быть объединены с одним или несколькими дополнительными вариантами осуществления и/или аспектами, описанными в настоящем документе.

[0069] Согласно одному варианту осуществления композиция для доставки рифаксимины дополнительно содержит фармацевтически приемлемый пластификатор. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтически приемлемый пластификатор представляет собой алкилцитрат. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтически приемлемый пластификатор выбран из триэтилцитрата (ТЕС), ацетилтриэтилцитрата (АТЕС), трибутилцитрата (ТВС), ацетилтрибутилцитрата (АТВС), триоктилцитрата (ТОС), ацетилтриоктилцитрата (АТОС), тригексилцитрата (ТНС), ацетилтригексилцитрата (АТНС), бутирилтригексилцитрата (ВТНС, тригексил-о-бутирилцитрата) и триметилцитрата (ТМС). Согласно некоторым вариантам

осуществления фармацевтически приемлемый пластификатор представляет собой ТЕС. Элементы из этих вариантов осуществления могут быть объединены с одним или несколькими дополнительными вариантами осуществления и/или аспектами, описанными в настоящем документе.

[0070] Согласно одному варианту осуществления композиция для доставки рифаксими́на дополнительно содержит кишечнорастворимую оболочку. Согласно некоторым вариантам осуществления композиция для доставки рифаксими́на дополнительно содержит кишечнорастворимую оболочку, окружающую сахарную сферу, покрытую комбинацией, содержащей рифаксимин и НРМС-AS, вторых гранул с направленным высвобождением. Согласно некоторым вариантам осуществления кишечнорастворимая оболочка содержит сополимер метакриловой кислоты и акрилата и, необязательно, комбинацию моностеарата глицерина, триэтилцитрата и полисорбата 80 (например, Plasacryl НТР 20). Согласно некоторым вариантам осуществления кишечнорастворимая оболочка содержит анионный сополимер метакриловой кислоты и акрилата. Согласно некоторым вариантам осуществления кишечнорастворимая оболочка содержит сополимеры метакриловой кислоты и этилакрилата (например, Eudragit L30D55) и, необязательно, комбинацию моностеарата глицерина, триэтилцитрата и полисорбата 80 (например, Plasacryl НТР 20). Согласно некоторым вариантам осуществления кишечнорастворимая оболочка дополнительно содержит антиадгезионную добавку. Элементы из этих вариантов осуществления могут быть объединены с одним или несколькими дополнительными вариантами осуществления и/или аспектами, описанными в настоящем документе.

[0071] Согласно одному варианту осуществления рифаксимин комбинации первых гранул с направленным высвобождением является кристаллическим, некристаллическим и/или аморфным. Элементы из этого варианта осуществления могут быть объединены с одним или несколькими дополнительными вариантами осуществления и/или аспектами, описанными в настоящем документе.

[0072] Согласно одному варианту осуществления рифаксимин комбинации вторых гранул с направленным высвобождением является кристаллическим, некристаллическим и/или аморфным. Элементы из этого варианта осуществления могут быть объединены с одним или несколькими дополнительными вариантами осуществления и/или аспектами, описанными в настоящем документе.

[0073] Согласно одному варианту осуществления первые гранулы с направленным высвобождением выполнены с возможностью высвобождения рифаксими́на в верхние отделы ЖК тракта. Согласно некоторым вариантам осуществления первые гранулы с

направленным высвобождением выполнены с возможностью высвобождения рифаксими́на в первую часть тонкой кишки. Согласно некоторым вариантам осуществления вторые гранулы с направленным высвобождением выполнены с возможностью высвобождения рифаксими́на в средние отделы ЖК тракта. Согласно некоторым вариантам осуществления вторые гранулы с направленным высвобождением выполнены с возможностью высвобождения рифаксими́на в средние отделы ЖК тракта и нижние отделы ЖК тракта. Согласно некоторым вариантам осуществления вторые гранулы с направленным высвобождением выполнены с возможностью высвобождения рифаксими́на в средние отделы ЖК тракта, нижние отделы ЖК тракта и толстую кишку. Элементы из этих вариантов осуществления могут быть объединены с одним или несколькими дополнительными вариантами осуществления и/или аспектами, описанными в настоящем документе.

[0074] Согласно одному варианту осуществления вторые гранулы с направленным высвобождением выполнены с возможностью высвобождения в средние отделы желудочно-кишечного тракта. Элементы из этого варианта осуществления могут быть объединены с одним или несколькими дополнительными вариантами осуществления и/или аспектами, описанными в настоящем документе.

4. Композиции, нацеленные на верхние отделы ЖКТ

[0075] Предлагаются композиции на основе рифаксими́на, которые составлены для доставки рифаксими́на в верхние отделы ЖК тракта (в настоящем документе называются UGI-гранулами или ER-гранулами). Такие композиции включают композицию с направленным высвобождением рифаксими́на, содержащую сахарную сферу, покрытую комбинацией, содержащей рифаксимин и не зависящий от pH полимер, включая первый не зависящий от pH полимер (например, гипромеллозу (HPMC)) и второй не зависящий от pH полимер (например, PVP). Согласно некоторым вариантам осуществления первый не зависящий от pH полимер представляет собой HPMC (2910, 50 мПа·с, U.S.P.). Согласно некоторым вариантам осуществления второй не зависящий от pH полимер представляет собой повидон (PVP) K-90 (например, Plasdone™ K-90, USP, EP, JP).

[0076] Согласно одному варианту осуществления рифаксимин и не зависящий от pH полимер представлены в композициях в весовом соотношении от приблизительно 65:35 до приблизительно 85:15, соответственно. Согласно некоторым вариантам осуществления рифаксимин и не зависящий от pH полимер представлены в композициях в весовом соотношении от приблизительно 70:30 до приблизительно 80:20, соответственно. Согласно некоторым вариантам осуществления рифаксимин и не зависящий от pH полимер представлены в композициях в весовом соотношении от приблизительно 70:30 до

приблизительно 75:25, соответственно. Согласно некоторым вариантам осуществления рифаксимин и не зависящий от pH полимер, который может быть включен в композиции, описанные в настоящем документе, не представлены в весовом соотношении 25:75, 50:50 или 75:25, соответственно. Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, описанные в настоящем документе, включают в себя больше рифаксимины, чем не зависящего от pH полимера по весу, когда такие композиции включают в себя как рифаксимин, так и не зависящий от pH полимер.

[0077] Согласно одному варианту осуществления НРМС присутствует в количестве от приблизительно 5% до приблизительно 15% по весу от общего веса рифаксимины в комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления НРМС присутствует в количестве от приблизительно 6% до приблизительно 12% по весу от общего веса рифаксимины в комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления НРМС присутствует в количестве от приблизительно 6% до приблизительно 10% по весу от общего веса рифаксимины в комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления НРМС присутствует в количестве от приблизительно 5% до приблизительно 9% по весу от общего веса рифаксимины в комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления НРМС присутствует в количестве от приблизительно 5% до приблизительно 8% по весу от общего веса рифаксимины в комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления НРМС присутствует в количестве от приблизительно 5% до приблизительно 7% по весу от общего веса рифаксимины в комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления НРМС присутствует в количестве от приблизительно 6% до приблизительно 7% по весу от общего веса рифаксимины в комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления НРМС присутствует в количестве приблизительно 6,5% по весу от общего веса рифаксимины в комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления НРМС присутствует в количестве от приблизительно 7% до приблизительно 10% по весу от общего веса рифаксимины в комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления НРМС присутствует в количестве от приблизительно 8% до приблизительно 9% по весу от общего веса рифаксимины в комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления НРМС присутствует в количестве от приблизительно 0,1% до приблизительно 2,5% по весу от общего веса композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления НРМС присутствует в количестве от приблизительно 0,3% до приблизительно 2,3% по весу от общего веса композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления НРМС присутствует в количестве от приблизительно 0,3% до приблизительно 0,5% или от приблизительно 1,8% до приблизительно 2,0% по весу от общего веса композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления НРМС присутствует в количестве от

приблизительно 0,4% до приблизительно 0,5% или от приблизительно 1,9% до приблизительно 2,0% по весу от общего веса композиции. Элементы из этих вариантов осуществления могут быть объединены с одним или несколькими дополнительными вариантами осуществления и/или аспектами, описанными в настоящем документе.

[0078] Согласно одному варианту осуществления PVP присутствует в количестве от приблизительно 15% до приблизительно 35% по весу от общего веса рифаксими́на в комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления PVP присутствует в количестве от приблизительно 15% до приблизительно 25% по весу от общего веса рифаксими́на в комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления PVP присутствует в количестве от приблизительно 15% до приблизительно 20% по весу от общего веса рифаксими́на в комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления PVP присутствует в количестве от приблизительно 18% до приблизительно 20% по весу от общего веса рифаксими́на в комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления PVP присутствует в количестве от приблизительно 19% до приблизительно 20% по весу от общего веса рифаксими́на в комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления PVP присутствует в количестве приблизительно 19,7% по весу от общего веса рифаксими́на в комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления PVP присутствует в количестве от приблизительно 20% до приблизительно 35% по весу от общего веса рифаксими́на в комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления PVP присутствует в количестве от приблизительно 25% до приблизительно 30% по весу от общего веса рифаксими́на в комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления PVP присутствует в количестве от приблизительно 26% до приблизительно 27% по весу от общего веса рифаксими́на в комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления PVP присутствует в количестве от приблизительно 0,5% до приблизительно 4,0% или от приблизительно 3,0% до приблизительно 8,0% по весу от общего веса композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления PVP присутствует в количестве от приблизительно 0,5% до приблизительно 2,0% или от приблизительно 4,0% до приблизительно 7,0% по весу от общего веса композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления PVP присутствует в количестве от приблизительно 0,1% до приблизительно 2,0% или от приблизительно 5,0% до приблизительно 6,0% по весу от общего веса композиции. Элементы из этих вариантов осуществления могут быть объединены с одним или несколькими дополнительными вариантами осуществления и/или аспектами, описанными в настоящем документе.

[0079] Согласно одному варианту осуществления комбинация дополнительно содержит поверхностно-активное вещество. Согласно некоторым вариантам

осуществления поверхностно-активное вещество в комбинации дополнительно содержит неионогенное поверхностно-активное вещество. Согласно некоторым вариантам осуществления комбинация дополнительно содержит полоксамер 407. согласно некоторым вариантам осуществления полоксамер 407 представляет собой Pluronic F127. Элементы из этих вариантов осуществления могут быть объединены с одним или несколькими дополнительными вариантами осуществления и/или аспектами, описанными в настоящем документе.

[0080] Согласно одному варианту осуществления поверхностно-активное вещество присутствует в количестве от приблизительно 5% до приблизительно 15% по весу от общего веса рифаксимины в композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления поверхностно-активное вещество присутствует в количестве от приблизительно 7% до приблизительно 9% по весу от общего веса рифаксимины в композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления поверхностно-активное вещество присутствует в количестве от приблизительно 8% до приблизительно 9% по весу от общего веса рифаксимины в композиции. Элементы из этих вариантов осуществления могут быть объединены с одним или несколькими дополнительными вариантами осуществления и/или аспектами, описанными в настоящем документе.

[0081] Согласно одному варианту осуществления композиция дополнительно содержит диэтилфталат или дибутилфталат. Согласно некоторым вариантам осуществления композиция содержит диэтилфталат. Элементы из этих вариантов осуществления могут быть объединены с одним или несколькими дополнительными вариантами осуществления и/или аспектами, описанными в настоящем документе.

[0082] Согласно одному варианту осуществления рифаксимин присутствует в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 30% по весу от общего веса композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления рифаксимин присутствует в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 10% по весу от общего веса композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления рифаксимин присутствует в количестве от приблизительно 4% до приблизительно 6% по весу от общего веса композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления рифаксимин присутствует в количестве от приблизительно 15% до приблизительно 25% по весу от общего веса композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления рифаксимин присутствует в количестве от приблизительно 20% до приблизительно 23% по весу от общего веса композиции. Элементы из этих вариантов осуществления могут быть объединены с одним или несколькими дополнительными вариантами осуществления и/или аспектами, описанными в настоящем документе.

[0083] Согласно одному варианту осуществления композиция представляет собой композицию с не зависящим от pH высвобождением. Элементы из этого варианта осуществления могут быть объединены с одним или несколькими дополнительными вариантами осуществления и/или аспектами, описанными в настоящем документе.

[0084] Согласно одному варианту осуществления композиция предназначена для высвобождения в верхние отделы желудочно-кишечного тракта. Согласно некоторым вариантам осуществления композиция предназначена для высвобождения в первую часть тонкой кишки. Элементы из этих вариантов осуществления могут быть объединены с одним или несколькими дополнительными вариантами осуществления и/или аспектами, описанными в настоящем документе.

5. Композиции, нацеленные на средние отделы ЖКТ

[0085] Предлагаются композиции на основе рифаксимины, которые составлены для доставки рифаксимины в средние отделы ЖК тракта, нижние отделы ЖК тракта и/или толстую кишку (в настоящем документе называются MGI-гранулами или DER-гранулами). Такие композиции включают композицию с направленным высвобождением рифаксимины, содержащую сахарную сферу, покрытую комбинацией, содержащей рифаксимин и зависящий от pH полимер (например, HPMC-AS). Согласно некоторым вариантам осуществления зависящий от pH полимер включает ацетат-сукцинат гипромеллозы (HPMC-AS) (например, Ashland HPMC-AS MF, NF, JP).

[0086] Согласно одному варианту осуществления рифаксимин и зависящий от pH полимер представлены в композициях в весовом соотношении от приблизительно 65:35 до приблизительно 75:25, соответственно. Согласно некоторым вариантам осуществления рифаксимин и зависящий от pH полимер представлены в композициях в весовом соотношении от приблизительно 60:40 до приблизительно 70:30, соответственно. Согласно некоторым вариантам осуществления рифаксимин и зависящий от pH полимер представлены в композициях в весовом соотношении от приблизительно 65:35 до приблизительно 70:30, соответственно. Согласно некоторым вариантам осуществления рифаксимин и зависящий от pH полимер, который может быть включен в композиции, описанные в настоящем документе, не представлены в весовом соотношении 25:75, 50:50 или 75:25, соответственно. Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, описанные в настоящем документе, включают в себя больше рифаксимины, чем зависящего от pH полимера по весу, когда такие композиции включают в себя как рифаксимин, так и зависящий от pH полимер.

[0087] Согласно одному варианту осуществления HPMC-AS имеет марку М. Элементы из этого варианта осуществления могут быть объединены с одним или

несколькими дополнительными вариантами осуществления и/или аспектами, описанными в настоящем документе.

[0088] Согласно одному варианту осуществления НРМС-АС присутствует в количестве от приблизительно 20% до приблизительно 60% по весу от общего веса рифаксими́на в композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления НРМС-АС присутствует в количестве от приблизительно 20% до приблизительно 50% по весу от общего веса рифаксими́на в композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления НРМС-АС присутствует в количестве от приблизительно 25% до приблизительно 45% по весу от общего веса рифаксими́на в композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления НРМС-АС присутствует в количестве от приблизительно 30% до приблизительно 40% по весу от общего веса рифаксими́на в композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления НРМС-АС присутствует в количестве от приблизительно 30% до приблизительно 35% по весу от общего веса рифаксими́на в композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления НРМС-АС присутствует в количестве от приблизительно 31% по весу от общего веса рифаксими́на в композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления НРМС-АС присутствует в количестве от приблизительно 40% до приблизительно 60% по весу от общего веса рифаксими́на в смеси. Согласно некоторым вариантам осуществления НРМС-АС присутствует в количестве от приблизительно 40% до приблизительно 50% по весу от общего веса рифаксими́на в смеси. Согласно некоторым вариантам осуществления НРМС-АС присутствует в количестве от приблизительно 43% до приблизительно 47% по весу от общего веса рифаксими́на в смеси. Согласно некоторым вариантам осуществления НРМС-АС присутствует в количестве от приблизительно 44% до приблизительно 45% по весу от общего веса рифаксими́на в смеси. Согласно некоторым вариантам осуществления НРМС-АС присутствует в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 4% или от приблизительно 8% до приблизительно 11% по весу от общего веса композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления НРМС-АС присутствует в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 3% или от приблизительно 8% до приблизительно 10% по весу от общего веса композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления НРМС-АС присутствует в количестве от приблизительно 2% до приблизительно 3% или от приблизительно 9% до приблизительно 10% по весу от общего веса композиции. Элементы из этих вариантов осуществления могут быть объединены с одним или несколькими дополнительными вариантами осуществления и/или аспектами, описанными в настоящем документе.

[0089] Согласно одному варианту осуществления комбинация дополнительно содержит поверхностно-активное вещество. Согласно некоторым вариантам

осуществления комбинация дополнительно содержит неионогенное поверхностно-активное вещество. Согласно некоторым вариантам осуществления комбинация дополнительно содержит полоксамер 407. Согласно некоторым вариантам осуществления полоксамер 407 представляет собой Pluronic F127. Элементы из этих вариантов осуществления могут быть объединены с одним или несколькими дополнительными вариантами осуществления и/или аспектами, описанными в настоящем документе.

[0090] Согласно одному варианту осуществления поверхностно-активное вещество присутствует в количестве от приблизительно 5% до приблизительно 15% по весу от общего веса рифаксими́на в композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления поверхностно-активное вещество присутствует в количестве от приблизительно 7% до приблизительно 9% по весу от общего веса рифаксими́на в композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления поверхностно-активное вещество присутствует в количестве от приблизительно 8% до приблизительно 9% по весу от общего веса рифаксими́на в композиции. Элементы из этих вариантов осуществления могут быть объединены с одним или несколькими дополнительными вариантами осуществления и/или аспектами, описанными в настоящем документе.

[0091] Согласно одному варианту осуществления композиция дополнительно содержит диэтилфталат или дибутилфталат. Согласно некоторым вариантам осуществления композиция содержит диэтилфталат. Элементы из этих вариантов осуществления могут быть объединены с одним или несколькими дополнительными вариантами осуществления и/или аспектами, описанными в настоящем документе.

[0092] Согласно одному варианту осуществления композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемый пластификатор. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтически приемлемый пластификатор представляет собой алкилцитрат. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтически приемлемый пластификатор выбран из триэтилцитрата (ТЕС), ацетилтриэтилцитрата (АТЕС), трибутилцитрата (ТВС), ацетилтрибутилцитрата (АТВС), триоктилцитрата (ТОС), ацетилтриоктилцитрата (АТОС), тригексилцитрата (ТНС), ацетилтригексилцитрата (АТНС), бутирилтригексилцитрата (ВТНС, тригексил-о-бутирилцитрата) и триметилцитрата (ТМС). Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтически приемлемый пластификатор представляет собой ТЕС. Элементы из этих вариантов осуществления могут быть объединены с одним или несколькими дополнительными вариантами осуществления и/или аспектами, описанными в настоящем документе.

[0093] Согласно одному варианту осуществления композиция дополнительно содержит кишечнорастворимую оболочку. Согласно некоторым вариантам осуществления

композиция дополнительно содержит кишечнорастворимую оболочку вокруг упомянутой комбинации и сахарной сферы. Согласно некоторым вариантам осуществления кишечнорастворимая оболочка содержит сополимер метакриловой кислоты и акрилата и, необязательно, комбинацию моностеарата глицерина, триэтилцитрата и полисорбата 80 (то есть Plasacryl НТР 20). Согласно некоторым вариантам осуществления кишечнорастворимая оболочка содержит сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата (например, Eudragit L30D55) и, необязательно, комбинацию моностеарата глицерина, триэтилцитрата и полисорбата 80 (например, Plasacryl НТР 20). Согласно некоторым вариантам осуществления кишечнорастворимая оболочка дополнительно содержит антиадгезионную добавку. Элементы из этих вариантов осуществления могут быть объединены с одним или несколькими дополнительными вариантами осуществления и/или аспектами, описанными в настоящем документе.

[0094] Согласно одному варианту осуществления рифаксимин присутствует в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 30% по весу от общего веса композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления рифаксимин присутствует в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 10% по весу от общего веса композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления рифаксимин присутствует в количестве от приблизительно 4% до приблизительно 6% по весу от общего веса композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления рифаксимин присутствует в количестве от приблизительно 15% до приблизительно 25% по весу от общего веса композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления рифаксимин присутствует в количестве от приблизительно 20% до приблизительно 23% по весу от общего веса композиции. Элементы из этих вариантов осуществления могут быть объединены с одним или несколькими дополнительными вариантами осуществления и/или аспектами, описанными в настоящем документе.

[0095] Согласно одному варианту осуществления композиция представляет собой композицию с зависящим от pH высвобождением. Элементы из этого варианта осуществления могут быть объединены с одним или несколькими дополнительными вариантами осуществления и/или аспектами, описанными в настоящем документе.

[0096] Согласно одному варианту осуществления композиция предназначена для высвобождения в средние отделы желудочно-кишечного тракта. Элементы из этого варианта осуществления могут быть объединены с одним или несколькими дополнительными вариантами осуществления и/или аспектами, описанными в настоящем документе.

5. Дозировки

[0097] Согласно одному варианту осуществления общее количество рифаксими́на в раскрытых композициях составляет меньше чем приблизительно 250 мг (например, меньше чем приблизительно 240 мг, меньше чем приблизительно 230 мг, меньше чем приблизительно 220 мг, меньше чем приблизительно 210 мг, меньше чем приблизительно 200 мг, меньше чем приблизительно 190 мг, меньше чем приблизительно 180 мг, меньше чем приблизительно 170 мг, меньше чем приблизительно 160 мг, меньше чем приблизительно 150 мг, меньше чем приблизительно 140 мг, меньше чем приблизительно 130 мг, меньше чем приблизительно 120 мг, меньше чем приблизительно 110 мг, меньше чем приблизительно 100 мг, меньше чем приблизительно 90 мг, меньше чем приблизительно 80 мг, меньше чем приблизительно 70 мг, меньше чем приблизительно 60 мг, меньше чем приблизительно 50 мг, меньше чем приблизительно 40 мг, меньше чем приблизительно 30 мг, меньше чем приблизительно 20 мг или меньше чем приблизительно 10 мг). Согласно некоторым аспектам общее количество рифаксими́на находится в диапазоне от приблизительно 2,5 мг до приблизительно 250 мг (например, от приблизительно 5 мг до приблизительно 250 мг, от приблизительно 5 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 5 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 5 мг до приблизительно 125 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 125 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 25 мг до приблизительно 125 мг, от приблизительно 25 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 25 мг до приблизительно 75 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 70 мг, от приблизительно 35 мг до приблизительно 65 мг, от приблизительно 40 мг до приблизительно 60 мг, от приблизительно 45 мг до приблизительно 55 мг, от приблизительно 75 мг до приблизительно 125 мг, от приблизительно 80 мг до приблизительно 120 мг, от 85 мг до приблизительно 115 мг, от приблизительно 90 мг до приблизительно 110 мг или от приблизительно 95 мг до приблизительно 105 мг). Согласно некоторым аспектам общее количество рифаксими́на (в миллиграммах) в раскрытых композициях находится в диапазоне от приблизительно 10 мг до приблизительно 30 мг, от приблизительно 15 мг до приблизительно 25 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 50 мг, от приблизительно 35 мг до приблизительно 45 мг, от приблизительно 70 мг до приблизительно 90 мг или от приблизительно 75 до приблизительно 85 мг. Согласно некоторым аспектам общее количество рифаксими́на (в миллиграммах) в раскрытых композициях составляет приблизительно 5, приблизительно 6, приблизительно 7, приблизительно 8, приблизительно 9, приблизительно 10, приблизительно 11, приблизительно 12, приблизительно 13, приблизительно 14, приблизительно 15, приблизительно 16,

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

приблизительно 40 мг, или приблизительно 80 мг. Элементы из этих вариантов осуществления могут быть объединены с одним или несколькими дополнительными вариантами осуществления и/или аспектами, описанными в настоящем документе.

