

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 398 564**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.03.2006 E 06723226 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.01.2013 EP 1874273**

54 Título: **Formulaciones farmacéuticas gastroresistentes que contienen rifaximina**

30 Prioridad:

07.03.2005 IT BO20050123

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

20.03.2013

73 Titular/es:

**ALFA WASSERMANN S.P.A. (100.0%)
VIA ENRICO FERMI, 1
65020 ALANNO (PE), IT**

72 Inventor/es:

**VISCOMI, GIUSEPPE C.;
PALAZZINI, ERNESTO;
ZAMBONI, WILLIAM y
PANTALEO, MARIA, ROSARIA**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 398 564 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

Formulaciones farmacéuticas gastroresistentes que contienen rifaximina

5 El objeto de la invención consiste en formulaciones farmacéuticas que contienen rifaximina en forma de microgránulos que tienen una dimensión de entre 1 micra y 900 micras y son hechos gastroresistentes por un polímero insoluble a valores de pH entre 1,5 y 4,0 y solubles a valores de pH entre 5,0 y 7,5, en su procedimiento de fabricación y en su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias del intestino (IBD – siglas en inglés) y, principalmente, la enfermedad de Crohn.

10

Antecedentes de la invención

15 El aparato intestinal se ve afectado por muchas enfermedades inflamatorias, clasificadas generalmente como enfermedades inflamatorias del intestino. En general, la enfermedad de Crohn es una enfermedad inflamatoria crónica grave que afecta a diversos tramos del tracto digestivo, desde la boca al ano, particularmente se puede observar en la última parte del intestino delgado, ya sea el íleon, el colon o ambos y, a veces, en la membrana mucosa del colon y asimismo en la región anal. En la parte intestinal de interés se produce una inflamación, hinchamiento y ulceración en toda la pared intestinal que provoca una estenosis, úlceras sangrantes y dolor, mientras que las partes de tejido no afectadas aparecen como normales. La enfermedad de Crohn exhibe períodos alternativos de síntomas inflamatorios de gravedad variable con síntomas tales como: diarrea, dolor abdominal, pérdida de peso a menudo acompañada de ragadías o fístulas peri-rectales. De dos tercios a tres cuartos de los pacientes con enfermedad de Crohn requieren cirugía en algún instante de sus vidas. La cirugía se utiliza para aliviar los síntomas que no responden a una terapia médica o para corregir complicaciones tales como bloqueo, perforación, absceso o hemorragia en el intestino.

25

30 El papel de la flora bacteriana intestinal en la etiopatogénesis de las enfermedades inflamatorias del intestino y, en particular, en la enfermedad de Crohn, queda evidenciado, por ejemplo, por la frecuencia de localización a zonas con elevadas concentraciones de bacterias, véase Jannowitz, H.D., en *Inflamm. Bowel Dis.*, 1998, 44, 29-39; la desviación del flujo fecal determina la remisión de las lesiones endoscópicas que reaparecen de nuevo al restaurarse la canalización, véase Rutgeerts, P., en *Lancet*, 1991, 338, 771-774; modelos experimentales, p. ej., el ratón inactivado para el gen IL-10 u otros, demuestran que no se desarrolla la colitis espontánea si se mantiene un estado “exento de gérmenes”, véase Blumberg, R.S., en *Curr. Opin. Immunol.*, 1999, 11(6), 648-56; la inflamación de la membrana mucosa intestinal se desarrolla después del contacto con material fecal, véase Harper P.H., en *Gut* 1985, 26(3), 279-84; después de terapia “curativa”, quirúrgica que consiste en la anastomosis ileocólica, el tratamiento con antibióticos retrasa el desarrollo tanto de recaídas endoscópicas como clínicas, véase Cameron J.L. en *Ann. Surg.*, 1992, 215, 546-52; y la presencia de fístulas o de sacos con abscesos indica, además, la contribución bacteriana al desarrollo de la enfermedad.

35

40 La enfermedad de Crohn ha sido previamente tratada con fármacos que son capaces de disminuir o controlar la inflamación, p. ej., cortisonas, salazopirina, mesalazina, inmunosupresores, agentes quimioterapéuticos específicos, antibióticos e inhibidores de proteínas de las acciones del factor de necrosis tumoral (TNF – siglas en inglés). Durante el tratamiento de la fase aguda de la enfermedad inflamatoria del intestino son necesarios, a menudo, tratamientos más fuertes para asegurar una alimentación parenteral, para reconstituir la pérdida de proteínas, lípidos y sales y para permitir que repose el intestino para facilitar la cicatrización de úlceras. La finalidad de la terapia consiste en disminuir la frecuencia de la reaparición de síntomas y en reducir los episodios agudos graves cuando aparecen. Sin embargo, con las terapias actuales, los episodios agudos responden en aproximadamente el 50-70% de los casos, pero se producen recaídas en el 80% de los pacientes.

45

50 Los antibióticos se utilizan habitualmente para disminuir el desarrollo de las bacterias luminales; para disminuir el estado inflamatorio mantenido como resultado del desarrollo bacteriano; para reducir los síntomas de la fase aguda de la enfermedad, p. ej., diarrea, dolor intestinal y meteorismo; y para prevenir y curar complicaciones sépticas, p. ej. abscesos, fístulas y estado tóxico.

50

55 Los antibióticos más frecuentemente utilizados son absorbidos sistémicamente, por ejemplo metronidazol (activo frente a algunos parásitos junto con muchas bacterias anaerobias) y ciprofloxacina (activa frente a bacterias tales *E. coli* y enterobacteriaceas aerobias). Metronidazol ha sido utilizado a una dosis de 10-20 mg/kg/día durante 4 meses (Sunterland, L. *Gut*, 1991 32, 1071-5), mientras que ciprofloxacina ha sido utilizada a una dosis de 1000 mg/día durante 6 semanas (Colombel J. F. en *Am. J. Gastroenterol.*, 1999, 94, 674-8), mientras que Prantera en *Am. J. Gastroenterol.*, 1996, 91, 328-32, adoptó la combinación de los dos antibióticos utilizando metronidazol a una dosis de 1000 mg/día y ciprofloxacina a una dosis de 1000 mg/día durante 12 semanas. La elevada biodisponibilidad

60

sistémica de estos antibióticos es el origen de su elevada incidencia de efectos secundarios registrados en terapias a largo plazo que impactan negativamente sobre su uso. La incidencia de efectos secundarios en el uso de metronidazol oscila entre 10% y 20%, dependiendo de la dosis y de la duración del tratamiento. Los efectos secundarios más frecuentes incluyen sabor metálico, intolerancia gástrica, náuseas, glositis, cefalea, vértigo, ataxia, convulsión y neurotoxicidad. En el 50-85% de los pacientes tratados a largo plazo se ha registrado una neuropatía periférica, que puede revertir sólo después de varios meses de interrupción terapéutica. El porcentaje de efectos secundarios descrito en estudios de ciprofloxacina es variable y depende, en parte, de la dosificación y de la duración del tratamiento. El más frecuente de los efectos secundarios es de origen gastrointestinal, pero también se han descrito con frecuencia un incremento en las reacciones de transaminasa y de la piel. Así, existe la necesidad en la técnica de una opción de tratamiento a largo plazo para enfermedades inflamatorias del tracto digestivo, p. ej. patologías gastroentéricas.

Es ventajoso que la preparación farmacéutica, utilizada para tratar enfermedades inflamatorias del intestino (p. ej. patologías gastroentéricas) que se basan en antibióticos, tenga una o más de las siguientes características: actividad del nivel intestinal, baja absorción, control del nivel bacteriano en el lumen intestinal, amplio espectro de acciones contra los microbios (p. ej. componentes intestinales Gram-positivos, Gram-negativos, aerobios y anaerobios), la posibilidad de una terapia a largo plazo sin efectos secundarios, una facilidad de administración para facilitar la complacencia, incluso con el potencial de una necesidad de alta dosis, p. ej. dosificación a largo plazo y/o dosificación múltiple al día.

