

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 358**

51 Int. Cl.:  
**A61K 9/20** (2006.01)  
**A61K 31/44** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08252198 .0**  
96 Fecha de presentación: **26.06.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2011486**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.01.2009**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas de rifaximina**

30 Prioridad:  
**06.07.2007 IN KO09682007**  
**23.06.2008 EP 08252158**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**25.10.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**25.10.2012**

73 Titular/es:  
**LUPIN LTD. (100.0%)**  
**159, CST ROAD KALINA, SANTACRUZ (EAST)**  
**MUMBAI, MAHARASHTRA 400 098, IN**

72 Inventor/es:  
**JAHAGIRDAR, HARSHAL ANIL;**  
**KULKARNI, RAJESH y**  
**KULKARNI, SHIRISHKUMAR**

74 Agente/Representante:  
**RUO, Alessandro**

ES 2 389 358 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

Composiciones farmacéuticas de rifaximina.

5 **Campo de la invención**

[0001] La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas de rifaximina para controlar la liberación y/o aumentar el tiempo de residencia en el tracto gastrointestinal y el procedimiento de preparación de las mismas.

10 **Antecedentes de la invención**

[0002] El antibiótico rifaximina se desveló originariamente en Italia como la patente IT 1154655. La patente de Estados Unidos N° 4.341.785 de Marchi y col. relacionada desvela derivados de imidazo-rifamicina que tienen utilidad antibacteriana, y el procedimiento relacionado para prepararla. El documento US '785 también desvela una composición antibacteriana farmacéutica y un procedimiento de uso de la misma para tratar enfermedades antibacterianas del tracto gastrointestinal (GIT).

[0003] El documento WO 2006/094737 desvela microgránulos recubiertos entéricos de rifaximina y su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias del intestino.

[0004] La rifaximina es esencialmente un antibiótico semi-sintético, no sistémico, no absorbible relacionado con la rifamicina. El espectro antimicrobiano (*in vitro*) incluye principalmente bacterias Gram-positivas y Gram-negativas; y tanto aerobias como anaerobias. La rifaximina ha sido autorizada en varios países para el tratamiento de patologías cuya etiología es en parte o totalmente debida a infecciones agudas y crónicas intestinales sostenidas por bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, con síndromes de diarrea, flora microbiana intestinal alterada, episodios similares a diarrea estival, diarrea del viajero y enterocolitis; profilaxis antes y después de la cirugía de las complicaciones infecciosas en la cirugía gastrointestinal; y terapia para la hiperamonemia como coadyuvante. Se ha encontrado que el fármaco no tiene efectos secundarios significativos.

[0005] La rifaximina se comercializa actualmente como comprimidos a la dosificación de 200 mg para diarrea del viajero bajo el nombre de marca "Xifaxan<sup>®</sup>".

[0006] La administración de fármacos por vía oral es la vía más preferible para tomar medicaciones. Sin embargo, en la administración por vía oral, el vaciamiento del estómago normal o patológico y los movimientos peristálticos intestinales limitan el tiempo durante el cual una forma de dosificación de liberación de fármaco permanece en el tracto gastrointestinal o en el sitio de acción requerido. Como el fármaco está actuando localmente debe permanecer en el sitio de acción / en el GIT durante el periodo de tiempo suficiente. Específicamente, durante afecciones patológicas tales como diarrea, el movimiento peristáltico del tracto GI aumenta. Por tanto, el tiempo del tránsito GI de formas de dosificación es menor que el normal. De ahí que formas de dosificación convencionales tengan un tiempo de residencia más corto en el sitio de acción requerido y no necesiten dosificarse frecuentemente con el fin de ser terapéuticamente eficaces. Un enfoque lógico para resolver este problema y para mejorar los perfiles farmacodinámicos es retener el depósito de fármaco en el sitio de acción, y liberar el fármaco de una forma controlada, durante un periodo de tiempo controlado. Los inventores han desarrollado ahora una forma de dosificación de liberación controlada y/o mucoadhesiva de rifaximina, que sorprendentemente prolonga el tiempo de residencia GI de la rifaximina.

**Objetos de la invención**

[0007] Un objeto de la invención es producir una composición farmacéutica en forma de un comprimido multicapa que comprende, a) al menos una capa que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de rifaximina o sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) o enantiómero(s) o polimorfo(s) de la misma, excipiente(s) farmacéuticamente aceptable(s); en la que dicha capa proporciona una rifaximina de liberación controlada; y b) al menos otra capa que proporciona un aumento del tiempo de residencia de la forma de dosificación en el tracto gastrointestinal.

[0008] Otro objeto de la invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprende rifaximina usada para aumentar la conformidad del paciente para tratamiento de diarrea del viajero, encefalopatía hepática, diarrea infecciosa, enfermedad diverticular, un profiláctico antibacteriano antes de cirugía del colon, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Crohn, diarrea asociada a *Clostridium difficile*, crecimiento bacteriano del intestino delgado, profilaxis de la diarrea del viajero, disentería, pouchitis, enfermedad por úlcera péptica, profilaxis quirúrgica y dispepsia gástrica.

[0009] Otro objeto de la invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprende rifaximina usada para aumentar la conformidad del paciente para el tratamiento de diarrea del viajero.

**Descripción detallada de la invención**

**[0010]** La presente invención se refiere a una composición farmacéutica de liberación controlada oral según la reivindicación 1.

5 **[0011]** La presente invención se refiere adicionalmente a una composición farmacéutica de liberación controlada oral según la reivindicación 1, en la que la composición se formula para aumentar el tiempo de residencia de la rifaximina en el tracto gastrointestinal.

10 **[0012]** “Cantidad terapéuticamente eficaz” significa que la cantidad de agente activo que detiene o reduce el progreso de la afección que se trata o se cura de otro modo completamente o parcialmente o actúa paliativamente sobre la afección. Un experto en la materia puede determinar fácilmente una cantidad tal por experimentación rutinaria y con excesiva carga.

15 **[0013]** “Liberación controlada” significa un sistema de administración de fármaco que libera el fármaco a una velocidad predeterminada, local o sistémicamente, durante un periodo de tiempo especificado. La liberación controlada puede usarse indistintamente con liberación prolongada, liberación programa, liberación diferida, liberación sostenida y otras formas de dosificación similares.

20 **[0014]** “Opcional” u “opcionalmente” significa que la circunstancia posteriormente descrita puede o puede no producirse, de manera que la descripción incluye casos en los que la circunstancia se produce y casos en los que no se produce.

25 **[0015]** Por “farmacéuticamente aceptable” se indica un vehículo que comprende un material que es no biológicamente o de otro modo no deseable.

**[0016]** “Entidades” o “entidad” pueden usarse indistintamente con gránulos, pellas, perlas, minicomprimidos y similares.

30 **[0017]** “Bioadhesión” se define como la capacidad de un material para adherirse a un tejido biológico durante un periodo de tiempo prolongado. La bioadhesión es una solución al problema de tiempo de residencia inadecuado resultante del vaciamiento del estómago y peristalsis intestinal, y del desplazamiento por movimiento ciliar. Las propiedades bioadhesivas de polímeros están afectadas tanto por la naturaleza del polímero como por la naturaleza de los medios de alrededor.

35 **[0018]** Bioadhesivo y mucoadhesivo pueden usarse indistintamente.

