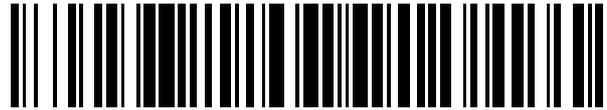


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 496 771**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
C07D 498/16 (2006.01)
C07D 498/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.03.2011 E 11714663 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.08.2014 EP 2542225**

54 Título: **Polvo de rifaximina, proceso para preparación del mismo y composiciones de liberación controlada que contienen dicha rifaximina útiles para obtener un efecto de larga duración**

30 Prioridad:

05.03.2010 IT MI20100370

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

19.09.2014

73 Titular/es:

ALFA WASSERMANN S.P.A. (100.0%)
Via Enrico Fermi, 1
65020 Alanno (PE), IT

72 Inventor/es:

VISCOMI, GIUSEPPE CLAUDIO;
MAFFEI, PAOLA;
LAURO, VITTORIA;
BARBANTI, MIRIAM;
CONFORTINI, DONATELLA y
BRAGA, DARIO

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 496 771 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

Polvo de rifaximina, proceso para preparación del mismo y composiciones de liberación controlada que contienen dicha rifaximina útiles para obtener un efecto de larga duración.

5 La presente invención se refiere a polvo de rifaximina, un proceso para preparación del mismo, composiciones sólidas que comprenden dicha rifaximina, y su uso como medicamento.

Técnica anterior

10 La rifaximina (INN; véase The Merck Index, Ed. XIII, 8304, CAS no. 80621-81-4), nomenclatura IUPAC (2S,16Z,18E,20S,21S,22R,23R,24R,25S,26S,27S,28E)-5,6,21,23,25-pentahidroxi-27-metoxi-2,4,11,16,20,22,24,26-octametil-2,7-(epoxipentadeca-(1,11,13)trienimino)benzofuro(4,5-e)-pirido(1,2-a)-bencimidazol-1,15(2H)-diona,25-acetato) es un antibiótico semisintético perteneciente a la clase de antibióticos de rifamicina. De modo más preciso, la rifaximina es una pirido-imina-rifamicina descrita en la patente italiana IT 1.154.655, mientras que la patente europea EP 0161 534 da a conocer un proceso para producción de rifaximina que utiliza rifamicina O como materia prima (The Merck Index, Ed. XIII, 8301).

15 US 7.045.620, US 2008/0262220, US 7.612.199, US 2009/0130201 and Cryst. Eng. Comm., 2008, 1º 1074-1081 (2008) dan a conocer nuevas formas de rifaximina.

WO 2008/035109 A1 da a conocer un proceso para preparar rifaximina amorfa, que comprende la reacción de rifamicina S con 2-amino-4-picolina en presencia de un disolvente orgánico como diclorometano, acetato de etilo, dicloroetileno, cloroformo, en atmósfera inerte. Cuando se añade agua a la mezcla de reacción, se obtiene un precipitado sólido correspondiente a rifaximina amorfa.

20 El proceso descrito en este documento puede asimilarse a una precipitación por choque, en donde el uso de un anti-disolvente causa la precipitación de rifaximina sin proporcionar información alguna acerca de las características químicas, físicas y biológicas de la rifaximina obtenida.

25 WO 2009/108730*2 describe formas polimorfas diferentes de rifaximina así como formas amorfas de rifaximina. Las formas amorfas se prepararan por molienda y precipitación por choque y con estos dos métodos diferentes la rifaximina amorfa obtenida a partir de estos dos procesos distintos tiene las mismas propiedades.

Por la técnica anterior parece ser que la rifaximina en forma amorfa tiene siempre las mismas propiedades con independencia del proceso de obtención.

30 La rifaximina, caracterizada por una adsorción sistémica dependiente de las formas sólidas, en particular por las formas cristalinas o amorfas, es conocida por su actividad antibacteriana ejercida, por ejemplo, contra bacterias localizadas en el tracto gastrointestinal que causan, por ejemplo, enfermedades infecciosas intestinales, diarrea, síndrome de intestino irritable (IBS), crecimiento de bacterias en el intestino delgado (SIBO), enfermedad de Crohn (CD), insuficiencia pancreática, enteritis, y fibromialgia.

35 Los antibióticos o combinaciones de antibióticos tales como, por ejemplo, neomicina, metronidazol, ciprofloxacino, doxiciclina, tetraciclina, penicilina, ampicilina, kanamicina, rifamicina, vancomicina, y rifaximina se utilizan en la terapia contra infecciones intestinales bacterianas. Entre ellos, se prefieren los antibióticos que tienen una baja adsorción sistémica, tales como, por ejemplo, algunas formas cristalinas de rifaximina. Los antibióticos que tienen una baja adsorción sistémica tienen típicamente una adsorción menor que 10%, y en particular entre 0,05% y 1% de la concentración nominal.

40 El aparato intestinal está sometido a diversas patologías inflamatorias, denominadas genéricamente enfermedades intestinales, conocidas en la bibliografía como "enfermedad intestinal inflamatoria" (IBD), entre las cuales se asigna una relevancia particular a IBS y CD.

45 IBS es una enfermedad intestinal que afecta al 10-20% de la población adulta en los países occidentales. Se trata de una enfermedad caracterizada por una recurrencia crónica de síntomas tales como dolor abdominal, hinchamiento, meteorismo, sensaciones de urgencia o evacuación incompleta, y está asociada con alteraciones de la actividad intestinal.

50 CD es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta a diversos niveles del tracto digestivo, desde la boca al ano. La misma está localizada de modo prevaeciente en la parte final del intestino delgado, denominada íleon, tomando así el nombre de ileítis terminal, o en el colon, tomando entonces el nombre de colitis, o en ambas regiones (tomando así el nombre de ileocolitis), pero a veces únicamente en la mucosa del colon y en la región anal. Los tractos intestinales afectados muestran inflamación, hinchamiento y ulceraciones en toda la pared intestinal,

causando a menudo estenosis y úlceras hemorrágicas, mientras que el tejido intermedio entre las áreas enfermas parece normal. Existe una alternancia de periodos con manifestaciones inflamatorias de gravedad variable y periodos de remisión, en donde los síntomas principales están representados por diarrea, dolor abdominal y pérdida de peso, acompañados a menudo por ragadiás o fístulas perirrectales, que requieren frecuentemente tratamiento quirúrgico.

5 Aunque, en términos generales, la etiología de las enfermedades inflamatorias requiere todavía necesidad de investigaciones ulteriores, se han descubierto algunos factores genéticos, inflamatorios, infectivos, nutricionales, inmuno-mucosales y neuro-inmuno-mucosales. Sin embargo, tres teorías han alcanzado el máximo éxito: la presencia de un estímulo infeccioso crónico, un defecto de la barrera mucosal y una respuesta alterada del sistema inmune de la membrana a antígenos autólogos.

10 El papel de la flora bacteriana intestinal en la etiopatogénesis de las patologías inflamatorias intestinales, y en particular en la enfermedad de Crohn, se caracteriza por una serie de signos inequívocos: la enfermedad está localizada más frecuentemente en áreas con altas concentraciones bacterianas, como ha sido descrito por Janowitz H.D. et al., en *Inflamm. Bowel Dis.* 1998, 4, 29-39; la desviación del flujo fecal conduce a la remisión de las lesiones endoscópicas que reaparecen de nuevo con el restablecimiento de la canalización, como ha sido descrito por Rutgeerts P. et al. en *Lancet*, 1991, 338, 771-774; en modelos experimentales de ratones silenciados para el gen IL-10 u otros, la colitis espontánea no se desarrolla si se mantiene la condición "sin gérmenes", como ha sido descrito por Blumberg R.S. et al. en *Curr. Opin. Immunol.*, 1999, 11(6), 648-56; la inflamación de la membrana de la mucosa intestinal se desarrolla como consecuencia del contacto con el material fecal, como ha sido descrito por Herper P.H. et al. en *Gut*, 1985, 26(3), 229-84; en el caso de los pacientes sometidos a una terapia quirúrgica "curativa" consiste en anastomosis ileocólica, el tratamiento con antibióticos retarda el desarrollo de los relapsos tanto endoscópicos como clínicos, como ha sido descrito por Cameron J.L. et al. en *Ann. Surg.*, 1992, 215, 546-52; la presencia de fístulas o bolsas de absceso indica adicionalmente la contribución bacteriana al desarrollo de la enfermedad.

25 En terapia médica, se utilizan ampliamente medicamentos capaces de reducir o controlar la inflamación tales como cortisonas, salazopirina, mesalazina, inmunosupresores, agentes quimioterapéuticos específicos, antibióticos e inhibidores proteínicos de las acciones del Factor de Necrosis Tumoral (TNF) o de la adhesión de los leucocitos.

Durante el tratamiento de la fase aguda de la enfermedad inflamatoria intestinal son necesarios a menudo tratamientos más fuertes, tales como alimentación parenteral, para reconstituir la pérdida de proteínas, líquidos y sales, y sobre todo para permitir que el intestino descanse a fin de facilitar la cicatrización de las úlceras.

30 El propósito de la terapia es reducir la frecuencia de la reaparición de los síntomas y reducir la gravedad de los episodios agudos cuando aparecen éstos.

Sin embargo, con las terapias actuales, los episodios agudos responden aproximadamente en el 50-70% de los casos, pero ocurren relapsos en 80% de los pacientes.

35 Generalmente se utilizan antibióticos para reducir el crecimiento de las bacterias lumbales y por tanto para reducir el estado inflamatorio mantenido como resultado del crecimiento bacteriano; para reducir los síntomas de la fase aguda de la enfermedad, v.g., diarrea, dolor intestinal y meteorismo; y para prevenir y curar complicaciones sépticas, tales como abscesos, fístulas y estado tóxico.

40 Los antibióticos utilizados más frecuentemente se absorben por vía sistémica, por ejemplo, metronidazol, activo contra ciertos parásitos y muchas bacterias anaerobias, y ciprofloxacino, activo contra bacterias tales como *E. coli* y *Enterobacteriaceas* aerobias.