Un antibiótico que posee varias de estas características es rifaximina (INN; véase The Merck Index, XIII ed., 8304), que se caracteriza por un amplio espectro de acción frente a muchas bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, incluidas bacterias aerobias y anaerobias. Estudios de biodisponibilidad en voluntarios sanos han demostrado que, cuando se administra por vía oral, se absorbe menos del 1% de rifaximina y se concentra en el lumen intestinal y en las heces, según se describe en esta memoria (*Descombe, J.J. et al. Pharmacokinetic study of rifaximin after oral administration in healthy volunteers. Int J Clin Pharmacol Res, 14 (2), 51-56 (1994)*). La ausencia de la absorción de rifaximina ha sido confirmada en pacientes afectados por enfermedad crónica del intestino (véase Rizzello, Eur. J. Clin. Pharmacol. (1998) 54, 91-93). Además de ello, el bajo perfil de absorción de rifaximina reduce la incidencia de efectos secundarios y el riesgo indeseado de interacciones farmacológicas. Así, rifaximina puede considerarse útil en la terapia de la enfermedad inflamatoria del intestino crónica y, particularmente, en la enfermedad de Crohn. Se ha confirmado la eficacia potencial de rifaximina en enfermedades inflamatorias del intestino crónicas, véase Gionchetti, P., Dig. Dis. Sci., 1999, 44, 1220-1, quien expuso la hipótesis del uso de rifaximina en pacientes con colitis ulcerativa moderada o grave refractaria al tratamiento con esteroides.

Rifaximina ha sido descrita en la patente italiana IT 1154655 (1980) y el documento EP 0161534 (1985).

El documento EP 016153 describe un procedimiento para la producción de rifaximina utilizando rifamicina O como material de partida (The Merck Index, XIII ed., 8301).

La guía para la cristalización de rifaximina y el secado se describen en la solicitud de patente italiana N° MI2003A002144 (2003), en la solicitud de patente europea N° EP 1557421 (2003), en la solicitud de patente de EE.UU. N° 10/728.090 (2003), en la solicitud de patente PCT N° WO2005/044823. Las condiciones experimentales descritas en estas patentes permiten obtener formas polimórficas de rifaximina denominadas forma α , forma β , forma γ , forma δ y forma ϵ , respectivamente.

Rifaximina está aprobada en determinados países para el tratamiento de patologías cuya etiología es debida, en parte o totalmente, a infecciones intestinales agudas y crónicas sostenidas por bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, con síndromes de diarrea, flora microbiana intestinal alterada, episodios similares a diarrea del verano, diarrea del viajero y enterocolitis; profilaxis pre- y post-quirúrgica de las complicaciones infecciosas en la cirugía gastrointestinal y la terapia de hiperamonemia en calidad de coadyuvante. Rifaximina se comercializa actualmente en forma de comprimidos o cápsulas a dosis de 100 mg y 200 mg en un preparado listo para el uso en niños, o en forma de un ungüento para el tratamiento de infecciones tópicas.

Estudios en muestras comercialmente disponibles, particularmente comprimidos de 200 mg, han demostrado una utilidad potencial de rifaximina en la prevención de la recaída de la enfermedad de Crohn después de resección endoscópica. Sin embargo, la ausencia de un grupo placebo en el ensayo clínico no permite extraer conclusiones seguras, véase Rizzello, Gut., 2000, 47, Sup. 3, A12. Sin embargo, la posología sugerida del uso de los comprimidos de 200 mg de rifaximina ha de ser considerada sub-óptima debido a la necesidad de ingerir hasta seis comprimidos al día durante tres meses, dando como resultado una deficiente complacencia de los pacientes. Los comprimidos de 200 mg de rifaximina también han sido utilizados en el tratamiento de la enfermedad de Crohn con dosis de 600

mg/día durante 16 semanas según se describe por Shafran, I., Am. J. Gastroenterol., 2003, 98 (Supl.) S-250.

5 El documento US 2005/0008652 A1 describe un método para diagnosticar un pequeño crecimiento excesivo bacteriano intestinal (SIBO – siglas en inglés) en un sujeto humano, así como un método para tratar trastornos asociados con el SIBO administrando agentes antimicrobianos o probióticos, o normalizando la motilidad intestinal utilizando un agente procinético.

10 El documento US 2004/0170617A1 describe un método para tratar o prevenir una enfermedad asociada con una flora anormal, en donde el método implica tratar a un paciente con una composición antimicrobiana, en donde la composición puede ser un agente antibacteriano y/o una mezcla probiótica.

15 El documento US 6.861.053 B1 describe un método de diagnóstico, que implica detectar un pequeño crecimiento excesivo bacteriano intestinal (SIBO) en un sujeto humano. También se describe un método para tratar trastornos asociados con el SIBO administrando agentes antimicrobianos o probióticos, o normalizando la motilidad utilizando un agente procinético.

20 El documento US 2002/0039599 A1 describe un método para tratar el pequeño crecimiento excesivo bacteriano intestinal (SIBO) o una afección provocada por el SIBO en un sujeto humano. Se describen, además, métodos para el rastreo de la posible presencia anormal de SIBO en un sujeto humano. Se describe también un método para determinar la gravedad relativa de SIBO o una afección provocada por SIBO en un sujeto humano.

El documento EP 0616808 B1 describe el uso de rifaximina y composiciones farmacéuticas que contienen rifaximina en el tratamiento de dispepsia gástrica provocada por *Helicobacter pylori*.

25 Así, existe la necesidad en la técnica de una formulación farmacéutica de rifaximina para el tratamiento de infecciones específicamente localizadas en el tracto intestinal. Formulaciones previas, después de la administración, son liberadas y repartidas entre el estómago y el intestino. Así, cuando la rifaximina alcanza finalmente al tracto intestinal, la concentración es demasiado baja, dando como resultado la necesidad de dosis crecientes. Con el fin de maximizar la eficacia terapéutica de rifaximina en el tratamiento de enfermedades del intestino, se proporcionan en esta memoria nuevas formulaciones farmacéuticas y que incluyen, por ejemplo, microgránulos de rifaximina revestidos con una película gastrorresistente que se disuelve liberando el antibiótico solamente en el tracto intestinal. Esta nueva formulación maximiza el contacto entre el ingrediente activo y la mucosa intestinal debido, en parte, a la elevada superficie específica de los microgránulos. Las nuevas formulaciones permiten también una facilidad de administración de dosis elevadas y bajas, por ejemplo en el uso pediátrico.

30 Las nuevas formulaciones de rifaximina gastrorresistentes se aprovechan de la diferencia de pH entre el entorno gástrico (p. ej. valores de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 4,0, dependiendo del estado de ayuno o en presencia de comida) y el lumen intestinal (p. ej. valores de 5,0 a aproximadamente 7,5, dependiendo de los tractos considerados).

40 Las nuevas formas utilizan también las formas polimórficas de rifaximina.

45 El revestimiento de microgránulos farmacéuticos con una película gastrorresistente es una técnica conocida durante muchos años en el sector farmacéutico. Generalmente se realiza en dos etapas: granulación y revestimiento. No obstante, muchas sustancias activas, incluida rifaximina, se caracterizan por un tamaño de partículas muy fino, por ejemplo en el caso de rifaximina, aproximadamente el 50% de las partículas tiene un diámetro de partícula entre 10 µm y 40 µm. En una situación de este tipo, es muy difícil utilizar sistemas convencionales tales como revestimiento en lecho fluido o tecnología en bandeja. Muy a menudo se produce una aglomeración o habitualmente se obtiene una mezcla aleatoria de partículas revestidas y no revestidas.