7. Применение для лекарственных средств с плохой растворимостью в воде

[0098] Технология настоящего изобретения может быть применена к другим терапевтическим соединениям, для которых можно получить пользу от направленного высвобождения в одну или нескольких областей из верхних, нижних или средних отделов ЖК тракта. Такие соединения включают, например, соединения с плохой растворимостью в воде в одной или нескольких областях из верхних отделов ЖК тракта, средних отделов ЖК тракта и нижних отделов ЖК тракта. Согласно некоторым вариантам осуществления такие соединения могут представлять собой соединение рифамицина. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение рифамицина могут быть выбраны из группы, состоящей из рифаксимины, рифамицина А, рифамицина В, рифамицина С, рифамицина D, рифамицина Е, рифамицина S, рифамицина SV, рифампина (рифампицина), рифапентина, рифабутина, рифалазила и их фармацевтически приемлемых солей. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение рифамицина представляет собой рифаксимин.

[0099] Таким образом, предлагается композиция для направленного высвобождения в одну или несколько областей из верхних отделов ЖК тракта, средних отделов ЖК тракта и нижних отделов ЖК тракта, содержащая, при соответствующих обстоятельствах:

а. первые гранулы с направленным высвобождением, содержащие сахарную сферу, покрытую комбинацией, содержащей соединение рифамицина, первый не зависящий от pH полимер и второй не зависящий от pH полимер, причем данные первые гранулы с направленным высвобождением выполнены с возможностью высвобождения соединения рифамицина в верхние отделы ЖК тракта; и/или

б. вторые гранулы с направленным высвобождением, содержащие сахарную сферу, покрытую комбинацией, содержащей соединение рифамицина и зависящий от pH полимер, причем данные вторые гранулы с направленным высвобождением выполнены с возможностью высвобождения соединения рифамицина в средние отделы ЖК тракта, нижние отделы ЖК тракта и/или толстую кишку.

[00100] Согласно некоторым вариантам осуществления первый не зависящий от pH полимер и второй не зависящий от pH полимер выбраны из группы, состоящей из гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC), поливинилпирролидона (PVP), гидроксипропилцеллюлозы (HEC), полиэтиленгликоля (PEG), поливинилового спирта (PVA), полиакриловой кислоты (PAA), гидроксипропилцеллюлозы, метилцеллюлозы, этилцеллюлозы и сополимера дивинилового эфира и малеинового ангидрида (DIVEMA).

Согласно некоторым вариантам осуществления первый не зависящий от pH полимер представляет собой НРМС. Согласно некоторым вариантам осуществления второй не зависящий от pH полимер представляет собой РVP.

[00101] Согласно некоторым вариантам осуществления зависящий от pH полимер выбран из группы, состоящей из ацетата-сукцината гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМС-AS), метакрилового/этилакрилового сополимера, ацетата-фталата гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМС-Р), ацетата-фталата целлюлозы (САР) и ацетата-тримеллитата целлюлозы (САТ). Согласно некоторым вариантам осуществления зависящий от pH полимер представляет собой НРМС-AS.

[00102] Согласно некоторым вариантам осуществления первые и/или вторые гранулы с направленным высвобождением могут включать в себя поверхностно-активное вещество. Согласно некоторым вариантам осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой неионогенное поверхностно-активное вещество. Согласно некоторым вариантам осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой полуксамер 407.

[00103] Согласно некоторым вариантам осуществления первые и/или вторые гранулы с направленным высвобождением могут включать в себя фармацевтически приемлемый пластификатор. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтически приемлемый пластификатор представляет собой алкилцитрат. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтически приемлемый пластификатор выбран из триэтилцитрата (ТЕС), ацетилтриэтилцитрата (АТЕС), трибутилцитрата (ТВС), ацетилтрибутилцитрата (АТВС), триоктилцитрата (ТОС), ацетилтриоктилцитрата (АТОС), тригексилцитрата (ТНС), ацетилтригексилцитрата (АТНС), бутирилтригексилцитрата (ВТНС, тригексил-о-бутирилцитрата) и триметилцитрата (ТМС). Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтически приемлемый пластификатор представляет собой ТЕС. Согласно некоторым вариантам осуществления первые и/или вторые гранулы с направленным высвобождением могут включать в себя диэтилфталат и/или дибутилфталат. Согласно некоторым вариантам осуществления первые и/или вторые гранулы с направленным высвобождением включают в себя диэтилфталат.

[00104] Согласно некоторым вариантам осуществления вторые гранулы с направленным высвобождением включают в себя кишечнорастворимую оболочку. Согласно некоторым вариантам осуществления кишечнорастворимая оболочка окружает сахарную сферу, покрытую соединением рифамицина и зависящим от pH полимером. Согласно некоторым вариантам осуществления кишечнорастворимая оболочка содержит сополимер метакриловой кислоты и акрилата и, необязательно, комбинацию моностеарата

глицерина, триэтилцитрата и полисорбата 80 (например, Plasacryl НТР 20). Согласно некоторым вариантам осуществления кишечнорастворимая оболочка содержит сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата (например, Eudragit L30D55) и, необязательно, комбинацию моностеарата глицерина, триэтилцитрата и полисорбата 80 (например, Plasacryl НТР 20). Согласно некоторым вариантам осуществления кишечнорастворимая оболочка дополнительно содержит антиадгезионную добавку.

[00105] Согласно одному варианту осуществления первый не зависящий от pH полимер присутствует в количестве от приблизительно 5% до приблизительно 15% по весу от общего веса соединения рифамицина в композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления первый не зависящий от pH полимер присутствует в количестве от приблизительно 6% до приблизительно 12% по весу от общего веса соединения рифамицина в композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления первый не зависящий от pH полимер присутствует в количестве от приблизительно 6% до приблизительно 10% по весу от общего веса соединения рифамицина в комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления первый не зависящий от pH полимер присутствует в количестве от приблизительно 5% до приблизительно 9% по весу от общего веса соединения рифамицина в комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления первый не зависящий от pH полимер присутствует в количестве от приблизительно 5% до приблизительно 8% по весу от общего веса соединения рифамицина в комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления первый не зависящий от pH полимер присутствует в количестве от приблизительно 5% до приблизительно 7% по весу от общего веса соединения рифамицина в комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления первый не зависящий от pH полимер присутствует в количестве от приблизительно 6% до приблизительно 7% по весу от общего веса соединения рифамицина в комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления первый не зависящий от pH полимер присутствует в количестве от приблизительно 7% до приблизительно 10% по весу от общего веса соединения рифамицина в композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления первый не зависящий от pH полимер присутствует в количестве от приблизительно 8% до приблизительно 9% по весу от общего веса соединения рифамицина в композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления первый не зависящий от pH полимер присутствует в количестве от приблизительно 0,1% до приблизительно 2,5% по весу от общего веса композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления первый не зависящий от pH полимер присутствует в количестве от приблизительно 0,3% до приблизительно 2,3% по весу от общего веса композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления первый не зависящий от pH полимер присутствует в количестве от

приблизительно 0,3% до приблизительно 0,5% или от приблизительно 1,8% до приблизительно 2,0% по весу от общего веса композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления первый не зависящий от pH полимер присутствует в количестве от приблизительно 0,4% до приблизительно 0,5% или от приблизительно 1,9% до приблизительно 2,0% по весу от общего веса композиции.

[illegible]

[illegible]

[00108] Согласно одному варианту осуществления соединение рифамицина и не зависящий от pH полимер представлены в композициях в весовом соотношении от приблизительно 65:35 до приблизительно 85:15, соответственно. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение рифамицина и не зависящий от pH полимер представлены в композициях в весовом соотношении от приблизительно 70:30 до приблизительно 80:20, соответственно. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение рифамицина и не зависящий от pH полимер представлены в композициях в весовом соотношении от приблизительно 70:30 до приблизительно 75:25, соответственно. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения рифамицина и не зависящий от pH полимер, который может быть включен в композиции, описанные в настоящем документе, не представлены в весовом соотношении 25:75, 50:50 или 75:25, соответственно. Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, описанные в настоящем документе, включают в себя больше соединения рифамицина, чем не зависящего от pH полимера по весу, когда такие композиции включают в себя как соединение рифамицина, так и не зависящий от pH полимер.

[00109] Согласно одному варианту осуществления соединения рифамицина и зависящий от pH полимер представлены в композициях в весовом соотношении от приблизительно 65:35 до приблизительно 75:25, соответственно. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения рифамицина и зависящий от pH полимер представлены в композициях в весовом соотношении от приблизительно 60:40 до приблизительно 70:30, соответственно. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения рифамицина и зависящий от pH полимер представлены в композициях в весовом соотношении от приблизительно 65:35 до приблизительно 70:30, соответственно. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения рифамицина и зависящий от pH полимер, который может быть включен в композиции, описанные в настоящем документе, не представлены в весовом соотношении 25:75, 50:50 или 75:25, соответственно. Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, описанные в настоящем документе, включают в себя больше соединения рифамицина, чем зависящего от pH полимера по весу, когда такие композиции включают в себя как соединение рифамицина, так и зависящий от pH полимер.

[00110] Согласно одному варианту осуществления поверхностно-активное вещество присутствует в количестве от приблизительно 5% до приблизительно 15% по весу от общего веса соединения рифамицина в композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления поверхностно-активное вещество присутствует в количестве от приблизительно 7% до приблизительно 9% по весу от общего веса соединения рифамицина

в композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления поверхностно-активное вещество присутствует в количестве от приблизительно 8% до приблизительно 9% по весу от общего веса соединения рифамицина в композиции.

[00111] Согласно одному варианту осуществления соединение рифамицина в предлагаемой композиции присутствует в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 30% по весу от общего веса композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение рифамицина присутствует в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 10% по весу от общего веса композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение рифамицина присутствует в количестве от приблизительно 4% до приблизительно 6% по весу от общего веса композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение рифамицина присутствует в количестве от приблизительно 15% до приблизительно 25% по весу от общего веса композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение рифамицина присутствует в количестве от приблизительно 20% до приблизительно 23% по весу от общего веса композиции.

[00112] Согласно некоторым вариантам осуществления вышеуказанная композиция, которая включает в себя первые и/или вторые гранулы с направленным высвобождением, может включать в себя соединение рифамицина в любой из следующих доз. Согласно одному варианту осуществления общее количество соединения рифамицина в раскрытых композициях составляет меньше чем приблизительно 250 мг (например, меньше чем приблизительно 240 мг, меньше чем приблизительно 230 мг, меньше чем приблизительно 220 мг, меньше чем приблизительно 210 мг, меньше чем приблизительно 200 мг, меньше чем приблизительно 190 мг, меньше чем приблизительно 180 мг, меньше чем приблизительно 170 мг, меньше чем приблизительно 160 мг, меньше чем приблизительно 150 мг, меньше чем приблизительно 140 мг, меньше чем приблизительно 130 мг, меньше чем приблизительно 120 мг, меньше чем приблизительно 110 мг, меньше чем приблизительно 100 мг, меньше чем приблизительно 90 мг, меньше чем приблизительно 80 мг, меньше чем приблизительно 70 мг, меньше чем приблизительно 60 мг, меньше чем приблизительно 50 мг, меньше чем приблизительно 40 мг, меньше чем приблизительно 30 мг, меньше чем приблизительно 20 мг или меньше чем приблизительно 10 мг). Согласно некоторым аспектам общее количество соединения рифамицина находится в диапазоне от приблизительно 2,5 мг до приблизительно 250 мг (например, от приблизительно 5 мг до приблизительно 250 мг, от приблизительно 5 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 5 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 5 мг до приблизительно 125 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 125 мг, от приблизительно 10 мг до

приблизительно 100 мг, от приблизительно 25 мг до приблизительно 125 мг, от приблизительно 25 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 25 мг до приблизительно 75 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 70 мг, от приблизительно 35 мг до приблизительно 65 мг, от приблизительно 40 мг до приблизительно 60 мг, от приблизительно 45 мг до приблизительно 55 мг, от приблизительно 75 мг до приблизительно 125 мг, от приблизительно 80 мг до приблизительно 120 мг, от 85 мг до приблизительно 115 мг, от приблизительно 90 мг до приблизительно 110 мг или от приблизительно 95 мг до приблизительно 105 мг). Согласно некоторым аспектам общее количество (в миллиграммах) соединения рифамицина в раскрытых композициях составляет приблизительно 5, приблизительно 10, приблизительно 11, приблизительно 12, приблизительно 13, приблизительно 14, приблизительно 15, приблизительно 16, приблизительно 17, приблизительно 18, приблизительно 19, приблизительно 20, приблизительно 21, приблизительно 22, приблизительно 23, приблизительно 24, приблизительно 25, приблизительно 26, приблизительно 27, приблизительно 28, приблизительно 29, приблизительно 30, приблизительно 31, приблизительно 32, приблизительно 33, приблизительно 34, приблизительно 35, приблизительно 36, приблизительно 37, приблизительно 38, приблизительно 39, приблизительно 40, приблизительно 41, приблизительно 42, приблизительно 43, приблизительно 44, приблизительно 45, приблизительно 46, приблизительно 47, приблизительно 48, приблизительно 49, приблизительно 50, приблизительно 51, приблизительно 52, приблизительно 53, приблизительно 54, приблизительно 55, приблизительно 56, приблизительно 57, приблизительно 58, приблизительно 59, приблизительно 60, приблизительно 61, приблизительно 62, приблизительно 63, приблизительно 64, приблизительно 65, приблизительно 66, приблизительно 67, приблизительно 68, приблизительно 69, приблизительно 70, приблизительно 71, приблизительно 72, приблизительно 73, приблизительно 74, приблизительно 75, приблизительно 76, приблизительно 77, приблизительно 78, приблизительно 79, приблизительно 80, приблизительно 81, приблизительно 82, приблизительно 83, приблизительно 84, приблизительно 85, приблизительно 86, приблизительно 87, приблизительно 88, приблизительно 89, приблизительно 90, приблизительно 91, приблизительно 92, приблизительно 93, приблизительно 94, приблизительно 95, приблизительно 96, приблизительно 97, приблизительно 98, приблизительно 99, приблизительно 100, приблизительно 101, приблизительно 102, приблизительно 103, приблизительно 104, приблизительно 105, приблизительно 106, приблизительно 107, приблизительно 108, приблизительно 109, приблизительно 110, приблизительно 111,

[illegible]

[illegible]

[illegible]

больше чем приблизительно 195 мг, или не больше чем приблизительно 200 мг, или не больше чем приблизительно 205 мг, или не больше чем приблизительно 210 мг, или не больше чем приблизительно 215 мг, или не больше чем приблизительно 220 мг, или не больше чем приблизительно 225 мг, или не больше чем приблизительно 230 мг, или не больше чем приблизительно 235 мг, или не больше чем приблизительно 240 мг, или не больше чем приблизительно 245 мг, или не больше чем приблизительно 250 мг.

8. Лекарственные формы

[00113] Для целей введения согласно определенным вариантам осуществления композиции, описанные в настоящем документе, можно вводить как есть или составлять в виде альтернативных лекарственных форм, например для пероральной доставки. Составы для пероральной доставки могут быть в форме леденцов, водных или масляных суспензий, эмульсий, капсул, сиропов или эликсиров. Композиции для перорального введения могут содержать одно или несколько необязательных средств, например подслащивающие средства, такие как фруктоза, аспартам или сахарин; ароматизирующие средства, такие как перечная мята, масло грушанки или вишня; красящие средства; и консервирующие средства, для получения фармацевтически приемлемого препарата. Композиции могут быть покрыты для отсрочки растворения и абсорбции в желудочно-кишечном тракте, что обеспечивает пролонгированное действие в течение продолжительного периода времени.

[00114] Согласно определенным вариантам осуществления раскрытые композиции составлены в виде лекарственных форм в виде капсул. Согласно определенным вариантам осуществления раскрытые композиции составлены в виде лекарственных форм в виде мягких или твердых капсул. Согласно определенным вариантам осуществления раскрытые композиции составлены в виде лекарственных форм в виде мягких или твердых желатиновых капсул.

[00115] Следует отметить, что конкретная схема приема и лечения для любого конкретного пациента будет зависеть от множества факторов, включая возраст, вес тела, общее состояние здоровья, пол, диету, время введения, скорость выведения, комбинацию лекарственных средств, мнения лечащего врача и тяжести конкретного подлежащего лечению заболевания.

9. Антиоксиданты/хелатирующие средства

[00116] Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, описанные в настоящем документе, могут дополнительно содержать антиоксидант и/или хелатирующее средство.

[00117] Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, описанные в настоящем документе, дополнительно содержат антиоксидант и/или хелатирующее

средство, выбранное из аскорбилпальмитата, бутилированного гидроксианизола (ВНА), бутилированного гидрокситолуола (ВНТ), лимонной кислоты, метабисульфита натрия, цистеина, метабисульфита калия, пропилгаллата, тиосульфата натрия, витамина Е (например, витамина Е ТPGS) и 3,4-дигидроксibenзойной кислоты. Без ограничения какой-либо теорией изобретения, можно использовать, например, ВНТ и лимонную кислоту в качестве антиоксидантов и/или хелатирующих средств для сведения к минимуму потенциальной деградации рифаксимины посредством окисления.

[00118] Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, описанные в настоящем документе, включают в себя антиоксидант и/или хелатирующее средство в количестве от приблизительно 0,001% до приблизительно 3% по весу композиции.

[00119] Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, описанные в настоящем документе, включают в себя антиоксидант и/или хелатирующее средство в количестве от приблизительно 0,05% до приблизительно 3%, или от приблизительно 0,1% до приблизительно 3%, или от приблизительно 0,1% до приблизительно 1%, или от приблизительно 0,1% до приблизительно 0,5% по весу композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, описанные в настоящем документе, включают в себя антиоксидант и/или хелатирующее средство в количестве по меньшей мере приблизительно 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9%, 1%, 2% или 3% по весу композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, описанные в настоящем документе, включают в себя антиоксидант и/или хелатирующее средство в количестве не больше чем приблизительно 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9%, 1%, 2% или 3% по весу композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, описанные в настоящем документе, включают в себя антиоксидант и/или хелатирующее средство в количестве приблизительно 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9%, 1%, 2% или 3% по весу композиции.

[00120] Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, описанные в настоящем документе, включают в себя ВНА, ВНТ и/или витамин Е ТPGS в количестве от приблизительно 0,05% до приблизительно 3%, или от приблизительно 0,1% до приблизительно 2%, или от приблизительно 0,1% до приблизительно 1%, или от приблизительно 0,1% до приблизительно 0,5% по весу композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, описанные в настоящем документе, включают в себя ВНА, ВНТ и/или витамин Е ТPGS в количестве по меньшей мере приблизительно 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9%, 1%, 2% или 3% по весу композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, описанные в настоящем документе, включают в себя ВНА, ВНТ и/или витамин Е ТPGS в количестве не больше чем

приблизительно 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9%, 1%, 2% или 3% по весу композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, описанные в настоящем документе, включают в себя ВНА, ВНТ и/или витамин Е TPGS в количестве приблизительно 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9%, 1%, 2% или 3% по весу композиции.

[00121] Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, описанные в настоящем документе, включают в себя ВНА в количестве от приблизительно 0,05% до приблизительно 1%, или от приблизительно 0,1% до приблизительно 0,5%, или от приблизительно 0,1% до приблизительно 0,4%, или от приблизительно 0,1% до приблизительно 0,3% по весу композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, описанные в настоящем документе, включают в себя ВНА в количестве по меньшей мере приблизительно 0,1%, или 0,2%, или 0,3%, или 0,4%, или 0,5% по весу композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, описанные в настоящем документе, включают в себя ВНА в количестве не больше чем приблизительно 0,1%, или 0,2%, или 0,3%, или 0,4%, или 0,5% по весу композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, описанные в настоящем документе, включают в себя ВНА в количестве приблизительно 0,1%, или 0,2%, или 0,3%, или 0,4%, или 0,5% по весу композиции.

[00122] Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, описанные в настоящем документе, включают в себя ВНТ в количестве от приблизительно 0,05% до приблизительно 1%, или от приблизительно 0,1% до приблизительно 0,5%, или приблизительно 0,1% до приблизительно 0,4%, или приблизительно 0,1% до приблизительно 0,3% по весу композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, описанные в настоящем документе, включают в себя ВНТ в количестве по меньшей мере приблизительно 0,1%, или 0,2%, или 0,3%, или 0,4%, или 0,5% по весу композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, описанные в настоящем документе, включают в себя ВНТ в количестве не больше чем приблизительно 0,1%, или 0,2%, или 0,3%, или 0,4%, или 0,5% по весу композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, описанные в настоящем документе, включают в себя ВНТ в количестве приблизительно 0,1%, или 0,2%, или 0,3%, или 0,4%, или 0,5% по весу композиции.

[00123] Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, описанные в настоящем документе, включают в себя витамин Е TPGS в количестве от приблизительно 0,1% до приблизительно 3%, или от приблизительно 0,5% до приблизительно 3%, или от приблизительно 0,5% до приблизительно 1%, или от приблизительно 1% до

приблизительно 3% по весу композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, описанные в настоящем документе, включают в себя витамин Е TPGS в количестве по меньшей мере приблизительно 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9%, 1%, 2% или 3% по весу композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, описанные в настоящем документе, включают в себя витамин Е TPGS в количестве не больше чем приблизительно 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9%, 1%, 2% или 3% по весу композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, описанные в настоящем документе, включают в себя витамин Е TPGS в количестве приблизительно 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9%, 1%, 2% или 3% по весу композиции.

10. Способы и применения

[00124] Композиции, описанные в настоящем документе, можно применять в способах лечения заболеваний. Например, настоящее раскрытие относится к способу лечения заболевания или нарушения у нуждающегося в этом субъекта. Такие способы могут предусматривать стадию введения упомянутому субъекту терапевтически эффективного количества одной или нескольких из любых вышеупомянутых композиций, которые могут быть в стандартной лекарственной форме.

[00125] Композиции, описанные в настоящем документе, применимы для лечения одного или нескольких нарушений, включая связанные с кишечником нарушения или нарушения функции печени. Такие нарушения включают, например, синдром раздраженного кишечника (IBS) (например, IBS-D), диарею, обусловленную микроорганизмами диарею, инфекционную диарею, инфекции и симптомы *Clostridium difficile* (например, обусловленную *Clostridium difficile* диарею), диарею путешественников, избыточный бактериальный рост в тонкой кишке (SIBO), болезнь Крона, дивертикулярную болезнь, панкреатит (включая хронический), недостаточность поджелудочной железы, энтерит, колит (например, язвенный колит, антибиотико-ассоциированный колит и микроскопический колит), печеночную энцефалопатию (или другие заболевания, которые приводят к повышению уровня аммиака) и ее симптомы, диспепсию желудка, цирроз (например, алкогольный цирроз), поликистозную болезнь печени, воспаление илеоанального кармана, перитонит, синдром короткой кишки, воспалительное заболевание кишечника, розацеа, серповидно-клеточную болезнь и инфекцию *H. pylori*.

[00126] Композиции, описанные в настоящем документе, применимы для лечения и/или предупреждения печеночной энцефалопатии. Например, композиции, описанные в настоящем документе, можно применять для лечения рецидива печеночной

энцефалопатии; и/или для лечения явной печеночной энцефалопатии; и/или для предупреждения явной печеночной энцефалопатии.

[00127] Композиции, описанные в настоящем документе, применимы для подготовки трансплантата печени.

[00128] Композиции, описанные в настоящем документе, применимы для лечения сердечно-сосудистых расстройств (например, атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания).

[00129] Композиции, описанные в настоящем документе, применимы для лечения нарушений, которые поражают центральную нервную систему, и нарушений, связанных с когнитивным расстройством, таким как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и аутизм.

[00130] Композиции, описанные в настоящем документе, применимы для лечения некоторых раков, таких как острый миелоидный лейкоз.

[00131] Композиции, описанные в настоящем документе, применимы для лечения серповидно-клеточной болезни и/или связанных с ней симптомов.