**[0019]** “Aumento del tiempo de residencia” para el fin de la presente invención, el tiempo de residencia es el tiempo requerido para que una forma de dosificación farmacéutica transite por el estómago al recto, es decir, las formas de dosificación farmacéuticas de la invención pueden tener un aumento del tiempo de retención en el estómago y/o intestino delgado y/o grueso, o en el área del tracto gastrointestinal que es el sitio de acción o absorción del fármaco contenido en la forma de dosificación farmacéutica. Por ejemplo, formas de dosificación farmacéuticas de la invención pueden ser retenidas en el intestino delgado (o una o dos porciones del mismo, seleccionadas del duodeno, el yeyuno y el íleon). Estas formas de dosificación farmacéuticas como un todo pueden incluir un recubrimiento de liberación controlada o bioadhesivo que se aplica a al menos una superficie de la forma de dosificación.

40  
45

**[0020]** En la presente invención, el aumento en el tiempo de residencia de la formulación de rifaximina en el tracto gastrointestinal se logra por la bioadhesión, lográndose la bioadhesión usando polímeros que tienen afinidad por la mucosa gastrointestinal. Ejemplos de mucoadhesivos para su uso en las realizaciones desveladas en este documento incluyen, pero sin limitación, polímeros naturales, semisintéticos y sintéticos.

50

**[0021]** Los polímeros naturales incluyen, pero sin limitación, proteínas (por ejemplo, proteínas hidrófilas) tal como pectina, zeína, zeína modificada, caseína, gelatina, gluten, albúmina de suero o colágeno, quitosano, oligosacáridos y polisacáridos tales como celulosa, dextranos, polisacárido de la semilla del tamarindo, gelano, carragenina, goma de xantano, goma arábiga; ácido hialurónico, ácido polihialurónico, ácido alginico, alginato de sodio.

55

**[0022]** Si el polímero bioadhesivo es un polímero sintético, el polímero sintético se selecciona normalmente, pero sin limitación, de poliamidas, policarbonatos, polialquilenos, polialquilenglicoles, poli(óxidos de alquileo), poli(tereftalatos de alquileo), poli(alcoholes vinílicos), poli(éteres vinílicos), poli(ésteres vinílicos), poli(haluro de vinilo), polivinilpirrolidona, poliglicolidas, polisiloxanos, poliuretanos, poliestireno, polímeros de ésteres acrílicos y metacrílicos, polilactidas, poli(ácido butírico), poli(ácido valérico), poli(lactida-co-glicolida), polianhídridos, poliortoésteres, poli(ácido fumárico), poli(ácido maleico) y mezclas y copolímeros o mezclas de los mismos.

60

**[0023]** Otros polímeros adecuados para su uso en la invención incluyen, pero sin limitación, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxibutilmetilcelulosa, acetato de celulosa, propionato

65

de celulosa, acetato-butirato de celulosa, acetato-ftalato de celulosa, carboximetilcelulosa, triacetato de celulosa, sal de sodio de sulfato de celulosa, poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de etilo), poli(metacrilato de butilo), poli(metacrilato de isobutilo), poli(metacrilato de hexilo), poli(metacrilato de isodecilo), poli(metacrilato de laurilo), poli(metacrilato de fenilo), poli(acrilato de metilo), poli(acrilato de isopropilo), poli(acrilato de isobutilo), poli(acrilato de octadecilo) polietileno, polipropileno, poli(etilenglicol), poli(óxido de etileno), poli(tereftalato de etileno), poli(acetato de vinilo), poli(cloruro de vinilo), poliestireno, polivinilpirrolidona y polivinilfenol. Polilactidas, poliglicolidas y copolímeros de las mismas, poli(tereftalato de etileno), poli(ácido butírico), poli(ácido valérico), poli(lactida-co-caprolactona), poli[lactida-co-glicolida], polianhídridos (por ejemplo, poli(anhídrido adipico)), poliortoésteres, mezclas y copolímeros de los mismos.

**[0024]** Otro grupo de polímeros adecuados para su uso como polímeros bioadhesivos, pero no necesariamente limitado a polímeros que tienen un esqueleto hidrófobo con al menos un grupo hidrófobo colgante del esqueleto. Grupos hidrófobos adecuados son grupos que son generalmente no polares. Ejemplos de tales grupos hidrófobos incluyen grupos alquilo, alquenilo y alquinilo. Preferentemente, los grupos hidrófobos se seleccionan para no interferir y en su lugar potenciar la bioadhesividad de los polímeros.

**[0025]** Otro grupo de polímeros adecuados para su uso como polímeros bioadhesivos, pero no necesariamente limitado a polímeros que tienen un esqueleto hidrófobo con al menos un grupo hidrófilo colgante del esqueleto. Grupos hidrófilos adecuados incluyen grupos que pueden unirse a hidrógeno o unirse electrostáticamente a otro grupo funcional. Ejemplo de tales grupos hidrófilos incluyen grupos negativamente cargados tales como ácidos carboxílicos, ácido sulfónicos y ácidos fosfónicos, grupos positivamente cargados tales como aminas (protonadas) y grupos polares neutros tales como amidas e iminas.

**[0026]** Preferentemente, los grupos hidrófilos se seleccionan para no interferir y en su lugar potenciar la bioadhesividad de los polímeros. En realizaciones de la presente invención, una composición farmacéutica comprende un agente activo y al menos un polímero hinchable.

**[0027]** Los Polímeros hinchables incluyen, pero sin limitación, un poli(ácido acrílico) reticulado, un poli(óxido de alquileo), un poli(alcohol vinílico), una polivinilpirrolidona; un hidrogel de poliuretano, un polímero de anhídrido maleico tal y como un copolímero de anhídrido maleico, un polímero de celulosa, un polisacárido, almidón y polímeros basados en almidón.

**[0028]** Los polímeros pueden modificarse aumentando el número de grupos carboxílicos accesibles durante la biodegradación, o sobre la superficie del polímero. Los polímeros también pueden modificarse por unión de grupos amino al polímero. Los polímeros pueden modificarse usando distintas químicas de acoplamiento diferentes disponibles en la materia para unir covalentemente moléculas de ligando con propiedades bioadhesivas a las moléculas expuestas a la superficie de las microesferas poliméricas.

**[0029]** Las lectinas pueden unirse covalentemente a polímeros para convertirlas en diana específica para la capa de mucina y de células de la mucosa. La unión de cualquier ligando positivamente cargado, tal y como la polietilenimina o polilisina, con un polímero puede mejorar la bioadhesión debido a la atracción electrostática de los grupos catiónicos que recubren las perlas a la carga negativa neta del moco. Los mucopolisacáridos y mucoproteínas de la capa de mucina, especialmente los residuos de ácido siálico, son responsables del recubrimiento de carga negativo. Cualquier ligando con una alta afinidad de unión por mucina también podría ligarse covalentemente a la mayoría de los polímeros con la química apropiada, tal y como con carbodiimidazol (CDI), y era de esperar que influyera en la unión al intestino. Por ejemplo, anticuerpos policlonales producidos contra componentes de mucina o cualquier mucina intacta, cuando se acoplan covalentemente a un polímero, proporcionarían un aumento de la bioadhesión. Similarmente, anticuerpos dirigidos contra receptores de la superficie celular específicos expuestos sobre la superficie luminal del tracto intestinal aumentarían el tiempo de residencia cuando se acoplaran a polímeros usando la química apropiada. La afinidad del ligando no necesita basarse sólo en la carga electrostática, sino en otros parámetros físicos útiles tales como la solubilidad en mucina o la afinidad específica por grupos hidrato de carbono.