50 Los autores de la invención han encontrado, y este es un objeto de la invención, que es posible obtener microgránulos de rifaximina revestidos de forma entérica aplicando la tecnología de lecho fluido, lo que permite, sorprendentemente, en una etapa y al mismo tiempo realizar la granulación en húmedo del polvo y el revestimiento de los microgránulos formados con un polímero resistente al entorno gástrico, comúnmente denominado revestimiento entérico. Con esta estrategia se minimizan las desventajas principales de la granulación en húmedo y del revestimiento de los microgránulos, que están implicados en etapas separadas, así como el tiempo y trabajo necesarios para llevar a cabo todo el proceso, especialmente a gran escala. Este resultado proviene de una combinación entre las propiedades de rifaximina y un equilibrio adecuado de la cantidad de rifaximina, de polímero entérico, de plastificante y de los parámetros del proceso.

60

5 La eficacia de esta tecnología de proporcionar una capa de revestimiento completa en torno a rifaximina se demuestra mediante microscopía SEM según se reseña en las Figuras 1a (microscopía electrónica de barrido de microgránulos de rifaximina gastrorresistentes) y 1b (microscopía electrónica de barrido de gránulos sencillos de microgránulos de rifaximina gastrorresistentes), en donde se demuestra claramente que rifaximina está totalmente revestida por el polímero entérico. Los tamaños de partículas son bastante homogéneos sin grandes grumos ni un polvo muy fino. Si estuvieran presentes, uno o los dos de estos aspectos tendrían un impacto negativo en cualquier preparado médico adicional.

10 Tal como se confirma por la integridad del revestimiento, el perfil de disolución de los microgránulos de rifaximina gastrorresistentes demuestra que rifaximina es completamente retenida a un pH bajo y es liberada a un pH mayor que 5,0, según se reseña en la Figura 2 (perfiles de disolución).

15 Con el fin de maximizar la liberación del ingrediente activo cerca de la membrana de la mucosa intestinal, se ha utilizado una elevada diferencia del pH entre el entorno gástrico, valores de 1,5 a 4,0, dependiendo del estado de ayuno o en presencia de comida, y en el lumen intestinal valores de 5,0 a 7,5, dependiendo de los tractos considerados. Para este fin, se han utilizado materiales poliméricos entéricos que tienen la propiedad de solubilizarse a valores de pH entre 5,0 y 7,5, que incluyen: copolímeros del ácido metacrílico con un éster acrílico o metacrílico tal como copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo (1:1) y copolímero de ácido metacrílico y metacrilato de metilo (1:2), poli(acetato-ftalato de vinilo), acetato-ftalato de hidroxipropilcelulosa y acetato-ftalato de celulosa, productos disponibles en el mercado, por ejemplo con las marcas registradas KOLLICOAT[®], EUDRAGIT[®], AQUATERIC[®], AQOAT[®].

25 La aplicación de estas películas gastrorresistentes a polvo o gránulos de rifaximina se realiza con un aparato convencional para la tecnología de revestimiento en lecho fluido. El revestimiento de película, disuelto en disolventes orgánicos o suspendido en agua, se aplica mediante atomización sobre polvos o gránulos mantenidos en suspensión con aire en sistemas de lecho fluido. La mayoría de los disolventes orgánicos utilizados son: cloruro de metileno, alcohol metílico, alcohol isopropílico, acetona, triacetato de etilo y alcohol etílico. Alternativamente, el material gastrorresistente polimérico puede aplicarse suspendido en agua. Se prefiere esta técnica, ya que no necesita del uso de disolventes y de esta forma evita los problemas toxicológicos y relacionados con la seguridad.

30 Junto con el material polimérico se pueden añadir otros excipientes con propiedades anti-aglomerantes tales como talco; propiedades plastificantes tales como glicéridos acetilados, ftalato de dietilo, propilenglicol y polietilenglicol; tensioactivos tales como ésteres polisorbato y polioxietileno, agentes antiespumantes así como anti-pegajosidad.

35 La aplicación con éxito de la tecnología arriba mencionada al revestimiento del polvo de rifaximina es notable, ya que no se encuentra en el estado conocido de la técnica de la tecnología de lecho fluido atomizar el polímero entérico directamente sobre el ingrediente activo sin tratamiento preliminar alguno tal como granulación o estratificación del ingrediente activo sobre partículas inertes. De hecho, podrían producirse varias desventajas sin algún tratamiento previo del polvo tal como una gran formación de grumos, un amplio intervalo de diámetros de partícula, una composición heterogénea de microgránulos, ninguna capa de revestimiento uniforme. La aparición de algunos de estos inconvenientes es habitual con rifaximina, cuyo polvo está constituido por partículas finas, y es extremadamente hidrofóbico, electrostático, higroscópico y difícil de mezclar con excipientes comunes en polvo. Además de ello, tiene una predisposición a segregarse, no permitiendo una mezcla homogénea. En presencia de características desfavorables de este tipo para ser revestida, rifaximina requeriría el uso de más de una etapa y una gran cantidad de excipientes que limitarían las concentraciones farmacéuticas de la dosis humana.

45 Como ventaja adicional de la presente invención, los microgránulos de rifaximina gastrorresistentes preparados sobre la base de la tecnología descrita de la presente invención se pueden utilizar directamente para rellenar cápsulas o se pueden mezclar con excipientes y potenciadores edulcorantes que dan la posibilidad de la administración de una suspensión acuosa.

50 Además, y de manera más notable, los microgránulos de rifaximina gastrorresistentes también se pueden utilizar directamente para la preparación de comprimidos a través de la tecnología de compresión directa añadiendo vehículos o soportes convencionales. Como ventaja adicional, los comprimidos pueden proveerse de una muesca con el fin de modular la concentración de la dosis o se pueden machacar para facilitar la ingestión sin perder la propiedad gastrorresistente de los microgránulos.

55 Todas estas oportunidades confieren un valor significativo a la tecnología descrita en la presente invención para preparar microgránulos de rifaximina gastrorresistentes, haciéndolo adecuado para una amplia modulación de dosificaciones y formas farmacéuticas.

60

En conclusión, la presente invención demuestra, con respecto a otros preparados de rifaximina comercializados, notables mejoras que pueden resumirse en la posibilidad de fabricar en sólo una etapa microgránulos de rifaximina gastroresistentes que permanecen siendo insolubles en el estómago (p. ej. a un intervalo de pH entre 1,5 y 4,0) y solubles en el intestino (p. ej. a un pH más elevado, por ejemplo entre 5,5 y 7,5) para administrar una dosis elevada, fijando como objetivo la liberación máxima del ingrediente activo en el intestino y, al mismo tiempo, maximizando su contacto con la membrana de la mucosa intestinal debido a la elevada superficie específica de los microgránulos.

Descripción de la invención

El objeto de la presente invención consiste en formulaciones farmacéuticas que contienen microgránulos de rifaximina revestidos con un polímero gastroresistente que es insoluble a valores de pH que oscilan entre 1,5 y 4,0 y que es soluble a valores de pH que oscilan entre 5,0 y 7,5, su procedimiento de fabricación y su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias del intestino y, en particular, la enfermedad de Crohn.

Los microgránulos tienen una dimensión entre 1 micra y 900 micras de diámetro o, preferiblemente, entre 10 micras y 500 micras de diámetro.

La gastroresistencia se puede obtener utilizando cualquier material insoluble a valores de pH que oscilen entre 1 y 4,9, de 1,4 a 4,2 o de 1,5 a 4,0. Polímeros adecuados también pueden ser solubles a valores de pH que oscilen entre 5,0 y 7,0, entre 5,0 y 7,5 o entre 5,0 y 7,7, y superiores.