[00132] Согласно одному варианту осуществления изобретение, описанное в настоящем документе, относится к способу лечения серповидно-клеточной болезни (SCD) у нуждающегося в этом пациента, предусматривающему введение раскрытой композиции с направленным высвобождением пациенту. Согласно некоторым вариантам осуществления способ лечения серповидно-клеточной болезни (SCD) предусматривает снижение повышенных уровней циркулирующих стареющих нейтрофилов (CAN) у пациента. Согласно некоторым вариантам осуществления способ лечения серповидно-клеточной болезни (SCD) у пациента предусматривает лечение вазоокклюзионного криза (VOC) у пациента.

[00133] Согласно некоторым вариантам осуществления лечение вазоокклюзионного криза (VOC) у пациента содержит (1) ослабление одного или нескольких симптомов VOC у пациента; (2) снижение частоты или предотвращение возникновения VOC у пациента; (3) снижение продолжительности или тяжести VOC у пациента; и/или (4) опосредование или иное снижение употребления пациентом опиоидов во время VOC. Согласно некоторым вариантам осуществления способ лечения серповидно-клеточной болезни (SCD) у пациента предусматривает ослабление одного или нескольких симптомов вазоокклюзионного криза (VOC) у пациента. Согласно некоторым вариантам осуществления способ лечения серповидно-клеточной болезни (SCD) у пациента предусматривает снижение частоты или предотвращение возникновения вазоокклюзионных кризов (VOC) у пациента. Согласно некоторым вариантам осуществления способ лечения серповидно-клеточной болезни

(SCD) у пациента предусматривает снижение продолжительности или тяжести VOC у пациента. Согласно некоторым вариантам осуществления способ лечения серповидно-клеточной болезни (SCD) у пациента предусматривает опосредование или иное снижение употребления пациентом опиоидов во время вазоокклюзионного криза (VOC) у пациента. Без ограничения какой-либо теорией изобретения, понятно, что составы на основе ER и DER-гранул, описанные в настоящем документе, очень полезны для пациентов с SCD по сравнению с таблетками XIFXAN® по 550 мг, поскольку (1) составы на основе ER и DER-гранул обеспечивают пролонгированную экспозицию рифаксимины отчасти из-за их профиля высвобождения; (2) составы на основе ER и DER-гранул характеризуются более низкими значениями $C_{\max}$ при сравнимой системной экспозиции (то есть AUC); и (3) составы на основе ER и DER-гранул характеризуются большими коэффициентами накопления при сравнимой системной экспозиции (то есть AUC).

[00134] Согласно некоторым вариантам осуществления композиции на основе рифаксимины, описанные в настоящем документе, можно вводить с дополнительным средством для терапии SCD в вышеуказанных способах лечения. Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительное средство для терапии SCD может представлять собой, например, гидроксимочевину, L-глутамин, гидроксикарбамид, эритропоэтин-стимулирующее средство и/или опиоидный анальгетик. Согласно некоторым вариантам осуществления опиоидный анальгетик может быть выбран из группы, состоящей из морфина, кодеина, гидрокодона, гидроморфона, метадона, трамадола, оксикодона, тапентадола, фентанила и их комбинации.

[00135] Предлагаются способы лечения одного или нескольких заболеваний или нарушений, описанных в настоящем документе, у нуждающегося в этом субъекта, предусматривающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытой композиции. Также предлагается применение раскрытой композиции для производства лекарственного средства для лечения одного или нескольких заболеваний или нарушений, описанных в настоящем документе. Кроме того, предлагается применение раскрытой композиции для лечения одного или нескольких заболеваний или нарушений, описанных в настоящем документе.

[00136] В соответствии с вышеизложенным способы могут предусматривать введение композиции, описанной в настоящем документе, для обеспечения дозы соединения рифамицина, такого как рифаксимин, субъекту в количестве (в миллиграммах) по меньшей мере приблизительно 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275,

280, 285, 290, 295, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395, 400, 405, 410, 415, 420, 425, 430, 435, 440, 445, 450, 455, 460, 465, 470, 475, 480, 485, 490, 495 или 500 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления, такие способы могут предусматривать введение композиции, описанной в настоящем документе, для обеспечения дозы соединения рифамицина, такого как рифаксимин, субъекту в количестве (в миллиграммах) не больше чем приблизительно 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395, 400, 405, 410, 415, 420, 425, 430, 435, 440, 445, 450, 455, 460, 465, 470, 475, 480, 485, 490, 495 или 500 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления такие способы могут предусматривать введение композиции, описанной в настоящем документе, для обеспечения дозы соединения рифамицина, такого как рифаксимин, субъекту в количестве (в миллиграммах) приблизительно 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395, 400, 405, 410, 415, 420, 425, 430, 435, 440, 445, 450, 455, 460, 465, 470, 475, 480, 485, 490, 495 или 500 мг.

[00137] В соответствии с вышеизложенным способы могут предусматривать введение композиции, описанной в настоящем документе, один раз в день, два раза в день, три раза в день или четыре раза в день для обеспечения суточной дозы соединения рифамицина, такого как рифаксимин, субъекту в количестве (в миллиграммах) по меньшей мере приблизительно 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395, 400, 405, 410, 415, 420, 425, 430, 435, 440, 445, 450, 455, 460, 465, 470, 475, 480, 485, 490, 495, 500, 505, 510, 515, 520, 525, 530, 535, 540, 545, 550, 555, 560, 565, 570, 575, 580, 585, 590, 595, 600, 605, 610, 615, 620, 625, 630, 635, 640, 645, 650, 655, 660, 665, 670, 675, 680, 685, 690, 695, 700, 705, 710, 715, 720, 725, 730, 735, 740, 745, 750, 755, 760, 765, 770, 775, 780, 785, 790, 795, 800, 805, 810, 815, 820, 825, 830, 835, 840, 845, 850, 855, 860, 865, 870, 875, 880, 885, 890, 895, 900, 905, 910, 915, 920, 925, 930, 935, 940, 945, 950, 955, 960, 965, 970, 975, 980, 985, 990, 995 или 1000 мг. Согласно некоторым вариантам

осуществления способы могут предусматривать введение композиции, описанной в настоящем документе, один раз в день, два раза в день, три раза в день или четыре раза в день для обеспечения суточной дозы соединения рифамицина, такого как рифаксимин, субъекту в количестве (в миллиграммах) не больше чем приблизительно 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395, 400, 405, 410, 415, 420, 425, 430, 435, 440, 445, 450, 455, 460, 465, 470, 475, 480, 485, 490, 495, 500, 505, 510, 515, 520, 525, 530, 535, 540, 545, 550, 555, 560, 565, 570, 575, 580, 585, 590, 595, 600, 605, 610, 615, 620, 625, 630, 635, 640, 645, 650, 655, 660, 665, 670, 675, 680, 685, 690, 695, 700, 705, 710, 715, 720, 725, 730, 735, 740, 745, 750, 755, 760, 765, 770, 775, 780, 785, 790, 795, 800, 805, 810, 815, 820, 825, 830, 835, 840, 845, 850, 855, 860, 865, 870, 875, 880, 885, 890, 895, 900, 905, 910, 915, 920, 925, 930, 935, 940, 945, 950, 955, 960, 965, 970, 975, 980, 985, 990, 995 или 1000 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления способы могут предусматривать введение композиции, описанной в настоящем документе, один раз в день, два раза в день, три раза в день или четыре раза в день для обеспечения суточной дозы соединения рифамицина, такого как рифаксимин, субъекту в количестве (в миллиграммах) приблизительно 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395, 400, 405, 410, 415, 420, 425, 430, 435, 440, 445, 450, 455, 460, 465, 470, 475, 480, 485, 490, 495, 500, 505, 510, 515, 520, 525, 530, 535, 540, 545, 550, 555, 560, 565, 570, 575, 580, 585, 590, 595, 600, 605, 610, 615, 620, 625, 630, 635, 640, 645, 650, 655, 660, 665, 670, 675, 680, 685, 690, 695, 700, 705, 710, 715, 720, 725, 730, 735, 740, 745, 750, 755, 760, 765, 770, 775, 780, 785, 790, 795, 800, 805, 810, 815, 820, 825, 830, 835, 840, 845, 850, 855, 860, 865, 870, 875, 880, 885, 890, 895, 900, 905, 910, 915, 920, 925, 930, 935, 940, 945, 950, 955, 960, 965, 970, 975, 980, 985, 990, 995 или 1000 мг.

[00138] Согласно некоторым вариантам осуществления способы могут предусматривать введение композиции, описанной в настоящем документе, один раз в день, два раза в день, три раза в день или четыре раза в день для обеспечения суточной дозы соединения рифамицина, такого как рифаксимин, субъекту в количестве (в миллиграммах) приблизительно 20 мг, 40 мг, 80 мг, 120 мг, 160 мг, 200 мг, 240 мг, 280 мг или 320 мг.

[00139] Согласно некоторым вариантам осуществления способы могут предусматривать введение композиции, описанной в настоящем документе, два раза в день для обеспечения суточной дозы соединения рифамицина, такого как рифаксимин, субъекту в количестве (в миллиграммах) приблизительно 80 мг или приблизительно 160 мг.

[00140] Например, способы могут предусматривать введение два раза в день стандартной дозы состава на основе ER-гранул или DER-гранул, содержащей 40 мг рифаксимины, нуждающемуся в этом субъекту для обеспечения суточной дозы 80 мг рифаксимины.

[00141] В другом примере способы могут предусматривать введение два раза в день стандартной дозы состава на основе ER-гранул или DER-гранул, содержащей 80 мг рифаксимины, нуждающемуся в этом субъекту для обеспечения суточной дозы 160 мг рифаксимины.

[00142] Согласно некоторым вариантам осуществления вышеуказанные дозы или суточные дозы могут быть обеспечены введением по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 стандартных лекарственных форм композиции (например, капсул) субъекту на дозу или в день, в зависимости от обстоятельств. Согласно некоторым вариантам осуществления вышеуказанные дозы или суточные дозы могут быть обеспечены введением не больше чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 стандартных лекарственных форм композиции (например, капсул) субъекту на дозу или в день, в зависимости от обстоятельств. Согласно некоторым вариантам осуществления вышеуказанные дозы или суточные дозы могут быть обеспечены введением приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 стандартных лекарственных форм композиции (например, капсул) субъекту на дозу или в день, в зависимости от обстоятельств.

[00143] Например, способы могут предусматривать введение два раза в день 2 стандартных доз (капсул) состава на основе ER-гранул или DER-гранул, содержащих 20 мг рифаксимины каждая (то есть всего 40 мг), нуждающемуся в этом субъекту для обеспечения суточной дозы 80 мг рифаксимины.

[00144] В другом примере способы могут предусматривать введение два раза в день 4 стандартных доз (капсул) состава на основе ER-гранул или DER-гранул, содержащих 20 мг рифаксимины каждая (то есть всего 80 мг), нуждающемуся в этом субъекту для обеспечения суточной дозы 160 мг рифаксимины.

[00145] Хотя выше были описаны и/или проиллюстрированы определенные варианты осуществления настоящего изобретения, различные другие варианты осуществления будут очевидны специалистам в данной области техники из этого раскрытия. Настоящее изобретение, следовательно, не ограничено конкретными

описанными и/или проиллюстрированными вариантами осуществления, но допускает значительные изменения и модификации без отклонения от объема и сущности прилагаемой формулы изобретения.

Примеры

[00146] Приведенные ниже репрезентативные примеры предназначены для иллюстрации настоящего раскрытия и не предназначены для ограничения и не должны толковаться как ограничивающие объем настоящего изобретения.

Пример 1: Регионарная биодоступность рифаксими́на

[00147] Было проведено открытое 5-стороннее нерандомизированное перекрестное исследование с одной последовательностью на здоровых субъектах мужского пола для изучения регионарной биодоступности рифаксими́на при доставке в целевые участки в желудочно-кишечном (ЖК) тракте. В период 1 субъекты получали 150 мг рифаксими́на, составленные в виде капсулы с твердой дисперсией с немедленным высвобождением (IR). Формы твердой дисперсии рифаксими́на можно найти, например, в документах WO 2018/064472, WO 2012/009388, US 9737610 и US 10874647, содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки во всей полноте. В период 2 субъекты получали 150 мг рифаксими́на, составленные в виде капсулы с твердой дисперсией с немедленным высвобождением (IR), в проксимальный отдел тонкой кишки (PSB), дистальный отдел тонкой кишки (DSB), толстую кишку и средний отдел тонкой кишки (MSB). Образцы крови собирали перед введением дозы и в определенные моменты времени после введения дозы для РК-анализа.

[00148] Как показано на **фиг. 1** и в **таблице 1**, уровень экспозиции рифаксими́на был наибольшим после доставки в проксимальный отдел тонкой кишки и снижался по мере прохождения пути по кишечному тракту. Абсорбция из толстой кишки была незначительной (образцы плазмы, полученные от большинства субъектов, не содержали поддающегося количественному определению рифаксими́на после доставки в толстую кишку). Эта тенденция была отражена в средних оценках F_{rel} , которые составили 36,4%, 7,08%, 2,09% и 0,216% в проксимальном, среднем и дистальном отделе тонкой кишки.

Таблица 1. Среднее геометрическое (геометрический CV, %) фармакокинетических параметров для рифаксими́на после регионарного введения SSD рифаксими́на в ЖК тракт

Параметр	Режим				
	A (N=12)	B (N=12)	C (N=12)	D (N=12)	E (N=10)

$C_{\max}$ (нг/мл)	10,1 (67,0%)	4,49 (82,8%)	0,197 (128,4%)	0,0719 (74,1%)	0,544 (277,1%)
$t_{\max}$ (ч) ^a	1,500 (0,50-4,00)	0,500 (0,50-1,50)	3,000 (1,00-24,00)	3,000 (2,00-16,00)	3,000 (0,25-24,00)
t_{lag} (ч) ^a	0,250 (0,00-1,50)	0,000 (0,00-0,25)	1,500 (0,00-3,00)	1,500 (0,25-12,00)	0,125 (0,00-3,00)
AUC_{0-24} или $AUC_{\text{act-24}}$ (нг·ч/мл)	41,499 (59,8%)	15,119 (76,7%)	0,86674 (1003,5%)	0,10070 (318,7%)	2,9366 (838,3%)
$AUC_{0-\text{last}}$ или $AUC_{\text{act-last}}$ (нг·ч/мл)	41,504 (59,8%)	15,016 (80,2%)	0,80581 (1205,1%)	0,087671 (307,9%)	2,9343 (837,5%)
F_{rel} (%) ^b	-	36,4 (45,9%)	2,09 (686,6%)	0,216 (318,2%)	7,08 (446,7%)

Режим А: 150 мг рифаксими́на вводят перорально в виде 2×75 мг капсул SSD IR

Режим В: 150 мг SSD рифаксими́на доставляют в проксимальный отдел тонкой кишки

Режим С: 150 мг SSD рифаксими́на доставляют в дистальный отдел тонкой кишки

Режим D: 150 мг SSD рифаксими́на доставляют в толстую кишку

Режим E: 150 мг SSD рифаксими́на доставляют в средний отдел тонкой кишки

^a медиана (диапазон)

^b на основе сравнения AUC_{0-24} с $AUC_{\text{act-24}}$

Пример 2: UGI и MGI-композиции

[00149] Две композиции получали в соответствии с вышеизложенным изобретением. Первую композицию получали в виде нацеленного на верхние отделы ЖК или ER-состава. Вторую композицию получали в виде нацеленного на средние отделы ЖК и/или нижние отделы ЖК или DER-состава.

[00150] Нацеленная на верхние отделы ЖК (UGI) ER-композиция содержит сахарозную сахарную сферу со слоем рифаксими́на, причем рифаксимин является некристаллическим и заключен в два полимера (повидон К-90 и гипромеллозу 2910) вместе с поверхностно-активным веществом (полоксамером 407) и пластификатором (диэтилфталатом). Количество рифаксими́на для различных дозировок корректировали соответствующим образом. Гранулы помещали в твердую непрозрачную оболочку желатиновой капсулы цвета Swedish Orange размера 0EL. В частности, получали и исследовали гранулы с высокой и низкой лекарственной нагрузкой.

[00151] Нацеленная на средние отделы ЖК (MGI) DER-композиция содержит сахарозную сахарную сферу со слоем рифаксими́на, причем рифаксимин является некристаллическим и заключен в кишечнорастворимый полимер (ацетат-сукцинат

гипромеллозы) вместе с поверхностно-активным веществом (полосамером 407) и пластификаторами (диэтилфталатом и триэтилцитратом). Затем сферу со слоем лекарственного средства сфера покрывают сополимером метакрила и этилакрилата (Eudragit L30 D55), пластифицированным полисорбатом 80 и триэтилцитратом. В качестве средства против слипания при нанесении функционального покрытия включали моностеарат глицерина. Количество рифаксими́на для различных дозировок корректировали соответствующим образом. Гранулы помещали в твердую непрозрачную оболочку желатиновой капсулы цвета Swedish Orange размера 0EL. Как указано выше, получали и исследовали гранулы с высокой и низкой лекарственной нагрузкой.

[00152] Что касается растворения, то гранулы разработаны так, чтобы у них был профиль замедленного высвобождения (UGI-гранулы), причем высвобождение не зависит от pH. MGI-состав разработан для отсроченного высвобождения (без высвобождения при $\text{pH} < 4,5$) и характеризуется профилем замедленного высвобождения, когда условия pH достигают pH 6,8.

[00153] Действительно, UGI-состав разработан для не зависящего от pH замедленного высвобождения, когда большая часть лекарственного средства высвобождается в течение 2-3 часов. Высвобождение рифаксими́на из этой лекарственной формы предназначено для доставки в верхние отделы желудочно-кишечного тракта, где pH может изменяться от 1 до 6 по мере миграции гранулы через сегменты желудка, двенадцатиперстной кишки и тощей кишки. Высвобождаемое количество можно регулировать путем увеличения дозы. Удвоение дозы с 20 мг до 40 мг удваивает высвобождаемое количество.

[00154] С помощью экспериментальных UGI-составов, содержащих различные соотношения НРМС-АС и повидона К90, было установлено, что содержащие НРМС-АС составы не обеспечивают предпочтительного не зависящего от pH высвобождения лекарственного средства. Такие составы давали более медленное растворение при более низком pH. Без ограничения какой-либо теорией, это поведение объясняется характеристиками полимера НРМС-АС, которому требуется более высокий pH для ионизации и гидратации. Кроме того, такие составы демонстрируют относительно медленное высвобождение. Чтобы согласовать высвобождение лекарственного средства со временем прохождения тонкой кишки, было выбрано более быстрое высвобождение, при котором 60-80% лекарственного средства высвобождается за 2-3 часа. Таким образом, НРМС-АС не стал предпочтительным для использования в UGI-составах, и такие составы разрабатывали с НРМС в качестве предпочтительного полимера.

[00155] В итоге, выбор полимера для поведения UGI-состава при растворении был важен как с точки зрения растворения, так и с точки зрения обработки. Повидон К90 был идентифицирован как предпочтительный полимер для получения удовлетворительных свойств нанесения слоя лекарственного средства. Включение НРМС-АС в полимерную систему повидона не обеспечивало желаемых свойств высвобождения для UGI-гранул, поскольку этот полимер обладает некоторыми «кишечнорастворимыми» свойствами и плохо гидратируется при $\text{pH} < 6$. Профили растворения в исследованиях этих составов также продемонстрировали, что гипромеллоза может обеспечивать некоторое повышение растворимости или ингибирование осаждения рифаксимины, что помогает поддерживать рифаксимин в растворенном состоянии.

[00156] Включение гипромеллозы в композицию на основе гранул приводило к получению гранул, в которых высвобождение рифаксимины было в большей степени не зависящим от pH. Исследования композиции также подтвердили получение подходящих гранул при использовании гипромеллозы в меньшем количестве, или ~25% от общего количества полимера, а в качестве остальной части повидона К90. В масштабе разработки были получены более высокие концентрации гипромеллозы, однако, поскольку гипромеллоза характеризуется плохой растворимостью в метанольном растворителе, используемом для стадий нанесения слоя лекарственного средства, более низкие концентрации гипромеллозы были желательны, чтобы гарантировать, что полимер находится в растворе, чтобы обеспечивать большее молекулярное взаимодействие рифаксимины с полимером, а также избежать наличия любых твердых частиц в растворе для распыления, которые могут приводить к проблемам при обработке (засорению сопла или неомогенному отложению полимера).

[00157] Другими оцениваемыми факторами для определения их влияния на высвобождение были размер сахарной сферы и лекарственная нагрузка. Размеры сахарной сферы 14/18 меш (самый большой), 20/25 меш (средний) и 30/35 меш (самый маленький) оценивали в партиях 4224-120, 3669154 и 4224-155, соответственно. Профили растворения, полученные при pH 4,5, для UGI-составов продемонстрировали увеличение высвобождения лекарственного средства по мере уменьшения размера сахарных сфер. Это ожидаемо, потому что при постоянной дозе гранулы меньшего размера имеют большую площадь поверхности. Для UGI-состава были выбраны сферы размером 20/25 меш, поскольку обработка с использованием маленьких сахарных сфер увеличивает риск обработки (слипание/сдваивание). Кроме того, гранулы с более низкой лекарственной нагрузкой демонстрируют более быстрое высвобождение, причем при таких уровнях дозы (то есть при лекарственной нагрузке 5% рифаксимины) >80% лекарственного средства

высвобождается в течение 1-2 часов по сравнению с составами с более высокой лекарственной нагрузкой (то есть при лекарственной нагрузке 22% рифаксимины), где в течение того же периода времени высвобождается меньше чем 50%.

[00158] Что касается MGI-состава, он был разработан для высвобождения рифаксимины в средние отделы кишечного тракта, в частности в тощую кишку и подвздошную кишку. Профиль высвобождения лекарственного средства достигается за счет нескольких особенностей разработки композиции. Во-первых, гранулы со слоем лекарственного средства составляют так, чтобы они содержали НРМС-АС, который представляет собой кишечнорастворимый полимер, предназначенный для гидратации при pH около 6. Во-вторых, гранулы покрывают сополимером метакриловой кислоты и этилакрилата (Eudragit L30 D55). Чувствительные к pH свойства этого полимера защищают гранулы при воздействии низкого pH и не допускают гидратации покрытия. Когда условия pH приближаются к 5,5, полимер начинает гидратироваться, растворяться и обеспечивать высвобождение лекарственного средства из внутренней гранулы.

[00159] Кроме того, исследования MGI-состава продемонстрировали, что НРМС-АС имеет преимущество перед системой на основе повидона/НРМС. Было обнаружено, что марка НРМС-АС имеет значение, поскольку марка М обеспечивает улучшенные характеристики по сравнению с маркой Н в отношении истирания во время обработки. Кроме того, MGI-состав выигрывает от использования солюбилизующего кишечнорастворимого полимера в отличие от водонерастворимого кишечнорастворимого полимера с зависящими от pH свойствами гидратации (например, Eudragit RL/RS). Кроме того, было продемонстрировано, что лекарственная нагрузка играет роль в профиле высвобождения, причем более низкая лекарственная нагрузка приводит к более высокой скорости высвобождения для той же дозы.

[00160] Примеры UGI и MGI-композиций приведены в **таблицах 2-4** ниже.