45 El metronidazol ha sido utilizado a una dosis de 10-20 mg/kg/día durante 4 meses, como ha sido descrito por Sunterland, L. *Gut*, 1991, 32, 1071-5, mientras que el ciprofloxacino se ha utilizado a una dosis de 1000 mg/día durante 6 semanas, como ha sido descrito por Colombel J.F. en *Am. J. Gastroenterol.*, 1999, 94, 674-8, mientras que Prantera C. et al. en *Am. J. Gastroenterol.*, 1996, 91, 328-32, adoptaron la combinación de los dos antibióticos citados anteriormente utilizando metronidazol a la dosis de 1000 mg/día y ciprofloxacino a la dosis de 1000 mg/día durante 12 semanas.

Lamentablemente, la alta biodisponibilidad sistémica de estos antibióticos tiene lugar a base de su elevada incidencia de efectos secundarios registrados en las terapias a largo plazo, lo cual afecta negativamente a su utilización.

50 Es ventajoso que una preparación farmacéutica basada en antibióticos utilizada para tratar eficazmente las enfermedades intestinales inflamatorias tenga una o más de las características siguientes: actividad a nivel intestinal, control del nivel de bacterias en el lumen intestinal, espectro amplio de acciones contra los microbios (v.g. componentes Gram-positivos y Gram-negativos intestinales, aerobios y anaerobios), posibilidad de terapia de larga

duración sin efectos secundarios graves, facilidad de administración para facilitar el acatamiento incluso con el potencial necesidad de alta dosificación.

5 Un antibiótico que posee varias de estas características es la rifaximina, que se caracteriza por un amplio espectro de acciones contra muchas bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, que incluyen bacterias aerobias y anaerobias. Estudios de biodisponibilidad en individuos voluntarios sanos han demostrado que, cuando se administra por vía oral, menos de 1% de la rifaximina es absorbida y se concentra en el lumen intestinal y en las heces. Esto ha sido confirmado en pacientes afectados por enfermedad intestinal crónica por Rizzello F. et al., Euro. J. Clin. Pharmacol. (1998) 54, 91-93.

10 La baja absorción sistémica de la rifaximina reduce la incidencia de efectos secundarios, eventos adversos y el riesgo indeseable de interacciones farmacológicas. Así pues, la rifaximina puede considerarse útil en la terapia de la enfermedad intestinal inflamatoria crónica.

15 Actualmente, la rifaximina está aprobada 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, episodios diarreicos de verano como diarrea de la flora microbiana intestinal alterada, diarrea de los viajeros, enterocolitis, profilaxis pre- y post-quirúrgica de las complicaciones infecciosas en la cirugía gastro-intestinal y como coadyuvante en la terapia de la hiperamonemia.

La rifaximina se comercializa actualmente como tabletas y cápsulas en preparaciones fáciles de utilizar para una suspensión, o como ungüento para el tratamiento de infecciones tópicas, o como colirio contra infecciones oftálmicas.

20 Tabletas de Xifaxan®, comercializadas en los Estados Unidos, comprenden un polimorfo α de rifaximina y sus características se consignan en "Physicians' Desk Reference", 2007, vol. 62, páginas 2790-2791, Thomson Healthcare, Montvale XP002601190, ISBN: 1-56363-660-3.

WO 2006/094737 A2 da a conocer composiciones gastroresistentes que comprenden rifaximina en polimorfos α , β , γ , δ y ϵ y no describe la composición que comprende rifaximina amorfa.

25 La preparación de microgránulos recubiertos no es fácil con polvos solubles como rifaximina amorfa y WO 2006/094737 A2 no proporciona información alguna acerca de proceso o composición para obtener partículas recubiertas en presencia de rifaximina amorfa.

30 El uso de antibióticos en la práctica general está gobernado por un control riguroso de la dosificación, tanto en lo que respecta a cantidad de antibiótico administrado como a frecuencia de la administración. Hablando en términos general, el objetivo de la terapia antibiótica es proporcionar concentraciones plasmáticas de los antibióticos que nunca son inferiores a los umbrales terapéuticamente significativos a lo largo de un periodo de tiempo de 3-7 días.

35 Usualmente, estos umbrales están establecidos sobre la base de la medida de las concentraciones inhibitoras microbianas (MICs), que representan la concentración mínima de antibióticos para inhibir por completo el crecimiento visible de agentes microbianos a lo largo de un periodo de tiempo de aproximadamente 18-24 horas a una temperatura de incubación de aproximadamente 35°C. A veces se hace referencia a valores MIC50 y MIC90, que se definen como las concentraciones mínimas capaces de inhibir el crecimiento del 50% y el 90% de los aislados microbianos.

40 En lo que respecta a los posibles eventos adversos conectados con el uso de antibióticos, el problema de la resistencia bacteriana al antibiótico durante el uso es bien conocido. Asimismo, en el escenario de un hospital, el uso de antibióticos está asociado a menudo con un aumento en la frecuencia de resistencia a los antibióticos, mientras que un consumo reducido de antibióticos puede ir seguido por una reducción de la resistencia a fármacos específicos, como ha sido descrito por Guillemot D. et al., Current Opinion in Microbiology, 1999, 2: 494-498.

45 El propósito de la elección de la dosis de antibiótico es el de mantener su concentración en plasma nunca por debajo de ciertos valores umbral a fin de garantizar la erradicación de microorganismos patógenos. De hecho, si las concentraciones plasmáticas de antibiótico fuesen inferiores a las que son capaces de inhibir el crecimiento bacteriano, o en el caso de periodos de terapia en los cuales está ausente el antibiótico, la erradicación de los patógenos no podría garantizarse y, con un efecto aún más espectacular, la generación de bacterias resistentes a los antibióticos podría verse favorecida. En presencia de concentraciones inferiores a las MICs, o cuando no está presente el antibiótico, las bacterias son de hecho capaces de reproducirse y adaptarse, haciendo así ineficaz la acción del antibiótico.

50 En el caso de la rifaximina, debe recalcar que se trata de un agente localmente activo, que actúa contra los patógenos que están presentes en el tracto gastro-intestinal, en la superficie de la mucosa o en la mucosa intestinal.

Uno de los mecanismos de acción de la rifaximina es la alteración del factor de virulencia de los patógenos bacterianos entéricos. Este mecanismo ocurre a concentraciones supra-, pero lo que es más importante, también a concentraciones sub-inhedoras de rifaximina tales como 32 veces menores que los valores MIC. Debbia et al., J. Chemother. 20(2), 186-94, 2008 llegan a la conclusión de que este efecto letal depende principalmente del tiempo en el que el antibiótico está en contacto con las bacterias y no parece verse influenciado por la concentración de antibiótico.

La relevancia del contacto de rifaximina con las bacterias en el mecanismo de acción está respaldada también por Jiang Z.D. et al. en Int. J. Antimicrob. Agents 35(3), 278-81, 2010, que demuestra que rifaximina es eficaz en la alteración de la virulencia de aislados enterotoxogénicos de Escherichia Coli incluso a una concentración 8 veces menor que la MIC, con la condición de proporcionar el contacto continuo de rifaximina con los patógenos a dicha concentración durante al menos 24 horas. Por el contrario, si el contacto se mantiene solo durante 8 horas, la virulencia de los patógenos no se anula.

La evidencia consignada por Jiang Z.D. pone de relieve la importancia de proporcionar una presencia continua de rifaximina tanto en el intestino delgado como en el grueso durante las terapias de tratamiento de patologías en las cuales los agentes bacterianos en el tracto intestinal son la causa de la enfermedad.

Combinando la importancia del tiempo de contacto de la rifaximina con los patógenos para ser eficaz con el hecho de que estos patógenos están localizados en el intestino, puede llegarse a la conclusión de que los fármacos que puedan proporcionar un tiempo de residencia más duradero de rifaximina del intestino podrían resultar más eficaces.

A este respecto es importante por consiguiente determinar el tiempo de contacto de la rifaximina con las bacterias patógenas en el tracto intestinal.

Sin embargo, esta información es difícilmente obtenible. De hecho, dado que rifaximina es muy poco soluble en agua, cualesquiera modelos in vitro no reproducen exactamente el complejo ambiente intestinal. Por el contrario, estudios in vivo en humanos deberían prever el uso de un producto marcado con un isótopo radiactivo con los problemas relativos de formulación implicados por uso de materiales radiactivos.

No obstante, puede obtenerse indirectamente información útil acerca del tiempo de residencia de rifaximina en el intestino por especulación acerca del perfil farmacocinético (PK) de rifaximina en humanos, en el cual la concentración del ingrediente activo o resto activo en un fluido biológico (sangre, plasma, suero y/u orina) se mide en función del tiempo. Hablando en términos generales, puede afirmarse que el perfil PK de un compuesto administrado por vía oral tiene que considerarse dependiente de la cantidad transitoria del compuesto en el intestino delgado, que es el sitio principal de absorción. Un aumento en la cantidad del compuesto en el intestino delgado o un tiempo de residencia prolongado son ambos factores que favorecen la absorción sistémica.

La presencia simultánea de un compuesto en la sangre y en el intestino delgado no ocurre necesariamente, dado que un compuesto requiere cierto periodo de tiempo para pasar desde el intestino a la sangre; periodo de tiempo que depende tanto de las características del compuesto como de las características fisiológicas o patológicas del individuo. En un individuo sano, este periodo de tiempo es por lo general aproximadamente 1 hora.

La correlación entre las concentraciones sistémicas de un compuesto y la disponibilidad del mismo en el intestino delgado es bien conocida y es aprovechada generalmente por la tecnología farmacéutica. De hecho, a fin de favorecer la absorción, se toman medidas para aumentar la presencia del compuesto en el intestino delgado. Por el contrario, con objeto de oponerse a la concentración sistémica, se toman medidas para impedir la liberación del compuesto en el intestino delgado, por ejemplo empleando tecnologías de liberación en el colon.

En conclusión, la biodisponibilidad sistémica de un compuesto administrado oralmente depende también de aquellas características de un fármaco que pueden afectar a la liberación y la duración de la permanencia del ingrediente activo en el intestino, tales como las características del ingrediente activo, la composición del fármaco que comprende el ingrediente activo, y la forma del fármaco administrada (v.g. tabletas, cápsulas, suspensiones, preparaciones gastro-intestinales o preparaciones de liberación controlada).

Asimismo, el proceso de preparación del fármaco tiene una relevancia particular. De hecho, por el método de preparación pueden modularse tanto el perfil de disolución como el perfil de desagregación del fármaco, haciendo así más o menos disponible el ingrediente activo.