Materiales poliméricos utilizados en las formulaciones de rifaximina gastroresistentes se solubilizan, tal como se ha comentado antes, a valores del pH consistentes con el lumen intestinal, por ejemplo entre 4,9 y 7,7 y se pueden utilizar como revestimientos gastroresistentes, entero-solubles para la liberación de fármacos en el intestino cuando se desee. Ejemplos de materiales poliméricos adecuados incluyen, por ejemplo, polímeros acrílicos, copolímeros del ácido metacrílico con un éster acrílico o metacrílico (p. ej. copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo (1:1) y copolímero de ácido metacrílico y metacrilato de metilo (1:2), poli(acetato-ftalato de vinilo), acetato-ftalato de hidroxipropilcelulosa y acetato-ftalato de celulosa), así como acetato-ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, poli(acetato-ftalato de vinilo). Productos comercialmente disponibles incluyen, por ejemplo, KOLLICOAT[®], EUDRAGIT[®] (p. ej. EUDRAGIT 40), AQUATERIC[®], AQOAT[®].

Los materiales entéricos, que son solubles a valores del pH elevados, se utilizan frecuentemente para sistemas de suministro específicos para el colon y se pueden emplear en las formulaciones de rifaximina gastroresistentes descritas en esta memoria. Los polímeros entéricos utilizados también se pueden modificar mezclándolos con otros productos de revestimiento que no sean sensibles al pH. Ejemplos de productos de revestimiento de este tipo incluyen, por ejemplo, los ésteres del ácido metacrílico neutros con una pequeña porción de cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo, vendido actualmente bajo los nombres comerciales EUDRAGIT[®] y EUDRAGIT[®] RL; una dispersión de éster neutra sin grupos funcionales algunos, vendida bajo los nombres comerciales EUDRAGIT[®] NE30D y EUDRAGIT[®] NE30, EUDRAGIT[®] 40; polisacáridos tales como amilosa, quitosano, sulfato de condroitina, dextrano, goma guar, inulina y pectina; y otros productos de revestimiento independientes del pH.

El polímero constituye entre el 5% y el 75% en peso del microgránulo. En otras realizaciones, el polímero constituye entre el 10% y el 60%, el 20% y el 55%, el 30% y el 80% o el 25% y el 50% del peso del microgránulo. El porcentaje en peso del polímero al peso del microgránulo puede depender, en parte, del polímero utilizado, de la temperatura del polímero, de la formulación (p. ej. bolsa, píldora, cápsula, etc.) y del pH al que sea soluble el polímero.

Los microgránulos de rifaximina gastroresistentes pueden comprender, además, uno o más de diluyentes, plastificantes, anti-aglomerantes, agentes anti-pegajosidad, deslizantes, tensioactivos, antiespumantes o sustancias coloreantes. Estos, junto con otros polímeros y revestimientos (p. ej. revestimientos protectores, sobre-revestimientos y películas) se describen más abajo.

En la fórmula del revestimiento se pueden incorporar ingredientes adecuados tales como plastificantes que incluyen, por ejemplo, adipatos, azelatos, benzoatos, citratos, isoebucatos, ftalatos, sebacatos, estearatos y glicoles. Plastificantes representativos incluyen monoglicéridos acetilados, glicolato de butil-ftalil-butilo, tartrato de dibutilo, ftalato de dietilo, ftalato de dimetilo, glicolato de etil-ftalil-etilo, glicerol, etilenglicol, propilenglicol, citrato de triacetina, triacetina, tripropionina, diacetina, ftalato de dibutilo, monoglicérido acetilado, polietilenglicoles, aceite de ricino, citrato de trietilo, alcoholes polihídricos, ésteres de acetato, triacetato de glicerol, citrato de acetil-trietilo, ftalato de dibencilo, ftalato de dihexilo, ftalato de butil-octilo, ftalato de diisononilo, ftalato de butil-octilo, azelato de dioctilo, talato epoxidado, trimelitato de triisooctilo, ftalato de dietilhexilo, ftalato de di-n-octilo, ftalato de di-l-octilo, ftalato de

5 di-*l*-decano, ftalato de di-*n*-undecano, ftalato de di-*n*-tridecano, trimelitato de tri-2-etilhexano, adipato de di-2-etilhexano, sebacato de di-2-etilhexano, azelato de di-2-etilhexano, sebacato de dibutilo, monocaprilato de glicerilo y monocaprilato de glicerilo. También están previstas otras diversas capas, según se reconoce por un experto en la técnica. La cantidad de plastificante utilizado en el material polimérico oscila típicamente entre aproximadamente 10% y aproximadamente 50%, por ejemplo entre aproximadamente 10, 20, 30, 40 ó 50%, basado en el peso del polímero seco.

10 Componentes modificadores opcionales de una capa protectora que se pueden utilizar sobre los revestimientos entéricos u otros revestimientos incluyen una capa de barrera de penetración de agua (polímero semi-permeable) que puede ser sucesivamente revestida después del revestimiento entérico u otro revestimiento para reducir la tasa de penetración de agua a través de la capa de revestimiento entérica y aumentar, así, el tiempo de retardo de la liberación del fármaco. Revestimientos habitualmente conocidos por un experto en la técnica pueden utilizarse para este fin mediante técnicas de revestimiento tales como el revestimiento en lecho fluido, utilizando disoluciones de polímeros en agua o disolventes orgánicos adecuados o utilizando dispersiones de polímeros acuosas. Por ejemplo, materiales útiles incluyen acetato de celulosa, acetato-butirato de celulosa, acetato-propionato de celulosa, etilcelulosa, ácidos grasos y sus ésteres, ceras, zeína y dispersiones polímeras acuosas tales como EUDRAGIT[®] RS y RL 30D, EUDRAGIT[®] NE 30D, EUDRAGIT[®] 40, AQUACOAT[®], SURELEASE[®], látex de acetato de celulosa. También se pueden utilizar combinaciones de los polímeros y polímeros hidrofílicos tales como hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (KLUCEL[®], Hercules Corp.), hidroxipropil-metilcelulosa (METHOCEL[®], Dow Chemical Corp.), polivinilpirrolidona.

20 En las formulaciones de rifaximina gastrorresistentes también pueden incluirse agentes antiespumantes. En una realización, el agente antiespumante es simeticona. La cantidad de agente antiespumante utilizada comprende típicamente de 0% a 0,5% de la formulación final. Se pueden añadir otros agentes para mejorar la capacidad de procesamiento de una capa sellante o de barrera. Agentes de este tipo incluyen, por ejemplo, talco, sílice coloidal, poli(alcohol vinílico), dióxido de titanio, sílice micronizada, sílice de pirólisis, monoestearato de glicerol, trisilicato de magnesio y estearato de magnesio, o una mezcla de los mismos.

30 La cantidad de polímero a utilizar en las formulaciones gastrorresistentes se ajusta típicamente para conseguir las propiedades de suministro de fármaco deseadas, incluidas la cantidad de fármaco a suministrar, la tasa y localización del suministro de fármaco, el tiempo de demora de liberación del fármaco y el tamaño de las micropartículas en la formulación. La combinación de todos los componentes sólidos del material polimérico, incluidos co-polímeros, cargas, plastificantes y excipientes opcionales y coadyuvantes de procesamiento, típicamente proporciona aproximadamente 1% a aproximadamente 50% en peso del núcleo.

35 Los microgránulos de rifaximina gastrorresistentes comprenden rifaximina en una forma polimorfa y/o en una forma bruta. Las formas en cualquier microgránulo pueden ser una mezcla o pueden ser una forma pura. La forma de rifaximina puede depender, en parte, de la forma de la rifaximina que esté revestida, de la composición de excipientes y del proceso utilizado para formar los microgránulos. Las formas polimorfas de rifaximina se seleccionan de forma α , forma β , forma γ , forma δ o forma ϵ de rifaximina, arriba mencionadas.