Таблица 2

	ER (UGI)		DER (MGI)	
	Дозировка	Дозировка	Дозировка	Дозировка
	5 мг	10 мг	5 мг	10 мг
	мг на капсулу	мг на капсулу	мг на капсулу	мг на капсулу
Рифаксимин	5	10	5	10
Гипромеллоза	0,439	0,877		
Ацетат-сукцинат гипромеллозы			2,234	4,469
Повидон	1,333	2,667		

Полоксамер	0,421	0,842	0,425	0,851
Диэтилфталат	0,316	0,632	0,316	0,633
ТЕС (триэтилцитрат)			0,648	1,296
Метанол				
Сахарные сферы	92,491	184,982	74,709	149,418
Сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата			8,418	16,835
Комбинация моностеарата глицерина, триэтилцитрата и полисорбата 80			0,842	1,684
Общий вес содержимого (мг)	100,000	200,000	92,593	185,185

Таблица 3

	ER (UGI)		DER (MGI)	
	Дозировка2	Дозировка1	Дозировка	Дозировка
	0 мг	00 мг	20 мг	100 мг
	мг на капсулу	мг на капсулу	мг на капсулу	мг на капсулу
Рифаксимин	20	100	20	100
Гипромеллоза	1,754	8,772		
Ацетат-сукцинат гипромеллозы			8,938	44,688
Повидон	5,333	26,667		
Полоксамер	1,684	8,421	1,702	8,508
Диэтилфталат	1,263	6,316	1,266	6,328
ТЕС (триэтилцитрат)			2,593	12,964
Метанол				
Сахарные сферы	60,874	304,370	48,836	244,179
Сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата			8,418	42,088

Комбинация моностеарата глицерина, триэтилцитрата и полисорбата 80			0,842	4,209
Общий вес содержимого (мг)	90,909	454,545	92,593	462,963

Пример 3: Исследования растворения in vitro для UGI и MGI-композиций

[00161] На **фиг. 2.** показан профиль растворения MGI и UGI-композиций с дозировкой 80 мг в кислотных и щелочных условиях по сравнению с таблетками XIFAXAN® по 550 мг. Данные на этой фигуре показывают зависящий от pH характер MGI-композиций для доставки рифаксимины (например, они предназначены для отсроченного высвобождения (нет высвобождения при pH<4,5) и характеризуются профилем с замедленным высвобождением, когда условия pH достигают pH 6,8) и не зависящий от pH характер UGI-композиции. Таблетки XIFAXAN® по 550 мг характеризуются по существу незначительным высвобождением как в кислых, так и в буферных условиях по сравнению композициями согласно настоящему изобретению.

Пример 4: Фармакокинетические исследования in vivo для UGI и MGI-композиций

[00162] Самцы и самки собак предварительно получали пентагастрин для стимуляции секреции желудочной кислоты и лучшей имитации pH человеческого желудка. Собакам вводили UGI-композицию с дозировкой 200 мг, MGI-композицию с дозировкой 200 мг или таблетку Xifaxin 550 мг. Средние PK-параметры (C_{max} , AUC) приблизительно в 10 раз выше для нацеленной на UGI (обозначена «IR-гранулы») и на MGI (обозначена «гранулы ER-DC-5.5») композиции согласно настоящему изобретению с дозировкой 200 мг по сравнению с таблеткой XIFAXAN® 550. При нормализации дозы была обнаружена приблизительно 25-кратная разница в AUC₀₋₂₄ между абсорбцией лекарственного средства у UGI и MGI-композиций согласно настоящему изобретению и таблеток XIFAXAN® 550. Смотри например, **фиг. 3.**

[00163] На **фиг. 4** показана концентрация рифаксимины в плазме как функция времени. MGI-композиция (обозначена «гранулы ER-DC-5.5») характеризуется отсроченным приблизительно на 1 час высвобождением, что указывает на отсутствующее или минимальное растворение в верхних отделах ЖК тракта. UGI-композиция (обозначена «IR-гранулы») демонстрирует более раннее высвобождение, что свидетельствует о ее не зависящем от pH устройстве.

Пример 5: Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование для оценки безопасности, переносимости и фармакокинетики новых составов рифаксими́на на здоровых добровольцах

[00164] Фазы 1 рандомизированное плацебо-контролируемое исследование безопасности, переносимости и РК раскрытых ER и DER-композиций с 10 мг, 40 мг и 80 мг рифаксими́на проводили на здоровых добровольцах. Исследование было разделено на две фазы: фазу однократных нарастающих доз (SAD) и фазу многократных доз (MD).

A. Однократная нарастающая доза (SAD)

[00165] Для исследования SAD тестировали четыре однократные дозы: низкую дозу, среднюю дозу, высокую дозу и максимальную дозу (введение высокой дозы два раза в день в течение 1 дня). Доза для приема два раза в день в течение одного дня включена в фазу SAD для получения данных о безопасности однократной максимальной дозы для приема два раза в день для обоснования выбора дозы для приема два раза в день для оценки в фазе многократных доз. Для каждой композиции было отобрано 2 когорты с поочередным набором с соответствующими оценками безопасности и периодами отмыwania для облегчения повышения дозы. Участников рандомизировали в соотношении 6:2 (активное вещество:плацебо) в каждой из следующих 6 когорт с возрастающей дозой. Участники сохраняли свою первоначальную рандомизацию (активное вещество или плацебо) на протяжении всей фазы SAD.

[00166] Состав 2: ER-капсула с рифаксими́ном

- Когорта 1: Низкая доза (10 мг рифаксими́на), затем высокая доза (80 мг рифаксими́на)
- Когорта 2: Средняя доза (40 мг рифаксими́на), затем максимальная доза (80 мг рифаксими́на два раза в день)

[00167] Состав 3: DER-капсула с рифаксими́ном

- Когорта 1: Низкая доза (10 мг рифаксими́на), затем высокая доза (80 мг рифаксими́на)
- Когорта 2: Средняя доза (40 мг рифаксими́на), затем максимальная доза (80 мг рифаксими́на два раза в день)

B. Многократная нарастающая доза (MAD)

[00168] В течение приблизительно 2 недель после завершения фазы SAD для каждого состава принимали решение о переходе к фазе MAD и выбирали соответствующую дозу для дозирования два раза в день на основе данных о безопасности, переносимости и РК.

Для составов, которые перешли в фазу MD, оценивали безопасность, переносимость и РК 14-дневного дозирования два раза в день. Восемь (8) новых участников рандомизировали (6 активное вещество:2 плацебо) в когорту 3 для каждого состава следующим образом:

[00169] Состав 1: ER-капсула с рифаксимином

- Когорта 3: 80 мг два раза в день

[00170] Состав 2: DER-капсула с рифаксимином

- Когорта 3: 80 мг два раза в день

Результаты

A. Серьезные нежелательные явления (SAE) и связанные с лечением нежелательные явления (TEAE)

[00171] Не было сообщений о SAE или TEAE со степенью тяжести ≥ 3 (то есть тяжелых) для ER-композиций, причем большинство сообщений о TEAE относились к степени 1 (незначительные). Для DER-композиции не было сообщений о SAE, TEAE со степенью тяжести ≥ 3 (то есть тяжелых) или TEAE, приводящих к отмене исследуемого лекарственного средства или прекращению исследования, для DER-композиций. Все сообщения о TEAE для DER-композиций относились к степени 1 (легкие). Аналогичные результаты наблюдались в исследовании MAD.

B. Фармакокинетика

SAD-доза ER-композиции с рифаксимином

[00172] Введение ER-композиции приводило к сходным концентрациям рифаксимиона для 10 мг и 40 мг в течение 5 часов дозирования (медиана T_{max} в диапазоне от 2,5 до 3,5 часов) (**таблица 4**). Пиковые концентрации рифаксимиона наблюдали в более широком диапазоне (вплоть до 5 часов после дозирования) для низких, средних, высоких и максимальных уровней дозы ER. Дозирование два раза в день (2×80 мг) приводило к более чем пропорциональному увеличению экспозиции рифаксимиона по AUC_{last} (18,9 ч·нг/мл) и AUC_{inf} (19,5 ч·нг/мл) по сравнению с высокой дозой 80 мг ER (AUC_{last} и AUC_{inf} составляли 6,78 и 7,05 ч·нг/мл соответственно) (**таблица 5**). $t_{1/2}$ после введения ER-состава (от 5,9 до 13 часов), несмотря на изменчивость (%CV вплоть до 38%), указывало на доступность достаточных уровней в плазме для адекватного определения фазы конечной элиминации. После максимальной дозы ER-состава 80 мг два раза в день наблюдали значительно более высокие средние уровни рифаксимиона после введения второй дозы (приблизительно 1,1 нг/мл), чем после первой дозы (приблизительно 0,4 нг/мл).

Таблица 4

Форма	T_{max}	C_{max}	AUC_{last}	AUC_{inf}	$t_{1/2}$	CI/F
-------	-----------	-----------	--------------	-------------	-----------	------

дозирования	(ч)	(нг/мл)	(ч·нг/мл)	(ч·нг/мл)	(ч)	(л/ч)
низкая доза 10 мг	2,5	0,3167	2,425	2,649	5,924	3775
	(1,00 - 5,00)	(55,1%)	(66,4%)	(58,5%)	(20,3%)	(58,5%)
средняя доза 40 мг	3,5	0,3063	3,640	3,991	13,07	10020
	(1,50 - 5,00)	(38,7%)	(13,9%)	(13,0%)	(32,0%)	(13,0%)
высокая доза 80 мг	3,00	0,7443	6,787	7,082	9,980	11300
	(2,00 - 5,00)	(53,8%)	(53,1%)	(51,2%)	(38,3%)	(51,2%)
максимальная доза 80 мг два раза в день	18,0	1,111	18,91	19,52	10,68	27120
	(14,0 - 24,0)	(35,7%)	(28,3%)	(26,8%)	(24,5%)	(20,4%)

SAR-доза DER-композиции рифаксимины

[00173] Введение DER показало увеличение средней концентрации рифаксимины (C_{max}) в соответствии со следующим порядком: 10 мг (0,22 нг/мл) < 40 мг (0,36 нг/мл) < 80 мг (0,65 нг/мл) < 80 мг два раза в день (0,72 нг/мл; **таблица 5**). $t_{1/2}$ после введения DER-состава (от 9,7 до 15,7 часов), несмотря на изменчивость (геометрический %CV вплоть до 33%), было сходным с полученным для ER-композиции.

Таблица 5

Форма дозирования	T_{max} (ч)	C_{max} (нг/мл)	AUC_{last} (ч·нг/мл)	AUC_{inf} (ч·нг/мл)	$t_{1/2}$ (ч)	CI/F (л/ч)
низкая доза 10 мг	5,00	0,2203	2,319	3,066	14,92	3262
	(5,00, 8,00)	(86,4%)	(54,4%)	(35,9%)	(20,1%)	(35,9%)
средняя доза 40 мг	5,00	0,3559	4,276	4,736	13,69	8447
	(3,00, 10,00)	(47,4%)	(39,7%)	(33,6%)	(25,3%)	(33,6%)
высокая доза 80 мг	5,00	0,6481	7,170	6,926	15,71	11550
	(5,00, 8,00)	(69,7%)	(44,5%)	(46,4%)	(25,9%)	(46,4%)
максимальная доза 80 мг два раза в день	7,50	0,718	15,29	16,28	9,763*	20490
	(5,00-18,0)	(61,4%)	(36,2%)	(37,3%)	(32,6%)	(54,1%)

MAD-доза ER-композиции рифаксимины

[00174] После введения ER-композиции рифаксими́на наблюдали короткое время задержки (медиана 0,25 часов) на день 1 до достижения C_{max} приблизительно через 2 часа после дозирования, тогда как на день 14 C_{max} составляла приблизительно 3,5 часа с нулевой задержкой. На день 14 наблюдали более высокие средние уровни концентрации в плазме (день 14: 1,33 нг/мл) по сравнению с днем 1 (0,82 нг/мл) с фазами абсорбции до 6 часов. Там, где это было можно определить, $t_{1/2}$ на день 1 было занижено и составляло 3,6 часов ($n=3$), но при определении на день 14 $t_{1/2}$, равное 17,9 часа, отражало возможность накопления с течением времени (**таблица 6А и 6В**). Минимальные концентрации рифаксими́на в плазме составляли приблизительно 0,5 нг/мл. Сравнение C_{max} (день 14/день 1) показало небольшой средний коэффициент накопления 1,6 (%CV 79%), на который, вероятно, повлияла наблюдаемая фаза 2-стадийной абсорбции, имевшей место через 1,5 и 5 часов после первой дозы. Однако при определении с использованием AUC₀₋₁₂ (день 14/день 1) зависимость от времени уменьшалась, и, таким образом, имели место специфические характеристики состава, был определен более точный коэффициент 2,0 (CV 55%) (**таблица 7**).

MAD-доза DER-композиции рифаксими́на

[00175] После введения DER-капсул с рифаксими́ном наблюдали несколько более продолжительное медианное T_{lag} (1 час) на день 1 (**таблица 6А и 6В**). Кроме того, параметры C_{max} и AUC на день 1 были ниже, чем наблюдаемые для ER (**таблица 6А и 6В**). Однако к дню 14 C_{max} и AUC достигали равновесного уровня, который был примерно в 5 раз выше, чем наблюдаемый на день 1. Среднее значение (% CV) C_{avg} составляло 0,138 нг/мл (37,4%) на день 1 и 0,594 нг/мл (18,2%) на день 14, что подтверждало накопление. Минимальные уровни рифаксими́на на дни с 4 по 13 составляли приблизительно 0,5 нг/мл. Коэффициент накопления для DER составил 4,1 и 4,3 для C_{max} и AUC_{tau}, соответственно (**таблица 7**).

[00176] При сравнении с фармакокинетикой 80 мг ER (два раза в день) и 80 мг DER (два раза в день) было показано, что таблетки XIFAXAN® по 550 мг (три раза в день) демонстрируют на день 14 у здоровых пациентов C_{max} $2,39 \pm 1,28$ нг/мл, T_{max} $5,63 \pm 5,27$ ч и AUC_{tau} $9,3 \pm 2,7$ нг·ч/мл.

Таблица 6А

Форма дозирования	День дозирования	C_{max} (нг/мл)	T_{max} (ч)	T_{lag} (ч)	C_{avg} (нг/мл)	$t_{1/2}$ (ч)
ER-рифаксимин (80,0 мг два	1	0,8226 (58,4%)	2,00 (1,00 – 5,00)	0,25 (0,0 - 0,25)	0,354 (35,0%)	3,605 (7,7%)
	14	1,328	3,50	0,00	0,717	17,975

раза в день, n=6)		(43,7%)	(1,00 - 6,00)	(0,00 - 0,00)	(55,3%)	(46,3%)
DER- рифаксимин (80 мг два раза в день, n=6)	1	0,264 (39,8%)	5,00 (3,00 - 12,00)	1,00 (0,25 - 3,00)	0,138 (37,4%)	4,839
	14	1,086 (32,3%)	5,00 (1,00 - 5,00)	0,00 (0,00 - 0,00)	0,594 (18,2%)	20,334 (34,6%)

Таблица 6В

Форма дозирования	День дозирования	AUC ₀₋₁₂ (ч·нг/мл)	AUC _{inf} (ч·нг/мл)	C _{max} /D (нг/мл/мг)	AUC _{inf} /D (ч·нг/мл/мг)
ER- рифаксимин (80,0 мг два раза в день, n=6)	1	4,253 (35,0%)	6,058 (37,8%)	0,010 (58,4%)	0,076 (37,8%)
	14	8,610 (55,3%)	14,710 (48,8%)	0,017 (43,7%)	0,184 (48,8%)
DER- рифаксимин (80 мг два раза в день, n=6)	1	1,661 (37,4%)	2,763	0,003 (39,8%)	0,035
	14	7,134 (18,2%)	16,770 (21,8%)	0,014 (32,3%)	0,210 (21,8%)

Таблица 7

Форма дозирования	Отношение C _{max} d14/C _{max} d1	Отношение AUC _{tau} d14/AUC ₀₋₁₂ d1
ER- рифаксимин (80,0 мг два раза в день, n=6)	1,6 (78,8%)	2,0 (54,8%)
DER- рифаксимин (80 мг два раза в день, n=6)	4,1 (47,7%)	2,0 (54,8%)

Пример 6: Примеры ER и DER-композиций на основе рифаксими́на, содержащих антиоксидант

[00177] В дополнение к вышеизложенному в таблицах 8-14 приведены ER и DER-составы на основе рифаксими́на, содержащие большое количество ВНА, небольшое количество ВНА и TPGS.

Таблица 8. Пример DER-состава на основе рифаксими́на с большим количеством ВНА

Компонент	Функция	Количество на капсулу (мг)	вес/вес, %
Рифаксимин	Активное вещество	80	20,71%
Ацетат-сукцинат гипромеллозы	Кишечнорастворимый полимер	35,752	9,25%
Полоксамер 407	Поверхностно-активное вещество	6,808	1,76%
Диэтилфталат	Пластификатор	5,064	1,31%
Триэтилцитрат	Пластификатор	10,372	2,68%
ВНА	Антиоксидант	16	4,14%
Сахарные сферы	Наполнитель/субстрат	195,344	50,56%
Eudragit L 30D 55 (сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата)	Кишечнорастворимый полимер	33,672	8,71%
Plasacryl НТР 20 (моностеарат глицерина, триэтилцитрат, полисорбат 80)	Пластификатор	3,368	0,87%
Метанол	Технологическая добавка	0,000*	*
Очищенная вода	Технологическая добавка	0,000*	*
Твердая желатиновая капсула размера 0 EL цвета Swedish Orange (бычий/свиной желатин-оксид железа красный, диоксид титана)	Капсула	106 мг	Не применимо
Общий вес состава		386,38	100,00%

Таблица 9. Пример DER-состава на основе рифаксими́на с небольшим количеством ВНА

Компонент	Функция	Количество на капсулу (мг)	вес/вес, %
Рифаксимин	Активное вещество	80,000	21,51%
Ацетат-сукцинат гипромеллозы	Кишечнорастворимый полимер	35,752	9,61%
Полоксамер 407	Поверхностно-активное вещество	6,808	1,83%
Диэтилфталат	Пластификатор	5,064	1,36%
Триэтилцитрат	Пластификатор	10,372	2,79%
ВНА	Антиоксидант	1,600	0,43%
Сахарные сферы	Наполнитель/субстрат	195,344	52,51%
Eudragit L 30D 55 (сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата)	Кишечнорастворимый полимер	33,672	9,05%
Plasacryl НТР 20 (моностеарат глицерина, триэтилцитрат, полисорбат 80)	Пластификатор	3,368	0,91%
Метанол	Технологическая добавка	0,000*	*
Очищенная вода	Технологическая добавка	0,000*	*
Твердая желатиновая капсула размера 0 EL цвета Swedish Orange (бычий/свиной желатин-оксид железа красный, диоксид титана)	Капсула	106 мг	Не применимо
Общий вес состава		371,980	100,00%

Таблица 10. Пример DER-состава на основе рифаксими́на с TPGS

Компонент	Функция	Количество на капсулу (мг)	вес/вес, %
Рифаксимин	Активное вещество	80,000	21,48%
Ацетат-сукцинат гипромеллозы	Кишечнорастворимый полимер	35,752	9,60%

Полоксамер 407	Поверхностно-активное вещество	6,808	1,83%
Диэтилфталат	Пластификатор	5,064	1,36%
Триэтилцитрат	Пластификатор	10,372	2,79%
Витамин Е TPGS	Антиоксидант	2,000	0,54%
Сахарные сферы	Наполнитель/субстрат	195,344	52,46%
Eudragit L 30D 55 (сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата)	Кишечнорастворимый полимер	33,672	9,04%
Plasacyl НТР 20 (моностеарат глицерина, триэтилцитрат, полисорбат 80)	Пластификатор	3,368	0,90%
Метанол	Технологическая добавка	0,000*	*
Очищенная вода	Технологическая добавка	0,000*	*
Твердая желатиновая капсула размера 0 EL цвета Swedish Orange (бычий/свиной желатин-оксид железа красный, диоксид титана)	Капсула	106 мг	Не применимо
Общий вес состава		372,380	100,00%

Таблица 11. Пример DER-состава на основе рифаксими́на с TPGS

Компонент	Функция	Количество на капсулу (мг)	вес/вес, %
Рифаксимин	Активное вещество	80,000	21,78%
Ацетат-сукцинат гипромеллозы	Кишечнорастворимый полимер	35,752	9,73%
Полоксамер 407	Поверхностно-активное вещество	6,808	1,85%
Диэтилфталат	Пластификатор		0,00%
Триэтилцитрат	Пластификатор	10,372	2,82%
Витамин Е TPGS	Антиоксидант	2,000	0,54%
Сахарные сферы	Наполнитель/субстрат	195,344	53,18%
Eudragit L 30D 55 (сополимер	Кишечнорастворимый	33,672	9,17%

метакриловой кислоты и этилакрилата)	полимер		
Plasacryl НТР 20 (моностеарат глицерина, триэтилцитрат, полисорбат 80)	Пластификатор	3,368	0,92%
Метанол	Технологическая добавка	0,000*	*
Очищенная вода	Технологическая добавка	0,000*	*
Твердая желатиновая капсула размера 0 EL цвета Swedish Orange (бычий/свиной желатин-оксид железа красный, диоксид титана)	Капсула	106 мг	Не применимо
Общий вес состава		367,316	100,00%

Таблица 12. Пример ER-состава на основе рифаксими́на с большим количеством ВНА

Компонент	Функция	Количество на капсулу (мг)	вес/вес, %
Рифаксимин	Активное вещество	80	21,76%
Гипромеллоза	Солубилизатор	7,016	1,91%
Повидон	Стабилизатор	21,332	5,80%
Полоксамер 407	Поверхностно-активное вещество	6,736	1,83%
Диэтилфталат	Пластификатор	5,052	1,37%
ВНА	Антиоксидант	4	1,09%
Сахарные сферы	Наполнитель/субстрат	243,496	66,23%
Метанол	Технологическая добавка	0,000*	*
Твердая желатиновая капсула размера 0 EL цвета Swedish Orange (бычий/свиной желатин-оксид железа красный, диоксид титана)	Капсула	106 мг	Не применимо
Общий вес состава		367,632	100,00%

Таблица 13. Пример ER-состава на основе рифаксими́на с небольшим количеством ВНА

Компонент	Функция	Количество на капсулу (мг)	вес/вес, %
Рифаксимин	Активное вещество	80	21,98%
Гипромеллоза	Солюбилизатор	7,016	1,93%
Повидон	Стабилизатор	21,332	5,86%
Полоксамер 407	Поверхностно-активное вещество	6,736	1,85%
Диэтилфталат	Пластификатор	5,052	1,39%
ВНА	Антиоксидант	0,4	0,11%
Сахарные сферы	Наполнитель/субстрат	243,496	66,89%
Метанол	Технологическая добавка	0,000*	*
Твердая желатиновая капсула размера 0 EL цвета Swedish Orange (бычий/свиной желатин-оксид железа красный, диоксид титана)	Капсула	106 мг	Не применимо
Общий вес состава		364,032	100,00%

Таблица 14. Пример ER-состава на основе рифаксими́на с TPGS

Компонент	Функция	Количество на капсулу (мг)	вес/вес, %
Рифаксимин	Активное вещество	80	21,41%
Гипромеллоза	Солюбилизатор	7,016	1,88%
Повидон	Стабилизатор	21,332	5,71%
Полоксамер 407	Поверхностно-активное вещество	6,736	1,80%
Диэтилфталат	Пластификатор	5,052	1,35%
Витамин Е TPGS	Антиоксидант	10	2,68%
Сахарные сферы	Наполнитель/субстрат	243,496	65,17%
Метанол	Технологическая добавка	0,000*	*
Твердая желатиновая капсула размера	Капсула	106 мг	Не

0 EL цвета Swedish Orange (бычий/свиной желатин-оксид железа красный, диоксид титана)			применимо
Общий вес состава		373,632	100,00%

Пример 7: Предполагаемое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование для характеристики безопасности, эффективности, фармакокинетики и фармакодинамики композиций на основе рифаксимины у пациентов с серповидно-клеточной болезнью с вазоокклюзионным кризом

[00178] Целью данного исследования является оценка безопасности, эффективности и фармакокинетики рифаксимины после перорального введения одной или нескольких из раскрытых композиций на основе рифаксимины, раскрытых в настоящем документе, у пациентов с серповидно-клеточной болезнью (SCD) с историей вазоокклюзионного криза (VOC). Любая потенциальная фармакокинетическая-фармакодинамическая (PK/PD) взаимосвязь между системной экспозицией рифаксимины и потенциальными биомаркерами микробно-ассоциированной индукции VOC также будет оценена. Предыдущие клинические исследования показали, что лечение рифаксимином (то есть таблетками XIFAXAN® по 550 мг) приводит к потенциальному преимуществу, заключающемуся в снижении количества VOC и использования внутривенной опиоидной анальгезии (IOA). Одно из возможных объяснений этого преимущества может быть связано с модуляцией кишечного микробного состава у пациентов с SCD. Значительное повышение количества циркулирующих стареющих нейтрофилов (CAN) с высокой поверхностной экспрессией CXCR4 и низкой поверхностной экспрессией CD62L наблюдалось во время VOC и было связано с развитием этого состояния. Предполагается, что это может происходить в ответ на повышенную транслокацию кишечных бактерий и бактериальных продуктов, которую можно контролировать с помощью введения рифаксимины.