Estos conceptos son totalmente aplicables a rifaximina. Por tanto, una concentración de rifaximina detectable en el plasma en cierto momento debe corresponder a una cantidad de rifaximina presente en el intestino delgado en un tiempo anterior. La correlación entre la cantidad de rifaximina en el intestino y las concentraciones posteriores en plasma depende de la absorción de rifaximina y del tiempo de paso a lo largo del intestino delgado.

Por tanto, puede afirmarse que una concentración máxima de rifaximina en plasma, medida en cierto momento, corresponde a una cantidad máxima de rifaximina presente en el intestino delgado. Obviamente, la ausencia de rifaximina en el plasma en cierto momento sería una indicación de que hubo un periodo de tiempo en el cual no estaba presente rifaximina en el intestino delgado.

5 Datos PK de rifaximina después de la administración oral de tabletas de 400 mg en humanos han sido comunicados por Descombe J.J. et al. en Int. J. Clin. Pharmacol. Res., 14(2), 51-56, (1994). En particular, este documento informa en la Tabla II que, en la mayoría de los casos, 16 de 18 individuos, no es detectable cantidad alguna de rifaximina en la sangre 4 horas después de la administración, y en todos los casos no hay cantidad detectable alguna 8 horas después de la administración.

10 Dado que el producto comercializado en los Estados Unidos con la marca comercial XIFAXAN® que contiene rifaximina prevé la administración de una tableta de 200 mg cada 8 horas para el tratamiento de la "diarrea de los viajeros", puede deducirse de lo anterior que el programa de administración aprobado no garantiza una presencia constante de rifaximina en el intestino delgado y por tanto una actividad antibiótica óptima.

15 De ello se sigue que cualquier composición farmacéutica que comprenda rifaximina que fuese capaz de liberar rifaximina con un periodo de residencia prolongado en el intestino delgado, debería considerarse como una mejora en cuanto a la eficacia terapéutica de rifaximina.

Existe por tanto necesidad de composiciones mejoradas capaces de liberar una cantidad constante de rifaximina, manteniendo con ello un nivel constante de este antibiótico en plasma durante un tiempo prolongado.

Breve descripción de la invención

20 Sorprendentemente, se ha encontrado que composiciones que contienen rifaximina en una forma sólida de polvo obtenida por un proceso de secado por pulverización con excipientes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros ingredientes, proporciona una liberación controlada de rifaximina y un efecto antibiótico de larga duración en un paciente.

25 Otro aspecto de la presente invención es un polvo de rifaximina obtenido por un proceso de secado por pulverización. Dicho polvo de rifaximina se caracteriza por una distribución particular de tamaños de partícula, valores de porosidad y superficie específica como se definen en las reivindicaciones adjuntas.

Otro aspecto de la invención es el proceso de secado por pulverización utilizado para preparar la rifaximina arriba definida, que se obtiene utilizando una solución de rifaximina cristalina o amorfa o sus mezclas.

Otro aspecto de la invención es la rifaximina obtenida por secado por pulverización para uso como medicina.

30 Otro aspecto de la invención es una composición de rifaximina por una composición que contiene secado por pulverización.

Otro aspecto de la invención es la composición que contiene rifaximina por secado por pulverización para el tratamiento de patologías como enfermedades inflamatorias e infecciones bacterianas.

35 Otro aspecto de la invención es la composición que contiene rifaximina por secado por pulverización para prevención de patologías como infecciones bacterianas y el método de tratamiento en humanos y animales.

Otro aspecto de la invención es una composición que comprende otros ingredientes activos y/u otras formas de rifaximina.

Descripción de las figuras

40 **Figura 1:** perfil de concentración en plasma después de administración múltiple de una tableta de 200 mg de rifaximina del Ejemplo 3 y Normix® en el individuo V7.

Figura 2: perfil de concentración en plasma después de administración múltiple de una tableta de 200 mg de rifaximina del Ejemplo 3 y Normix® en el individuo V11.

Figura 3: difractograma de rayos X en polvo de rifaximina obtenida por un proceso de secado por pulverización.

Figura 4: espectro ¹³C-NMR de rifaximina obtenida por un proceso de secado por pulverización.

45 **Figura 5:** espectro FT-IR de rifaximina obtenida por un proceso de secado por pulverización.

Figura 6: espectro de difracción de rayos X de rifaximina obtenida por un proceso de molienda.

Figura 7: curva PSD de rifaximina obtenida por proceso de secado por pulverización.

Figura 8: curva PSD de rifaximina obtenida por proceso de molienda.

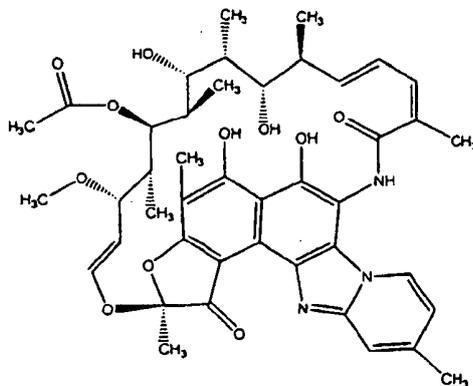
Figura 9: Imagen de microscopía SEM de rifaximina obtenida por proceso de secado por pulverización.

5 **Figura 10:** Imagen de microscopía SEM de rifaximina por proceso de molienda.

Descripción detallada de la invención

10 La presente invención concierne a polvo de rifaximina, un proceso para preparación del mismo, composiciones farmacéuticas o preparaciones farmacéuticas que comprenden dicha rifaximina, y el uso de estas composiciones y/o preparaciones para el tratamiento de enfermedades intestinales tales como, por ejemplo, enfermedades intestinales inflamatorias, diarrea de los viajeros, IBS, SIBO, CD, terapia de hiperamonemia, encefalopatía hepática, colitis ulcerosa, enteritis, pancreatitis crónica, insuficiencia pancreática, colitis, enfermedad diverticular, fibromialgia, lupus eritematoso sistémico y/o pouchitis.

La rifaximina es un compuesto representado por la fórmula



15 La presente invención concierne también a composiciones que contienen 4-desoxi-4'-metil-pirido-[1',2'-1,2]-imidazo-[5,4-c]rifamicina SV y 4-desoxi-pirido-[1',2':1,2]-imidazo-[5,4-c]-rifamicina SV.

20 La rifaximina está aprobada y comercializada en varios países para el tratamiento de las infecciones intestinales, para el tratamiento de la diarrea debida a infección, para la prevención de infecciones post-quirúrgicas, para el tratamiento de la hiperamonemia y la encefalopatía hepática. En particular en los Estados Unidos, el Reino Unido, Dinamarca y Alemania, la rifaximina está aprobada para el tratamiento de enfermedades intestinales denominadas diarrea de los viajeros con un protocolo de tratamiento que prevé la administración de una tableta de 200 mg 3 veces al día durante 3 días seguidos.

25 Los individuos afectados por enfermedades intestinales (BD), individuos que padecen enfermedades o síndromes activos o agudos e individuos en remisión después de una o más enfermedades intestinales pueden beneficiarse por un tratamiento de rifaximina. El término enfermedades intestinales incluye, por ejemplo, Síndrome de Intestino Irritable (IBS), Síndrome de Intestino Irritable asociado con diarrea incontrolada (dIBS), enfermedad de Crohn, diarrea de los viajeros, colitis ulcerosa, enteritis crecimiento de bacterias en el intestino delgado, pancreatitis crónica, insuficiencia pancreática, colitis, enfermedad diverticular, fibromialgia, lupus eritematoso sistémico o encefalopatía hepática.

30 En particular, los individuos que pueden beneficiarse de este tratamiento son aquéllos que sufren o son propensos a sufrir formas de enfermedades intestinales.

El término "rifaximina" indica solvatos y formas cristalinas y amorfas de rifaximina. Estas formas polimorfas de rifaximina se describen en US 7.045.620, US 2008/0262220, US 7.612.199, US 2009/0130201 y en Cryst. Eng. Comm., 2008, 10, 1074-1081.

35 El término "polimorfo/polimorfismo" indica en esta memoria diferentes formas cristalinas del compuesto en estado hidratado como propiedad de algunos compuestos y complejos, sales, solvatos y variedades amorfas.

Un mismo compuesto puede existir en una diversidad de formas polimórficas que, aunque tienen la misma fórmula molecular, poseen diferentes propiedades físicas, tales como solubilidad, temperatura de fusión, higroscopicidad, tamaño de partículas, densidad y espectros de difracción de rayos X. Además, la solubilidad de cada forma polimorfa puede variar, variando por tanto también su biodisponibilidad. Esa es la razón por la que la identificación de formas farmacéuticas polimorfas es relevante para la obtención de formas farmacéuticas con perfiles de solubilidad previsible. Las formas polimórficas de un compuesto pueden determinarse por espectroscopia de difracción de rayos X y por medio de otros métodos como espectroscopia IR.

El efecto de la presente invención está representado por una composición farmacéutica que comprende una preparación sólida de rifaximina preparada específicamente para concebir solubilidad mejorada, el método de obtención de dicha preparación de rifaximina, la composición farmacéutica que contiene dicha preparación de rifaximina adecuada para garantizar una liberación de rifaximina prolongada en el tiempo, el proceso para su preparación y el uso en patologías como infecciones bacterianas y método de tratamiento.

La combinación de propiedades del polvo de rifaximina conforme a la invención y de la composición farmacéutica que comprende dicha rifaximina asegura que la composición, en particular en forma de tabletas, libera rifaximina con una liberación predecible y controlada. Ventajosamente, la composición sólida conforme a la invención mantiene una concentración eficaz de rifaximina en plasma durante el tratamiento.

La composición contiene rifaximina sola o en mezcla con otras formas polimórficas de rifaximina para modular la absorción in vivo.

Otro aspecto de la presente invención está representado por la preparación sólida de rifaximina comprendida en la composición farmacéutica.

En un aspecto preferido, la composición para uso oral se encuentra en forma de tabletas o cápsulas que contienen una cantidad de rifaximina comprendida entre 20 y 800 mg. La cantidad de rifaximina en la composición farmacéutica puede variar por tanto a fin de obtener una cantidad adecuada para conseguir la respuesta terapéutica deseada en un paciente, sin causar efecto tóxico alguno en el individuo.

Para rifaximina, un intervalo típico de dosis es de 25 a 3000 mg por día, sin causar toxicidad alguna u otros efectos secundarios. La rifaximina en composición farmacéutica se administra a una concentración de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg por kilogramo de peso corporal de un paciente.

