

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 385 477**

51 Int. Cl.:
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **03810439 .4**
96 Fecha de presentación: **05.11.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1560566**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.08.2005**

54 Título: **Liberación continua y controlada de rifaximina**

30 Prioridad:
05.11.2002 IT FI20020212
18.11.2002 IT MI20022438
14.01.2003 IT PI20030005
21.02.2003 IT PI20030013

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.07.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.07.2012

73 Titular/es:
FADIM S.R.L.
VIA FIUME 25
20033 MILANO (MI), IT

72 Inventor/es:
Chiarelli, Piero y
Dalseno, Renzo

74 Agente/Representante:
Ruo, Alessandro

ES 2 385 477 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Liberación continua y controlada de rifaximina

- 5 **[0001]** El progreso de la técnica dental y el tratamiento medico de estos últimos años ha llevado a soluciones excelentes para casi la totalidad de las enfermedades dentales que conciernen a tejidos duros, tales como dientes y huesos, pero no para el tejido periodontal y las encías, que también desempeñan un papel extremadamente importante en la conservación y buena funcionalidad del aparato masticador.
- 10 **[0002]** El tejido periodontal, y las encías en concreto, garantizan al sistema dientes-tejido periodontal-hueso una protección esencial frente a todos los agentes patógenos y desestabilizantes que existen en la cavidad oral.
- [0003]** Además, las infecciones crónicas en la cavidad oral son totalmente insensibles al tratamiento sistémico con antibióticos. Uno de los alcances de la presente invención es suministrar un medio adecuado para la protección del aparato masticador y la liberación de fármacos en la cavidad oral usando material adaptado para este fin.
- 15 **[0004]** Se sabe que la rifaximina es un antibiótico potente y eficaz contra un amplio número de agentes patogénicos. Actualmente, su uso está relegado al tratamiento de las diarreas e infecciones internas. Una de las características que hace que dicho antibiótico sea muy apreciado es que no atraviesa las mucosas. Este hecho permite un uso local de dicho antibiótico a concentraciones elevadas, con una gran eficacia, una concentración sistémica nula y, por tanto, efectos colaterales. Por otro lado, la rifaximina posee una solubilidad muy baja en los líquidos fisiológicos. Por estos motivos, permanece en forma de cristal pequeño de un intenso color rojo disperso en el lugar de la administración. Por motivos estéticos, se evita su uso en todas las localizaciones, como la boca, en las que el paciente desee mantener un aspecto socialmente aceptable. Además, el fármaco en forma de cristales pequeños genera un máximo de concentración en el momento de la aplicación, pero se dispersa rápidamente desde el punto en el que se aplica, de modo que pierde su eficacia. Lo cierto es que una liberación calibrada y continua en el tiempo de rifaximina sería una muy buena herramienta para el tratamiento de un amplio abanico de bacterias grampositivas y gramnegativas y haría posible su uso fuera del intestino.
- 20 **[0005]** El documento EP 0 547 294 A divulga composiciones farmacéuticas vaginales que comprenden rifaximina.
- [0006]** Una clase importante de materiales es la denominada materiales bifásicos. Están constituidos por dos fases: una sólida, formada por una matriz elástica que mantiene su propia forma y puede conferir al material una fuerte elasticidad similar a la del caucho, y una parte líquida que llena sus poros que, en los geles, están constituidos por los intersticios moleculares. Su importancia viene dada por el hecho de que la gran mayoría de los tejidos biológicos, por ejemplo el cartílago, la dermis, los endotelios, los tendones, la materia gris del cerebro, los cromosomas y varios orgánulos celulares, están formados por materiales bifásicos. Pueden tener una fuerte elasticidad y pueden ser resistentes a varios ciclos de carga, como los tendones. El volumen y la forma que asumen los materiales bifásicos derivan del equilibrio entre muchas fuerzas; por ejemplo, se puede decir que el fluido entra en los poros, o en los espacios intermoleculares de la matriz sólida (red polimérica) y se hincha por un efecto de "succión". Este fenómeno se genera por la afinidad (fuerza de atracción) existente entre las moléculas del fluido y las de la matriz sólida. La matriz sólida (redes poliméricas) se oponen a esta tendencia al hinchado hasta que se alcanza un volumen de equilibrio.
- 30 **[0007]** Variando la afinidad entre la red polimérica que constituye la matriz sólida y el fluido, se puede regular el contenido en agua dentro de un material bifásico. Normalmente, la proporción en peso entre la parte fluida (agua) y la sólida (red polimérica) puede llegar a valores avanzados, incluso a 10. La presente invención consiste en el diseño de un nuevo procedimiento y modo de administración de las dosis de rifaximina y continua en el tiempo por medio de la formulación y realización de materiales bifásicos adecuados y dispositivos que lo permitan.
- 35 **[0008]** Por medio de los dispositivos, materia de la presente patente, se hace posible el uso de la rifaximina fuera del intestino (p. ej., en las cavidades oral y faríngea o nasal, en el recto y en la vagina). En concreto, permiten un nivel elevado y constante en el tiempo de la concentración de rifaximina en los fluidos corporales acuosos, evitando el intenso color rojo que produce en las proximidades del lugar de administración.
- 40 **[0009]** Las reivindicaciones al final de la presente descripción definen la invención.
- 45 **[0010]** En concreto, la invención comprende el empleo de una matriz sólida y elástica que contiene un fluido intersticial. El material contiene, junto con el líquido intersticial, el medicamento en cristales que se funden en el líquido intersticial y deja que el antibiótico se difunda gradualmente hacia fuera. Se han concebido sistemas materiales y este es uno de los aspectos de la presente invención, con la propiedad de potenciar la disolución de rifaximina en la solución intersticial a un nivel muy elevado.
- 50 **[0011]** Además, los objetos de la presente invención consisten también en el uso del mecanismo de absorción de fluidos (agua) dentro de los materiales bifásicos, con la intención de regular la liberación de la rifaximina.
- 55 **[0011]** Además, los objetos de la presente invención consisten también en el uso del mecanismo de absorción de fluidos (agua) dentro de los materiales bifásicos, con la intención de regular la liberación de la rifaximina.
- 60 **[0011]** Además, los objetos de la presente invención consisten también en el uso del mecanismo de absorción de fluidos (agua) dentro de los materiales bifásicos, con la intención de regular la liberación de la rifaximina.
- 65 **[0011]** Además, los objetos de la presente invención consisten también en el uso del mecanismo de absorción de fluidos (agua) dentro de los materiales bifásicos, con la intención de regular la liberación de la rifaximina.