[00179] В этом исследовании будут оценены безопасность, эффективность и PK рифаксимины у пациентов с SCD, а также PK/PD-взаимосвязь между рифаксимином и несколькими предполагаемыми биомаркерами, связанными с предлагаемым механизмом.

Цели

[00180] Основной целью данного исследования является оценка эффективности раскрытой(ых) композиции(й) в снижении числа VOC у пациентов с SCD.

[00181] Дополнительными целями данного исследования являются: (1) оценка эффективности раскрытой(ых) композиции(й) в снижении числа подкатегорий VOC у

пациентов с SCD; (2) оценка влияния раскрытой(ых) композиции(й) на применение IOA во время VOC; (3) оценка влияния раскрытой(ых) композиции(й) на амбулаторное употребление опиоидов; (4) оценка безопасности и переносимости раскрытой(ых) композиции(й) у пациентов с SCD; и (5) характеристика PK и PK/PD-взаимосвязей между раскрытыми композициями на основе рифаксими́на, тестируемыми в настоящем исследовании, и потенциальными биомаркерами микробно-ассоциированных VOC.

Конечные точки

[00182] Первичная конечная точка эффективности этого исследования будет измеряться по среднегодовой частоте VOC (в целом и приведших к обращению к врачу).

[00183] Вторичные конечные точки эффективности этого исследования будут измеряться по среднегодовой частоте VOC по подкатегориям (в целом и приведших к обращению к врачу); среднегодовой частоте связанных с SCD посещений медицинских учреждений и/или госпитализаций; и продолжительности связанных с SCD посещений медицинских учреждений и/или госпитализаций.

[00184] Вторичная конечная точка влияния на использование IOA для этого исследования измеряется по среднегодовому количеству дней использования IOA; времени до готовности к выписке от первого использования IOA во время VOC; совокупного потребления IOA во время VOC; и времени до прекращения использования IOA во время VOC.

[00185] Вторичная конечная точка оценки влияния композиции на основе рифаксими́на на амбулаторное употребление опиоидов измеряется в единицах MME.

[00186] Вторичная конечная точка безопасности измеряется по АЕ, показателям жизнедеятельности и данным клинических лабораторных исследований.

[00187] Вторичная конечная точка PK (рифаксимин и 25-дезацетилрифаксимин в плазме) измеряется по субъектам с интенсивным взятием PK-образцов (день 1): C_{max} , T_{max} , AUC_{last} , AUC_{0-12} , AUC_{inf} , λ_z , $t_{1/2}$, CL/F , V_z/F , MR_AUC_{inf} ; субъектам с интенсивным взятием PK-образцов (день 29): C_{trough} , $C_{max,ss}$, $T_{max,ss}$, AUC_{tau} , $C_{ss,av}$, λ_z , $t_{1/2}$, CL/F_{ss} , V_z/F_{ss} , $RAUC$, R_{Cmax} , MR_AUC_{tau} ; и субъектам с редким взятием образцов: (день 1, день 8 [± 1 день], день 15 [± 1 день], день 29 [± 1 день], месяц 3 и месяц 6): C_{trough} , C_{max} , AUC .

[00188] Вторичная конечная точка PD измеряется по количеству и изменению по сравнению с состоянием до введения дозы на день 1 (на день 8 [± 1 день], день 15 [± 1 день], день 29 [± 1 день], месяц 3 и месяц 6) для общих нейтрофилов и CAN, CD62L в сыворотке, 3-индоксилсульфата в моче, LPS, зонулина, цитруллина в сыворотке, связывающего жирные кислоты в кишечнике белка (iFABP).

[00189] Вторичная конечная точка РК/PD будет измеряться путем оценки РК/PD-взаимосвязей между конечной точкой РК рифаксимины и всеми конечными точками PD.

[00190] Предполагаемые эксплоративные конечные точки включают использование опросника FANLTC; исследование относительного таксономического обилия фекальной микробиоты на исходном уровне (окно скрининга) на день 29 и через месяц; исследование уровней iFABP; оценку уровней CAN; оценку уровней зонулина; и оценку уровней LPS в сыворотке.

Популяция пациентов

[00191] Пациенты с SCD, перенесшие по меньшей мере 1 VOC в течение 12 месяцев до включения в исследование.

Ключевые критерии включения и исключения

[00192] Критерии включения:

- Получение информированного согласия.
- Наличие SCD любого генотипа (HbSS, HbSC, HbS β -талассемия).
- Возраст от 18 до 70 лет (включительно) на день согласия.
- По меньшей мере 1 случай VOC в течение предшествующих 12 месяцев до скрининга. Предшествующий VOC должен включать появление соответствующих симптомов, посещение медицинского учреждения и/или медицинского работника, получение парентеральной опиоидной или НПВП-анальгезии или перорального опиоида.
- В случае получения гидроксимочевины или гидроксикарбамида (HU/HC) или эритропоэтин-стимулирующих средств пациент должен получать лечение в течение по меньшей мере 6 месяцев до скрининга и планировать сохранение той же дозы и схемы приема во время исследования.
- Необходимо соответствие следующим лабораторным показателям при скрининге:
 - Абсолютное количество нейтрофилов $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$
 - Тромбоциты $\geq 75 \times 10^9/\text{л}$
 - Гемоглобин (Hgb) $\geq 4,0$ г/дл
 - Скорость клубочковой фильтрации ≥ 45 мл/мин/1,73 м² при использовании формулы СКД-EPI
 - Прямой (конъюгированный) билирубин $\leq 2,0 \times \text{ВПН}$
 - Аланин-трансаминаза (ALT) $\leq 3,0 \times \text{ВПН}$
 - INR $\geq 2,0$
- Оценка общего состояния по ECOG ≤ 2

[00193] Критерии исключения:

- История трансплантации стволовых клеток.
- Острый VOC, закончившийся в течение 7 дней до получения дозы в день 1.
- Получение любых продуктов крови в течение 30 дней от получения дозы в день 1.
- Неконтролируемое заболевание печени или почечная недостаточность, колит или воспалительное заболевание кишечника.
- Получение активного лечения в рамках другого исследования или прием пенициллиновой профилактики или антибиотиков для лечения инфекции в течение 30 дней или 5 периодов полувыведения лечения, в зависимости от того, что больше, до скрининга.
- Значительное нарушение здоровья, которое требует госпитализации (отличное от SCD с VOC), в течение 2 месяцев до скрининга.
- Участие в программе хронических трансфузий (заранее запланированные серии трансфузий в профилактических целях).
- Планирование обменной трансфузии во время исследования; эпизодическая трансфузия в ответ на обострение анемии или VOC допустима.
- Повышенная чувствительность к рифаксиминому, рифампину, рифамициновым противомикробным средствам или любым компонентам композиции на основе рифаксимины.
- Использование терапевтических антикоагулянтов (разрешены профилактические дозы) или антитромбоцитарной терапии (отличной от аспирина или НПВП) в течение 10 дней до получения дозы в день 1.
- Беременные или кормящие женщины.
- Женщины с детородным потенциалом, определяемые как все женщины, физиологически способные забеременеть, за исключением случаев отрицательного серологического теста на беременность при скрининге и согласия на стандартные способы предохранения.
- История лекарственной зависимости, подтвержденная документально или по мнению исследователя.
- Необходимость применения любых препаратов из списка запрещенных препаратов (ингибиторы/индукторы CYP3A4, PPI, субстраты P-gP).
- Любые предшествующие операции на желудочно-кишечном тракте, которые изменили анатомию пищевода, желудка или тонкой/толстой кишки (исключения включают аппендэктомию, холецистэктомию и фундопликацию).

- Колоноскопия или сигмоидоскопия или любое другое использование подготовки кишечника, слабительного или клизмы в течение 30 дней до дня 1 или планы прохождения такой процедуры в во время исследования.

- Любая задокументированная история клинического инсульта или внутричерепного кровоизлияния или неисследованные неврологические признаки в течение 12 месяцев до скрининга. Допустим бессимптомный инфаркт, присутствующий только на изображениях.

- Пациенты с нарушениями свертываемости крови.

- Планирование серьезной хирургической процедуры во время исследования.

- Положительный тест на ВИЧ или другой сопутствующий иммунодефицит.

- Активная инфекция гепатита В (положительная по HbsAg). Допустима предшествующая, но не активная инфекция (то есть положительная по анти-HBc, отрицательная по HBsAg и ДНК HBV).

- Положительный тест на гепатит С (РНК HCV). Допустима предшествующая инфекция со спонтанным разрешением или стойким разрешением после противовирусного лечения (то есть РНК HCV не определяется) в течение ≥ 6 месяцев (при лечении без интерферона) или в течение ≥ 12 месяцев (при лечении интерфероном) после прекращения приема противовирусных препаратов.

- Злокачественное заболевание. Исключения включают злокачественные новообразования, которые лечили радикально и которые не рецидивировали в течение 2 лет до исследуемого лечения, полностью резецированные базальноклеточный и плоскоклеточный раки кожи и любые полностью резецированные карциномы *in situ*.

- Серьезное психическое или физическое заболевание, которое по мнению исследователя может поставить под угрозу участие в исследовании.

- Любое состояние, которое по мнению исследователя может помешать успешному получению измерений, необходимых для исследования.

- QTcF в покое ≥ 470 мс при скрининге.

- Аномалия сердца или сердечной реполяризации, включая любую из следующих:

- История инфаркта миокарда (MI), стенокардии, коронарного шунтирования (CABG) или неконтролируемой застойной сердечной недостаточности в течение 6 месяцев до дня 1.

- Клинически значимые сердечные аритмии (например, желудочковая тахикардия), полная блокада левой ножки пучка, АВ-блокада высокой степени (например, бифасцикулярная блокада, АВ-блокада типа Мобитц II и АВ-блокада третьей степени).

◦ Синдром удлиненного QT, семейная история идиопатической внезапной смерти, или врожденный синдром удлиненного QT, или любой из следующих признаков:

- Факторы риска пируэтной тахикардии (TdP), включая нескорректированную гипокалиемию или гипомagneмию, историю сердечной недостаточности или историю клинически значимой/симптоматической брадикардии.
- Сопутствующие препараты с известным риском TdP, которые нельзя отменить или заменить безопасными альтернативами (в течение 5 периодов полувыведения до начала приема исследуемого лекарственного средства).
- Невозможность определения интервала QTcF.
- Неспособность понимать или соблюдать инструкции и требования исследования.
- Для субъектов в группе интенсивной РК следует исключить субъектов с печеночной недостаточностью (классы A, B или C по Чайлд-Пью).

Оценки субъектов

[00194] Оценки эффективности, которые должны быть проведены, включают:

- Количество VOC во время лечения и их историю в течение 12 месяцев до лечения. Кризы, идентифицированные исследователями, будут рассматриваться в слепом режиме независимым комитетом по оценке кризов.
- Количество VOC по подкатегориям (неосложненный болевой криз, острый грудной синдром, печеночная секвестрация, селезеночная секвестрация, приапизм) во время лечения и их историю в течение 12 месяцев до лечения. Кризы, идентифицированные исследователями, будут рассматриваться в слепом режиме независимым комитетом по оценке кризов.
- Количество госпитализаций и обращений в отделение неотложной помощи в связи с SCD во время лечения и их историю в течение 12 месяцев до лечения.
- Дату и время каждого начала и окончания использования IOA во время VOC.
- Продолжительность госпитализации во время каждого VOC, дату/время первого использования IOA и дату/время готовности к выписке.
- Совокупное потребление IOA во время каждого VOC во время лечения и его историю в течение 12 месяцев до лечения.
- Совокупное время использования IOA во время каждого VOC.

[00195] Оценки безопасности и переносимости включают АЕ, показатели жизнедеятельности, клинические лабораторные исследования и ЭКГ.

[00196] Другие оценки включают:

- Опросник функционального анализа не угрожающих жизни состояний (FANLTC) до введения дозы на день 1, на день 29, через 3 месяца и 6 месяцев.
- Образец стула для определения профиля микробиома во время окна скрининга, на день 29 и через 6 месяцев.

[00197] Оценки РК будут проведены следующим образом:

- Для субъектов с интенсивной РК (день 1 и день 29): до введения дозы, через 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 8 и 12 ч после введения дозы (12-часовая точка должна быть перед введением второй дозы). Для всех других схем визитов до введения дозы и вплоть до 3 дополнительных образцов после введения дозы (по решению фармакометриста).
- Для субъектов с редким взятием образцов: до введения дозы и вплоть до 3 дополнительных образцов после введения дозы (по решению фармакометриста) на день 1, день 8, день 15, день 29, месяц 3 и месяц 6.
- Для всех субъектов: во время посещения медицинского учреждения из-за VOC с оценкой времени введения последней дозы, если возможно.

- Ведется дневник введения с записью времени введения дозы.

[00198] Оценки PD будут проведены следующим образом:

- До введения дозы на день 1, во время визитов на день 8, день 15, день 29, месяц 3 и месяц 6 и во время посещения медицинского учреждения из-за VOC, если возможно:
 - Маркеры нейтрофилов: общее количество нейтрофилов (количество и % БКК), CAN (количество и % нейтрофилов), CD62L в сыворотке.
 - Маркеры кишечной проницаемости: зонулин, цитруллин в сыворотке, iFABP.
 - Маркеры кишечных бактерий: LPS, 3-индоксилсульфат в моче.

Анализ данных

[00199] Первичная конечная точка эффективности представляет собой среднегодовую частоту VOC, которая будет рассчитана следующим образом: общее количество выявленных VOC $\times 365 \div (\text{дата окончания} - \text{дата рандомизации} + 1)$, причем дата окончания определяется как дата введения последней дозы плюс 14 дней. Разница в среднегодовой частоте VOC для каждой группы рифаксимины по сравнению с группой плацебо будет проанализирована с помощью критерия суммы рангов Уилкоксона, стратифицированного с использованием категоризированной истории кризов в предшествующем году (<5 ; ≥ 5 POV).

[00200] Изменение частоты VOC по сравнению с исходным уровнем, дни использования IOA, количество и продолжительность связанных с SCD госпитализаций и обращений в отделение неотложной помощи будут суммированы по лечению и сравнены с плацебо.

[00201] Время до готовности к выписке от первого использования IOA во время каждого VOC и время до прекращения использования IOA во время VOC будут суммированы по группам лечения с описательной статистикой и представлены в виде графиков Каплана-Мейера.

[00202] Совокупное потребление IOA во время VOC будет суммировано по группам лечения с описательной статистикой и сравнено с плацебо.

[00203] АЕ должны быть суммированы по классам систем органов система (SOC) MedDRA и предпочтительным терминам (PT) и представлены по группам лечения и по отношению к лечению. Наблюдаемые и измененные по сравнению с исходным уровнем показатели жизнедеятельности, данные лабораторных исследований и параметры ЭКГ (RR, PR, QTcF, QRS).

[00204] PK будет оцениваться у субъектов с интенсивной PK с использованием некомпартментного анализа. Будет разработана популяционная PK-модель с использованием данных всех субъектов, предоставивших поддающиеся количественному определению образцы после введения дозы. Стабильное состояние будет оцениваться для всех субъектов с использованием измерений C_{trough} на день 8, день 15 и день 29 и может быть смоделировано с использованием популяционной PK-модели.

[00205] Конечные точки PD будут суммированы по лечению с количеством и изменением по сравнению с исходным уровнем при каждом визите.

[00206] Взаимосвязь между PK-параметрами рифаксимин и каждой конечной точкой PD будет оцениваться с использованием моделей ANOVA. популяционная PK/PD-модель может быть разработана как отдельный анализ, если это будет иметь смысл.

[00207] Изменения по сравнению с исходным уровнем в баллах опросника FANLTC будут суммированы по лечению и сравнены с плацебо.

[00208] Изменения по сравнению с исходным уровнем состава кишечного микробиома могут быть суммированы по лечению и сравнены с плацебо.

Пример 8: Предполагаемое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы 1b для характеристики фармакокинетики и фармакодинамики новых составов на основе рифаксимины у пациентов с серповидно-клеточной болезнью

[00209] Целями данного исследования являются характеристика фармакокинетических свойств ER и DER-рифаксимины у субъектов с серповидно-клеточной болезнью (SCD), оценка безопасности и переносимости ER и DER-рифаксимины и оценка ответа на лечение фармакодинамических маркеров, связанных с VOC, включая общие нейтрофилы, CAN, CD62L в сыворотке, биомаркер кишечной проницаемости iFABP и биомаркер кишечных бактерий 3-индоксилсульфат в моче.

[00210] Субъекты будут приняты в исследование и рандомизированы 2:2:1:2:2:1 в одну из следующих 6 групп параллельного дозирования для получения перорального лечения дважды в день (два раза в день) в течение приблизительно 29 дней:

- Группа 1: 40 мг ER-рифаксимины, два раза в день
- Группа 2: 40 мг DER-рифаксимины, два раза в день
- Группа 3: Плацебо для 40 мг рифаксимины, два раза в день
- Группа 4: 80 мг ER-рифаксимины, два раза в день
- Группа 5: 80 мг DER-рифаксимины, два раза в день
- Группа 6: Плацебо для 80 мг рифаксимины, два раза в день

[00211] Вышеуказанные группы дозирования, перечисленные в настоящем документе, могут быть представлены следующим образом:

- 40 мг ER-рифаксимины два раза в день (может быть представлено в виде одной ER-капсулы с 40 мг рифаксимины два раза в день или, альтернативно, в виде двух ER-капсул с 20 мг рифаксимины два раза в день);

- 40 мг DER-рифаксимины два раза в день (может быть представлено в виде одной DER-капсулы с 40 мг рифаксимины два раза в день или, альтернативно, в виде двух DER-капсул с 20 мг рифаксимины два раза в день);

- 80 мг ER-рифаксимины два раза в день (может быть представлено, альтернативно, в виде одной ER-капсулы с 80 мг рифаксимины два раза в день, в виде четырех ER-капсул с 20 мг рифаксимины два раза в день или в виде двух ER-капсул с 40 мг рифаксимины два раза в день); и

- 80 мг DER-рифаксимины два раза в день (может быть представлено, альтернативно, в виде одной DER-капсулы с 80 мг рифаксимины два раза в день, в виде четырех DER-капсул с 20 мг рифаксимины два раза в день или в виде двух DER-капсул с 40 мг рифаксимины два раза в день).

[00212] ER-капсулы с рифаксимином для применения в этом исследовании могут быть описаны как твердая пероральная лекарственная форма с контролируемым высвобождением для перорального введения, предназначенная для доставки рифаксимины в проксимальный отдел тонкой кишки. Состав содержит гранулы со слоями лекарственного

средства и полимера в твердой желатиновой капсуле (бычьей и/или свиной). Лекарственный препарат содержит 20 мг активного ингредиента, рифаксими́на, и следующие неактивные ингредиенты: сахарозу, желатин, гипромеллозу, повидон, полоксамер 407, диэтилфталат, диоксид титана и оксид железа.

[00213] DER-капсулы с рифаксими́ном для применения в этом исследовании могут быть описаны как твердая пероральная лекарственная форма с контролируемым высвобождением для перорального введения, предназначенная для направленной доставки рифаксими́на в средний отдел тонкой кишки. Состав содержит гранулы со слоями лекарственного средства и полимера с кишечнорастворимой оболочкой в твердой желатиновой капсуле (бычьей и/или свиной). Лекарственный препарат содержит 20 мг активного ингредиента, рифаксими́на, и следующие неактивные ингредиенты: сахарозу, желатин, ацетат-сукцинат гипромеллозы, сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата, полоксамер 407, моностеарат глицерина, триэтилцитрат, диэтилфталат, полисорбат 80, диоксид титана и оксид железа.

[00214] Популяция субъектов будет включать мужчин и небеременных некормящих женщин в возрасте от 18 до 70 лет с SCD и по меньшей мере 2 VOC за предшествующие 12 месяцев.

[00215] Участие субъекта будет длиться до 9 недель, включая период скрининга до 21 дня, 4-недельный период лечения и 2-недельное последующее наблюдение. Результаты будут оцениваться.

[00216] Содержание всех ссылок (включая ссылки на литературу, выданные патенты, опубликованные заявки на выдачу патента и одновременно находящиеся на рассмотрении заявки на выдачу патента), цитируемых в этой заявке, настоящим прямо включено в настоящий документ во всей полноте посредством ссылки.

Дополнительные варианты осуществления

[00217] Вариант осуществления 1. Композиция для доставки рифаксими́на для применения в стандартной лекарственной форме, содержащей несколько первых гранул с рифаксими́ном с направленным высвобождением и несколько вторых гранул с рифаксими́ном с направленным высвобождением, причем первые гранулы с рифаксими́ном с направленным высвобождением содержат сахарную сферу, покрытую комбинацией, содержащей рифаксимин, HPMC и PVP; и вторые гранулы с рифаксими́ном с направленным высвобождением содержат сахарную сферу, покрытую комбинацией, содержащей рифаксимин и HPMC-AS, и причем первые и вторые гранулы с рифаксими́ном

с направленным высвобождением выполнены с возможностью высвобождения рифаксими́на в различных местоположениях в желудочно-кишечном тракте субъекта.

[00218] Вариант осуществления 2. Композиция для доставки рифаксими́на согласно варианту осуществления 1, дополнительно содержащая поверхностно-активное вещество.

[00219] Вариант осуществления 3. Композиция для доставки рифаксими́на согласно варианту осуществления 1 или 2, дополнительно содержащая неионогенное поверхностно-активное вещество.

[00220] Вариант осуществления 4. Композиция для доставки рифаксими́на согласно любому из вариантов осуществления 1-3, дополнительно содержащая полоксамер 407.

[00221] Вариант осуществления 5. Композиция для доставки рифаксими́на согласно любому из вариантов осуществления 1-4, дополнительно содержащая по меньшей мере один фармацевтически приемлемый пластификатор и/или по меньшей мере одно средство, выбранное из группы, состоящей из аскорбилпальмитата, бутилированного гидроксианизола (ВНА), бутилированного гидрокситолуола (ВНТ), лимонной кислоты, метабисульфита натрия, цистеина, метабисульфита калия, пропилгаллата, тиосульфата натрия, витамина Е (например, витамина Е ТPGS) и 3,4-дигидроксibenзойной кислоты.

[00222] Вариант осуществления 6. Композиция для доставки рифаксими́на согласно варианту осуществления 5, в которой по меньшей мере один фармацевтически приемлемый пластификатор выбран из алкилцитрата и алкилфталата или их комбинации.

[00223] Вариант осуществления 7. Композиция для доставки рифаксими́на согласно варианту осуществления 5 или 6, в которой по меньшей мере один фармацевтически приемлемый пластификатор выбран из триэтилцитрата (ТЕС), ацетилтриэтилцитрата (АТЕС), трибутилцитрата (ТВС), ацетилтрибутилцитрата (АТВС), триоктилцитрата (ТОС), ацетилтриоктилцитрата (АТОС), тригексилцитрата (ТНС), ацетилтригексилцитрата (АТНС), бутирилтригексилцитрата (ВТНС, тригексил-о-бутирилцитрата), триметилцитрата (ТМС), диэтилфталата или дибутилфталата.

[00224] Вариант осуществления 8. Композиция для доставки рифаксими́на согласно любому из вариантов осуществления 5-7, в которой по меньшей мере один фармацевтически приемлемый пластификатор выбран из ТЕС и диэтилфталата или их комбинации.

[00225] Вариант осуществления 9. Композиция для доставки рифаксими́на согласно любому из вариантов осуществления 5-8, в которой по меньшей мере один фармацевтически приемлемый пластификатор представляет собой ТЕС.