La composición de la presente invención proporciona una alta eficacia terapéutica gracias a un mayor tiempo de permanencia de la actividad del antibiótico en el sitio de infección.

La composición objeto de la presente invención es útil en el tratamiento de individuos humanos o animales afectados por enfermedades intestinales u otras enfermedades tratables con un antibiótico perteneciente a la clase de la rifamicina, como rifaximina, o en el tratamiento de individuos que podrían beneficiarse por la administración de dichos antibióticos, o que podrían verse en peligro de desarrollar una enfermedad intestinal, o individuos en remisión de una enfermedad intestinal, o individuos en relapso de enfermedades intestinales, por ejemplo individuos afectados por inmunosupresión, individuos expuestos a infecciones bacterianas, familiares con síndromes intestinales, individuos que sufren lesiones hepáticas, individuos con episodios pasados de HE.

Otro aspecto de la presente invención está representado por métodos de tratamiento, prevención, o alivio de trastornos relacionados con el intestino que comprenden administrar a un individuo que se encuentra en necesidad de ello una cantidad eficaz de composiciones sólidas en dispersión de rifaximina. Trastornos relacionados con el intestino incluyen uno o más de síndrome de intestino irritable, diarrea, diarrea asociada a microbios, diarrea asociada con *Clostridium difficile*, diarrea de los viajeros, crecimiento excesivo de bacterias en el intestino delgado, enfermedad de Crohn, enfermedad diverticular, pancreatitis crónica, insuficiencia pancreática, enteritis, colitis, y encefalopatía hepática.

La duración del tratamiento para un trastorno intestinal particular dependerá en parte del trastorno. Por ejemplo, la diarrea de los viajeros puede requerir solamente una duración de tratamiento de 12 a aproximadamente 72 horas, mientras que la enfermedad de Crohn puede recibir duraciones de tratamiento que van desde aproximadamente 2 días a 3 meses.

La rifaximina en composición farmacéutica es útil para el tratamiento profiláctico de infecciones intestinales.

La rifaximina obtenida por el proceso de la presente invención puede utilizarse para la preparación de composiciones farmacéuticas sin limitación alguna, tales como infecciones vaginales o infecciones tóxicas.

Composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden utilizarse para tratar la dispepsia gástrica, con inclusión de gastritis, gastroduodenitis, gastritis antral, erosiones antrales, duodenitis erosiva y úlceras pépticas.

Un aspecto particular de la presente invención está representado por composiciones farmacéuticas en forma de tabletas que comprenden rifaximina obtenida por secado por pulverización con excipientes farmacéuticamente aceptables.

Los excipientes farmacéuticos pueden comprender, por ejemplo, uno o más de un agente diluyente, agente ligante, agente lubricante, agente desintegrante, deslizantes, agente colorante, agente saborizante o agente edulcorante. La composición puede formularse para tabletas seleccionadas recubiertas y no recubiertas, cápsulas de gelatina dura y blanda, píldoras con recubrimiento de azúcar, pastillas, hojas de oblea, pelets, y polvos en bolsa herméticamente cerrada. Las composiciones sólidas no son limitantes, y la rifaximina preparada por secado por pulverización puede formularse para uso tópico, por ejemplo como ungüentos, pomadas, cremas, geles y lociones, suspensión en una emulsión acuosa o no acuosa, elixir o jarabe que contiene una cantidad predeterminada de una preparación de rifaximina por secado por pulverización.

Conforme a la invención, la rifaximina se administra al individuo utilizando una composición farmacéuticamente aceptable que proporciona una liberación prolongada de rifaximina a un individuo.

El polvo de rifaximina conforme a la presente invención se describe en el Ejemplo 1, en donde la rifaximina presente se prepara por utilización de una técnica de secado por pulverización a partir de formas cristalinas o amorfas de rifaximina, o de mezclas de las mismas. Dicho proceso permite obtener polvos sólidos que tienen las características descritas más adelante y en particular características de la forma amorfa.

Las formas cristalinas o amorfas de partida de rifaximina, o sus mezclas, se cargan en un aparato de secado por pulverización, tal como un equipo de lecho fluido, calentado previamente, tal como, por ejemplo, un equipo Glatt GPCG60, provisto, v.g., de un sistema Wurster de 18 pulgadas (45,7 cm) y una tobera de pulverización, con una cantidad de disolvente orgánico comprendida entre 1 y 40 litros por kg de rifaximina. La suspensión obtenida se mantiene luego en agitación hasta la disolución completa de la rifaximina.

Puede utilizarse cualquier disolvente orgánico adecuado. Por ejemplo, pueden utilizarse alcoholes C1-C4, siendo preferidos etanol o metanol.

La solución que contiene rifaximina se pulveriza luego en el interior del aparato de lecho fluidizado a una presión comprendida entre 0,5 y 2,5 bar en una corriente de aire templado. Después de ello, la rifaximina sólida se seca hasta alcanzar peso constante a una temperatura comprendida entre 20°C y 120°C, preferiblemente 35°C y 110°C, y las partículas formadas se secan en un intervalo de temperatura comprendido entre 20°C y 120°C, preferiblemente entre 35 y 110°C, hasta que se alcanza el peso constante.

El polvo sólido obtenido después del secado se realiza por espectroscopia de difracción de rayos X. El difractograma de rayos X obtenido no exhibe pico alguno que caracterice la cristalinidad, como se consigna en la caracterización analítica siguiente.

La Figura 3 muestra el difractograma de rayos X, la Figura 4 muestra el espectro ¹³C-NMR, y la Figura 5 muestra los espectros FT-IR de la rifaximina obtenida por secado por pulverización. La rifaximina obtenida en forma de polvo es estable después de 3 meses en un intervalo de temperatura comprendido entre 30°C y 40°C, con un grado de humedad mayor que 50%, lo que demuestra que este ingrediente activo se puede preparar y almacenar hasta su utilización.

Un polvo sólido de rifaximina en una forma sustancialmente amorfa puede prepararse también por un proceso de molienda, en el cual la molienda puede realizarse manual o automáticamente.

Un polvo sólido de rifaximina que tiene características de forma amorfa obtenido por secado por pulverización se comparó con un polvo sólido de rifaximina obtenido por molienda. Un análisis comparativo del difractograma de rayos X, distribución de tamaños de partícula (PSD), microscopía electrónica de barrido (SEM), superficie específica (BET), densidad y solubilidad, se presenta en el Ejemplo 2.

La Figura 3 y la Figura 6 muestran difractogramas de rayos X de rifaximina obtenidos por secado por pulverización y por molienda, respectivamente. Ambas formas sólidas se caracterizan por un perfil no cristalino en el cual la ausencia de picos netos indica la presencia de formas amorfas de rifaximina. Los picos de difracción de rayos X en polvo en las Figuras 3 y 6 son distintos, y en particular la rifaximina obtenida por secado por pulverización se caracteriza por los halo-picos con máximo a aproximadamente 7,75° ± 0,2, 14,54° ± 0,2 y 18,33° ± 0,2, 2θ; y la rifaximina obtenida por molienda se caracteriza por los halo-picos con máximo en 7,44° ± 0,2, 14,40° ± 0,2, 17,19° ± 0,2, 2θ.

El análisis de distribución del tamaño de partícula (PSD) demuestra que la forma sólida de rifaximina obtenida por secado por pulverización tiene una distribución de tamaños de partícula más homogénea con respecto al polvo de rifaximina obtenido por el proceso de molienda, como se muestra en la Figura 7 y la Figura 8.

5 En particular, la rifaximina preparada por secado por pulverización se caracteriza por un perfil sustancialmente simétrico de la distribución de tamaños de partícula alrededor de un diámetro de partícula de 20 micrómetros, en donde la medida de d_{90} , (porcentaje de 90% del diámetro de las partículas) está comprendida entre 40 y 120 micrómetros, d_{50} (porcentaje de 50% del diámetro de las partículas) está comprendida entre 15 y 30 micrómetros y d_{10} (porcentaje de 10% del diámetro de las partículas) está comprendida entre 2 y 10 micrómetros. La rifaximina
10 obtenida por proceso de molienda se caracteriza por un perfil no simétrico, en donde d_{90} está comprendido entre 10 y 20 micrómetros, d_{50} está comprendido entre 6 y 12 micrómetros, y d_{10} está comprendido entre 0,5 y 4 micrómetros.

El análisis por microscopía electrónica de barrido (SEM) demuestra que el polvo de rifaximina obtenido por secado por pulverización exhibe agregados que tienen una dimensión comprendida entre aproximadamente 10 μm y 40 μm , mientras que la SEM de rifaximina obtenida por proceso de molienda exhibe agregados que tienen dimensión entre
15 aproximadamente 3 y 15 micrómetros. La inspección visual de las imágenes obtenidas y consignadas en la Figura 7 y la Figura 8 demuestra estas diferencias en la forma de polvo.

La densidad a granel de las formas sólidas de rifaximina preparadas por secado por pulverización se midió con respecto a la rifaximina sólida por molienda correspondiente a su masa por unidad de volumen. La medida de la densidad a granel de las partículas es una característica física importante del polvo farmacéutico, y la densidad de
20 un sólido depende de su constitución y por tanto varía con la estructura cristalina y el grado de cristalinidad. En particular, cuando un sólido es amorfo o parcialmente amorfo, su densidad puede depender adicionalmente de la preparación, el tratamiento y el almacenamiento.

Se realizaron 3 medidas con 3 muestras diferentes para rifaximina producida por secado por pulverización y para rifaximina producida por molienda, y la densidad calculada en gramos por mililitro utilizando un matraz aforado de
25 10 ml.

La densidad a granel de rifaximina obtenida por secado por pulverización está comprendida entre 0,1 y 0,5 g/ml y la densidad de la rifaximina obtenida por molienda está comprendida entre 0,3 y 0,6 g/ml.

Esta medida del superficie específica (BET) basada en la absorción física de gas inerte, tal como nitrógeno en la superficie de la rifaximina permite demostrar la diferencia en el tamaño de partícula de la rifaximina obtenida por
30 secado por pulverización con respecto a la rifaximina obtenida por molienda. De esta técnica resulta que la rifaximina obtenida por molienda tiene una superficie específica mayor que la rifaximina obtenida por secado por pulverización. En particular, la BET del tamaño de partícula del polvo de rifaximina obtenido por molienda puede variar desde 5 a 20 m^2/g , y más particularmente desde 9 a 12 m^2/g , mientras que la BET de la rifaximina obtenida por secado por pulverización está comprendida entre 0,01 y 10 m^2/g y más particularmente entre 5 y 8 m^2/g .