40 La mezcla que contiene el material gastrorresistente se prepara suspendiendo los componentes en agua desmineralizada y homogeneizando la suspensión con un sistema de mezclado a alta velocidad, preferiblemente un homogeneizador Ultra Turrax, con el fin de obtener una suspensión homogénea que contenga entre 15% y 30% de partículas sólidas. La suspensión homogénea que contiene el material gastrorresistente se puede aplicar por medio de un sistema de revestimiento o un aparato de lecho fluido.

50 En la presente invención se ha utilizado una tecnología de lecho fluido. La mezcla que contiene el ingrediente activo se mantiene en suspensión mediante un flujo de aire caliente, al mismo tiempo la suspensión gastrorresistente se atomiza por medio de un chorro aplicado en una parte superior (atomización superior) o en una parte inferior (atomización en el fondo - sistema Wurster) del aparato. Por ejemplo, un aparato de lecho fluido tipo Glatt GPG 30 ha sido utilizado con un sistema Wurster de 18 pulgadas (45,7 cm) con un chorro de atomización de 1,8 mm.

55 Parámetros del proceso que incluyen la temperatura de entrada del aire, la temperatura del producto y la velocidad de aplicación de la película son específicamente controlados. La velocidad de la aplicación de la película y la temperatura del aire están equilibradas para evitar un sobrecalentamiento del producto que resulte en una formación de microgránulos gastrorresistentes no homogéneos (secado demasiado rápido del producto) o en una aglomeración de la mezcla a revestir para el secado lento del producto.

60 En la formulación se puede utilizar, por ejemplo, una tanda de 25 kg de rifaximina gastrorresistente y una

- 5 atomización por chorro entre 150 y 300 g/min. También se puede utilizar una atomización por chorro de 150 y 250 g/min y presiones entre 1,0 y 1,5 bar. La velocidad y la presión se pueden manipular de manera independiente. La temperatura del producto durante la atomización se mantiene a una temperatura constante entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 40°C. La temperatura del aire en la entrada también se puede regular entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 75°C, preferiblemente entre aproximadamente 60°C y aproximadamente 70°C.
- 10 Los microgránulos gastrorresistentes obtenidos se formulan para preparaciones médicas con el fin de obtener, después de añadir agua, una suspensión con un sabor agradable para los pacientes. Para este fin, se pueden añadir a los microgránulos gastrorresistentes agentes edulcorantes tales como: sacarosa, sorbitol, manitol, sacarina, acesulfame, neohesperidina, agentes de suspensión tales como polivinil-pirrolidona (PVP), carboximetil-celulosa sódica, pectina, goma xantano, agar y agentes deslizantes tales como gel de sílice.
- 15 Los microgránulos gastrorresistentes se mezclan con los excipientes arriba mencionados en un aparato adecuado tal como un mezclador bicónico o mezclador en V durante el tiempo necesario para obtener la homogeneidad de los microgránulos gastrorresistentes dentro de la mezcla. La relación entre microgránulos gastrorresistentes y excipiente oscila entre 1:0,1 y 1:10, preferiblemente entre 1:0,5 y 1:5. La mezcla obtenida se puede dividir en bolsas que contengan una cantidad de rifaximina entre 1 mg y 3000 mg, preferiblemente entre 50 mg y 800 mg.
- 20 Los microgránulos de rifaximina gastrorresistentes obtenidos se pueden comprimir directamente en una tableta después de haber sido mezclados con excipientes apropiados tales como diluyentes tales como fosfato dicálcico, sulfato de calcio, celulosa, celulosa microcristalina (AVICEL[®]), hidroxipropil-metil-celulosa, almidón de maíz, lactosa, caolín, manitol, cloruro sódico, almidón seco; aglutinantes tales como almidón, gelatina, azúcares tales como sacarosa, glucosa, dextrosa, lactosa, goma sintética, alginato sódico, carboximetil-celulosa, metilcelulosa,
- 25 polivinilpirrolidona, polietilenglicol, etilcelulosa, agua, ceras, alcohol; lubricantes tales como talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados, polietilenglicol; deslizantes tales como dióxido de silicio coloidal, talco; desintegrantes tales como almidón de maíz y de fécula de patata, croscarmelosa, crosprovidona, glicolato sódico de almidón, agentes colorantes, edulcorantes tales como sacarosa, sorbitol, manitol, sacarina, acesulfame, neohesperidina.
- 30 Se pueden emplear una tecnología y aparato convencionales conocidos por el experto en la técnica en la preparación de comprimidos. Los microgránulos gastrorresistentes se mezclan con los excipientes arriba mencionados en un aparato adecuado tal como un mezclador bicónico o un mezclador en V durante el tiempo necesario para obtener la homogeneidad de los microgránulos gastrorresistentes dentro de la mezcla.
- 35 Los gránulos de rifaximina gastrorresistentes tienen buenas propiedades con respecto a la capacidad de fluir libremente, la capacidad de cohesión y lubricación, por lo que la relación entre microgránulos gastrorresistentes y excipientes oscila entre 1:0,2 y 1:0,05, preferiblemente entre 1:0,15 y 1:0,1. La mezcla obtenida se puede comprimir con el fin de obtener, utilizando un troquel adecuado, comprimidos que contengan una cantidad de rifaximina entre
- 40 50 mg y 600 mg, preferiblemente entre 100 mg y 500 mg. Tal como se describe arriba, las propiedades favorables de microgránulos de rifaximina gastrorresistentes permiten conseguir una mezcla adecuada para la compresión directa con la adición de una cantidad mínima de excipientes. La posibilidad de obtener comprimidos utilizando una mezcla que contenga hasta 93% de microgránulos gastrorresistentes presenta una ventaja adicional: permite mantener la dosis de 400 mg en un tamaño adecuado para mantener una buena complacencia para el paciente.
- 45 Los comprimidos se pueden revestir sucesivamente con una película hidrofílica convencional para conseguir propiedades enmascaradoras del sabor y mejorar la apariencia. Materiales adecuados podrían ser: hidroxietil-celulosa, hidroxipropil-celulosa (KLUCEL[®], Hercules Corp.), hidroxipropil-metilcelulosa (METHOCEL[®], Dow Chemical Corp.), polivinilpirrolidona.
- 50 El comprimido que contiene microgránulos de rifaximina gastrorresistentes puede ser revestido con película siguiendo un proceso convencional conocido por un experto en la técnica, seleccionando como polímero uno o más de celulosa y sustitutos tales como hidropropilcelulosa, hidrometilcelulosa, hidropropil-metilcelulosa. Alternativas a los éteres de celulosa son determinados compuestos acrílicos tales como copolímeros de metacrilato y metacrilato
- 55 de metilo. Los polímeros se pueden emplear en forma de disoluciones de un sistema basado en disolvente, acuoso u orgánico. Al incorporar un plastificante mejora la flexibilidad de la película de revestimiento; mediante la adición de plastificantes se reduce el riesgo de la rotura de la película y se mejora la adherencia de la película al sustrato. Ejemplos de plastificantes típicos incluyen glicerol, propilenglicol, polietilenglicoles, triacetina, monoglicéridos acetilados, ésteres de citrato y ésteres de ftalato. Habitualmente se utilizan colorantes para mejorar el aspecto del
- 60 producto. Se pueden utilizar colorantes solubles en agua y/o solubles en disolventes orgánicos tales como albúmina

Lake, dióxido de titanio, óxido de hierro. Finalmente, al revestimiento se pueden añadir estabilizadores tales como EDTA.

5 La imagen mostrada en la Figura 3 (microscopía electrónica de barrido de microgránulos de rifaximina gastroresistentes comprimidos en las tabletas) y los datos de la Figura 2 demuestran que la compresión no altera la integridad de la capa gastroresistente de los microgránulos comprimidos en las tabletas.