[00226] Вариант осуществления 10. Композиция для доставки рифаксими́на согласно любому из вариантов осуществления 5-8, в которой по меньшей мере один

фармацевтически приемлемый пластификатор представляет собой комбинацию ТЕС и диэтилфталата.

[00227] Вариант осуществления 11. Композиция для доставки рифаксимины согласно любому из вариантов осуществления 1-10, дополнительно содержащая кишечнорастворимую оболочку.

[00228] Вариант осуществления 12. Композиция для доставки рифаксимины согласно любому из вариантов осуществления 1-11, дополнительно содержащая кишечнорастворимую оболочку, окружающую сахарную сферу, покрытую комбинацией, содержащей рифаксимины и НРМС-AS, вторых гранул с направленным высвобождением.

[00229] Вариант осуществления 13. Композиция для доставки рифаксимины согласно варианту осуществления 11 или 12 в которой кишечнорастворимая оболочка содержит сополимер метакриловой кислоты и акрилата.

[00230] Вариант осуществления 14. Композиция для доставки рифаксимины согласно любому из вариантов осуществления 11-13, в которой кишечнорастворимая оболочка содержит анионный сополимер метакриловой кислоты и акрилата.

[00231] Вариант осуществления 15. Композиция для доставки рифаксимины согласно любому из вариантов осуществления 11-14, в которой кишечнорастворимая оболочка содержит сополимеры метакриловой кислоты и этилакрилата.

[00232] Вариант осуществления 16. Композиция для доставки рифаксимины согласно любому из вариантов осуществления 11-15, в которой кишечнорастворимая оболочка дополнительно содержит антиадгезионную добавку.

[00233] Вариант осуществления 17. Композиция для доставки рифаксимины согласно любому из вариантов осуществления 1-16, в которой рифаксимины комбинации первых гранул с направленным высвобождением является кристаллическим, некристаллическим и/или аморфным.

[00234] Вариант осуществления 18. Композиция для доставки рифаксимины согласно любому из вариантов осуществления 1-16, в которой рифаксимины комбинации вторых гранул с направленным высвобождением является кристаллическим, некристаллическим и/или аморфным.

[00235] Вариант осуществления 19. Композиция для доставки рифаксимины согласно любому из вариантов осуществления 1-18, в которой первые гранулы с направленным высвобождением выполнены с возможностью высвобождения в верхние отделы желудочно-кишечного тракта.

[00236] Вариант осуществления 20. Композиция для доставки рифаксимины согласно любому из вариантов осуществления 1-19, в которой первые гранулы с

направленным высвобождением выполнены с возможностью высвобождения в первую часть тонкой кишки.

[00237] Вариант осуществления 21. Композиция для доставки рифаксими́на согласно любому из вариантов осуществления 1-20, в которой вторые гранулы с направленным высвобождением выполнены с возможностью высвобождения в средние отделы желудочно-кишечного тракта.

[00238] Вариант осуществления 22. Композиция на основе рифаксими́на для применения в направленном высвобождении, содержащая сахарную сферу, покрытую комбинацией, содержащей рифаксимин, НРМС и РVP.

[00239] Вариант осуществления 23. Композиция на основе рифаксими́на согласно варианту осуществления 22, в которой НРМС присутствует в количестве от приблизительно 5% до приблизительно 15% по весу от общего веса рифаксими́на в комбинации.

[00240] Вариант осуществления 24. Композиция на основе рифаксими́на согласно варианту осуществления 22 или 23, в которой НРМС присутствует в количестве от приблизительно 6% до приблизительно 12% по весу от общего веса рифаксими́на в комбинации.

[00241] Вариант осуществления 25. Композиция на основе рифаксими́на согласно любому из вариантов осуществления 22-24, в которой НРМС присутствует в количестве от приблизительно 6% до приблизительно 10% по весу от общего веса рифаксими́на в комбинации.

[00242] Вариант осуществления 26. Композиция на основе рифаксими́на согласно любому из вариантов осуществления 22-25, в которой НРМС присутствует в количестве от приблизительно 6% до приблизительно 9% по весу от общего веса рифаксими́на в комбинации.

[00243] Вариант осуществления 27. Композиция на основе рифаксими́на согласно любому из вариантов осуществления 22-26, в которой НРМС присутствует в количестве от приблизительно 0,1% до приблизительно 2,5% по весу от общего веса композиции.

[00244] Вариант осуществления 28. Композиция на основе рифаксими́на согласно любому из вариантов осуществления 22-27, в которой НРМС присутствует в количестве от приблизительно 0,3% до приблизительно 2,3% по весу от общего веса композиции.

[00245] Вариант осуществления 29. Композиция на основе рифаксими́на согласно любому из вариантов осуществления 22-28, в которой НРМС присутствует в количестве от приблизительно 0,3% до приблизительно 0,5% или от приблизительно 1,8% до приблизительно 2,0% по весу от общего веса композиции.

[00246] Вариант осуществления 30. Композиция на основе рифаксими́на согласно любому из вариантов осуществления 22-29, в которой НРМС присутствует в количестве от приблизительно 0,4% до приблизительно 0,5% или от приблизительно 1,9% до приблизительно 2,0% по весу от общего веса композиции.

[00247] Вариант осуществления 31. Композиция на основе рифаксими́на согласно любому из вариантов осуществления 22-30, в которой PVP присутствует в количестве от приблизительно 15% до приблизительно 35% по весу от общего веса рифаксими́на в комбинации.

[00248] Вариант осуществления 32. Композиция на основе рифаксими́на согласно любому из вариантов осуществления 22-31, в которой PVP присутствует в количестве от приблизительно 15% до приблизительно 30% по весу от общего веса рифаксими́на в комбинации.

[00249] Вариант осуществления 33. Композиция на основе рифаксими́на согласно любому из вариантов осуществления 22-32, в которой PVP присутствует в количестве от приблизительно 20% до приблизительно 30% по весу от общего веса рифаксими́на в комбинации.

[00250] Вариант осуществления 34. Композиция на основе рифаксими́на согласно любому из вариантов осуществления 22-33, в которой PVP присутствует в количестве от приблизительно 0,5% до приблизительно 4,0% или от приблизительно 3,0% до приблизительно 8,0% по весу от общего веса композиции.

[00251] Вариант осуществления 35. Композиция на основе рифаксими́на согласно любому из вариантов осуществления 22-34, в которой PVP присутствует в количестве от приблизительно 0,5% до приблизительно 2,0% или от приблизительно 4,0% до приблизительно 7,0% по весу от общего веса композиции.

[00252] Вариант осуществления 36. Композиция на основе рифаксими́на согласно любому из вариантов осуществления 22-35, в которой PVP присутствует в количестве от приблизительно 0,1% до приблизительно 2,0% или от приблизительно 5,0% до приблизительно 6,0% по весу от общего веса композиции.

[00253] Вариант осуществления 37. Композиция на основе рифаксими́на согласно любому из вариантов осуществления 22-36, в которой комбинация дополнительно содержит поверхностно-активное вещество.

[00254] Вариант осуществления 38. Композиция на основе рифаксими́на согласно любому из вариантов осуществления 22-37, в которой комбинация дополнительно содержит неионогенное поверхностно-активное вещество.

[00255] Вариант осуществления 39. Композиция на основе рифаксими́на согласно любому из вариантов осуществления 22-38, в которой комбинация дополнительно содержит полоксамер 407.

[00256] Вариант осуществления 40. Композиция на основе рифаксими́на согласно любому из вариантов осуществления 37-39, в которой поверхностно-активное вещество присутствует в количестве от приблизительно 5% до приблизительно 15% по весу от общего веса рифаксими́на в композиции.

[00257] Вариант осуществления 41. Композиция на основе рифаксими́на согласно любому из вариантов осуществления 37-40, в которой поверхностно-активное вещество присутствует в количестве от приблизительно 7% до приблизительно 9% по весу от общего веса рифаксими́на в композиции.

[00258] Вариант осуществления 42. Композиция на основе рифаксими́на согласно любому из вариантов осуществления 37-41, в которой поверхностно-активное вещество присутствует в количестве от приблизительно 8% до приблизительно 9% по весу от общего веса рифаксими́на в композиции.

[00259] Вариант осуществления 43. Композиция на основе рифаксими́на согласно любому из вариантов осуществления 22-42, в которой комбинация содержит кристаллический, некристаллический и/или аморфный рифаксимин.

[00260] Вариант осуществления 44. Композиция на основе рифаксими́на согласно любому из вариантов осуществления 22-43, причем данная композиция дополнительно содержит по меньшей мере один пластификатор и/или по меньшей мере одно средство, выбранное из группы, состоящей из аскорбилпальмитата, бутилированного гидроксанизола (ВНА), бутилированного гидрокситолуола (ВНТ), лимонной кислоты, метабисульфита натрия, цистеина, метабисульфита калия, пропилгаллата, тиосульфата натрия, витамина Е (например, витамина Е TPGS) и 3,4-дигидроксибензойной кислоты.

[00261] Вариант осуществления 45. Композиция на основе рифаксими́на согласно варианту осуществления 44, в которой по меньшей мере один пластификатор выбран из диэтилфталата и дибутилфталата.

[00262] Вариант осуществления 46. Композиция на основе рифаксими́на согласно варианту осуществления 44 или 45, в которой по меньшей мере один пластификатор представляет собой диэтилфталат.

[00263] Вариант осуществления 47. Композиция на основе рифаксими́на согласно любому из вариантов осуществления 22-46, в которой рифаксимин присутствует в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 30% по весу от общего веса композиции.

[00264] Вариант осуществления 48. Композиция на основе рифаксимины согласно любому из вариантов осуществления 22-47, в которой рифаксимин присутствует в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 10% по весу от общего веса композиции.

[00265] Вариант осуществления 49. Композиция на основе рифаксимины согласно любому из вариантов осуществления 22-48, в которой рифаксимин присутствует в количестве от приблизительно 4% до приблизительно 6% по весу от общего веса композиции.

[00266] Вариант осуществления 50. Композиция на основе рифаксимины согласно любому из вариантов осуществления 22-47, в которой рифаксимин присутствует в количестве от приблизительно 15% до приблизительно 25% по весу от общего веса композиции.

[00267] Вариант осуществления 51. Композиция на основе рифаксимины согласно любому из вариантов осуществления 22-47 и 50, в которой рифаксимин присутствует в количестве от приблизительно 20% до приблизительно 23% по весу от общего веса композиции.

[00268] Вариант осуществления 52. Композиция на основе рифаксимины согласно любому из вариантов осуществления 22-51, причем данная композиция представляет собой композицию с не зависящим от pH высвобождением.

[00269] Вариант осуществления 53. Композиция на основе рифаксимины согласно любому из вариантов осуществления 22-52, причем данная композиция предназначена для высвобождения в верхние отделы желудочно-кишечного тракта.

[00270] Вариант осуществления 54. Композиция на основе рифаксимины согласно любому из вариантов осуществления 22-53, причем данная композиция предназначена для высвобождения в первую часть тонкой кишки.

[00271] Вариант осуществления 55. Композиция на основе рифаксимины для применения в направленном высвобождении, содержащая сахарную сферу, покрытую комбинацией, содержащей рифаксимин и НРМС-АС.

[00272] Вариант осуществления 56. Композиция на основе рифаксимины согласно варианту осуществления 55, в которой НРМС-АС имеет марку М.

[00273] Вариант осуществления 57. Композиция на основе рифаксимины согласно варианту осуществления 55 или 56, в которой НРМС-АС присутствует в количестве от приблизительно 20% до приблизительно 60% по весу от общего веса рифаксимины в смеси.

[00274] Вариант осуществления 58. Композиция на основе рифаксимины согласно любому из вариантов осуществления 55-57, в которой НРМС-АС присутствует в количестве

от приблизительно 25% до приблизительно 50% по весу от общего веса рифаксими́на в смеси.

[00275] Вариант осуществления 59. Композиция на основе рифаксими́на согласно любому из вариантов осуществления 55-58, в которой НРМС-АС присутствует в количестве от приблизительно 30% до приблизительно 47% по весу от общего веса рифаксими́на в смеси.

[00276] Вариант осуществления 60. Композиция на основе рифаксими́на согласно любому из вариантов осуществления 55-59, в которой НРМС-АС присутствует в количестве от приблизительно 30% до приблизительно 45% по весу от общего веса рифаксими́на в смеси.

[00277] Вариант осуществления 61. Композиция на основе рифаксими́на согласно любому из вариантов осуществления 55-60, в которой НРМС-АС присутствует в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 4% или от приблизительно 8% до приблизительно 11% по весу от общего веса композиции.

[00278] Вариант осуществления 62. Композиция на основе рифаксими́на согласно любому из вариантов осуществления 55-61, в которой НРМС-АС присутствует в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 3% или от приблизительно 8% до приблизительно 10% по весу от общего веса композиции.

[00279] Вариант осуществления 63. Композиция на основе рифаксими́на согласно любому из вариантов осуществления 55-62, в которой НРМС-АС присутствует в количестве от приблизительно 2% до приблизительно 3% или от приблизительно 9% до приблизительно 10% по весу от общего веса композиции.

[00280] Вариант осуществления 64. Композиция на основе рифаксими́на согласно любому из вариантов осуществления 55-63, в которой комбинация дополнительно содержит поверхностно-активное вещество.

[00281] Вариант осуществления 65. Композиция на основе рифаксими́на согласно любому из вариантов осуществления 55-64, в которой комбинация дополнительно содержит неионогенное поверхностно-активное вещество.

[00282] Вариант осуществления 66. Композиция на основе рифаксими́на согласно любому из вариантов осуществления 55-65, в которой комбинация дополнительно содержит полоксамер 407.

[00283] Вариант осуществления 67. Композиция на основе рифаксими́на согласно любому из вариантов осуществления 55-66, в которой поверхностно-активное вещество присутствует в количестве от приблизительно 5% до приблизительно 15% по весу от общего веса рифаксими́на в композиции.

[00284] Вариант осуществления 68. Композиция на основе рифаксими́на согласно любому из вариантов осуществления 55-67, в которой поверхностно-активное вещество присутствует в количестве от приблизительно 7% до приблизительно 9% по весу от общего веса рифаксими́на в композиции.

[00285] Вариант осуществления 69. Композиция на основе рифаксими́на согласно любому из вариантов осуществления 55-68, в которой поверхностно-активное вещество присутствует в количестве от приблизительно 8% до приблизительно 9% по весу от общего веса рифаксими́на в композиции.

[00286] Вариант осуществления 70. Композиция на основе рифаксими́на согласно любому из вариантов осуществления 52-69, дополнительно содержащая по меньшей мере один фармацевтически приемлемый пластификатор и/или по меньшей мере одно средство, выбранное из группы, состоящей из аскорбилпальмитата, бутилированного гидроксианизола (ВНА), бутилированного гидрокситолуола (ВНТ), лимонной кислоты, метабисульфита натрия, цистеина, метабисульфита калия, пропилгаллата, тиосульфата натрия, витамина Е (например, витамина Е ТPGS) и 3,4-дигидроксибензойной кислоты.

[00287] Вариант осуществления 71. Композиция на основе рифаксими́на согласно варианту осуществления 70, в которой по меньшей мере один фармацевтически приемлемый пластификатор выбран из алкилцитрата и алкилфталата или их комбинации.

[00288] Вариант осуществления 72. Композиция на основе рифаксими́на согласно варианту осуществления 70 или 71, в которой по меньшей мере один фармацевтически приемлемый пластификатор выбран из триэтилцитрата (ТЕС), ацетилтриэтилцитрата (АТЕС), трибутилцитрата (ТВС), ацетилтрибутилцитрата (АТВС), триоктилцитрата (ТОС), ацетилтриоктилцитрата (АТОС), тригексилцитрата (ТНС), ацетилтригексилцитрата (АТНС), бутирилтригексилцитрата (ВТНС, тригексил-о-бутирилцитрата), триметилцитрата (ТМС), диэтилфталата или дибутилфталата.

[00289] Вариант осуществления 73. Композиция на основе рифаксими́на согласно любому из вариантов осуществления 70-72, в которой по меньшей мере один фармацевтически приемлемый пластификатор выбран из ТЕС, диэтилфталата, диэтилфталата или их комбинации.

[00290] Вариант осуществления 74. Композиция на основе рифаксими́на согласно любому из вариантов осуществления 70-73, в которой по меньшей мере один фармацевтически приемлемый пластификатор выбран из ТЕС и диэтилфталата или их комбинации.

[00291] Вариант осуществления 75. Композиция на основе рифаксимины согласно любому из вариантов осуществления 70-74, в которой по меньшей мере один фармацевтически приемлемый пластификатор представляет собой ТЕС.

[00292] Вариант осуществления 76. Композиция на основе рифаксимины согласно любому из вариантов осуществления 70-74, в которой по меньшей мере один фармацевтически приемлемый пластификатор представляет собой комбинацию ТЕС и диэтилфталата.

[00293] Вариант осуществления 77. Композиция на основе рифаксимины согласно любому из вариантов осуществления 55-76, дополнительно содержащая кишечнорастворимую оболочку.

[00294] Вариант осуществления 78. Композиция на основе рифаксимины согласно любому из вариантов осуществления 55-77, дополнительно содержащая кишечнорастворимую оболочку вокруг упомянутой комбинации и сахарной сферы.

[00295] Вариант осуществления 79. Композиция на основе рифаксимины согласно варианту осуществления 77 или 78, в которой кишечнорастворимая оболочка содержит сополимер метакриловой кислоты и акрилата.

[00296] Вариант осуществления 80. Композиция на основе рифаксимины согласно любому из вариантов осуществления 77-79, в которой кишечнорастворимая оболочка содержит анионный сополимер метакриловой кислоты и акрилата.

[00297] Вариант осуществления 81. Композиция на основе рифаксимины согласно любому из вариантов осуществления 77-80, в которой кишечнорастворимая оболочка содержит сополимеры метакриловой кислоты и этилакрилата.

[00298] Вариант осуществления 82. Композиция на основе рифаксимины согласно любому из вариантов осуществления 77-81, в которой кишечнорастворимая оболочка дополнительно содержит антиадгезионную добавку.

[00299] Вариант осуществления 83. Композиция на основе рифаксимины согласно любому из вариантов осуществления 55-82, в которой рифаксимин присутствует в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 30% по весу от общего веса композиции.

[00300] Вариант осуществления 84. Композиция на основе рифаксимины согласно любому из вариантов осуществления 55-83, в которой рифаксимин присутствует в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 10% по весу от общего веса композиции.

[00301] Вариант осуществления 85. Композиция на основе рифаксимины согласно любому из вариантов осуществления 55-84, в которой рифаксимин присутствует в

количестве от приблизительно 4% до приблизительно 6% по весу от общего веса композиции.

[00302] Вариант осуществления 86. Композиция на основе рифаксимины согласно любому из вариантов осуществления 55-83, в которой рифаксимин присутствует в количестве от приблизительно 15% до приблизительно 25% по весу от общего веса композиции.

[00303] Вариант осуществления 87. Композиция на основе рифаксимины согласно любому из вариантов осуществления 55-83 и 86, в которой рифаксимин присутствует в количестве от приблизительно 20% до приблизительно 23% по весу от общего веса композиции.

[00304] Вариант осуществления 88. Композиция на основе рифаксимины согласно любому из вариантов осуществления 55-87, причем данная композиция представляет собой композицию с зависящим от pH высвобождением.

[00305] Вариант осуществления 89. Композиция с направленным высвобождением рифаксимины согласно любому из вариантов осуществления 55-88, причем данная композиция предназначена для высвобождения в средние отделы желудочно-кишечного тракта.

[00306] Вариант осуществления 90. Композиция, как описано в настоящем документе, особенно композиция по любому из пп. 1-148 или согласно вариантам осуществления 1-89, для применения в способе лечения одного или нескольких нарушений у нуждающегося в этом субъекта, предусматривающем стадию введения упомянутому субъекту терапевтически эффективного количества данной композиции.

[00307] Вариант осуществления 91. Композиция согласно варианту осуществления 90, причем одно или несколько нарушений выбраны из синдрома раздраженного кишечника (IBS), диареи, обусловленной микроорганизмами диареи, инфекционной диареи, инфекций и симптомов *Clostridium difficile*, диареи путешественников, избыточного бактериального роста в тонкой кишке (SIBO), болезни Крона, серповидно-клеточной болезни, дивертикулярной болезни, панкреатита, недостаточности поджелудочной железы, энтерита, колита, антибиотико-ассоциированного колита, печеночной энцефалопатии, диспепсии желудка, цирроза, поликистозной болезни печени, воспаления илеоанального кармана, перитонита, синдрома короткой кишки, воспалительного заболевания кишечника, розацеа и инфекции *H. pylori*.

[00308] Вариант осуществления 92. Композиция согласно варианту осуществления 90, причем одно или несколько нарушений выбраны из болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, аутизма и острого миелоидного лейкоза.

[00309] Вариант осуществления 93. Композиция согласно варианту осуществления 90, причем одно или несколько нарушений выбраны из обусловленной *Clostridium difficile* диареи, хронического панкреатита, язвенного колита, антибиотико-ассоциированного колита, микроскопического колита и алкогольного цирроза.

[00310] Вариант осуществления 94. Композиция согласно варианту осуществления 90, причем одно или несколько нарушений представляют собой атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание.

[00311] Вариант осуществления 95. Композиция согласно варианту осуществления 90, причем одно или несколько нарушений представляют собой серповидно-клеточную болезнь.

[00312] Вариант осуществления 96. Композиция, как описано в настоящем документе, особенно композиция по любому из пп. 1-148 или согласно вариантам осуществления 1-89, для применения в способе лечения серповидно-клеточной болезни (SCD) у нуждающегося в этом пациента, предусматривающем стадию введения упомянутому пациенту некоторого количества данной композиции.

[00313] Вариант осуществления 97. Композиция, как описано в настоящем документе, особенно композиция по любому из пп. 1-148 или согласно вариантам осуществления 1-89, для применения в способе снижения повышенных уровней циркулирующих стареющих нейтрофилов (CAN) у нуждающегося в этом пациента, предусматривающем стадию введения упомянутому пациенту некоторого количества данной композиции.

[00314] Вариант осуществления 98. Композиция, как описано в настоящем документе, особенно композиция по любому из пп. 1-148 или согласно вариантам осуществления 1-89, для применения в способе лечения вазоокклюзионных кризов (VOC) у нуждающегося в этом пациента, предусматривающем стадию введения упомянутому пациенту некоторого количества данной композиции.

[00315] Вариант осуществления 99. Композиция для применения согласно любому из вариантов осуществления 96-98, дополнительно предусматривающему введение пациенту дополнительного средства для терапии SCD.

[00316] Вариант осуществления 100. Композиция для применения согласно варианту осуществления 99, причем дополнительное средство для терапии SCD содержит гидроксимочевину, L-глутамин, гидроксикарбамид, эритропоэтин-стимулирующее средство, опиоидный анальгетик или их комбинацию.

[00317] Вариант осуществления 101. Композиция для применения согласно варианту осуществления 100, причем опиоидный анальгетик содержит морфин, кодеин,

гидрокодон, гидроморфон, метадон, трамадол, оксикодон, тапентадол, фентанил или их комбинацию.

[00318] Вариант осуществления 102. Композиция для применения согласно любому из вариантов осуществления 98-101, причем способ лечения вазоокклюзионных кризов (VOC) у нуждающегося в этом пациента предусматривает ослабление одного или нескольких симптомов VOC у пациента.

[00319] Вариант осуществления 103. Композиция для применения согласно любому из вариантов осуществления 98-101, причем способ лечения вазоокклюзионных кризов (VOC) у нуждающегося в этом пациента предусматривает снижение частоты или предотвращение возникновения VOC у пациента.

[00320] Вариант осуществления 104. Композиция для применения согласно любому из вариантов осуществления 98-101, причем способ лечения вазоокклюзионных кризов (VOC) у нуждающегося в этом пациента предусматривает снижение продолжительности или тяжести VOC у пациента.

[00321] Вариант осуществления 105. Композиция для применения согласно любому из вариантов осуществления 98-101, причем способ лечения вазоокклюзионных кризов (VOC) у нуждающегося в этом пациента предусматривает опосредование или иное снижение употребления пациентом опиоидов во время VOC.