**[0030]** La unión covalente de cualquiera de los componentes naturales de mucina, en forma tanto pura como parcialmente purificada, a los polímeros aumenta generalmente la solubilidad del polímero en la capa de mucina. La lista de ligandos útiles incluyen, pero sin limitación, los siguientes: ácido siálico, ácido neuramínico, ácido n-acetilneuramínico, ácido n-glicolilneuramínico, ácido 4-acetil-n-acetilneuramínico, ácido diacetil-n-acetilneuramínico, ácido glucurónico, ácido idurónico, galactosa, glucosa, manosa, fructosa, cualquiera de las fracciones parcialmente purificadas preparadas por tratamiento químico de mucina que se produce naturalmente, por ejemplo, mucoproteínas, mucopolisacáridos y complejos de mucopolisacárido-proteína, y anticuerpos inmunorreactivos contra proteínas o estructura de azúcar sobre la superficie de la mucosa.

**[0031]** La unión de poliaminoácidos que contienen grupos laterales de ácido carboxílico colgantes adicionales, tales como ácido poliaspártico y ácido poliglutámico, también puede aumentar la bioadhesividad. Las cadenas de poliamino aumentarían la bioadhesión por medio de enmarañamiento de cadenas en las hebras de mucina, además de por el aumento de la carga carboxílica.

5 [0032] En otra realización, la formulación de la presente invención comprende además agentes solubilizantes definidos como los agentes que ayudan a que el fármaco se solubilice tanto en la formulación como en el sitio de absorción o acción. Agentes solubilizantes incluyen, pero sin limitación, tensioactivos, ciclodextrina y sus derivados, sustancias lipófilas o cualquier combinación de los mismos.

[0033] Ejemplos no limitantes de tensioactivos incluyen agentes tensioactivos no iónicos solubles en agua o dispersables en agua, no iónicos semi-polares, aniónicos, catiónicos, anfóteros o de ión bipolar; o cualquier combinación de los mismos.

10 [0034] Otros agentes solubilizantes incluyen, pero no se limitan necesariamente, sustancia de vitamina E y sus derivados; ésteres de alcoholes monohidroxilados tales como citratos de triálquilo, lactonas y ésteres de ácidos grasos de alcoholes inferiores; disolventes que contienen nitrógeno; fosfolípidos; acetatos de glicerol tales como acetina, diacetina y triacetina; ésteres de ácidos grasos de glicerol tales como mono-, di- y triglicéridos y mono- y diglicéridos acetilados; ésteres de propilenglicol; ésteres de etilenglicol; y combinaciones de los mismos.

15 [0035] Excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, aglutinantes, diluyentes, lubricantes, deslizantes y agentes tensioactivos.

20 [0036] La cantidad de aditivo empleada dependerá de cuánto agente activo vaya a usarse. Un excipiente puede realizar más de una función.

25 [0037] Aglutinantes incluyen, pero sin limitación, almidones tales como almidón de patata, almidón de trigo, almidón de maíz; celulosa microcristalina tal como productos conocidos bajo las marcas registradas Avicel, Filtrak, Heweten o Pharmacel; celulosas tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), etilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio; gomas naturales como goma arábica, ácido algínico, goma guar; glucosa líquida, dextrina, povidona, jarabe, poli(óxido de etileno), polivinilpirrolidona, poli-N-vinilamida, polietilenglicol, gelatina, polipropilenglicol, tragacanto, combinaciones de los mismos y otros materiales conocidos para un experto en la materia y mezclas de los mismos.

30 [0038] Pueden usarse cargas o diluyentes que incluyen, pero sin limitación, azúcar glas, azúcar compresible, dextratos, dextrina, dextrosa, fructosa, lactitol, manitol, sacarosa, almidón, lactosa, xilitol, sorbitol, talco, celulosa microcristalina, carbonato cálcico, fosfato de calcio dibásico o tribásico, sulfato de calcio y similares.

35 [0039] Los lubricantes pueden seleccionarse, pero sin limitación, de aquellos convencionalmente conocidos en la técnica tal como estearato de Mg, Al o Ca o Zn, polietilenglicol, behenato de glicerilo, aceite mineral, estearilfumarato de sodio, ácido esteárico, aceite vegetal hidrogenado y talco.

40 [0040] Los deslizantes incluyen, pero sin limitación, dióxido de silicio; trisilicato de magnesio, celulosa en polvo, almidón, talco y fosfato de calcio tribásico, silicato de calcio, silicato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, hidrogel de silicio y otros materiales conocidos para un experto en la materia.

45 [0041] Las presentes formulaciones pueden contener opcionalmente un agente tensioactivo. El agente preferido es copolímeros compuestos por una cadena hidrófoba central de polioxipropileno (poli(óxido de propileno)) y polioxietileno (poli(óxido de etileno)) que se conoce bien como poloxámero. Sin embargo, también pueden emplearse otros agentes tales como dioctilsulfosuccinato de sodio (DSS), trietanolamina, laurilsulfato de sodio (SLS), polioxietileno-sorbitano y derivados de poloxalcol, sales de amonio cuaternario u otros agentes tensioactivos farmacéuticamente aceptables conocidos para un experto habitual en la materia.

50 [0042] La formulación farmacéutica según la presente invención es un comprimido de múltiples capas.

55 [0043] La forma de dosificación farmacéutica de la invención puede tener opcionalmente uno o más recubrimientos tales como recubrimiento de película, recubrimiento de azúcar, recubrimiento entérico, recubrimiento bioadhesivo y otros recubrimientos conocidos en la técnica. Estos recubrimientos ayudan a las formulaciones farmacéuticas a liberar el fármaco al sitio de acción requerido. En un ejemplo, el recubrimiento adicional evita que la dosificación se ponga en contacto con la boca o el esófago. En otro ejemplo, el recubrimiento adicional sigue estando intacto hasta que alcanza el intestino delgado (por ejemplo, un recubrimiento entérico). La exposición prematura de una capa o disolución bioadhesiva de una forma de dosificación farmacéutica en la boca puede prevenirse con una capa o recubrimiento de polímeros hidrófilos tales como HPMC o gelatina. Opcionalmente, Eudragit FS 30D u otro polímero adecuado puede incorporarse en la composición de recubrimiento para retardar la liberación del fármaco para garantizar la liberación del fármaco en el colon.

60 [0044] Estas capas de recubrimiento comprenden uno o más excipientes seleccionados del grupo que comprende agentes de recubrimiento, opacificantes, agentes enmascaradores del sabor, cargas, agentes pulimentantes, agentes colorantes, agentes antiadherentes y similares.