35 Tests de disolución comparativos para polvos de rifaximina preparados por secado por pulverización por molienda se consignan en el ejemplo 2. El test se realizó en tampón de fosfato a pH 6,8 a una temperatura de $30 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Los resultados consignados en la Tabla 5 muestran que la rifaximina obtenida por secado por pulverización tiene una capacidad de disolución mayor si se compara, por ejemplo, con la forma de rifaximina preparada por molienda y la
40 concentración de rifaximina solubilizada puede variar desde 1,1 a 3 veces con respecto a rifaximina obtenida por molienda.

El análisis comparativo demuestra que el espectro de difracción de rayos X en polvo, PSD, BET, densidad a granel y solubilidad de la rifaximina preparada por secado por pulverización son características derivadas de la morfología del polvo, la cual está determinada a su vez por el proceso de preparación.

45 El método de preparación de la rifaximina por el proceso de secado por pulverización confiere a la preparación de rifaximina propiedades químico-físicas particulares, diferentes de otras formas amorfas, tales como por ejemplo la rifaximina obtenida por medio de un proceso de molienda.

La preparación de las tabletas conforme a la presente invención se lleva a cabo por medio de un proceso que comprende los pasos de:

50 a) granulación en seco de rifaximina obtenida por un proceso de secado por pulverización, mezclada opcionalmente con rifaximina en forma cristalina o en una mezcla con otra forma hidratada, de solvato o amorfa de rifaximina y/o en presencia de excipientes farmacéuticamente aceptables;

b) lubricación del granulado obtenido;

- c) transformación en tabletas del granulado del paso b) con excipientes farmacéuticamente aceptables;
- d) opcionalmente, preparación de un barniz de recubrimiento y recubrimiento de los núcleos.

El Ejemplo 3 describe una preparación no limitante de tabletas que comprenden rifaximina obtenida por un proceso de secado por pulverización.

5 El polvo de rifaximina obtenido por secado por pulverización se encuentra en forma de gránulos. Los gránulos se comprimen en una máquina Kilian, o un equivalente de la misma, equipada con troqueles cóncavos que tienen diferentes diámetros conforme a la forma deseada de la tableta con excipientes adicionales aceptables para gránulos.

10 El término “excipientes farmacéuticamente aceptables” incluye, por ejemplo, desintegrantes, lubricantes, deslizantes, diluyentes, agentes tampón, opacificador, plastificante, colorante y saborizante.

La composición sólida puede comprender compuestos bioadhesivos que proporcionan propiedades bioadhesivas.

15 Los desintegrantes se seleccionan entre, por ejemplo, derivados de celulosa tales como carboximetilcelulosa sódica denominada también carmelosa, carboximetilcelulosa sódica reticulada denominada también croscarmelosa, hidroxipropilmetil-celulosa, hidroxipropiletilcelulosa, ftalato de hidroxipropilcelulosa, acetato-ftalato de polivinilo, povidona (polímero de polivinilpirrolidona), copovidona (copolímero de polivinilpirrolidona), polímero y copolímero acrílico, acetato-ftalato de polivinilo, acetato-ftalato poli-vinílico, o almidón-glicolato de sodio y lubricantes, tales como por ejemplo estearato de magnesio o calcio, estearil-fumarato de sodio, aceites vegetales hidrogenados, aceites minerales, polietilenglicoles, lauril-sulfato de sodio, glicéridos, benzoato de sodio o sus mezclas.

20 Los diluyentes se seleccionan entre celulosa, celulosa microcristalina, fosfato de calcio, almidón, caolín, sulfato de calcio hidratado, carbonato de calcio, lactosa, sacarosa, manitol, glucosa, glucanos, xiloglucanos, almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata, goma tragacanto pulverizada, malta y gelatina.

Las tabletas pueden comprender deslizantes tales como talco, celulosa microcristalina o carbonato de magnesio y lubricantes tales como estearato de magnesio o calcio, diestearato de glicerol, y dibenato de glicerol.

25 Las tabletas pueden comprender también excipientes, tales como aceite natural, glicoles, tales como propilenglicol, polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol, ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo, agentes tampón, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio, ácido algínico, agua exenta de pirógenos; solución salina isotónica, alcohol etílico, soluciones tampón de fosfato, y otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.

30 Las tabletas pueden contener también agentes edulcorantes tales como sacarosa, sorbitol, manitol, sacarina, acesulfamo y neosperidina.

Pueden estar presentes también en las composiciones agentes colorantes, agentes de desmoldeo, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, saborizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes.

35 También pueden incluirse conservantes y antioxidantes, tales como ácido ascórbico, hidroxiclóruo de cisteína, bisulfato de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de sodio y agentes quelantes de metales, tales como ácido cítrico, ácido etilendiamina-tetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, y ácido fosfórico.

Otros excipientes son polisacáridos tales como almidón, quitosano, sulfato de condroitina, dextrano, goma guar, xiloglucano, xantanos o inulina y pectina, plastificantes tales como v.g. adipatos, azelatos, benzoatos, citratos, ftalatos, estearatos y glicoles, acetato de celulosa, acetato-butirato de celulosa, acetato-propionato de celulosa, etil-celulosa, ácidos grasos y sus ésteres, ceras y zeínas.

40 Opcionalmente, pueden incluirse polímeros hidrófilos tales como hidroxietil- e hidroxipropil-celulosa.

Las tabletas pueden recubrirse con un recubrimiento de film formado por agentes filmógenos tales como celulosa microcristalina, hidroximetil-celulosa o hidroxipropilcelulosa, opacificadores, tales como dióxido de titanio, plastificantes tales como propilenglicol o etilenglicol y opcionalmente sustancias colorantes o saborizantes.

45 Para prolongar el tiempo de residencia de la rifaximina en el intestino delgado se considera apropiado un perfil de disolución comprendido entre 5% y 90%. Con objeto de conseguir este objetivo, se utilizó una tecnología de granulación especial. En tecnología farmacéutica, el método utilizado más frecuentemente por las personas expertas en la técnica es el método de granulación en húmedo, que se adopta cuando la intención es favorecer la disolución de compuestos poco solubles.

El uso de las técnicas conocidas podría haber producido la transformación de la forma amorfa en otras formas con el riesgo de obtener una disolución completa o disolución a concentraciones menores que 5% (Cryst. Eng. Comm., 2008, 10, 1074-1081).

5 En cambio, por adopción de una técnica de granulación seca fue posible prevenir dicha transformación y obtener tabletas caracterizadas por una disolución correspondiente a un valor comprendido entre 5% y 90% de la rifaximina contenida en la composición, conforme a los requerimientos descritos en la Farmacopea Europea, Ed. 6.0, pp. 265-275.

10 En un aspecto particular, las composiciones farmacéuticas en tabletas que comprenden rifaximina en forma sólida obtenidas por un proceso de secado por pulverización, comprenden uno o más desintegrantes, uno o más deslizantes, uno o más diluyentes en donde rifaximina puede estar comprendida entre 10 y 90% en peso de la composición sólida.

La composición preferida comprende rifaximina en una cantidad comprendida entre 30 y 70% en peso, lubricante entre 2 y 5% en peso; desintegrante entre 3 y 8% en peso; diluyente entre 5 y 75% en peso; deslizantes entre 0,1 y 2% en peso respecto a la composición acabada, y opcionalmente agente saborizante y colorante.

15 En la composición preferida de la invención, los desintegrantes se seleccionan entre carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa reticulada, copovidona, y almidón-glicolato de sodio.

Los diluyentes se seleccionan entre celulosa microcristalina, lactosa, celulosa y manitol.

El lubricante se selecciona entre diestearato de glicerol y dibenato de glicerol.

Los deslizantes se seleccionan entre talco, sílice y sílice coloidal anhidra.

20 Las tabletas pueden recubrirse con un recubrimiento de film que comprende opacificadores, agentes colorantes, plastificantes y agentes saborizantes.

25 La Tabla 7 consigna el perfil de disolución de las tabletas de la presente invención, que comprenden rifaximina preparada por secado por pulverización en comparación con tabletas de rifaximina comerciales, a saber, una tableta Normix®. La nueva composición sólida resultante de la combinación de la forma amorfa de rifaximina, la morfología del polvo obtenido por el método de preparación de secado por pulverización, y la composición farmacéutica sólida en forma de tabletas, exhibe el resultado inesperado de obtención de una composición farmacéutica capaz de proporcionar una liberación prolongada del ingrediente activo rifaximina. La composición farmacéutica en forma de tabletas que comprende 200 mg de rifaximina, como en el Ejemplo 3, es capaz de permitir un tiempo más largo de residencia de rifaximina en los órganos humanos, en donde aquélla lleva a cabo su acción farmacológica durante un tiempo más largo, si se compara con las preparaciones de rifaximina disponibles comercialmente sin aumento notable de los niveles de absorción plasmática, lo cual es un aspecto relevante para limitar los efectos secundarios y/o efectos adversos.

35 El perfil PK indica que esta nueva formulación, al proporcionar concentraciones eficaces de rifaximina in vivo, es capaz de garantizar una mejor acción terapéutica en el caso de la administración oral de una tableta de 200 mg tres veces al día.

40 Esta evidencia se muestra en el Ejemplo 4, que expone un estudio farmacocinético utilizando tabletas preparadas conforme al Ejemplo 3, que contienen rifaximina obtenida por secado por pulverización como se describe en el Ejemplo 1. El estudio se ha llevado a cabo en comparación con la formulación comercial Normix® que tiene una rifaximina cristalina como el polimorfo de rifaximina- α . Un grupo de 24 individuos voluntarios, cuyos datos demográficos se consignan en la Tabla 8 y la Tabla 9, recibió una o dos tabletas de 200 mg de rifaximina preparada como se describe en el Ejemplo 3 en comparación con un número equivalente de tabletas de 200 mg de Normix®.

45 La Tabla 10 consigna las concentraciones en plasma de la rifaximina expresada en nanogramos por mililitro de sangre, medida a lo largo del tiempo en humanos después de la administración oral de una tableta de 200 mg de rifaximina preparada como en el Ejemplo 4. Por su parte, la Tabla 11 consigna los valores correspondientes obtenidos cuando se administró una tableta de 200 mg de rifaximina disponible comercialmente, a saber Normix®.