[00322] Вариант осуществления 106. Композиция для применения согласно любому из вариантов осуществления 96-101, причем стадия введения упомянутому пациенту некоторого количества композиции, как описано в настоящем документе, особенно композиции по любому из пп. 1-148 или согласно вариантам осуществления 1-89, предусматривает введение пациенту дозы композиции один раз в день, два раза в день, три раза в день или четыре раза в день.

[00323] Вариант осуществления 107. Композиция для применения согласно любому из вариантов осуществления 96-101, причем стадия введения упомянутому пациенту некоторого количества композиции, как описано в настоящем документе, особенно композиции по любому из пп. 1-148 или согласно вариантам осуществления 1-89, предусматривает введение пациенту дозы композиции два раза в день.

[00324] Вариант осуществления 108. Композиция для применения согласно любому из вариантов осуществления 96-101, причем стадия введения упомянутому пациенту некоторого количества композиции, как описано в настоящем документе, особенно композиции по любому из пп. 1-148 или согласно вариантам осуществления 1-89, предусматривает введение пациенту дозы композиции два раза в день, причем доза содержит приблизительно 20, 40, 60 или 80 мг рифаксимины.

[00325] Вариант осуществления 109. Композиция для применения согласно любому из вариантов осуществления 96-101, причем стадия введения упомянутому пациенту некоторого количества композиции, как описано в настоящем документе, особенно композиции по любому из пп. 1-148 или согласно вариантам осуществления 1-89, содержит введение приблизительно 20, 40, 60 или 80 мг рифаксимины, предлагаемого в виде состава на основе ER-гранул.

[00326] Вариант осуществления 110. Композиция для применения согласно любому из вариантов осуществления 96-101, причем стадия введения упомянутому пациенту некоторого количества композиции, как описано в настоящем документе, особенно композиции по любому из пп. 1-148 или согласно вариантам осуществления 1-89, содержит введение приблизительно 20, 40, 60 или 80 мг рифаксимины, предлагаемого в виде состава на основе DER-гранул.

[00327] Вариант осуществления 111. Композиция, особенно композиция, как описано в настоящем документе, предпочтительно композиция по любому из пп. 1-148 или согласно вариантам осуществления 1-89, для применения в направленном высвобождении в верхние, средние или нижние отделы желудочно-кишечного тракта, содержащая сахарную сферу, покрытую комбинацией, содержащей плохо растворимое терапевтическое соединение, на которое нанесен слой из по меньшей мере одного не зависящего от pH или зависящего от pH полимера, или из них обоих, как определено в настоящем документе.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция на основе гранул с рифаксимином, содержащая субстрат в виде гранул нонпарель, покрытый рифаксимином и по меньшей мере одним полимером.

2. Композиция на основе гранул с рифаксимином по п. 1, в которой субстрат в виде гранул нонпарель представляет собой сахарную сферу или целлюлозную гранулу.

3. Композиция на основе гранул с рифаксимином по п. 1 или 2, в которой субстрат в виде гранул нонпарель представляет собой сахарную сферу.

4. Композиция на основе гранул с рифаксимином по любому из пп. 1-3, в которой по меньшей мере один полимер выбран из первого не зависящего от pH полимера, второго не зависящего от pH полимера и зависящего от pH полимера.

5. Композиция на основе гранул с рифаксимином по любому из пп. 1-4, в которой по меньшей мере один полимер выбран из первого не зависящего от pH полимера и второго не зависящего от pH полимера.

6. Композиция на основе гранул с рифаксимином по п. 4 или 5, в которой первый не зависящий от pH полимер присутствует в количестве от приблизительно 5% до приблизительно 15% по весу от общего веса рифаксимины в композиции.

7. Композиция на основе гранул с рифаксимином по любому из пп. 4-6, в которой первый не зависящий от pH полимер присутствует в количестве от приблизительно 6% до приблизительно 12% по весу от общего веса рифаксимины в композиции.

8. Композиция на основе гранул с рифаксимином по любому из пп. 4-7, в которой первый не зависящий от pH полимер присутствует в количестве от приблизительно 6% до приблизительно 10% по весу от общего веса рифаксимины в композиции.

9. Композиция на основе гранул с рифаксимином по любому из пп. 4-8, в которой первый не зависящий от pH полимер присутствует в количестве от приблизительно 6% до приблизительно 9% по весу от общего веса рифаксимины в композиции.

10. Композиция на основе гранул с рифаксимином по любому из пп. 4-9, в которой первый не зависящий от pH полимер присутствует в количестве от приблизительно 0,1% до приблизительно 2,5% по весу от общего веса композиции.

11. Композиция на основе гранул с рифаксимином по любому из пп. 4-10, в которой первый не зависящий от pH полимер присутствует в количестве от приблизительно 0,3% до приблизительно 2,3% по весу от общего веса композиции.

12. Композиция на основе гранул с рифаксимином по любому из пп. 4-11, в которой первый не зависящий от pH полимер присутствует в количестве от приблизительно 0,3% до приблизительно 0,5% или от приблизительно 1,8% до приблизительно 2,0% по весу от общего веса композиции.

13. Композиция на основе гранул с рифаксимином по любому из пп. 4-12, в которой первый не зависящий от pH полимер присутствует в количестве от приблизительно 0,4% до приблизительно 0,5% или от приблизительно 1,9% до приблизительно 2,0% по весу от общего веса композиции.

14. Композиция на основе гранул с рифаксимином по любому из пп. 4-13, в которой второй не зависящий от pH полимер присутствует в количестве от приблизительно 15% до приблизительно 35% по весу от общего веса рифаксимины в композиции.

15. Композиция на основе гранул с рифаксимином по любому из пп. 4-14, в которой второй не зависящий от pH полимер присутствует в количестве от приблизительно 15% до приблизительно 30% по весу от общего веса рифаксимины в композиции.

16. Композиция на основе гранул с рифаксимином по любому из пп. 4-15, в которой второй не зависящий от pH полимер присутствует в количестве от приблизительно 20% до приблизительно 30% по весу от общего веса рифаксимины в композиции.

17. Композиция на основе гранул с рифаксимином по любому из пп. 4-16, в которой второй не зависящий от pH полимер присутствует в количестве от приблизительно 0,5% до приблизительно 4,0% или от приблизительно 3,0% до приблизительно 8,0% по весу от общего веса композиции.

18. Композиция на основе гранул с рифаксимином по любому из пп. 4-17, в которой второй не зависящий от pH полимер присутствует в количестве от приблизительно 0,5% до приблизительно 2,0% или от приблизительно 4,0% до приблизительно 7,0% по весу от общего веса композиции.

19. Композиция на основе гранул с рифаксимином по любому из пп. 4-18, в которой второй не зависящий от pH полимер присутствует в количестве от приблизительно 0,1% до приблизительно 2,0% или от приблизительно 5,0% до приблизительно 6,0% по весу от общего веса композиции.

20. Композиция на основе гранул с рифаксимином по любому из пп. 4-19, в которой первый и второй не зависящие от pH полимеры выбраны из гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC), поливинилпирролидона (PVP), гидроксипропилцеллюлозы (HEC), полиэтиленгликоля (PEG), поливинилового спирта (PVA), полиакриловой кислоты (PAA), гидроксипропилцеллюлозы, метилцеллюлозы, этилцеллюлозы и сополимера дивинилового эфира и малеинового ангидрида (DIVEMA).

21. Композиция на основе гранул с рифаксимином по любому из пп. 4-13 и 20, в которой первый не зависящий от pH полимер представляет собой HPMC.

22. Композиция на основе гранул с рифаксимином по любому из пп. 4, 5 и 15-20, в которой второй не зависящий от pH полимер представляет собой PVP.

23. Композиция на основе гранул с рифаксимином по любому из пп. 1-4, в которой по меньшей мере один полимер представляет собой зависящий от pH полимер.

24. Композиция на основе гранул с рифаксимином по п. 4 или 23, в которой зависящий от pH полимер присутствует в количестве от приблизительно 20% до приблизительно 60% по весу от общего веса рифаксимины в композиции.

25. Композиция на основе гранул с рифаксимином по любому из пп. 4, 23 и 24, в которой зависящий от pH полимер присутствует в количестве от приблизительно 20% до приблизительно 50% по весу от общего веса рифаксимины в композиции.

26. Композиция на основе гранул с рифаксимином по любому из пп. 4 и 23-25, в которой зависящий от pH полимер присутствует в количестве от приблизительно 25% до приблизительно 45% или от приблизительно 43% до приблизительно 47% по весу от общего веса рифаксимины в композиции.

27. Композиция на основе гранул с рифаксимином по любому из пп. 4 и 23-26, в которой зависящий от pH полимер присутствует в количестве от приблизительно 30% до приблизительно 35% или от приблизительно 44% до приблизительно 45% по весу от общего веса рифаксимины в композиции.

28. Композиция на основе гранул с рифаксимином по любому из пп. 4 и 23-27, в которой зависящий от pH полимер присутствует в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 12% по весу от общего веса рифаксимины в композиции.

29. Композиция на основе гранул с рифаксимином по любому из пп. 4 и 23-28, в которой зависящий от pH полимер присутствует в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 4% или от приблизительно 8% до приблизительно 11% по весу от общего веса композиции.

30. Композиция на основе гранул с рифаксимином по любому из пп. 4 и 23-29, в которой зависящий от pH полимер присутствует в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 3% или от приблизительно 8% до приблизительно 10% по весу от общего веса композиции.

31. Композиция на основе гранул с рифаксимином по любому из пп. 4 и 23-30, в которой зависящий от pH полимер присутствует в количестве от приблизительно 2% до приблизительно 3% или от приблизительно 9% до приблизительно 10% по весу от общего веса композиции.

32. Композиция на основе гранул с рифаксимином по любому из пп. 4 и 23-31, в которой зависящий от pH полимер выбран из ацетата-сукцината гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC-AS), ацетата-фталата гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC-P), ацетата-фталата целлюлозы (CAP) и ацетата-тримеллитата целлюлозы (CAT).

33. Композиция на основе гранул с рифаксимином по любому из пп. 4 и 23-32, в которой по меньшей мере один зависящий от pH полимер представляет собой НРМС-AS.

34. Композиция на основе гранул с рифаксимином по любому из пп. 4 и 23-33, в которой по меньшей мере один зависящий от pH полимер представляет собой НРМС-AS марки М.

35. Композиция на основе гранул с рифаксимином по любому из пп. 1-34, дополнительно содержащая поверхностно-активное вещество.

36. Композиция на основе гранул с рифаксимином по любому из пп. 1-35, дополнительно содержащая неионогенное поверхностно-активное вещество.

37. Композиция на основе гранул с рифаксимином по любому из пп. 1-36, дополнительно содержащая полксамер 407.

38. Композиция на основе гранул с рифаксимином по любому из пп. 35-37, в которой поверхностно-активное вещество присутствует в количестве от приблизительно 5% до приблизительно 15% по весу от общего веса рифаксимины в композиции.

39. Композиция на основе гранул с рифаксимином по любому из пп. 35-38, в которой поверхностно-активное вещество присутствует в количестве от приблизительно 7% до приблизительно 9% по весу от общего веса рифаксимины в композиции.

40. Композиция на основе гранул с рифаксимином по любому из пп. 35-39, в которой поверхностно-активное вещество присутствует в количестве от приблизительно 8% до приблизительно 9% по весу от общего веса рифаксимины в композиции.

41. Композиция на основе гранул с рифаксимином по любому из пп. 1-40, дополнительно содержащая по меньшей мере один фармацевтически приемлемый пластификатор и/или по меньшей мере одно средство, выбранное из группы, состоящей из аскорбилпальмитата, бутилированного гидроксианизола (ВНА), бутилированного гидрокситолуола (ВНТ), лимонной кислоты, метабисульфита натрия, цистеина, метабисульфита калия, пропилгаллата, тиосульфата натрия, витамина Е (например, витамина Е ТPGS) и 3,4-дигидроксибензойной кислоты.

42. Композиция на основе гранул с рифаксимином по п. 41, в которой по меньшей мере один фармацевтически приемлемый пластификатор выбран из алкилцитрата и алкилфталата или их комбинации.

43. Композиция на основе гранул с рифаксимином по п. 41 или 42, в которой по меньшей мере один фармацевтически приемлемый пластификатор выбран из триэтилцитрата (ТЕС), ацетилтриэтилцитрата (АТЕС), трибутилцитрата (ТВС), ацетилтрибутилцитрата (АТВС), триоктилцитрата (ТОС), ацетилтриоктилцитрата (АТОС), тригексилцитрата (ТНС), ацетилтригексилцитрата (АТНС), бутирилтригексилцитрата (ВТНС, тригексил-о-бутирилцитрата), триметилцитрата (ТМС), диэтилфталата или дибутилфталата.

44. Композиция на основе гранул с рифаксимином по любому из пп. 41-43, в которой по меньшей мере один фармацевтически приемлемый пластификатор выбран из ТЕС, диэтилфталата и дибутилфталата или их комбинации.

45. Композиция на основе гранул с рифаксимином по любому из пп. 41-43, в которой по меньшей мере один фармацевтически приемлемый пластификатор выбран из ТЕС и диэтилфталата или их комбинации.

46. Композиция на основе гранул с рифаксимином по любому из пп. 41-45, в которой по меньшей мере один фармацевтически приемлемый пластификатор представляет собой ТЕС.

47. Композиция на основе гранул с рифаксимином по любому из пп. 41-45, в которой по меньшей мере один фармацевтически приемлемый пластификатор представляет собой комбинацию ТЕС и диэтилфталата.

48. Композиция на основе гранул с рифаксимином по любому из пп. 1-47, дополнительно содержащая кишечнорастворимую оболочку.

49. Композиция на основе гранул с рифаксимином по п. 48, в которой кишечнорастворимая оболочка окружает субстрат в виде гранул непарель, покрытый рифаксимином и по меньшей мере одним полимером.

50. Композиция на основе гранул с рифаксимином по п. 48 или 49, в которой кишечнорастворимая оболочка содержит сополимер метакриловой кислоты и акрилата.

51. Композиция на основе гранул с рифаксимином по любому из пп. 48-50, в которой кишечнорастворимая оболочка содержит анионный сополимер метакриловой кислоты и акрилата.

52. Композиция на основе гранул с рифаксимином по любому из пп. 48-51, в которой кишечнорастворимая оболочка содержит сополимеры метакриловой кислоты и этилакрилата.

53. Композиция на основе гранул с рифаксимином по любому из пп. 48-52, в которой кишечнорастворимая оболочка дополнительно содержит антиадгезионную добавку.

54. Композиция на основе гранул с рифаксимином по любому из пп. 1-53, в которой рифаксимин является кристаллическим, некристаллическим и/или аморфным.

55. Композиция на основе гранул с рифаксимином по любому из пп. 1-54, в которой рифаксимин присутствует в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 30% по весу от общего веса композиции.

56. Композиция на основе гранул с рифаксимином по любому из пп. 1-55, в которой рифаксимин присутствует в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 10% по весу от общего веса композиции.

57. Композиция на основе гранул с рифаксимином по любому из пп. 1-56, в которой рифаксимин присутствует в количестве от приблизительно 4% до приблизительно 6% по весу от общего веса композиции.

58. Композиция на основе гранул с рифаксимином по любому из пп. 1-55, в которой рифаксимин присутствует в количестве от приблизительно 15% до приблизительно 25% по весу от общего веса композиции.

59. Композиция на основе гранул с рифаксимином по любому из пп. 1-55 и 58, в которой рифаксимин присутствует в количестве от приблизительно 20% до приблизительно 23% по весу от общего веса композиции.

60. Композиция для доставки рифаксимины в стандартной лекарственной форме, содержащая несколько первых гранул с рифаксимином с направленным высвобождением и несколько вторых гранул с рифаксимином с направленным высвобождением, причем первые гранулы с рифаксимином с направленным высвобождением содержат сахарную сферу, покрытую комбинацией, содержащей рифаксимин, НРМС и РVP; и вторые гранулы с рифаксимином с направленным высвобождением содержат сахарную сферу, покрытую комбинацией, содержащей рифаксимин и НРМС-AS, и причем первые и вторые гранулы с рифаксимином с направленным высвобождением выполнены с возможностью высвобождения рифаксимины в различных местоположениях в желудочно-кишечном тракте субъекта.

61. Композиция для доставки рифаксимины по п. 60, дополнительно содержащая поверхностно-активное вещество.

62. Композиция для доставки рифаксимины по п. 60 или 61, дополнительно содержащая неионогенное поверхностно-активное вещество.

63. Композиция для доставки рифаксимины по любому из пп. 60-62, дополнительно содержащая полоксамер 407.

64. Композиция для доставки рифаксимины по любому из пп. 60-63, дополнительно содержащая по меньшей мере один фармацевтически приемлемый пластификатор и/или по меньшей мере одно средство, выбранное из группы, состоящей из аскорбилпальмитата, бутилированного гидроксианизола (ВНА), бутилированного гидрокситолуола (ВНТ), лимонной кислоты, метабисульфита натрия, цистеина, метабисульфита калия, пропилгаллата, тиосульфата натрия, витамина Е (например, витамина Е ТPGS) и 3,4-дигидроксibenзойной кислоты.

65. Композиция для доставки рифаксимины по п. 64, в которой по меньшей мере один фармацевтически приемлемый пластификатор выбран из алкилцитрата и алкилфталата или их комбинации.

66. Композиция для доставки рифаксимины по п. 64 или 65, в которой по меньшей мере один фармацевтически приемлемый пластификатор выбран из триэтилцитрата (ТЕС), ацетилтриэтилцитрата (АТЕС), трибутилцитрата (ТВС), ацетилтрибутилцитрата (АТВС), триоктилцитрата (ТОС), ацетилтриоктилцитрата (АТОС), тригексилцитрата (ТНС), ацетилтригексилцитрата (АТНС), бутирилтригексилцитрата (ВТНС, тригексил-о-бутирилцитрата), триметилцитрата (ТМС), диэтилфталата или дибутилфталата.

67. Композиция для доставки рифаксимины по любому из пп. 64-66, в которой по меньшей мере один фармацевтически приемлемый пластификатор выбран из ТЕС и диэтилфталата или их комбинации.

68. Композиция для доставки рифаксимины по любому из пп. 64-67, в которой по меньшей мере один фармацевтически приемлемый пластификатор представляет собой ТЕС.

69. Композиция на основе гранул с рифаксимином по любому из пп. 64-67, в которой по меньшей мере один фармацевтически приемлемый пластификатор представляет собой комбинацию ТЕС и диэтилфталата.

70. Композиция для доставки рифаксимины по любому из пп. 60-69, дополнительно содержащая кишечнорастворимую оболочку.

71. Композиция для доставки рифаксимины по любому из пп. 60-70, дополнительно содержащая кишечнорастворимую оболочку, окружающую сахарную сферу, покрытую комбинацией, содержащей рифаксимин и НРМС-AS, вторых гранул с направленным высвобождением.

72. Композиция для доставки рифаксимины по п. 70 или 71, в которой кишечнорастворимая оболочка содержит сополимер метакриловой кислоты и акрилата.

73. Композиция для доставки рифаксимины по любому из пп. 70-72, в которой кишечнорастворимая оболочка содержит анионный сополимер метакриловой кислоты и акрилата.

74. Композиция для доставки рифаксими́на по любому из пп. 70-73, в которой кишечнорастворимая оболочка содержит сополимеры метакриловой кислоты и этилакрилата.

75. Композиция для доставки рифаксими́на по любому из пп. 70-74, в которой кишечнорастворимая оболочка дополнительно содержит антиадгезионную добавку.

76. Композиция для доставки рифаксими́на по любому из пп. 60-75, в которой рифаксимин комбинации первых гранул с направленным высвобождением является кристаллическим, некристаллическим и/или аморфным.

77. Композиция для доставки рифаксими́на по любому из пп. 60-75, в которой рифаксимин комбинации вторых гранул с направленным высвобождением является кристаллическим, некристаллическим и/или аморфным.

78. Композиция для доставки рифаксими́на по любому из пп. 60-77, в которой первые гранулы с направленным высвобождением выполнены с возможностью высвобождения в верхние отделы желудочно-кишечного тракта.

79. Композиция для доставки рифаксими́на по любому из пп. 60-78, в которой первые гранулы с направленным высвобождением выполнены с возможностью высвобождения в первую часть тонкой кишки.

80. Композиция для доставки рифаксими́на по любому из пп. 60-79, в которой вторые гранулы с направленным высвобождением выполнены с возможностью высвобождения в средние отделы желудочно-кишечного тракта.

81. Композиция с направленным высвобождением рифаксими́на, содержащая сахарную сферу, покрытую комбинацией, содержащей рифаксимин, НРМС и РVP.

82. Композиция с направленным высвобождением рифаксими́на по п. 81, в которой НРМС присутствует в количестве от приблизительно 5% до приблизительно 15% по весу от общего веса рифаксими́на в комбинации.

83. Композиция с направленным высвобождением рифаксими́на по п. 81 или 82, в которой НРМС присутствует в количестве от приблизительно 6% до приблизительно 12% по весу от общего веса рифаксими́на в комбинации.

84. Композиция с направленным высвобождением рифаксими́на по любому из пп. 81-83, в которой НРМС присутствует в количестве от приблизительно 6% до приблизительно 10% по весу от общего веса рифаксими́на в комбинации.

85. Композиция с направленным высвобождением рифаксими́на по любому из пп. 81-84, в которой НРМС присутствует в количестве от приблизительно 6% до приблизительно 9% по весу от общего веса рифаксими́на в комбинации.

86. Композиция с направленным высвобождением рифаксими́на по любому из пп. 81-85, в которой НРМС присутствует в количестве от приблизительно 0,1% до приблизительно 2,5% по весу от общего веса композиции.

87. Композиция с направленным высвобождением рифаксими́на по любому из пп. 81-86, в которой НРМС присутствует в количестве от приблизительно 0,3% до приблизительно 2,3% по весу от общего веса композиции.

88. Композиция с направленным высвобождением рифаксими́на по любому из пп. 81-87, в которой НРМС присутствует в количестве от приблизительно 0,3% до приблизительно 0,5% или от приблизительно 1,8% до приблизительно 2,0% по весу от общего веса композиции.

89. Композиция с направленным высвобождением рифаксими́на по любому из пп. 81-88, в которой НРМС присутствует в количестве от приблизительно 0,4% до приблизительно 0,5% или от приблизительно 1,9% до приблизительно 2,0% по весу от общего веса композиции.

90. Композиция с направленным высвобождением рифаксими́на по любому из пп. 81-89, в которой РVP присутствует в количестве от приблизительно 15% до приблизительно 35% по весу от общего веса рифаксими́на в комбинации.

91. Композиция с направленным высвобождением рифаксими́на по любому из пп. 81-90, в которой PVP присутствует в количестве от приблизительно 15% до приблизительно 30% по весу от общего веса рифаксими́на в комбинации.

92. Композиция с направленным высвобождением рифаксими́на по любому из пп. 81-91, в которой PVP присутствует в количестве от приблизительно 20% до приблизительно 30% по весу от общего веса рифаксими́на в комбинации.

93. Композиция с направленным высвобождением рифаксими́на по любому из пп. 81-92, в которой PVP присутствует в количестве от приблизительно 0,5% до приблизительно 4,0% или от приблизительно 3,0% до приблизительно 8,0% по весу от общего веса композиции.

94. Композиция с направленным высвобождением рифаксими́на по любому из пп. 81-93, в которой PVP присутствует в количестве от приблизительно 0,5% до приблизительно 2,0% или от приблизительно 4,0% до приблизительно 7,0% по весу от общего веса композиции.

95. Композиция с направленным высвобождением рифаксими́на по любому из пп. 81-94, в которой PVP присутствует в количестве от приблизительно 0,1% до приблизительно 2,0% или от приблизительно 5,0% до приблизительно 6,0% по весу от общего веса композиции.

96. Композиция с направленным высвобождением рифаксими́на по любому из пп. 81-95, в которой комбинация дополнительно содержит поверхностно-активное вещество.