10 Además de ello, los microgránulos de rifaximina gastroresistentes tienen propiedades favorables relacionadas con el tamaño de partícula y la capacidad de fluir libremente para ser utilizadas directamente, con la adición de diluyentes y agentes deslizantes inertes a introducir en cápsulas de gelatina dura. Ejemplos de diluyentes típicos incluyen fosfato dicálcico, sulfato de calcio, celulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, almidón de maíz, lactosa, caolín, manitol, cloruro sódico, almidón seco, entre aproximadamente 1 y aproximadamente 225 mg. En este caso, la densidad de los microgránulos gastroresistentes, entre 0,25 y 0,45 mg/ml, permite introducir aproximadamente 140 - 15 250 mg de rifaximina en cápsulas de gelatina dura 000 convencionales de acuerdo con el contenido de rifaximina en los microgránulos gastroresistentes.

Todo el preparado médico, a saber bolsas termosoldadas, comprimidos y cápsulas se pueden utilizar útilmente en la terapia de la enfermedad inflamatoria del intestino que incluye la enfermedad de Crohn.

20 Los siguientes ejemplos han de considerarse como una ilustración adicional del objeto de la invención.

Ejemplo 1

Preparado de rifaximina en microgránulos gastroresistentes

25 En un aparato de lecho fluido Glatt GPC 30, con un sistema Wurster de 18 pulgadas (45,7 cm) con un chorro de atomización de 1,8 mm, se cargan 25.000 g de polvo de rifaximina y 125 g de Aerosil en calidad de fluidizador. Simultáneamente, en un mezclador y bajo agitación se prepara una suspensión utilizando 48107 g de agua desmineralizada, 9281 g de copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo comercializado bajo la marca registrada KOLLICOAT® MAE 100 P, 1392 g de propilglicol, 2475 g de talco, 557 g de dióxido de titanio FU y 62 g de óxido de hierro E 172. Los componentes sólidos de la suspensión se mezclan homogéneamente en agua desmineralizada con un homogeneizador a alta velocidad (Ultra Turrax). La suspensión preparada alimenta al sistema de atomización del aparato de lecho fluido y se nebuliza, a una presión entre 1,0 y 1,5 bar, a través de una boquilla de 1,8 mm en la mezcla de polvo de rifaximina y Aerosil 200 mantenida en suspensión en el lecho fluido mediante un flujo de aire caliente.

35 Las condiciones empleadas se describen en la Tabla 1:

Tabla 1

Parámetros del proceso	Fase pre-caliente	Aplicación de disolución de revestimiento	Secado
Flujo de aire a la entrada (m ³ /h)	400 ± 100	550 ± 100	350 ± 50
Temperatura del aire a la entrada (°C)	60 ± 2	60 ± 10	50 ± 2
Temperatura del producto (°C)	32	25 - 27	30 ± 2
Presión del chorro (bar) (fase inicial)		1-1,5 ± 0,1	
Velocidad del chorro (g/min)		150 - 200	

Los microgránulos obtenidos se someten a un análisis de granulometría mediante la tecnología de dispersión de la luz utilizando el aparato Malvern Mastersizer 2000 y obteniendo los siguientes resultados:

45 100% < 200 micras
99,17% < 150 micras
90,03% < 100 micras
48,37% < 50 micras
50 6,20% < 10 micras

La rifaximina en el preparado de microgránulos gastroresistentes corresponde a 61,4% del peso total de la partícula.

Ejemplo 2**Microscopía SEM de microgránulos de rifaximina gastroresistentes**

5

Para las observaciones se utiliza un instrumento SEM Philips 515.

Microgránulos de rifaximina gastroresistentes se pulverizan iónicamente con oro mediante una corriente de 30 mA, obteniendo una capa de Au de aproximadamente 100 nm. Se aplica un voltaje acelerante de 15 kV.

10

Las imágenes se registran digitalmente con una cámara CCD.

En la Figura 1a se muestra una imagen de microgránulos de rifaximina, mientras que en la Figura 1b se muestra un detalle de un solo microgránulo.

15

Ejemplo 3**Microgránulos de rifaximina gastroresistentes preparados en bolsas termoselladas**

20

9,12 kg de microgránulos de rifaximina gastroresistentes, preparados de acuerdo con el Ejemplo 1, 19,58 kg de sorbitol, 0,49 kg de aspartame, 0,21 kg de ácido cítrico anhidro, 2,10 kg de pectina, 2,10 kg de manitol, 0,21 kg de neohesperidina DC, 1,12 kg de sabor de cereza y 0,07 kg de gel de sílice se tamizan en un tamiz de malla de 0,5 mm y luego se mezclan durante 20 minutos en un mezclador en V. La mezcla resultante se divide en bolsas termoselladas que contienen 5 gramos de producto, correspondientes a 800 mg de rifaximina. En la Tabla 2 siguiente se reseña la composición de la especialidad médica, la bolsa termosellada:

25

Tabla 2

Componentes	Cantidad	
	(mg)	%
Microgránulos de rifaximina gastroresistentes (correspondiente a 800 mg de rifaximina)	1303	26,06
Aspartame	70	1,40
Ácido cítrico anhidro	30	0,60
Pectina	300	6,00
Manitol	300	6,00
Neohesperidina DC	30	0,60
Sorbitol	2797	55,94
Sabor de cereza	160	3,20
Gel de sílice	10	0,20

30

Ejemplo 4**Microgránulos de rifaximina gastroresistentes preparados en tabletas comprimidas**

9,3 kg de microgránulos de rifaximina gastroresistentes, preparados de acuerdo con el Ejemplo 1, 593 g de glicolato sódico de almidón, 100 g de estearato de magnesio se tamizan en un tamiz de malla de 0,5 mm y luego se mezclan durante 20 minutos en un mezclador en V. La mezcla resultante se comprime utilizando una máquina formadora de tabletas rotatoria (Fette 1200) equipada con troqueles oblongos y con muescas de 19 x 9 mm al peso final de 718 mg (correspondientes a un contenido de 400 mg de rifaximina).

35

40

La composición del comprimido se reseña en la Tabla 3.

Tabla 3

Composición del comprimido	Cantidad	
	mg	%
Microgránulos de rifaximina gastroresistentes (correspondiente a 400 mg de rifaximina)	650,00	90,53
Carboximetilcelulosa de sodio	34,95	4,87
Avicel PH 101	24,31	3,34
Estearato de Mg	8,74	1,21
	718,00	100,00

5 Los comprimidos se revisten después, utilizando un equipo de bandeja convencional, con una película de hidroxipropilmetilcelulosa con el fin de mejorar el aspecto y conseguir las propiedades enmascaradoras del sabor. La composición de la película unitaria se reseña en la Tabla 4:

Tabla 4

10

Composición de revestimiento	Cantidad (mg)
HPMC	14,07
Dióxido de titanio	4,10
EDTA Na	0,05
Propilenglicol	1,37
Óxido de hierro rojo E 172	0,41

Ejemplo 5**Microgránulos de rifaximina gastroresistentes preparados en una cápsula dura**

15

9,0 kg de microgránulos de rifaximina gastroresistentes, preparados de acuerdo con el Ejemplo 1, se mezclan y tamizan en una malla de 0,5 mm con 110 g de talco y 1,1 kg de lactosa. La mezcla resultante se introduce en cápsulas de gelatina dura del tipo 000 utilizando un equipo convencional tal como Zanasi LZ64 a un peso final de 461,00, correspondiente a un contenido de aproximadamente 270 mg de rifaximina. La composición de la cápsula se reseña en la Tabla 5.

20

Tabla 5

Composición de la cápsula	Cantidad	
	mg	%
Gránulos de rifaximina gastroresistentes (correspondiente a 270 mg de rifaximina)	406,00	88,01
Talco	5,00	1,01
Lactosa	50,00	10,8

Ejemplo 6**Comportamiento en disolución de preparados medicinales de microgránulos de rifaximina gastroresistentes**

30 La gastroresistencia del preparado farmacéutico se evalúa de acuerdo con lo descrito en la página 247 de la Farmacopea de EE.UU. (USP), 28ª ed.