50 La comparación de los datos demuestra que las tabletas de 200 mg de rifaximina preparada conforme al Ejemplo 3, prolongan el intervalo de tiempo en el cual la rifaximina es detectable en el plasma si se compara con las tabletas disponibles comercialmente. El Ejemplo 4 consigna datos PK comparativos en individuos que recibieron una sola dosis oral de 200 mg, o dos dosis orales de 200 mg de una composición que comprendía rifaximina obtenida por secado por pulverización del Ejemplo 3, con respecto a una sola dosis oral de 200 mg o dos dosis de 200 mg de tabletas comerciales. Los resultados demuestran que la preparación comercial de rifaximina ya no es detectable en

5 el plasma 4 horas después de la administración en la mayoría de los individuos, y no es detectable ya en el plasma 6 horas después de la administración en ningún individuo (Tabla 11), mientras que la composición que comprende rifaximina obtenida por secado por pulverización conforme a la presente invención se detecta en el plasma en casi todos los individuos 4 horas después de la administración (10/12), en la mayoría de los individuos (7/12) incluso 8 horas después de la administración, y en algunos individuos hasta 16 horas después de la administración.

En el caso de la administración de dos tabletas de 200 mg de rifaximina con la preparación del Ejemplo 3, la mayoría de los individuos (10/12) exhiben cantidades apreciables de rifaximina 12 horas, y algunos individuos incluso hasta 24 horas, después de la administración.

10 Estos resultados se asocian al hecho de que la concentración absoluta en plasma no excede de aproximadamente 15 ng/ml con la administración de una tableta de 200 mg, y 100 ng/ml con la administración de dos tabletas de 200 mg.

Por administración de la misma de cantidad de Normix®, un pequeño número de individuos exhiben concentraciones detectables de rifaximina en plasma hasta 6 horas después de la administración, y ningún individuo las exhibe 12 horas después de la administración.

15 En estas condiciones, la dosis más adecuada para las tabletas que comprenden rifaximina preparadas por secado por pulverización es 3 tabletas de 200 mg de rifaximina 3 veces al día, como se prescribe v.g. en el tratamiento de la diarrea de los viajeros. De hecho, esta posología garantiza un mejor efecto antibiótico de rifaximina para el individuo. A este respecto y únicamente para fines ilustrativos, la Figura 1 y la Figura 2 exhiben los perfiles PK calculados en la hipótesis de dosis repetidas de 3 tabletas de 200 mg de rifaximina 3 veces al día, para los
20 individuos V7 y V11, sobre la base de los valores obtenidos en la Tabla 10 y Tabla 11.

Una preparación sólida en la forma de tabletas del Ejemplo 3 que comprende rifaximina obtenida por secado por pulverización, garantiza una presencia más constante de rifaximina, aunque manteniendo concentraciones máximas limitadas en plasma y produciendo una acumulación limitada de fármaco durante la terapia.

25 El efecto de limitación de la concentración máxima de rifaximina en el plasma es el resultado de la composición de la tableta, de la forma farmacéutica adoptada y del método de preparación de la forma farmacéutica. De hecho, la Tabla 16 del Ejemplo 5 consigna los parámetros PK obtenidos en perros cuando se administra al animal únicamente la rifaximina preparada conforme al Ejemplo 1, sin excipiente adicional alguno,. Para comparar estos datos con los valores obtenidos después de la administración a humanos, consignados en la Tabla 14 del Ejemplo 3, deben tenerse en cuenta las diferentes especies, humana y canina, y las diferentes dosificaciones.

30 Con relación a las especies, es sabido que es posible comparar datos de biodisponibilidad en las especies humana y canina, como se describe por Dressmann J.B. en Pharm. Res. 4, 123-31, 1986, dado que la fisiología del estómago en las dos especies es muy similar. Sin embargo, humanos y perros exhiben un pH diferente en el intestino delgado, que en los humanos es aproximadamente 5, mientras que en los perros es aproximadamente 7. Esta diferencia podría afectar a la biodisponibilidad si ello fuera relevante para la solubilidad del compuesto.

35 En el caso de rifaximina, sin embargo, esta diferencia no es relevante, dado que una variación de pH entre 5 y 7 no afecta a la solubilidad de rifaximina, como se muestra en el Ejemplo 6.

Otra diferencia observada entre las especies humana y canina es el tiempo de tránsito intestinal más corto en los perros, que podría dar posiblemente como resultado una menor fracción adsorbida para los fármacos.

40 Los diferentes factores de biodisponibilidad en las especies humana y canina han sido tenidos en cuenta por adopción del factor de conversión de dosis en perro a dosis humanas equivalentes (HED) de 0,54, como se consigna en la Guidance for Industry, de la FDA. En el Ejemplo 5, en el que los perros recibieron una dosis de 100 mg/kg, ello corresponde a 54 mg/kg HED.

45 Los individuos humanos de los pacientes estudiados que habían recibido una tableta de 200 mg de rifaximina, tenían un peso corporal medio de 67,67 kg, como se muestra en la Tabla 8, por lo que recibieron un promedio de 2,9 mg/kg de rifaximina, a saber una cantidad de rifaximina 18,6 veces menor que la HED administrada a los perros. Por consiguiente, podría expresarse que los parámetros PK se redujeran proporcionalmente en aproximadamente el mismo factor, como se muestra en la Tabla 1.

TABLA 1

Comparación de Valores PK perro-hombre que recibieron rifaximina - Valores medios \pm error estándar			
	C_{max} (ng/ml)	T_{max} (h)	AUC_{0-24h} (ng.h/ml)
Valores observados en perros después de administración de 100 mg/kg (Tabla 14) correspondiente a una HED de 54,4 mg/kg	1044,1 \pm 588,46	2	2854,31 \pm 1489,87
Valores calculados en humanos reducidos proporcionalmente a la dosis de 2,9 mg/kg	56,1 \pm 31,63	ND	143,4 \pm 80,10
Valores observados en humanos después de administración de tabletas de 200 mg correspondientes a 2,9 mg/kg	3,70 \pm 0,55	1,04	11,47 \pm 2,35

5 Por comparación de los valores de los parámetros PK calculados a 2,9 mg/kg HED obtenidos sobre la base del experimento en perros con los observados en humanos, cuando está comprendida en la preparación farmacéutica del Ejemplo 3 la rifaximina del Ejemplo 1, se deduce que la nueva composición, por combinación del efecto de la forma de rifaximina y la composición farmacéutica, como se describe en el Ejemplo 3, reduce los niveles de biodisponibilidad de rifaximina en sangre si se compara con una administración directa de la rifaximina preparada por el método de secado por pulverización, como se describe en el Ejemplo 1.

10 La composición farmacéutica de las tabletas obtenidas conforme al Ejemplo 3 exhibe de hecho el resultado inesperado derivado de la combinación de parámetros que actúan en direcciones opuestas: la rifaximina producida por el proceso de secado por pulverización conduce a rifaximina más soluble con un posible aumento de la biodisponibilidad, mientras que la composición y la forma farmacéutica en tabletas y el método de producción limitan el nivel de absorción, dando como resultado una liberación controlada.

15 La evidencia de la propiedad de la formulación se muestra en las Figuras 1 y 2, que consignan los valores de concentraciones en plasma en dos individuos voluntarios diferentes, calculadas después de administraciones repetidas de formulaciones en tabletas que contienen la rifaximina preparada conforme al Ejemplo 3 si se compara con el producto comercial Normix®.

20 La comparación de los dos perfiles en los dos individuos voluntarios sanos tratados con la formulación de la presente invención demuestra que en ningún intervalo de tiempo a lo largo de la terapia total se exhibe cantidad alguna de rifaximina detectable en el plasma, mientras que los pacientes tratados con las tabletas disponibles comercialmente que contenían rifaximina (Normix®) exhiben concentraciones en plasma de rifaximina no detectables analíticamente.

25 Por tanto, un aspecto de la invención es una composición capaz de liberar rifaximina en condiciones de liberación predecible y controlada. Dicha composición comprende un polvo de rifaximina que tiene la característica morfológica arriba descrita, y que se obtiene por un proceso de secado por pulverización.

Otro aspecto de la presente invención está representado por formulaciones farmacéuticas que contienen rifaximina en forma sólida en una cantidad comprendida entre 10 y 800 mg en una preparación sólida con excipientes aceptables.

- 5 Otro aspecto de la invención es un polvo de rifaximina que tiene las características morfológicas arriba descritas, preparado por secado por pulverización, y asociado con excipientes aceptables conocidos por los expertos en la técnica, para uso como administración tópica tal como ungüento, lavado con crema, o espuma.

Otros aspecto de la invención es un polvo de rifaximina que tiene las características morfológicas arriba descritas, preparado por secado por pulverización, y asociado con excipientes aceptables conocidos por los expertos en la técnica, para uso como administración oral en forma de una suspensión, jarabe o elixir bucal.

- 10 Un aspecto adicional de la presente invención son composiciones farmacéuticas capaces de producir concentraciones de rifaximina en plasma mayores que 0,5 ng/ml en la sangre de humanos 4-12 horas después de la administración de una cantidad de rifaximina no inferior a 200 mg en forma de tabletas.

- 15 Un aspecto adicional de la presente invención es una composición farmacéutica que contiene rifaximina obtenida por secado por pulverización, capaz de producir concentraciones de rifaximina en plasma mayores que 0,5 ng/ml en la sangre de humanos 6-24 horas después de la administración de una cantidad de rifaximina no inferior a 400 mg en la forma de tabletas.

Un aspecto adicional de la presente invención es una formulación de rifaximina que, con una administración de 200 mg de rifaximina, produce una concentración máxima de rifaximina en la sangre menor que aproximadamente 15 ng/ml.

- 20 Un aspecto adicional de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende rifaximina que, con una administración de 200 mg, produce una concentración máxima de rifaximina en la sangre menor que aproximadamente 100 ng/ml.

Un aspecto adicional de la presente invención es el uso de la formulación en el tratamiento de infecciones bacterianas intestinales.