97. Композиция с направленным высвобождением рифаксими́на по любому из пп. 81-96, в которой комбинация дополнительно содержит неионогенное поверхностно-активное вещество.

98. Композиция с направленным высвобождением рифаксими́на по любому из пп. 81-97, в которой комбинация дополнительно содержит полоксамер 407.

99. Композиция с направленным высвобождением рифаксими́на по любому из пп. 96-98, в которой поверхностно-активное вещество присутствует в количестве от

приблизительно 5% до приблизительно 15% по весу от общего веса рифаксими́на в композиции.

100. Композиция с направленным высвобождением рифаксими́на по любому из пп. 96-99, в которой поверхностно-активное вещество присутствует в количестве от приблизительно 7% до приблизительно 9% по весу от общего веса рифаксими́на в композиции.

101. Композиция с направленным высвобождением рифаксими́на по любому из пп. 96-100, в которой поверхностно-активное вещество присутствует в количестве от приблизительно 8% до приблизительно 9% по весу от общего веса рифаксими́на в композиции.

102. Композиция с направленным высвобождением рифаксими́на по любому из пп. 81-101, в которой комбинация содержит кристаллический, некристаллический и/или аморфный рифаксимин.

103. Композиция с направленным высвобождением рифаксими́на по любому из пп. 81-102, причем данная композиция дополнительно содержит по меньшей мере один пластификатор и/или по меньшей мере одно средство, выбранное из группы, состоящей из аскорбилпальмитата, бутилированного гидроксианизола (ВНА), бутилированного гидрокситолуола (ВНТ), лимонной кислоты, метабисульфита натрия, цистеина, метабисульфита калия, пропилгаллата, тиосульфата натрия, витамина Е (например, витамина Е ТPGS) и 3,4-дигидроксибензойной кислоты.

104. Композиция с направленным высвобождением рифаксими́на по п. 103, в которой по меньшей мере один пластификатор выбран из диэтилфталата и дибутилфталата.

105. Композиция с направленным высвобождением рифаксими́на по п. 103 или 104, в которой по меньшей мере один пластификатор представляет собой диэтилфталат.

106. Композиция с направленным высвобождением рифаксими́на по любому из пп. 81-105, в которой рифаксимин присутствует в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 30% по весу от общего веса композиции.

107. Композиция с направленным высвобождением рифаксими́на по любому из пп. 81-106, в которой рифаксимин присутствует в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 10% по весу от общего веса композиции.

108. Композиция с направленным высвобождением рифаксими́на по любому из пп. 81-107, в которой рифаксимин присутствует в количестве от приблизительно 4% до приблизительно 6% по весу от общего веса композиции.

109. Композиция с направленным высвобождением рифаксими́на по любому из пп. 81-106, в которой рифаксимин присутствует в количестве от приблизительно 15% до приблизительно 25% по весу от общего веса композиции.

110. Композиция с направленным высвобождением рифаксими́на по любому из пп. 81-106 и 109, в которой рифаксимин присутствует в количестве от приблизительно 20% до приблизительно 23% по весу от общего веса композиции.

111. Композиция с направленным высвобождением рифаксими́на по любому из пп. 81-110, причем данная композиция представляет собой композицию с не зависящим от pH высвобождением.

112. Композиция с направленным высвобождением рифаксими́на по любому из пп. 81-111, причем данная композиция предназначена для высвобождения в верхние отделы желудочно-кишечного тракта.

113. Композиция с направленным высвобождением рифаксими́на по любому из пп. 81-112, причем данная композиция предназначена для высвобождения в первую часть тонкой кишки.

114. Композиция с направленным высвобождением рифаксими́на, содержащая сахарную сферу, покрытую комбинацией, содержащей рифаксимин и НРМС-AS.

115. Композиция с направленным высвобождением рифаксими́на по п. 114, в которой НРМС-AS имеет марку М.

116. Композиция с направленным высвобождением рифаксими́на по п. 114 или 115, в которой НРМС-АС присутствует в количестве от приблизительно 20% до приблизительно 60% по весу от общего веса рифаксими́на в смеси.

117. Композиция с направленным высвобождением рифаксими́на по любому из пп. 114-116, в которой НРМС-АС присутствует в количестве от приблизительно 25% до приблизительно 50% по весу от общего веса рифаксими́на в смеси.

118. Композиция с направленным высвобождением рифаксими́на по любому из пп. 114-117, в которой НРМС-АС присутствует в количестве от приблизительно 30% до приблизительно 47% по весу от общего веса рифаксими́на в смеси.

119. Композиция с направленным высвобождением рифаксими́на по любому из пп. 114-118, в которой НРМС-АС присутствует в количестве от приблизительно 30% до приблизительно 45% по весу от общего веса рифаксими́на в смеси.

120. Композиция с направленным высвобождением рифаксими́на по любому из пп. 114-119, в которой НРМС-АС присутствует в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 4% или от приблизительно 8% до приблизительно 11% по весу от общего веса композиции.

121. Композиция с направленным высвобождением рифаксими́на по любому из пп. 114-120, в которой НРМС-АС присутствует в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 3% или от приблизительно 8% до приблизительно 10% по весу от общего веса композиции.

122. Композиция с направленным высвобождением рифаксими́на по любому из пп. 114-121, в которой НРМС-АС присутствует в количестве от приблизительно 2% до приблизительно 3% или от приблизительно 9% до приблизительно 10% по весу от общего веса композиции.

123. Композиция с направленным высвобождением рифаксими́на по любому из пп. 114-122, в которой комбинация дополнительно содержит поверхностно-активное вещество.

124. Композиция с направленным высвобождением рифаксими́на по любому из пп. 114-123, в которой комбинация дополнительно содержит неионогенное поверхностно-активное вещество.

125. Композиция с направленным высвобождением рифаксими́на по любому из пп. 114-124, в которой комбинация дополнительно содержит полоксамер 407.

126. Композиция с направленным высвобождением рифаксими́на по любому из пп. 114-125, в которой поверхностно-активное вещество присутствует в количестве от приблизительно 5% до приблизительно 15% по весу от общего веса рифаксими́на в композиции.

127. Композиция с направленным высвобождением рифаксими́на по любому из пп. 114-126, в которой поверхностно-активное вещество присутствует в количестве от приблизительно 7% до приблизительно 9% по весу от общего веса рифаксими́на в композиции.

128. Композиция с направленным высвобождением рифаксими́на по любому из пп. 114-127, в которой поверхностно-активное вещество присутствует в количестве от приблизительно 8% до приблизительно 9% по весу от общего веса рифаксими́на в композиции.

129. Композиция с направленным высвобождением рифаксими́на по любому из пп. 111-128, дополнительно содержащая по меньшей мере один фармацевтически приемлемый пластификатор и/или по меньшей мере одно средство, выбранное из группы, состоящей из аскорбилпальмитата, бутилированного гидроксианизола (ВНА), бутилированного гидрокситолуола (ВНТ), лимонной кислоты, метабисульфита натрия, цистеина, метабисульфита калия, пропилгаллата, тиосульфата натрия, витамина Е (например, витамина Е TPGS) и 3,4-дигидроксибензойной кислоты.

130. Композиция с направленным высвобождением рифаксими́на по п. 129, в которой по меньшей мере один фармацевтически приемлемый пластификатор выбран из алкилцитрата и алкилфталата или их комбинации.

131. Композиция с направленным высвобождением рифаксими́на по п. 129 или 130, в которой по меньшей мере один фармацевтически приемлемый пластификатор выбран из триэтилцитрата (ТЕС), ацетилтриэтилцитрата (АТЕС), трибутилцитрата (ТВС), ацетилтрибутилцитрата (АТВС), триоктилцитрата (ТОС), ацетилтриоктилцитрата (АТОС), тригексилцитрата (ТНС), ацетилтригексилцитрата (АТНС), бутирилтригексилцитрата (ВТНС, тригексил-о-бутирилцитрата), триметилцитрата (ТМС), диэтилфталата или дибутилфталата.

132. Композиция с направленным высвобождением рифаксими́на по любому из пп. 129-131, в которой по меньшей мере один фармацевтически приемлемый пластификатор выбран из ТЕС, диэтилфталата, диэтилфталата или их комбинации.

133. Композиция с направленным высвобождением рифаксими́на по любому из пп. 129-132, в которой по меньшей мере один фармацевтически приемлемый пластификатор выбран из ТЕС и диэтилфталата или их комбинации.

134. Композиция с направленным высвобождением рифаксими́на по любому из пп. 129-133, в которой по меньшей мере один фармацевтически приемлемый пластификатор представляет собой ТЕС.

135. Композиция с направленным высвобождением рифаксими́на по любому из пп. 129-133, в которой по меньшей мере один фармацевтически приемлемый пластификатор представляет собой комбинацию ТЕС и диэтилфталата.

136. Композиция с направленным высвобождением рифаксими́на по любому из пп. 114-135, дополнительно содержащая кишечнорастворимую оболочку.

137. Композиция с направленным высвобождением рифаксими́на по любому из пп. 114-136, дополнительно содержащая кишечнорастворимую оболочку вокруг упомянутой комбинации и сахарной сферы.

138. Композиция с направленным высвобождением рифаксими́на по п. 136 или 137, в которой кишечнорастворимая оболочка содержит сополимер метакриловой кислоты и акрилата.

139. Композиция с направленным высвобождением рифаксими́на по любому из пп. 136-138, в которой кишечнорастворимая оболочка содержит анионный сополимер метакриловой кислоты и акрилата.

140. Композиция с направленным высвобождением рифаксими́на по любому из пп. 136-139, в которой кишечнорастворимая оболочка содержит сополимеры метакриловой кислоты и этилакрилата.

141. Композиция с направленным высвобождением рифаксими́на по любому из пп. 136-140, в которой кишечнорастворимая оболочка дополнительно содержит антиадгезионную добавку.

142. Композиция с направленным высвобождением рифаксими́на по любому из пп. 114-141, в которой рифаксимин присутствует в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 30% по весу от общего веса композиции.

143. Композиция с направленным высвобождением рифаксими́на по любому из пп. 114-142, в которой рифаксимин присутствует в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 10% по весу от общего веса композиции.

144. Композиция с направленным высвобождением рифаксими́на по любому из пп. 114-143, в которой рифаксимин присутствует в количестве от приблизительно 4% до приблизительно 6% по весу от общего веса композиции.

145. Композиция с направленным высвобождением рифаксими́на по любому из пп. 114-142, в которой рифаксимин присутствует в количестве от приблизительно 15% до приблизительно 25% по весу от общего веса композиции.

146. Композиция с направленным высвобождением рифаксими́на по любому из пп. 114-142 и 145, в которой рифаксимин присутствует в количестве от приблизительно 20% до приблизительно 23% по весу от общего веса композиции.

147. Композиция с направленным высвобождением рифаксими́на по любому из пп. 114-146, причем данная композиция представляет собой композицию с зависящим от pH высвобождением.

148. Композиция с направленным высвобождением рифаксимины по любому из пп. 114-147, причем данная композиция предназначена для высвобождения в средние отделы желудочно-кишечного тракта.

149. Способ лечения одного или нескольких нарушений у нуждающегося в этом субъекта, предусматривающий стадию введения упомянутому субъекту терапевтически эффективного количества композиции по любому из пп. 1-148.

150. Способ по п. 149, причем одно или несколько нарушений выбраны из синдрома раздраженного кишечника (IBS), диареи, обусловленной микроорганизмами диареи, инфекционной диареи, инфекций и симптомов *Clostridium difficile*, диареи путешественников, избыточного бактериального роста в тонкой кишке (SIBO), болезни Крона, серповидно-клеточной болезни, дивертикулярной болезни, панкреатита, недостаточности поджелудочной железы, энтерита, колита, антибиотико-ассоциированного колита, печеночной энцефалопатии, диспепсии желудка, цирроза, поликистозной болезни печени, воспаления илеоанального кармана, перитонита, синдрома короткой кишки, воспалительного заболевания кишечника, розацеа и инфекции *H. pylori*.

151. Способ по п. 149, причем одно или несколько нарушений выбраны из болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, аутизма и острого миелоидного лейкоза.

152. Способ по п. 149, причем одно или несколько нарушений выбраны из обусловленной *Clostridium difficile* диареи, хронического панкреатита, язвенного колита, антибиотико-ассоциированного колита, микроскопического колита и алкогольного цирроза.

153. Способ по п. 149, причем одно или несколько нарушений представляют собой атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание.

154. Способ по п. 149, причем одно или несколько нарушений представляют собой серповидно-клеточную болезнь.

156. Способ лечения серповидно-клеточной болезни (SCD) у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий стадию введения упомянутому пациенту некоторого количества композиции по любому из пп. 1-148.

157. Способ снижения повышенных уровней циркулирующих стареющих нейтрофилов (CAN) у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий стадию введения упомянутому пациенту некоторого количества композиции по любому из пп. 1-148.

158. Способ лечения вазоокклюзионных кризов (VOC) у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий стадию введения упомянутому пациенту некоторого количества композиции по любому из пп. 1-148.

159. Способ по любому из пп. 156-158, дополнительно предусматривающий введение пациенту дополнительного средства для терапии SCD.

160. Способ по п. 159, в котором дополнительное средство для терапии SCD содержит гидроксимочевину, L-глутамин, гидроксикарбамид, эритропоэтин-стимулирующее средство, опиоидный анальгетик или их комбинацию.

161. Способ по п. 160, в котором опиоидный анальгетик содержит морфин, кодеин, гидрокодон, гидроморфон, метадон, трамадол, оксикодон, тапентадол, фентанил или их комбинацию.

162. Способ по любому из пп. 158-161, причем данный способ лечения вазоокклюзионных кризов (VOC) у нуждающегося в этом пациента предусматривает ослабление одного или нескольких симптомов VOC у пациента.

163. Способ по любому из пп. 158-161, причем данный способ лечения вазоокклюзионных кризов (VOC) у нуждающегося в этом пациента предусматривает снижение частоты или предотвращение возникновения VOC у пациента.

164. Способ по любому из пп. 158-161, причем данный способ лечения вазоокклюзионных кризов (VOC) у нуждающегося в этом пациента предусматривает снижение продолжительности или тяжести VOC у пациента.

165. Способ по любому из пп. 158-161, причем данный способ лечения вазоокклюзионных кризов (VOC) у нуждающегося в этом пациента предусматривает опосредование или иное снижение употребления пациентом опиоидов во время VOC.

166. Способ по любому из пп. 156-161, в котором стадия введения упомянутому пациенту некоторого количества композиции по любому из пп. 1-148 предусматривает введение пациенту дозы композиции один раз в день, два раза в день, три раза в день или четыре раза в день.

167. Способ по любому из пп. 156-161, в котором стадия введения упомянутому пациенту некоторого количества композиции по любому из пп. 1-148 предусматривает введение пациенту дозы композиции два раза в день.

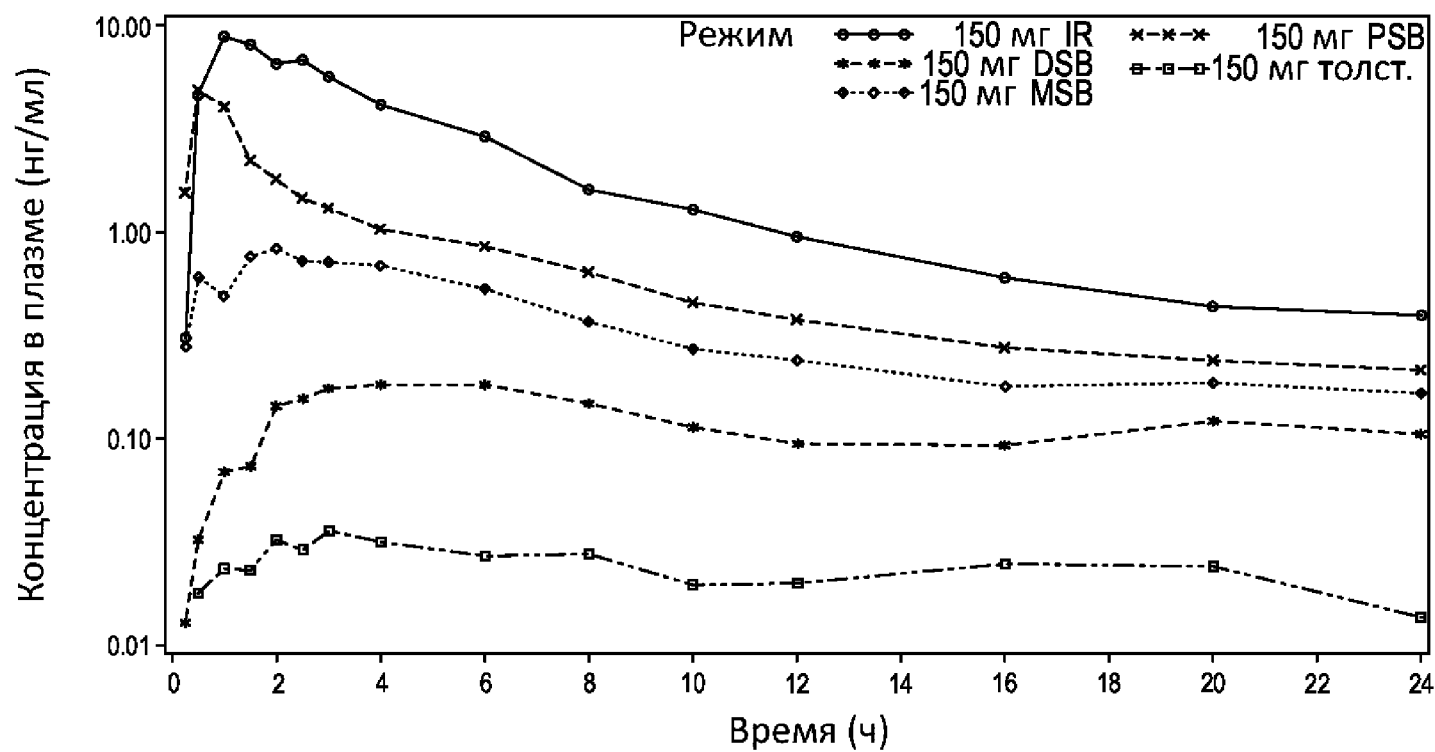
168. Способ по любому из пп. 156-161, в котором стадия введения упомянутому пациенту некоторого количества композиции по любому из пп. 1-148 предусматривает введение пациенту дозы композиции два раза в день, причем доза содержит приблизительно 20, 40, 60 или 80 мг рифаксимины.

169. Способ по любому из пп. 156-161, в котором стадия введения упомянутому пациенту некоторого количества композиции по любому из пп. 1-148 предусматривает введение приблизительно 20, 40, 60 или 80 мг рифаксимины, предлагаемого в виде состава на основе ER-гранул.

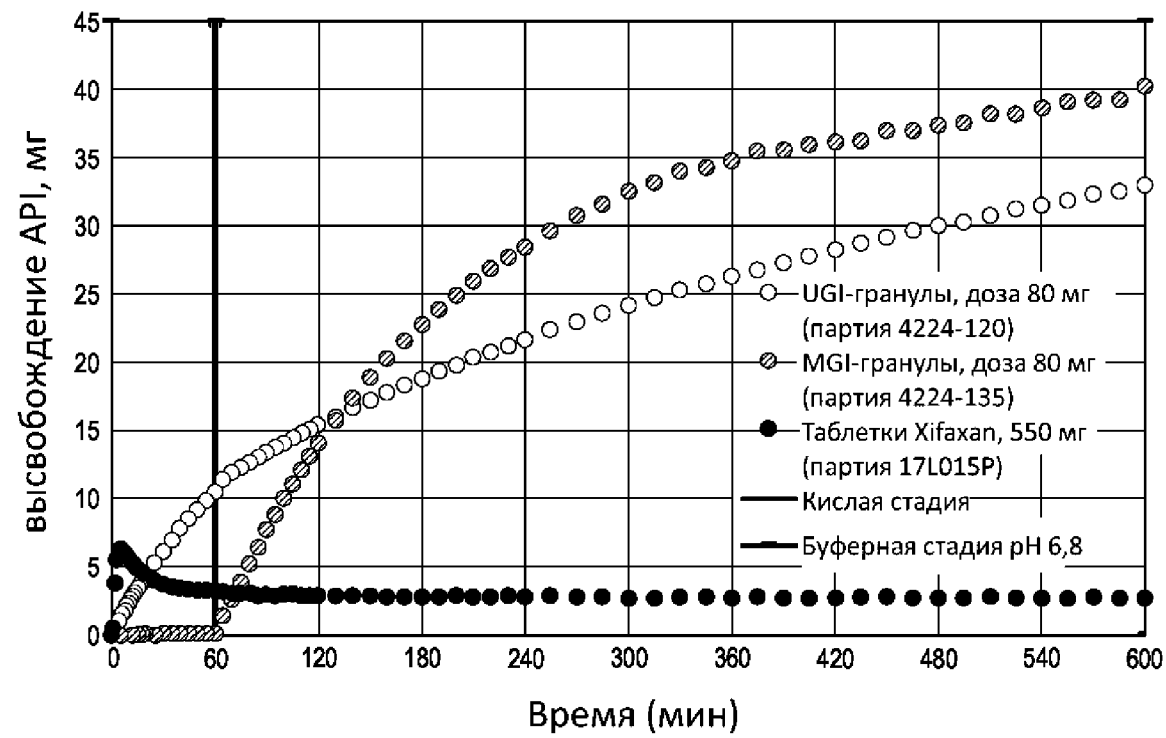
170. Способ по любому из пп. 156-161, в котором стадия введения упомянутому пациенту некоторого количества композиции по любому из пп. 1-148 предусматривает введение приблизительно 20, 40, 60 или 80 мг рифаксимины, предлагаемого в виде состава на основе DER-гранул.

171. Композиция для направленного высвобождения в верхние, средние или нижние отделы желудочно-кишечного тракта, содержащая сахарную сферу, покрытую комбинацией, содержащей плохо растворимое терапевтическое соединение, на которое нанесен слой из по меньшей мере одного не зависящего от pH или зависящего от pH полимера, или из них обоих, как определено выше.

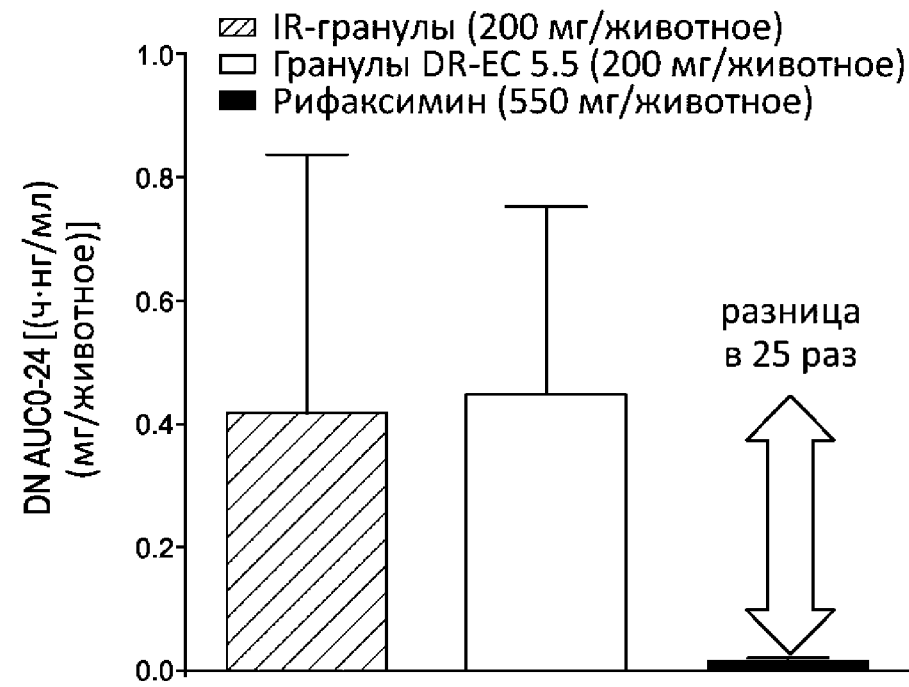
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Среднее + CO

Фиг. 4