35 El ensayo de disolución de preparados medicinales que contienen microgránulos de rifaximina gastroresistentes, descritos en los Ejemplos 1, 3 y 4 y que consisten en microgránulos de rifaximina gastroresistentes, bolsas termoselladas que contienen microgránulos de rifaximina gastroresistentes y comprimidos que contienen microgránulos de rifaximina gastroresistente, respectivamente, se evalúan utilizando las siguientes condiciones:

Equipo: SOTAX AT7 Smart
 Medio: HCl 0,1 N, pH 1; después de 2 horas, se añade un tampón fosfato con 2% de lauril-sulfato de sodio para llevar el pH a 6,8
 5 Velocidad de agitación: 100 rpm
 Temperatura: 37°C
 Tiempo de muestreo: 120, 135, 150 y 180 min.

10 El contenido en rifaximina disuelta se mide mediante un método de HPLC.

Los resultados, reseñados en la Tabla 6, son la media de seis mediciones y se expresan como porcentaje de disolución frente a la cantidad total de rifaximina.

15 **Tabla 6**

Medio y pH	Tiempo (min)	Disolución (%)		
		Microgránulos	Comprimidos	Bolsas
HCl 0,1 N, pH 1	120	2,41	1,07	2,57
Tampón fosfato, pH 6,8	135	93,8	67,9	90,3
Tampón fosfato, pH 6,8	150	95,4	81,6	95,1
Tampón fosfato, pH 6,8	165	97,2	88,1	96,4
Tampón fosfato, pH 6,8	180	97,4	93,1	96,2

Después de 12 meses de almacenamiento a 25°C, los microgránulos, preparados como en el Ejemplo 1, muestran un perfil de disolución similar, exactamente una disolución de 2,2% después de 120 min a pH 1 en ácido clorhídrico 0,1 N y de 91,1% después de 60 min en tampón fosfato a pH 6,8.

20 **Ejemplo 7**

Tratamiento de la enfermedad de Crohn

25 El preparado de rifaximina medicinal que contiene microgránulos gastrorresistentes descrito en el Ejemplo 3 se ha utilizado en un ensayo clínico aleatorio en múltiples centros frente a placebo en pacientes afectados por la enfermedad de Crohn. Se han recluido 55 pacientes con la enfermedad Crohn en fase aguda, de grado suave a moderado, que tienen un valor CDAI (índice activo de la enfermedad de Crohn – siglas en inglés) entre 200 y 300. El punto final primario se representó por el porcentaje de los pacientes en la remisión clínica definida como CDAI menor que 150 puntos al final del estudio. Los pacientes, repartidos al azar en dos grupos: grupo A de 27 pacientes y grupo 30 B de 28 pacientes, han sido tratados durante 12 semanas de acuerdo con los siguientes esquemas terapéuticos:

35 Grupo A: rifaximina 800 mg, administrada 2 veces al día durante una dosificación total igual a 1600 mg/día;
 Grupo B: placebo, administrado 2 veces al día en una cantidad que corresponde al contenido de la dosis del principio activo.

40 El punto final primario, la remisión clínica después de 12 semanas de terapia, se consigue en el 51,9% de los pacientes con la formulación gastrorresistente y en el 32,1% de los pacientes tratados con placebo. Además de ello, sólo un paciente del grupo tratado con rifaximina ha sido obligado a abandonar en una fase temprana el ensayo clínico debido al fracaso terapéutico, mientras que nueve pacientes tratados con placebo interrumpieron el tratamiento.

Los resultados se resumen en la Tabla 7.

45 **Tabla 7**

Grupo	Número de remisión clínica	Número de fracaso terapéutico
A (rifaximina) 27 pacientes	14 (51,9%)	1 (3,4%)
B (placebo) 28 pacientes	9 (32,1%)	9 (32,1%)

Ejemplo 8

Tratamiento de pacientes de Crohn caracterizados por un valor reactivo de proteína C mayor que el normal

5 Al comienzo del tratamiento, 31 pacientes tenían un valor reactivo de proteína C, un índice de la inflamación en curso, mayor que el normal. Los pacientes han sido divididos en dos grupos: uno de 16 pacientes tratados con rifaximina y el otro tratado con placebo, según se describe en el Ejemplo 3.

10 El punto final primario, la remisión clínica, ha sido obtenido en el 62,5% de los pacientes tratados con la nueva formulación de rifaximina y en el 20,5% sólo de los pacientes tratados con placebo. Además de ello, ninguno de los pacientes del subgrupo tratado con rifaximina hubo de retirarse del estudio por fracaso terapéutico, a diferencia de 6 de los pacientes del subgrupo tratado con placebo.

15 La Tabla 8 muestra los resultados obtenidos.

Tabla 8

Subgrupo con valor de proteína C mayor que los valores normales	Número de remisión clínica	Número de fracaso terapéutico
16 pacientes tratados con rifaximina	10 (62,5%)	0 (0%)
15 pacientes tratados con placebo	3 (20%)	6 (40%)

20 La incidencia de efectos secundarios ha sido similar en los dos grupos, confirmando la excelente tolerabilidad de la formulación de rifaximina en uso continuo y prolongado.

REIVINDICACIONES

- 5 1.- Una composición farmacéutica que comprende microgránulos de rifaximina gastroresistentes, en donde: dichos microgránulos tienen una dimensión de entre 1 micra y 900 micras de diámetro; y en donde dichos microgránulos comprenden polímeros insolubles a valores de pH entre 1,5 y 4,0 y solubles a valores de pH entre 5,0 y 7,5.
- 10 2.- La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde la dimensión de los microgránulos de rifaximina gastroresistentes oscila entre 10 micras y 500 micras de diámetro.
- 3.- La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde los polímeros se seleccionan de acetato-ftalato de celulosa, acetato-ftalato de hidroxipropilcelulosa, poli(acetato-ftalato de vinilo) y copolímeros de ácido metacrílico.
- 15 4.- La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la cantidad de polímeros gastroresistentes oscila entre el 5% y el 75% en peso con respecto al peso total del microgránulo.
- 20 5.- La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el microgránulo gastroresistente comprende uno o más diluyentes, plastificantes, anti-aglomerantes, agentes anti-pegajosidad, deslizantes, antiespumantes y sustancias coloreantes.
- 6.- La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el microgránulo de rifaximina gastroresistente comprende una o más de formas polimorfas de rifaximina o una forma bruta de rifaximina.
- 25 7.- La composición farmacéutica de la reivindicación 6, en donde las formas polimorfas de rifaximina se seleccionan de forma α , forma β , forma γ , forma δ o forma ϵ .
- 30 8.- Una composición farmacéutica en una bolsa termosellada, que comprende: de entre 1 y 3000 mg de microgránulos de rifaximina gastroresistentes de la reivindicación 1, de entre 0 y 450 mg de un agente edulcorante seleccionado de uno o más de aspartame, azúcar, xilitol, lactitol, SPLENDA®, ciclamato sódico, dextrosa, fructosa, glucosa, lactosa y sacarosa, o neohesperidina DC, de entre 0 y 50 mg de un ácido orgánico seleccionado de uno o más de entre ácido cítrico, ácido acético, ácido adípico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido glutárico, ácido málico, ácido succínico o ácido tartárico, de entre 1 y 500 mg de agente de suspensión seleccionado de uno o más de entre polivinil-pirrolidona (PVP), carboximetilcelulosa de sodio, pectina, goma xantano o agar-agar, de entre 0 y 500 mg de manitol, de entre 0 y 4000 mg de un azúcar-alcohol seleccionado de uno o más de entre azúcar-alcoholes tales como lactitol, maltitol, manitol, sorbitol y xilitol, goma xantano, dextrinas o maltodextrinas, de entre 0 y 300 mg de agente saboreante, seleccionado de uno o más de entre sabor de fruta o vegetal, y de entre 0 y 100 mg de un agente deslizante seleccionado de uno o más de entre gel de sílice, estearato de magnesio o talco.
- 40 9.- Una composición farmacéutica en tabletas comprimidas, que comprende: de entre 50 y 1000 mg de microgránulos de rifaximina gastroresistentes de la reivindicación 1, de entre 1 y 500 mg de un agente diluyente seleccionado de uno o más de entre fosfato dicálcico, sulfato de calcio, celulosa, celulosa microcristalina (AVICEL®), hidroxipropil-metil-celulosa, almidón de maíz, lactosa, caolín, manitol, cloruro sódico, almidón seco, de entre 1 y 500 mg de agentes aglutinantes seleccionados de uno o más de entre almidón, gelatina, azúcares tales como sacarosa, glucosa, dextrosa, lactosa, goma sintética, alginato sódico, carboximetil-celulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, polietilenglicol, etilcelulosa, agua, ceras, alcohol, de entre 0 y 20 mg de agentes lubricantes seleccionados de uno o más de entre talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados, polietilenglicol, de entre 0 y 20 mg de agentes deslizantes seleccionados de uno o más de entre dióxido de silicio coloidal, talco, de entre 0 y 200 mg de agentes desintegrantes seleccionados de uno o más de entre carboximetilcelulosa sódica, almidón de maíz y fécula de patata, croscarmelosa, crospovidona, glicolato sódico de almidón, de entre 0 y 10 mg de agentes colorantes seleccionados de uno o más de entre dióxido de titanio, óxido de hierro, de entre 0 y 500 mg de agentes edulcorantes seleccionados de uno o más de entre sacarosa, sorbitol, manitol, sacarina, acesulfame, neohesperidina.
- 55 10.- Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, en donde los comprimidos están revestidos con una película.
- 60 11.- Una composición farmacéutica en cápsulas de gelatina dura, que comprende: de entre 50 y 450 mg de microgránulos de rifaximina gastroresistentes de la reivindicación 1, de entre 0 y 25 mg de