**[0045]** Los agentes de recubrimiento que son útiles en el procedimiento de recubrimiento incluyen, pero sin limitación, polisacáridos tales como maltodextrina, alquilcelulosas tales como metil o etilcelulosa, hidroxialquilcelulosas (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosas); polivinilpirrolidona, goma arábica, maíz, sacarosa, gelatina, shellac, acetato-ftalato de celulosa, lípidos, resinas sintéticas, polímeros acrílicos, Opadry, poli(alcohol vinílico) (PVA), copolímeros de vinilpirrolidona y acetato de vinilo (por ejemplo, comercializados bajo el nombre de marca de Plasdone) y polímeros basados en ácido metacrílico tal y como aquellos comercializados bajo el nombre de marca de Eudragit. Éstos pueden aplicarse a partir de sistemas acuosos o no acuosos o combinaciones de sistemas acuosos y no acuosos según convenga. Pueden incluirse aditivos junto con los formadores de película para obtener películas satisfactorias. Estos aditivos pueden incluir plastificantes tales como ftalato de dibutilo, citrato de trietilo, polietilenglicol (PEG) y similares, agentes antiadherentes tales como talco, ácido esteárico, estearato de magnesio y dióxido de silicio coloidal y similares, tensioactivos tales como polisorbatos y laurilsulfato de sodio, cargas tales como talco, carbonato cálcico precipitado, agentes pulimentantes tales como cera de abeja, cera carnauba, cera clorada sintética y agentes opacificantes tales como dióxido de titanio y similares. Todos estos excipientes pueden usarse a niveles muy conocidos para los expertos en la materia.

**[0046]** Las formas de dosificación farmacéuticas de la invención pueden recubrirse por una amplia variedad de procedimientos. Los procedimientos adecuados incluyen recubrimiento por compresión, recubrimiento en un lecho fluidizado o una cubeta y recubrimiento por fusión en caliente (extrusión). Tales procedimientos son muy conocidos para aquellos expertos en la materia.

**[0047]** Los recubrimientos no permeables de polímeros insolubles, por ejemplo, acetato de celulosa, etilcelulosa, pueden usarse como recubrimientos entéricos para la liberación retardada/modificada (LR/LM) por inclusión de formadores de poros solubles en el recubrimiento, por ejemplo, PEG, PVA, azúcares, sales, detergentes, citrato de trietilo, triacetina, etc.

**[0048]** Por tanto, los recubrimientos de polímeros que son susceptibles a escisión enzimática por bacterias colónicas son otro medio de asegurar la liberación al ileón distal y al colon ascendente. Materiales tales como pectinato de calcio pueden aplicarse como recubrimientos a la forma de dosificación y multipartículas y disgregarse en el tracto gastrointestinal inferior debido a la acción bacteriana. También están disponibles cápsulas de pectinato de calcio para la encapsulación de multipartículas bioadhesivas.

**[0049]** En una realización, el recubrimiento comprende además el fármaco.

**[0050]** En la presente invención, la formulación farmacéutica es comprimidos multicapa que comprenden una primera, una segunda y/o una tercera capa, en los que cada capa incluye uno o más excipientes.

**[0051]** Los comprimidos multicapa pueden ensamblarse de varias formas diferentes.

**[0052]** La presente invención se refiere a la formulación que comprende comprimido multicapa en el que al menos una capa consiste en un polímero de control de la liberación y el principio activo y al menos una capa que consiste en polímero bioadhesivo, en el que cada capa incluye uno o más excipientes.

**[0053]** Los polímeros de control de la liberación pueden ser hidrófilos, hidrófobos o combinación de los mismos.

**[0054]** El polímero de control de la tasa hidrófilo incluye, pero sin limitación, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, alginato de sodio, carbómero (Carbopol(TM)), goma de xantano, goma guar, goma de semilla de algarroba, poli(acetato de vinilo), poli(alcohol vinílico). Preferentemente, el polímero de control de la tasa es hidroxipropilmetilcelulosa (bajo grado de viscosidad).

**[0055]** En realizaciones de la presente invención, una composición farmacéutica comprende al menos un polímero hinchable. Polímeros hinchables incluyen, pero sin limitación, un poli(ácido acrílico) reticulado, un poli(óxido de alquileo), un poli(alcohol vinílico), una polivinilpirrolidona; un hidrogel de poliuretano, un polímero de anhídrido maleico tal como un copolímero de anhídrido maleico, un polímero de celulosa, un polisacárido, almidón y polímeros basados en almidón.

**[0056]** La composición farmacéutica de la invención puede formarse por diversos procedimientos conocidos en la técnica tales como por granulación en seco, granulación en húmedo, granulación por fusión, compresión directa, compresión doble, extrusión-esferonización, estratificación en capas y similares.

**[0057]** En una realización preferida, el procedimiento de preparar la formulación farmacéutica de la invención comprende lo que se describe a continuación:

- i) mezclar el agente activo y aditivos farmacéuticamente aceptables,
- ii) someter la mezcla a precompresión/compactación para formar un comprimido
- iii) convertir el comprimido en gránulos y
- iv) comprimir los gránulos para formar la forma de dosificación oral sólida.

v) Los gránulos comprimidos se recubren opcionalmente.

**[0058]** La compactación de la mezcla en el comprimido puede llevarse a cabo usando una técnica de precompresión o compactación por rodillos. La molienda de los gránulos pueden llevarse a cabo según procedimientos de molienda convencionales.

**[0059]** El procedimiento de granulación en húmedo incluye granulación acuosa o no acuosa. El procedimiento de granulación en húmedo comprende la mezcla del principio activo con diluyente(s) y/o polímero de control de la tasa, y granulación de la mezcla con la masa de aglutinante para formar la masa en húmedo, seguido de secado y tamizado. El aglutinante puede mezclarse opcionalmente con la masa seca y realizarse la granulación con disolvente acuoso o no acuoso. El disolvente para la granulación no acuosa se selecciona de etanol, alcohol isopropílico y diclorometano.

**[0060]** La rifaximina ha sido autorizada para el tratamiento de diarrea del viajero en adultos y en niños de 12 años de edad y mayores. La rifaximina también se ha evaluado para el tratamiento de encefalopatía hepática, diarrea infecciosa y enfermedad diverticular y como un profiláctico antibacteriano antes de cirugía del colon, dispepsia gástrica producida por bacterias conocidas como *Helicobacter pylori*.

**[0061]** En un aspecto de la presente invención se incluye un procedimiento para aumentar la conformidad del paciente con el tratamiento de diarrea del viajero, encefalopatía hepática, diarrea infecciosa, enfermedad diverticular, un profiláctico antibacteriano antes de cirugía del colon, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Crohn, diarrea asociada a *Clostridium difficile*, crecimiento bacteriano del intestino delgado, profilaxis de la diarrea del viajero, disentería, pouchitis, enfermedad por úlcera peptídica, profilaxis quirúrgica y dispepsia gástrica administrando una vez al día la forma de dosificación que comprende rifaximina.

**[0062]** La composición farmacéutica de la presente invención contiene, por ejemplo, de aproximadamente el 0,1% al 90% de rifaximina. Actualmente para la indicación autorizada de diarrea del viajero, la rifaximina se administra en 200 miligramos por vía oral 3 veces al día como forma de dosificación de liberación inmediata durante 3 días en adultos y en niños de 12 años de edad y mayores. La dosis terapéutica varía según el peso corporal y la gravedad de la patología; una dosis diaria entre 20 mg y 2400 mg, preferentemente 200 mg a 2000 mg, administrada en una dosis única o dividida en 2 ó 3 dosis.

**[0063]** En una realización de la presente invención, con el fin de mejorar la conformidad del paciente y elegir como diana la formulación en el intestino, se explora una liberación controlada bioadhesiva una vez al día (600 mg) de rifaximina.