5 **[0012]** En el presente documento hacemos un ejemplo de síntesis de material, incluso si todos los polímeros polibásicos y polianfotéricos (por ejemplo provistos de grupos carboxílicos y/o amínicos) o hidrófilos como: polisacáridos (goma xantana, guar y similares), derivados de celulosa, alquilcelulosa, hidroxialquilcelulosa, sulfonatos de polivinilo, poliacrilatos, poliacrilamidas y similares, policarboxilatos de vinilo e hidroxipropilmetilcelulosa son igualmente útiles para obtener un material bifásico para la liberación controlada y continuada de rifaximina.

10 **[0013]** Ejemplo: el hidrogel descrito en el documento EP-A-O 058 497, como ejemplo, pero no exclusivamente, alcohol polivinílico (PVA) (de peso molecular preferentemente, pero no exclusivamente, entre 500.000 y 10.000) disuelto en agua, preferentemente, pero no exclusivamente, a una concentración del 10 % en peso.

15 **[0014]** En esta solución, en la que es posible un procedimiento que no lo anticipa, se añade al ácido poliacrílico preferentemente, pero no exclusivamente, de un peso molecular entre 4.000.000 y 500) hasta una concentración, preferentemente, pero no exclusivamente, entre 0,2 % y 20 % en peso. Todos estos polímeros poliacrílicos, disponibles comercialmente como los de las marcas Carbopol y Carbomer deben considerarse equivalentes al ácido poliacrílico. En esta solución, se puede añadir ácido jalurónico, aunque es posible un procedimiento que no lo anticipa (pero no exclusivamente, de un peso molecular entre 4.000.000 y 100 y en una concentración entre 0,5% y 20 % en peso).

20 **[0015]** En esta solución, un polímero bioadhesivo (más adelante indicado simplemente como adhesivo) se puede disolver (aunque es posible un procedimiento que no lo anticipe), preferentemente pero no exclusivamente: polímeros de silicona, poliisobutileno, polímeros acrílicos, polioxietileno, policarbofil, Carbopol, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, goma guar, alginatos, almidón de maíz céreo secado en tambor (más habitualmente indicado como el acrónimo DDWM).

25 **[0016]** En esta solución, la rifaximina se disuelve en una concentración entre 0,5 % y 30 % en peso. Con el fin de formar dicha solución de la consistencia y porosidad deseadas, se somete a ciclos de congelación y calentamiento (preferentemente, pero no exclusivamente, en un número entre uno y nueve, preferentemente, pero no exclusivamente, en un intervalo de temperatura entre -90 y +20 °C).

30 **[0017]** Como alternativa, con el fin de reparar dicha solución de la consistencia y porosidad deseadas, se puede someter a un proceso de secado (preferentemente, pero no exclusivamente, a una temperatura entre 35 °C y 40°C) o al procedimiento de congelación-secado como el descrito por C. Callens, And Adrians, KDierckens, J.P. Remon on journal of the Controlled Release, volumen 76 del año (2001), hasta la página 83.

35 **[0018]** De un modo equivalente, con el fin de reparar dicha solución de la consistencia y porosidad deseadas, se puede disolver una sal divalente (preferentemente, pero no exclusivamente, cloruro cálcico) hasta una concentración (preferentemente, pero no exclusivamente) del 2 % en peso. Opcionalmente, en asociación con la rifaximina, el material sólido-gel puede contener y liberar otros fármacos, tales como antibióticos y/o un antiinflamatorio y/o un analgésico y/o un anestésico que podrían ser útiles para lograr un efecto mejor.