- 25 Un aspecto adicional de la presente invención es una composición envasada que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de rifaximina que tiene las características morfológicas arriba descritas, preparada por secado por pulverización, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, en donde la composición está formulada para tratamiento de un individuo que padece o es propenso a padecer un trastorno intestinal, y envasada con instrucciones para tratar a un individuo que sufre de o es propenso a sufrir un trastorno intestinal.

- 30 Se proporcionan también en esta memoria kits, por ejemplo, kits para tratamiento de un trastorno intestinal en un individuo. Los kits pueden contener, por ejemplo, una o más de las formas de dispersión sólidas de rifaximina que tienen las características morfológicas arriba descritas, preparado por secado por pulverización, e instrucciones para su utilización. Las instrucciones para utilización pueden contener información de proscripción, información de dosificación, información de almacenamiento, etcétera.

- 35 La rifaximina se puede administrar a una dosis mayor que 2500 mg/día sin efecto secundario alguno, y la composición de rifaximina puede administrarse a una concentración de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg por kilogramo de peso corporal.

La composición farmacéutica se puede administrar en combinación con otro tratamiento terapéutico.

Se proporcionan los ejemplos no limitantes siguientes de la invención.

40 **Ejemplo 1**

Método de preparación de un polvo de rifaximina por secado por pulverización

En un equipo de lecho fluido Glatt GPCG 60, provisto de un sistema Wurster de 18 pulgadas (45,7 cm) y una tobera de pulverización de 1,8 mm, se cargan 40 kg de rifaximina- α y se añaden luego 457,2 litros de etanol al 96% (v/v). La suspensión así formada se mantiene bajo agitación hasta disolución completa de la rifaximina.

- 45 Se pulveriza la solución etanólica en el lecho fluido a una presión comprendida entre 1,0 y 1,5 bar, a través de la tobera de 1,8 mm sometida a un caudal de aire caliente previamente calentado. Al final de la fase de pulverización, el polvo de rifaximina sólido se seca ulteriormente para eliminar el exceso de disolvente.

Las condiciones adoptadas para el proceso de pulverización se describen en detalle en la Tabla 2.

TABLA 2

Parámetros del proceso	Pre calentamiento	Pulverización	Secado
Volumen del aire de entrada	800 ± 200 m ³ /h	800 ± 200 m ³ /h	800 ± 200 m ³ /h
Temperatura del aire de entrada	90 ± 10°C	90 ± 10°C	60 ± 5°C
Presión de pulverización		0,7 ± 0,2 bar	
Tasa de pulverización		50 - 380 g/min	
Temperatura del producto		55 -70°C	50 ± 2°C

El polvo de rifaximina obtenido se analiza por espectroscopia de rayos X, espectrometría ¹³C-NMR y espectroscopia IR, y es estable a una temperatura de 40°C ± 2 con una humedad relativa de 75% hasta 3 meses.

- 5 El espectro de difracción de rayos X se consigna en la Figura 3, que muestra halo-picos que tienen máximos a 7,75° ± 1,02, 14,54° ± 0,2 y 18,33 ± 0,2, 2θ.

El espectro de difracción de rayos X se obtiene por la geometría Bragg-Brentano en las condiciones siguientes: tubo de rayos X: cobre; radiación: K(α1), K(α2); tensión de la corriente del generador: KV 40, mA 40; monocromador: grafito; tamaño de paso 0,02; tiempo de paso: 1,25 segundos; valor angular inicial y final de 2θ: 3,0°-30,0 ± 0,2d.

- 10 La Figura 4 muestra el espectro ¹³C-NMR obtenido por el instrumento Varian 400 a 100,56 MHz, por fusión de la muestra de cloroformo que tiene una pureza mayor que 99,8% y que contiene tetrametilsilano como patrón interno.

La Figura 5 muestra el espectro IR obtenido con el equipo Spectrum One, Perkin Elmer, utilizando una dispersión al 0,5% de rifaximina en bromuro de potasio, y registrándose el espectro a frecuencias de 4000 a 450 cm⁻¹.

La rifaximina así obtenida es estable, como se muestra en la Tabla 3.

15

TABLA 3

Rifaximina obtenida por el Ejemplo 1 y mantenida a T = 40°C ± 2°C con humedad relativa = 75 ± 5%				
Test	Criterios de aceptación	T0	1 mes	3 meses
Descripción	Polvo amarillo anaranjado	Polvo amarillo anaranjado	Polvo amarillo anaranjado	Polvo amarillo anaranjado
Espectro FT-IT	Cumple con con el estándar			
Espectro de difracción de rayos X	Cumple con una forma amorfa de rifaximina			
Contenido de agua (Karl Fisher)	≤ 8%	2,2%	4,9%	5,4%
Impurezas totales	≤ 2,0%	0,51%	0,54%	0,95%

Ejemplo 2**Análisis comparativo entre rifaximina obtenida por secado por pulverización y por un proceso de molienda****a) Análisis de Rayos X**

5 El espectro de difracción de rayos X se obtiene por la geometría Bragg-Brentano en las condiciones siguientes: tubo de rayos X: cobre; radiación: $K(\alpha_1)$, $K(\alpha_2)$; tensión de la corriente del generador: KV 40, mA 40; monocromador: grafito; tamaño de paso 0,02; tiempo de paso: 1,25 segundos; valor angular inicial y final de 2θ : $3,0^\circ$ - $30^\circ \pm 0,2$.

La Figura 3 y la Figura 6 consignan respectivamente el espectro de rayos X de rifaximina obtenida por secado por pulverización y por molienda.

10 El espectro de difracción de rayos X de la rifaximina obtenida por el proceso de secado por pulverización se caracteriza por halo-picos que tienen máximo a $7,75^\circ \pm 0,2$, $14,54^\circ \pm 0,2$ y $18,33^\circ \pm 0,2$, 2θ .

El espectro de difracción de rayos X de la rifaximina obtenida por el proceso de molienda se caracteriza por halo-picos que tienen máximo a $7,44 \pm 2\theta$, $14,40 \pm 2\theta$; y $7,19 \pm 2\theta$.

b) Dimensión del Tamaño de Partícula (PSD)

15 Los análisis del tamaño de partícula se realizaron utilizando un analizador del tamaño de partícula Beckman-Coulter LS100 Q equipado con una celdilla de micro-volumen. El disolvente utilizado es White Spirit (WS).

En la Tabla 4 se consignan el tamaño medio de las partículas obtenidas por los procesos de secado por pulverización y molienda.

20 Un porcentaje correspondiente a 10% (d_{10}) de las partículas totales tiene un tamaño medio de $4,56 \mu\text{m}$ para secado por pulverización y $1,84$ para molienda; un porcentaje correspondiente a 50% (d_{50}) de las partículas totales tiene un tamaño medio de $19,6 \mu\text{m}$ para secado por pulverización y $8,17$ para molienda; y un porcentaje correspondiente a 90% (d_{90}) de las partículas totales tiene un tamaño medio de $62,21 \mu\text{m}$ para secado por pulverización y $12,92$ para molienda.

TABLA 4

	Diámetro de Partícula (μm)	
	Proceso de Secado por Pulverización	Proceso de Molienda
d_{10}	4,56	1,84
d_{50}	19,60	8,17
d_{90}	62,21	12,92

25 La Figura 7 y la Figura 8 muestran el perfil de tamaños de partícula de la rifaximina obtenida por el proceso de secado por pulverización y el proceso de molienda, respectivamente.

c) Microscopía SEM

Las muestras se analizaron por SEM y los resultados se consignan en la Figura 9 y la Figura 10, respectivamente, para formas amorfas de rifaximina obtenidas por secado por pulverización y molienda.

30 La rifaximina preparada por secado por pulverización exhibe agregados que tienen dimensión comprendida entre 10 y $40 \mu\text{m}$ y el polvo presenta características porosas y un perfil definido; la rifaximina obtenida por molienda exhibe agregados que tienen dimensión entre 3 y $15 \mu\text{m}$ y el polvo presenta características porosas y un perfil esférico.

d) Densidad a Granel

35 Se realizaron 3 medidas con 3 muestras diferentes para rifaximina obtenida por secado por pulverización y para rifaximina obtenida por molienda, y la densidad se calculó en gramos por mililitro utilizando un matraz aforado de 10 ml.

La densidad de la rifaximina obtenida por secado por pulverización es 0,257 g/ml, y la densidad de la rifaximina obtenida por molienda es 0,327 g/ml.

e) Superficie Específica (BET)

- 5 Para la determinación de las áreas de superficie baja se utilizó una técnica de gas fluyente. Los análisis se realizaron utilizando nitrógeno gaseoso sobre 300 mg de muestra secada a vacío, aumentado la temperatura desde 25°C a 100°C con una tasa de calentamiento de 10°C/min. La superficie específica de la rifaximina obtenida por secado por pulverización está comprendida entre 0,01 y 5 m²/g, y la superficie específica de la rifaximina obtenida por molienda está comprendida entre 6 y 12 m²/g.

f) Solubilidad

- 10 500 mg de cada preparación de rifaximina consignada en el Ejemplo 1 y rifaximina obtenida por molienda, respectivamente, se suspendieron por separado en 750 ml de una solución tampón acuosa de fosfatos, pH 6,8, temperatura 30 ± 0,5°C.

- 15 Las soluciones que contienen rifaximina suspendida se agitan por medio de un agitador de barrido durante 150 minutos a la tasa de agitación de 250 rpm. Las muestras tomadas a intervalos de 5 minutos durante la primera hora y a intervalos de 15 minutos en el tiempo restante se analizan en HPLC después de filtración. Los resultados se consignan en la Tabla 5.

TABLA 5

Solubilidad a lo largo del tiempo de la preparación de rifaximina		
	Concentración (mg/l)	
Tiempo (min)	Secado por Pulverización	Molienda
5	14,4	10,8
10	30,2	14,3
15	44,0	15,9
20	47,0	16,7
25	38,0	16,9
30	28,7	16,7
35	22,4	16,1
40	17,7	15,4
45	14,9	14,8
50	13,1	14,0
55	11,8	13,5
60	11,0	12,9
75	9,9	12,1
90	9,5	10,9
105	9,3	9,8

120	9,1	9,0
135	9,0	8,3
150	8,8	7,9

Ejemplo 3

Preparación de rifaximina en tabletas

La preparación de las tabletas que contienen 200 mg de rifaximina comprende los pasos siguientes:

- 5 a. Preparación de polvo de rifaximina por secado por pulverización como se describe en el Ejemplo 1;
- b. Granulación en seco por compactación;
- c. Lubricación del granulado;
- d. Transformación en tabletas;
- e. Preparación del barniz de recubrimiento;
- 10 f. Recubrimiento de los núcleos.