**Ejemplos**

**Ejemplo 1**

**A) Primera capa**

**[0064]**

<b>Ingredientes</b>	<b>% en peso/peso</b>
Rifaximina	30
Hidroxipropilmetilcelulosa HPMC	10
Poloxámero	10
Diluyentes (por ejemplo, manitol o DCP o MCC)	40
Dióxido de silicio coloidal	5
Estearato de magnesio	5

**Procedimiento:**

**[0065]**

- i) Tamizar rifaximina, diluyente, HPMC y poloxámero a través de un tamiz adecuado.
- ii) Mezclar en seco (i) en una mezcladora.
- iii) Tamizar dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio a través de un tamiz adecuado.
- iv) Lubricar (ii) con (iii) en una mezcladora.

**B) Segunda capa**

[0066]

Ingredientes	% en peso/peso
HPMC	50
Poli(óxido de etileno) (POE)	35
Dióxido de silicio coloidal	10
Estearato de magnesio	5

- 5 i) Tamizar HPMC y POE a través de un tamiz adecuado.  
 ii) Mezclar en seco (i) en una mezcladora.  
 iii) Tamizar dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio a través de un tamiz adecuado.  
 iv) Lubricar (ii) con (iii) en una mezcladora.

10 [0067] Las mezclas de A y B se comprimen luego en comprimidos bicapa.

[0068] El comprimido sin recubrir se recubre luego con película con 2-3% de aumento de peso con la siguiente composición.

Ingredientes	% en peso/peso
Hipromelosa	67
Lactosa monohidratada	17
Poli(etilenglicol)	3
Talco	4
Dióxido de titanio	3
Óxido de hierro rojo	3
Óxido de hierro amarillo	3
Agua	c.s.p.

15 **Ejemplo 2**

**A) Primera capa**

20 [0069]

Ingredientes	% en peso/peso
Rifaximina	40
Diluyentes (por ejemplo, manitol o DCP o MCC)	15
HPMC	15
POE	20
Dióxido de silicio coloidal	7
Estearato de magnesio	3
Agua	c.s.p.

**Procedimiento:**

- 25 [0070]
- i) Tamizar rifaximina, diluyente y POE a través de un tamiz específico y mezclar en una mezcladora.  
 ii) Añadir HPMC al agua con agitación.  
 iii) Granular (i) con (ii) y secar la masa húmeda en una secadora de lecho fluidizado.  
 30 iv) Los gránulos de (iii) se pasan por un tamiz adecuado.  
 v) Tamizar dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio a través de un tamiz adecuado.  
 vi) Lubricar (iv) con (v).

**B) Segunda capa**

35 [0071]

Ingredientes	% en peso/peso
HPMC	50
POE	35
Dióxido de silicio coloidal	10
Estearato de magnesio	5

- i) Tamizar HPMC y POE a través de un tamiz adecuado.
- ii) Mezclar en seco (i) en una mezcladora.
- iii) Tamizar dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio a través de un tamiz adecuado.
- iv) Lubricar (ii) con (iii) en una mezcladora.

5

**[0072]** Comprimir tanto A como B para formar el comprimido bicapa.

**[0073]** El comprimido sin recubrir se recubre luego entéricamente con 5-10% de aumento de peso con la siguiente composición.

10

Composición	% en peso/peso
Eudragit L 100	40
Eudragit S 100	40
TEC	8
Talco	12
IPA	c.s.p.
Agua	c.s.p.

**Ejemplo 3**

**A) Primera capa**

15

**[0074]**

Ingredientes	% en peso/peso
Rifaximina	50
Diluyentes (por ejemplo, manitol o DCP o MCC)	15
HPMC	10
POE	20
Dióxido de silicio coloidal	3
Estearato de magnesio	2
IPA	c.s.p.
Cloruro de metileno	c.s.p.

**Procedimiento:**

20

**[0075]**

- i) Tamizar rifaximina, diluyente y POE a través de un tamiz adecuado y mezclar en una mezcladora.
- ii) Añadir HPMC a IPA:cloruro de metileno con agitación.
- iii) Granular (i) con (ii) y secar la masa húmeda en una secadora de lecho fluidizado.
- iv) Los gránulos de (iii) se pasan por un tamiz adecuado.
- v) Tamizar dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio a través de un tamiz específico.
- vi) Lubricar (iv) con (v).

25

**B) Segunda capa**

**[0076]**

Ingredientes	% en peso/peso
HPMC	50
POE	35
Dióxido de silicio coloidal	10
Estearato de magnesio	5

35

- i) Tamizar HPMC y POE a través de comprimir ambas capas en comprimidos bicapa. Tamizar
- ii) Mezclar en seco (i) en una mezcladora.
- iii) Tamizar dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio a través de un tamiz adecuado.
- iv) Lubricar (ii) con (iii) en una mezcladora.

40

**[0077]** Comprimir tanto A como B para formar el comprimido bicapa.

**Ejemplo 4**

**A) Primera y tercera capa**  
[0078]

5

Ingredientes	% en peso/peso
HPMC	40
Goma de xantano	20
Carbopol	25
Dióxido de silicio coloidal	10
Estearato de magnesio	5

**Procedimiento:**

[0079]

10

- i) Tamizar HPMC, goma de xantano y Carbopol a través de un tamiz adecuado.
- ii) Mezclar en seco (i) en una mezcladora.
- iii) Tamizar dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio a través de un tamiz adecuado.
- iv) Lubricar (ii) con (iii) en una mezcladora.

15

**B) Capa intermedia**

[0080]

Ingredientes	% en peso/peso
Rifaximina	40
Diluyentes (por ejemplo, manitol o DCP o MCC)	30
HPMC	15
Poloxámero	5
Dióxido de silicio coloidal	5
Estearato de magnesio	5

20

- i) Tamizar rifaximina, diluyente, HPMC, SLS y goma de xantano a través de un tamiz adecuado.
- ii) Mezclar en seco (i) en una mezcladora.
- iii) Tamizar dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio a través de un tamiz adecuado.
- iv) Lubricar (ii) con (iii) en una mezcladora.

25

Las mezclas de A y B se comprimen en comprimidos tricapa.

**Ejemplo 5**

**A) Primera y tercera capa**

30

[0081]

Ingredientes	% en peso/peso
HPMC	40
Goma de xantano	20
Carbopol	25
Dióxido de silicio coloidal	10
Estearato de magnesio	5

35

**Procedimiento:**

[0082]

40

- i) Tamizar HPMC, goma de xantano y Carbopol a través de un tamiz adecuado.
- ii) Mezclar en seco (i) en una mezcladora.
- iii) Tamizar dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio a través de un tamiz adecuado.
- iv) Lubricar (ii) con (iii) en una mezcladora.

**B) Capa intermedia****[0083]**

Ingredientes	% en peso/peso
Rifaximina	50
Diluyentes (por ejemplo, manitol o DCP o MCC)	15
HPMC	10
POE	15
Dióxido de silicio coloidal	7
Estearato de magnesio	3
Agua	c.s.p.

5

- i) Tamizar rifaximina, diluyente, y POE a través de un tamiz adecuado.
- ii) Mezclar en seco (i) en una mezcladora.
- iii) Mezclar HPMC en agua con agitación.
- iv) Granular (ii) con (iii) y secar la masa húmeda en secador de lecho fluidizado.
- v) Los gránulos obtenidos en (iii) se tamizan a través de un tamiz adecuado.
- vi) Tamizar dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio a través de un tamiz adecuado.
- vii) Lubricar (iv) con (v).
- viii) La mezcla de A y B se comprime luego en comprimido de tres capas.