agentes lubricantes seleccionados de uno o más de entre talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados, polietilenglicol, de entre 1 y 225 mg de agentes diluyentes seleccionado de uno o más de entre fosfato dicálcico, sulfato de calcio, celulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropil-metil-celulosa, almidón de maíz, lactosa, caolín, manitol, cloruro sódico, almidón seco.

5 12.- La composición farmacéutica de la reivindicación 1 para uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias del intestino.

10 13.- La composición farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la enfermedad inflamatoria del intestino es la enfermedad de Crohn.

15 14.- La composición farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 13, para el tratamiento de pacientes que padecen enfermedades de Crohn, caracterizada porque el valor de la proteína reactiva C es mayor que la estándar.

15 15.- Procedimiento para la fabricación de microgránulos de rifaximina gastrorresistentes de la reivindicación 1, que comprende la etapa de atomizar:

20 - una suspensión acuosa que contiene un polímero gastrorresistente insoluble a valores de pH entre 1,5 y 4,0 y soluble a valores de pH entre 5,0 y 7,5, junto con plastificantes, diluyentes, agentes anti-pegajosidad, anti-aglomerantes, deslizantes, antiespumantes y sustancias colorantes en un aparato de lecho fluido, en que un flujo de aire calentado a una temperatura entre 50 °C y 75 °C y con una salida entre 450 y 650 m³ por hora bajo una presión entre 1,0 y 1,5 bar y a un caudal entre 150 y 300 g/min a través de una boquilla sobre la mezcla de polvo de rifaximina mantenido en suspensión en un lecho fluido.

Figura 1A

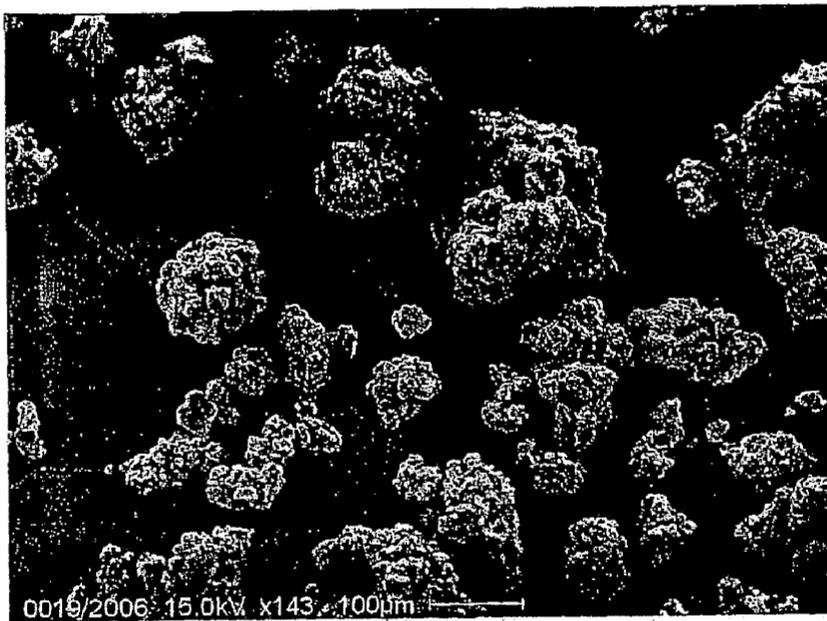


Figura 1B

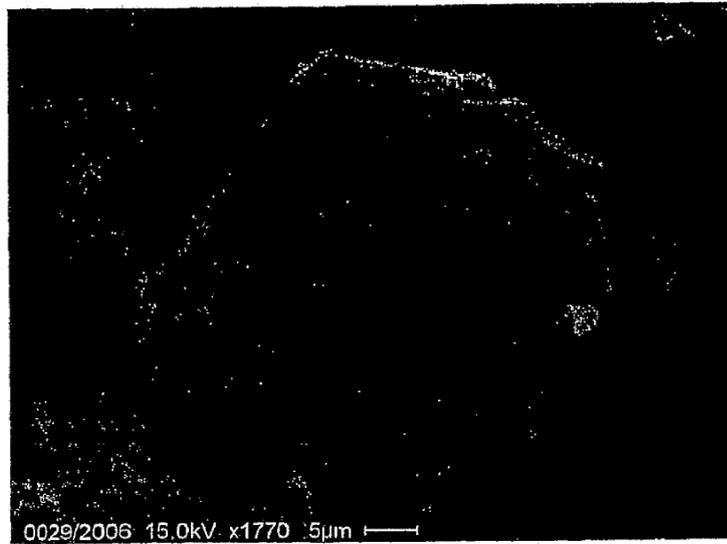


Figura 2

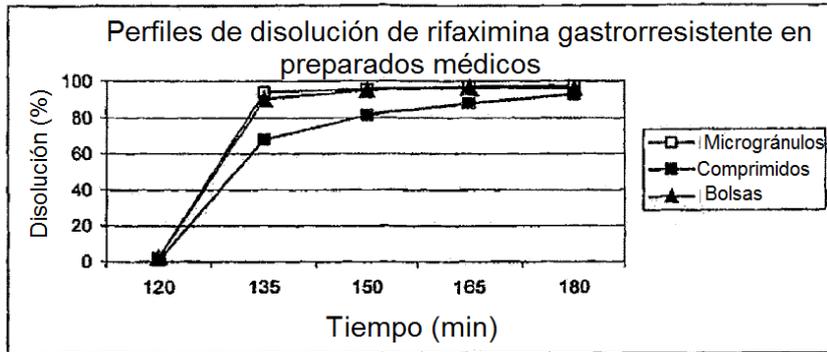


Figura 3