40 **[0019]** A continuación, aparece una descripción que muestra una realización práctica, preferible pero no exclusiva, del dispositivo para la liberación de rifaximina en la cavidad oral.

45 **[0020]** En la Fig. 1 se muestra el dispositivo en forma de película.

[0021] La Fig. 2 muestra la sección del dispositivo siguiendo la línea - de la figura 1, en la que el adhesivo, en 2, se agita homogéneamente dentro del material polimérico 1; la Fig. 3 muestra la sección del dispositivo siguiendo la línea - de la figura 1, en la que la película adhesiva, con o sin orificios, 3, se aplica a la superficie externa del material que contiene el fármaco;

50 La Fig. 4 muestra la sección del dispositivo siguiendo la línea - de la figura 1, en la que una película bioadhesiva, con o sin orificios, 4, se aplica a la superficie interna del material polimérico. El modo de aplicación del dispositivo, descrito en la presente invención, se puede producir por medio de una simple presión en el lugar de interés, para que el adhesivo se fije a la encía o al diente y garantizar la eficacia de la liberación del fármaco.

55 **[0022]** El dispositivo se puede colocar directamente en contacto con la mucosa u otro tejido de la cavidad oral y el elemento adhesivo 3 (con o sin orificios) que se solapa con el material y pasa más allá del mismo, se une a la superficie de las encías (u otro tejido) adyacentes para garantizar su estabilidad.

60 **[0023]** De un modo alternativo, el dispositivo se puede colocar directamente en contacto con la mucosa u otro tejido de la cavidad oral, con el elemento bioadhesivo, 4, entre la mucosa y el propio dispositivo.

[0024] Además, el material de gel de tipo caucho se puede adaptar a la forma deseada y colocar en una bolsa periodontal entre el tejido periodontal y las encías para la liberación de la rifaximina y, en última instancia, otros antibióticos eficaces para la flora bacteriana presente en dicho lugar.

65

[0025] El material de gel de tipo caucho también se puede fijar sobre la superficie de un catéter mediante inmersiones o recubrimientos o a través de otros medios convencionales para la liberación de rifaximina.

5 **[0026]** Otra aplicación del dispositivo es su uso en el recto o en la vagina. Esto se puede obtener por medio del mismo material, preferentemente, pero no exclusivamente, en forma cilíndrica con una extremidad redondeada (como una vela), con, en última instancia, el medio para su extracción y recuperación al final de su uso.

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Un dispositivo para la liberación local controlada de rifaximina que comprende rifaximina y un material bifásico, en el que dicho material bifásico consiste en una fase sólida que es una matriz polimérica elástica y una fase líquida que es agua intersticial que llena los poros de dicha matriz, en el que la proporción en peso entre la fase líquida y la fase sólida es de hasta 10 y la concentración de rifaximina en la fase líquida es de 0,5 % en peso a 30 % en peso.
- 10 **2.** Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicha matriz polimérica comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste en polisacáridos, derivados de celulosa, alquilcelulosa, hidroxialquilcelulosa y poliacrilatos.
- 3.** Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que dicha matriz polimérica comprende alcohol polivinílico.
- 15 **4.** Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 3, en el que dicha matriz polimérica comprende además polímero acrílico.
- 5.** Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 4 que contiene entre 0,5 % en peso y 30 % en peso de rifaximina, 10 % en peso de alcohol polivinílico y entre 0,2 % en peso y 20 % en peso de polímero acrílico.
- 20 **6.** Un dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, que además comprende un polímero bioadhesivo.
- 7.** Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 6, en el que dicho polímero bioadhesivo se selecciona del grupo que consiste en hidroxipropilmetilcelulosa, alginatos, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa y polímeros acrílicos.
- 25 **8.** Un dispositivo de acuerdo con las reivindicaciones 6 o 7, en el que dicho polímero bioadhesivo se mezcla homogéneamente en la matriz polimérica.
- 9.** Un dispositivo de acuerdo con las reivindicaciones 6 o 7, en el que dicho polímero bioadhesivo se aplica a la superficie de la matriz polimérica.
- 30 **10.** Un dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en forma de película.
- 11.** Un dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que contiene una combinación con rifaximina también con otros antibióticos y/o fármacos antiinflamatorios y/o analgésicos y/o anestésicos.
- 35 **12.** Un dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para usar en la liberación de rifaximina en la cavidad oral.
- 40 **13.** Un procedimiento para la preparación de un dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 11, que comprende las siguientes etapas:
- 45 a) alcohol polivinílico, un polímero acrílico, rifaximina y, opcionalmente, un polímero bioadhesivo, se disuelven en agua;
- b) se añade a la solución de la etapa a) una sal divalente.
- 14.** Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13, en el que dicha sal divalente es cloruro cálcico.
- 50 **15.** Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13 o 14, en el que dicha sal divalente se añade a una concentración de hasta 2 % en peso.
- 16.** Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, en el que la solución de la etapa a) contiene 10 % en peso de alcohol polivinílico, ente 0,2 % en peso y 20 % en peso de polímero acrílico y entre 0,5 % en peso y 30 % en peso de rifaximina.
- 55