10

**Ejemplo 6****A) Primera y tercera capa****[0084]**

20

Ingredientes	% en peso/peso
HPMC	40
Goma de xantano	20
Carbopol	25
Dióxido de silicio coloidal	10
Estearato de magnesio	5

**Procedimiento:****[0085]**

25

- i) Tamizar HPMC, goma de xantano y Carbopol a través de un tamiz adecuado.
- ii) Mezclar en seco (i) en una mezcladora.
- iii) Tamizar dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio a través de un tamiz adecuado.
- iv) Lubricar (ii) con (iii) en una mezcladora.

30

**B) Capa intermedia****[0086]**

Ingredientes	% en peso/peso
Rifaximina	40
Diluyentes (por ejemplo, manitol o DCP o MCC)	20
HPMC	20
POE	15
Dióxido de silicio coloidal	3
Estearato de magnesio	2
IPA	c.s.p.
Cloruro de metileno	c.s.p.

35

- i) Tamizar rifaximina, diluyente, y POE a través de un tamiz adecuado.
- ii) Mezclar en seco (i) en una mezcladora.
- iii) Mezclar HPMC en IPA:cloruro de metileno con agitación.
- iv) Granular (ii) con (iii) y secar la masa húmeda en secador de lecho fluidizado.
- v) Los gránulos obtenidos en (iii) se tamizan a través de un tamiz adecuado.
- vi) Tamizar dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio a través de un tamiz adecuado.

40

vii) Lubricar (iv) con (v).

La mezcla de A y B se comprime luego en un comprimido tricapa.

5 **Ejemplo 7**

**A) Primera capa**

[0087]

10

Ingredientes	% en peso/peso
Rifaximina	90
Hidroxipropilmetilcelulosa HPMC	5
Dióxido de silicio coloidal	3
Estearato de magnesio	2

**Procedimiento:**

[0088]

15

- i) Tamizar rifaximina y HPMC a través de un tamiz adecuado.
- ii) Mezclar en seco (i) en una mezcladora.
- iii) Tamizar dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio a través de un tamiz adecuado.
- iv) Lubricar (ii) con (iii) en una mezcladora.

20

**B) Segunda capa**

[0089]

Ingredientes	% en peso/peso
HPMC	49
Poli(óxido de etileno) (POE)	49
Dióxido de silicio coloidal	1
Estearato de magnesio	1

25

- i) Tamizar HPMC y POE a través de un tamiz adecuado.
- ii) Mezclar en seco (i) en una mezcladora.
- iii) Tamizar dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio a través de un tamiz adecuado.
- iv) Lubricar (ii) con (iii) en una mezcladora.

Las mezclas de A y B se comprimen luego en comprimidos bicapa.

30

**Ejemplo 8**

**A) Primera capa**

35

[0090]

Ingredientes	% en peso/peso
Rifaximina	50
Diluyentes (por ejemplo, manitol o DCP o MCC)	15
Hidroxipropilmetilcelulosa HPMC	15
POE	15
Dióxido de silicio coloidal	3
Estearato de magnesio	2
Agua	c.s.p.

**Procedimiento:**

[0091]

40

- i) Tamizar rifaximina, diluyente y POE a través de un tamiz específico y mezclar en una mezcladora.
- ii) Añadir HPMC al agua con agitación.
- iii) Granular (i) con (ii) y secar la masa húmeda en una secadora de lecho fluidizado.
- iv) Los gránulos de (iii) se pasan por un tamiz adecuado.
- v) Tamizar dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio a través de un tamiz adecuado.
- vi) Lubricar (iv) con (v).

45

**B) Segunda capa**

[0092]

Ingredientes	% en peso/peso
HPMC	81,5
POE	16
Dióxido de silicio coloidal	1,5
Estearato de magnesio	1

5

- i) Tamizar HPMC y POE a través de un tamiz adecuado
- ii) Mezclar en seco (i) en una mezcladora.
- iii) Tamizar dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio a través de un tamiz adecuado.
- iv) Lubricar (ii) con (iii) en una mezcladora.

10

Comprimir tanto A como B para formar el comprimido bicapa.

**Ejemplo 9**

**A) Primera capa**

[0093]

Ingredientes	% en peso/peso
Rifaximina	50
Diluyentes (por ejemplo, manitol o DCP o MCC)	15
Hidroxipropilmetilcelulosa HPMC	10
POE	20
Dióxido de silicio coloidal	3
Estearato de magnesio	2
IPA	c.s.p.
Cloruro de metileno	c.s.p.

**Procedimiento:**

[0094]

25

- i) Tamizar rifaximina, diluyente y POE a través de un tamiz adecuado y mezclar en una mezcladora.
- ii) Añadir HPMC a IPA:cloruro de metileno con agitación.
- iii) Granular (i) con (ii) y secar la masa húmeda en una secadora de lecho fluidizado.
- iv) Los gránulos de (iii) se pasan por un tamiz adecuado.
- v) Tamizar dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio través de un tamiz específico.
- vi) Lubricar (iv) con (v).

30

**B) Segunda capa**

[0095]

Ingredientes	% en peso/peso
HPMC	49
POE	49
Dióxido de silicio coloidal	1
Estearato de magnesio	1

35

- i) Tamizar HPMC y POE a través de un tamiz adecuado.
- ii) Mezclar en seco (i) en una mezcladora.
- iii) Tamizar dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio a través de un tamiz adecuado.
- iv) Lubricar (ii) con (iii) en una mezcladora.

40

Comprimir tanto A como B para formar el comprimido bicapa.

45

HPMC = Hidroxipropilmetilcelulosa  
 POE = Poli(óxido de etileno)  
 DCP = Fosfato de dicalcio  
 MCC = Celulosa microcristalina

MA 1 = Copolímero de ácido metacrílico L 100  
 MA2 = Copolímero de ácido metacrílico S 100  
 IPA = Alcohol isopropílico

## 5 Disolución

[0096] Las formulaciones de la invención tienen una tasa de liberación *in vitro* prolongada. El ensayo *in vitro* usado para medir la tasa de liberación del agente activo de una formulación de la invención fue del siguiente modo. Una disolución de 900 ml de un tampón fosfato a pH 6,8, 1,5% de SLS, se dispuso en un aparato que podía agitarse. El aparato usado en la presente invención es el aparato de disolución de paletas tipo II, y se hizo girar a una velocidad de 100 rpm. La formulación de comprimido se dispuso en el aparato y la disolución se midió periódicamente. Los estudios de disolución *in vitro* del Ejemplo 3 son de forma que aproximadamente del 20% al 50% de fármaco es liberado en aproximadamente 8 h, aproximadamente del 30% a aproximadamente el 70% del fármaco es liberado en aproximadamente 12 h y aproximadamente más del 70% de fármaco es liberado en aproximadamente 24 h.

### Determinación de la bioadhesión

[0097] La bioadhesión se determinó por el procedimiento tensiométrico. Para la determinación se usó un equipo Advanced Force Gauge (MFG por Mecmesin, West Sussex, Inglaterra). Se tomó tejido intestinal de oveja recientemente cortado y se almacenó en una disolución de Tyrode a 4 °C hasta que se usó para el experimento. El tejido se cortó en trozos (3 x 4 cm) y se montó sobre el portaobjetos de vidrio y se ajustó con un hilo. Se dispusieron 0,5 ml de solución salina tamponada con fosfato (PBS) sobre el tejido. El comprimido bioadhesivo de la presente invención se dispuso sobre este tejido y otros 0,5 ml de PBS se dispusieron sobre el comprimido. Un portaobjetos de vidrio con un peso de 10 g se dispuso sobre el comprimido y se dejó que se hidratara durante 10 min, 30 min, 60 min y 840 min. Al intervalo de tiempo específico, el comprimido hidratado junto con el portaobjetos se montó sobre una platina del aparato de bioadhesión. Entonces, la sonda se bajó a una velocidad fija de 0,2 mm/s y el portaobjetos superior se unió al gancho de la sonda por medio de un hilo. La fuerza de desprendimiento pico se consideró la fuerza bioadhesiva como es evidente en la gráfica que se proporciona en la Figura 1. La fuerza requerida para separar el comprimido del sustrato biológico se registró en mN.

### Tratamiento de diarrea del viajero

[0098] Se llevó a cabo un ensayo clínico piloto comparativo, multicentro, de etiqueta abierta, aleatorizado usando la preparación medicinal que contenía comprimido de liberación diferida que contenía 600 g de rifaximina, administrada una vez al día como prueba y la forma de dosificación comercialmente comercializada que contenía 200 mg de rifaximina administrada tres veces al día (Xifaxan<sup>®</sup>) como referencia. El estudio se diseñó para demostrar la eficacia clínica similar en comparación con Xifaxan<sup>®</sup>.

[0099] *E. coli* es el patógeno de referencia con suficientes números para determinar la eficacia clínica similar en comparación con Xifaxan<sup>®</sup>.

[0100] El criterio de valoración primario de eficacia fue el tiempo hasta las últimas heces amorfas (TUHA) y el criterio de valoración secundario fue la erradicación del patógeno. La terapia se tomó durante 3 días. La población con intención de tratar (IDT) se definió como todos los sujetos aleatorizados al tratamiento.

[0101] Un total de 66 pacientes se aleatorizaron para recibir el tratamiento en estudio. De éstos, 33 se aleatorizaron para recibir rifaximina ER y 31 para recibir Xifaxan<sup>®</sup>. En el grupo de rifaximina, 20 de los 33 pacientes dieron positivo para *E. coli*. En el grupo de Xifaxan<sup>®</sup>, 14 de los 31 dieron positivo para *E. coli*.

[0102] Los resultados de TUHA se presentan en la Tabla 1, la Tabla 2 y la Tabla 3 para IDT, pacientes positivos para *E. coli* y erradicación de *E. coli*, respectivamente. TUHA se midió en horas.

**Tabla 1: TUHA media para la población IDT**

	Rifaximina ER 600 mg una vez al día	Xifaxan <sup>®</sup> 200 mg tres veces al día
	Media (h)	Media (h)
Sitio 1	58,81 (n = 19)	60,56 (n = 19)
Sitio 2	34,90 (n = 14)	34,35 (n = 12)

[0103] El tiempo hasta las últimas heces amorfas para población con intención de tratar oscila de aproximadamente 8 a aproximadamente 90 h, preferentemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 85 h.

**Tabla 2: TUHA media para población positiva para *E. coli***

	Rifaximina ER 600 mg una vez al día	Xifaxan <sup>®</sup> 200 mg tres veces al día
	Media (h)	Media (h)
Sitio 1	60,52 (n = 14)	60,52 (n = 6)
Sitio 2	44,16 (n = 6)	37,54 (n = 8)

**[0104]** El tiempo hasta las últimas heces amorfas para la población positiva para *E. coli* oscila de aproximadamente 20 a aproximadamente 90 h, preferentemente de aproximadamente 25 a aproximadamente 85 h.

5

**Tabla 3: Erradicación microbiológica después del tratamiento**

	Rifaximina ER 600 mg una vez al día	Xifaxan <sup>®</sup> 200 mg tres veces al día
Sitio 1	100 % (n = 14)	100 % (n = 6)
Sitio 2	83,33* % (n = 6)	100 % (n = 8)
* Al final del tratamiento, un paciente todavía dio positivo para <i>E. coli</i> .		

**[0105]** Basándose en los resultados anteriores, puede establecerse que la rifaximina ER aumentará la conformidad del paciente ya que es de eficacia similar al Xifaxan<sup>®</sup>, pero tiene que administrarse una vez al día en comparación con Xifaxan<sup>®</sup>, que se administra tres veces al día.

10

**[0106]** Además, se ha encontrado sorprendentemente que la rifaximina ER 600 mg administrada una vez al día también fue eficaz en el tratamiento de diarrea del viajero producida por *Klebsiella*.

## REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Una composición farmacéutica de liberación controlada oral que comprende un comprimido multicapa en el que al menos una capa consiste en un polímero de control de la liberación y rifaximina o sal/es farmacéuticamente aceptable/s o enantiómero/s o polimorfo/s de la misma y al menos una capa consiste en un polímero bioadhesivo, en el que cada capa incluye uno o más excipientes.
- 10 **2.** La composición farmacéutica de liberación controlada oral según la reivindicación 1, en la que la composición se formula para aumentar el tiempo de residencia de la rifaximina en el tracto gastrointestinal.
- 15 **3.** La composición farmacéutica de liberación controlada oral según la reivindicación 2, en la que el aumento en el tiempo de residencia de la formulación de rifaximina en el tracto gastrointestinal se logra por bioadhesión.
- 20 **4.** La composición farmacéutica de liberación controlada oral según la reivindicación 1, en la que la bioadhesión se logra con polímeros que tienen afinidad por la mucosa gastrointestinal seleccionados de policarbófilos, carbómeros, lectinas, pectina, zeína, zeína modificada, caseína, gelatina, gluten, albúmina de suero, colágeno, quitosano, oligosacáridos y polisacáridos tales como celulosa, sus derivados tales como metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxibutilmetilcelulosa, acetato de celulosa, propionato de celulosa, acetato-butirato de celulosa, acetato-ftalato de celulosa, carboximetilcelulosa, triacetato de celulosa, sal de sodio de sulfato de celulosa, dextranos, polisacárido de la semilla del tamarindo, gelano, carragenina; ácido hialurónico, ácido polihialurónico, ácido alginico, alginato de sodio; gomas como goma de xantano, goma guar, goma arábica, goma de semilla de algarroba; poli(acetato de vinilo), poli(alcohol vinílico), povidona/poli(óxido de etileno), ácido acrílico y metacrílico, sus copolímeros, poliamidas, policarbonatos, polialquilenos, polialquilenglicoles, poli(óxidos de alquileo), poli(tereftalatos de alquileo), poli(alcoholes vinílicos), poli(éteres vinílicos), poli(ésteres vinílicos), poli(haluros de vinilo), polivinilpirrolidona, poliglicolidas, polisiloxanos, poliuretanos, poliestireno, polímeros de ésteres acrílicos y metacrílicos, polilactidas, poli(ácido butírico), poli(ácido valérico), poli(lactida-co-glicólida), polianhídridos, poliorioésteres, poli(ácido fumárico), poli(ácido maleico), polímeros que tienen un esqueleto hidrófobo con al menos un grupo hidrófilo colgante del esqueleto, polímeros que tienen un esqueleto hidrófobo con al menos un grupo hidrófobo colgante del esqueleto, y mezclas y copolímeros o mezclas de los mismos.
- 30 **5.** La composición farmacéutica de liberación controlada oral según la reivindicación 1, en la que los polímeros de control de la liberación comprenden polímero de control de la tasa hidrófilo o polímero de control de la tasa hidrófobo y combinaciones de los mismos.
- 35 **6.** La composición farmacéutica de liberación controlada oral según la reivindicación 5, en la que el polímero de control de la tasa hidrófilo se selecciona de hidratos de carbono como celulosas tales como etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropiletilcelulosa; gomas como goma de xantano, goma guar, goma de semilla de algarroba; alginatos; carbómero; poli(acetato de vinilo), poli(alcohol vinílico), povidona/poli(óxido de etileno), copolímeros de ácido acrílico y metacrílico o mezclas de los mismos.
- 40 **7.** La composición farmacéutica de liberación controlada oral según la reivindicación 1, que comprende además agente/s solubilizante/s seleccionado/s de tensioactivo/s tal/es como agentes tensioactivos no iónicos solubles en agua o dispersables en agua, no iónicos semi-polares, aniónicos, catiónicos, anfóteros o de ión bipolar; ciclodextrina y sus derivados; sustancias lipófilas; vitamina E y sus derivados; ésteres de alcoholes monohidroxilados tales como citratos de triálquilo, lactonas y ésteres de ácidos grasos de alcoholes inferiores; disolventes que contienen nitrógeno; fosfolípidos; acetatos de glicerol tales como acetina, diacetina y triacetina; ésteres de ácidos grasos de glicerol tales como mono-, di- y triglicéridos y mono- y diglicéridos acetilados; ésteres de propilenglicol; ésteres de etilenglicol o cualquier combinación de los mismos.
- 45 **8.** La composición farmacéutica de liberación controlada oral según la reivindicación 1, en la que los excipientes farmacéuticamente aceptables se seleccionan de aglutinantes, diluyentes, lubricantes, tensioactivos o deslizantes.
- 50 **9.** La composición farmacéutica de liberación controlada oral según la reivindicación 8, en la que el aglutinante es uno o más seleccionados de hidratos de carbono como celulosas; almidones; gomas; polivinilpirrolidona, povidona, jarabe, poli(óxido de etileno), poliacrilamida, poli-N-vinilamida, carboximetilcelulosa de sodio, polietilenglicol, gelatina, poli(óxido de etileno), polipropilenglicol, tragacanto, ácido alginico o combinaciones de los mismos.
- 55 **10.** La composición farmacéutica de liberación controlada oral según la reivindicación 8, en la que el diluyente es uno o más seleccionados de hidratos de carbono, derivados de hidratos de carbono, polioles, alcoholes de azúcar, sales de carbonato, sulfato o fosfato de metales inorgánicos o mezclas de los mismos.
- 60 **11.** La composición farmacéutica de liberación controlada oral según la reivindicación 8, en la que el lubricante es uno o más seleccionados de estearato de magnesio, aluminio, cinc o calcio, estearilfumarato de sodio, polietilenglicol, aceite mineral, ácido esteárico, aceite vegetal hidrogenado, behenato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, estearato de glicerilo, almidón de maíz, talco, silicato de calcio, silicato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, hidrogel de silicio o mezclas de los mismos.
- 65

12. La composición farmacéutica de liberación controlada oral según la reivindicación 8, en la que el tensioactivo es uno o más seleccionados de tensioactivos iónicos o no iónicos o de ión bipolar.
- 5 13. La composición farmacéutica de liberación controlada oral según la reivindicación 8, en la que el deslizante es uno o más seleccionados de dióxido de silicio, sílice coloidal, celulosa en polvo, talco, fosfato de calcio tribásico o mezclas de los mismos.
- 10 14. La composición farmacéutica de liberación controlada oral según la reivindicación 1 es una forma de dosificación de una vez al día.
- 15 15. La composición farmacéutica de liberación controlada oral según la reivindicación 1 es una forma de dosificación de una vez al día que comprende de 20 a 2400 mg de rifaximina.
17. La composición farmacéutica de liberación controlada oral según la reivindicación 1 es una forma de dosificación de una vez al día que comprende 550 mg de rifaximina.
- 20 18. La composición farmacéutica de liberación controlada oral según la reivindicación 1 para aumentar la conformidad del paciente para el tratamiento de diarrea del viajero, encefalopatía hepática, diarrea infecciosa, enfermedad diverticular, un profiláctico antibacteriano antes de cirugía del colon, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Crohn, diarrea asociada a *Clostridium difficile*, crecimiento bacteriano del intestino delgado, profilaxis de la diarrea del viajero, disentería, pouchitis, enfermedad por úlcera peptídica, profilaxis quirúrgica y dispepsia gástrica.
- 25 19. La composición farmacéutica de liberación controlada oral según la reivindicación para el uso en el tratamiento de diarrea del viajero, encefalopatía hepática, diarrea infecciosa, enfermedad diverticular, un profiláctico antibacteriano antes de cirugía del colon, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Crohn, diarrea asociada a *Clostridium difficile*, crecimiento bacteriano del intestino delgado, profilaxis de la diarrea del viajero, disentería, pouchitis, enfermedad por úlcera peptídica, profilaxis quirúrgica y dispepsia gástrica.
- 30 20. La composición farmacéutica de liberación controlada oral según la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de diarrea del viajero.
- 35 21. La composición farmacéutica de liberación controlada oral según la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de diarrea del viajero producida por *E. coli*.
- 40 22. La composición farmacéutica de liberación controlada oral según la reivindicación 14 para su uso en el tratamiento de diarrea del viajero inducida por *Klebsiella*.
- 45 23. La composición farmacéutica de liberación controlada oral según la reivindicación 1 está adicionalmente recubierta, incluyendo el recubrimiento un recubrimiento de película, recubrimiento de azúcar, recubrimiento entérico, recubrimiento bioadhesivo o mucoadhesivo.
24. La composición farmacéutica de liberación controlada oral según la reivindicación 23, en la que la capa de recubrimiento comprende agentes de recubrimiento, plastificantes, agentes antiadherentes, tensioactivos, agentes colorantes, opacificantes o mezclas de los mismos.

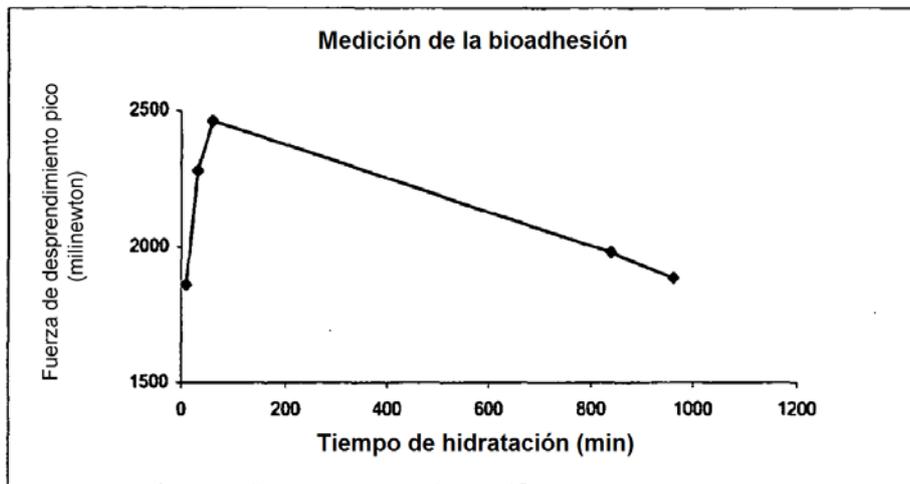


Figura 1