Una tableta contiene las cantidades consignadas en la Tabla 6.

TABLA 6

Composición de una tableta de 200 mg		
Sustancia fármaco	Cantidad (mg)	% (p/p)
Rifaximina en polvo	200,00	55,97
Almidón-glicolato de sodio	15,00	4,20
Diestearato de glicerol	18,00	5,04
Sílice coloidal anhidra	1,00	0,28
Talco	1,00	0,28
Celulosa microcristalina	115,00	32,18
Hidroxipropil-metilcelulosa	5,15	1,44
Dióxido de titanio	1,50	0,42
Edetato disódico	0,02	$5,60 \times 10^{-3}$
Propilenglicol	0,50	0,14
Óxido de hierro E172	0,15	0,04

Almidón-glicolato de sodio, diestearato de glicerol, talco y celulosa microcristalina se pesan en las cantidades respectivas consignadas en la Tabla 6 y se pasan a través de un tamiz de 0,8 mm. Los mismos se ponen luego en un mezclador de polvo de tipo V y la mezcla se agita durante al menos 30 minutos.

5 La mezcla de polvo se pone con la cantidad respectiva de rifaximina, en una tolva de la máquina continua de compactación-granulación, lo que produce un granulado del calibre deseado.

10 El granulado se añade luego con diestearato de glicerol, talco, celulosa microcristalina, y sílice coloidal anhidra, pasados todos ellos previamente a través de un tamiz de 0,5 mm. La sílice anhidra coloidal y la celulosa microcristalina se mezclan previamente antes del tamizado. La mezcla se pone luego nuevamente en el mezclador y se mezcla durante 7 minutos. El granulado se comprime por medio de una máquina rotativa de transformación en tabletas Kilian o equivalente equipada con troqueles cóncavos con un diámetro de 10 mm a fin de obtener las tabletas. El procedimiento de recubrimiento se realiza en una sala apropiada bajo control microclimático.

Las tabletas se calientan a una tasa de 41°C-43°C mediante aire templado, y el recubrimiento del film se pulveriza sobre las tabletas. Al final de la fase de recubrimiento, las tabletas se secan en un intervalo de 41°C-43°C mediante aire templado durante 30 min.

15 El tiempo de desintegración de las tabletas procedentes del proceso de fabricación arriba mencionado era de 5 minutos por realización del test conforme a las condiciones de Ph. Eur., Ed. 6.3. No. 20901, pp. 3943-3945.

La tasa de disolución medida de las tabletas, evaluada por realización de un test de disolución conforme a las condiciones Ph. Eur., Ed. 6,0, No. 20903, pp. 266-275, por introducción de una tableta en 1000 ml de tampón de fosfato 0,1 M a pH 7,4 a una temperatura de 37 ± 0,5°C, velocidad de rotación 100 rpm, se muestra en la Tabla 7.

20 La rifaximina liberada por las tabletas así preparadas se analizó y se comparó con las tabletas Normix® disponibles comercialmente que contenían rifaximina-α. La cantidad de rifaximina liberada en el tampón de fosfato se determinó por espectrofotometría de longitud de onda correspondiente a 293 ± 2 nm en comparación con una solución de rifaximina de referencia. Las cantidades de rifaximina liberadas hasta 180 minutos se consignan en la Tabla 7.

25

TABLA 7

Perfil de disolución de las tabletas		
Tiempo (min)	200 mg de rifaximina como se describe en el Ejemplo 3	200 mg de rifaximina comercial (Normix®) que contiene rifaximina-α
0	0,0	0,0
15	4,1	2,5
30	9,3	2,8
45	12,5	2,8
60	17,0	3,1
90	19,4	3,2
120	23,0	3,1
180	27,2	2,7

Ejemplo 4

Estudio de cruzamiento aleatorizado para la evaluación de seguridad y del perfil PK de una dosis simple oral de 200 mg o dos dosis de 200 mg de tabletas de rifaximina como se obtiene en el Ejemplo 3 en comparación con una sola dosis oral de 200 mg de Normix® o dos dosis orales de 200 mg en individuos voluntarios humanos sanos

30

En estado de ayuno, 12 voluntarios sanos cuyos datos demográficos se consignan en la Tabla 8, recibieron por cruzamiento una tableta que contenía 200 mg de rifaximina descrita en el Ejemplo 3 o una tableta de 200 mg de Normix®, y 12 individuos voluntarios sanos, cuyos datos demográficos se consignan en la Tabla 9, recibieron dos tabletas de 200 mg de rifaximina descrita en el Ejemplo 3 o dos tabletas de 200 mg de Normix®.

- 5 Cada individuo recibió cada una de las dos preparaciones de rifaximina por separado con un intervalo de una semana.

TABLA 8

	Parámetros demográficos de los individuos que han recibido una tableta de 200 mg de rifaximina del Ejemplo 3			
	Edad (años)	Altura (cm)	Peso (kg)	BMI
Media	36,67	169,25	67,67	23,50
SD	8,53	9,35	11,65	2,71
CV%	23,27	5,53	17,22	11,55
Min	27,00	153,00	52,00	19,00
Max	51,00	180,00	86,00	27,00

TABLA 9

	Parámetros demográficos de los individuos que han recibido dos tabletas de 200 mg de rifaximina del Ejemplo 3			
	Edad (años)	Altura (cm)	Peso (kg)	BMI
Media	37,67	169,83	72,75	25,08
SD	8,30	7,41	11,23	2,91
CV%	22,05	4,36	15,44	11,59
Min	21,00	158,00	50,00	20,00
Max	51,00	180,00	86,00	27,00

10

El estudio determinó la biodisponibilidad de las dos preparaciones de rifaximina por medida de la concentración en plasma de rifaximina a lo largo del tiempo después de administración oral.

15

Las muestras de sangre, tomadas respectivamente 0; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8; 10; 12; 16; 24 horas después de la administración, se analizaron por un método LC-MS/MS que tenía un límite de cuantificación de 0,5 ng/ml y los resultados se muestran en la Tabla 10 y en la Tabla 11 para la administración de una tableta de 200 mg de rifaximina del Ejemplo 3 y de Normix®, respectivamente. En la Tabla 12 y la Tabla 13 se consignan los valores correspondientes a la administración de dos tabletas de 200 mg de rifaximina del Ejemplo 3 y Normix®.

TABLA 10

CONCENTRACIÓN DE RIFAXIMINA EN PLASMA (NG/ML) DESPUÉS DE ADMINISTRACIÓN ORAL DE UNA TABLETA DE RIFAXIMINA DE 200 MG PREPARADA CONFORME AL EJEMPLO 3												
Tiempo (h)	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12
0	n.e.											
0.5	3.76	n.e.	0.67	2.40	1.77	1.43	0.99	4.48	2.60	0.64	1.44	0.55
1	2.40	n.e.	5.49	4.00	1.47	2.25	1.04	3.71	2.02	1.47	3.37	0.97
1.5	1.41	n.e.	3.85	3.61	1.14	2.06	6.39	2.57	1.56	1.37	4.99	1.31
2	1.16	n.e.	2.32	2.11	0.78	1.14	4.10	1.93	1.25	1.43	7.32	2.98
3	0.99	n.e.	1.46	1.48	n.e.	1.17	2.84	1.04	0.89	1.16	4.03	2.08
4	1.19	n.e.	0.96	1.13	n.e.	0.82	2.60	0.73	0.71	0.75	2.88	1.51
6	1.36	n.e.	0.71	1.24	n.e.	1.15	1.47	0.52	0.93	n.e.	1.89	0.88
8	0.80	n.e.	n.e.	0.98	n.e.	0.64	1.14	n.e.	0.57	n.e.	1.43	0.60
10	0.54	n.e.	n.e.	0.63	n.e.	n.e.	0.79	n.e.	n.e.	n.e.	0.78	0.51
12	n.e.	1.83	n.e.	0.61	n.e.	n.e.	0.73	n.e.	n.e.	n.e.	0.75	n.e.
16	n.e.	0.60	n.e.									
24	n.e.											

n.e. = no evaluable, por ser menor que el límite detectable del método.

TABLA 11

CONCENTRACIÓN DE RIFAXIMINA EN PLASMA (NG/ML) DESPUÉS DE ADMINISTRACIÓN ORAL DE UNA TABLETA DE RIFAXIMINA DE 200 MG DE NORMIX®												
Tiempo (h)	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12
0	n.e.											
0.5	n.e.	n.e.	2.06	0.68	0.70	n.e.	3.00	1.04	1.27	n.e.	0.76	0.67
1	1.55	0.53	1.88	n.e.	1.44	0.53	4.95	0.76	2.07	0.50	0.94	1.85
1.5	1.04	0.54	1.01	n.e.	0.98	n.e.	0.85	0.53	1.63	0.53	1.70	1.38
2	0.79	n.e.	0.71	n.e.	0.93	n.e.	1.11	n.e.	0.93	0.68	0.90	1.08
3	0.53	n.e.	n.e.	n.e.	0.55	n.e.	n.e.	n.e.	1.10	0.68	0.80	0.69
4	n.e.	0.72	0.61	0.58	n.e.							
6	0.59	n.e.										
8	n.e.											
10	n.e.											
12	n.e.											
16	n.e.											
24	n.e.											

n.e. = no evaluable, por ser menor que el límite detectable del método.

TABLA 12

CONCENTRACIÓN DE RIFAXIMINA EN PLASMA (NG/ML) DESPUÉS DE ADMINISTRACIÓN ORAL DE DOS TABLETAS DE RIFAXIMINA DE 200 MG PREPARADAS CONFORME AL EJEMPLO 3												
Tiempo (h)	V13	V14	V15	V16	V17	V18	V19	V20	V21	V22	V23	V24
0	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
0.5	4.55	1.10	1.92	3.03	n.e.	2.23	10.48	30.19	13.69	18.73	2.01	2.82
1	12.16	1.80	4.08	6.04	3.77	5.16	10.43	23.33	14.26	57.19	1.43	15.23
1.5	8.79	2.11	3.39	3.73	4.35	5.04	6.35	20.02	18.20	53.66	1.26	16.25
2	4.90	2.17	3.39	2.69	3.99	5.78	5.07	15.47	20.66	32.13	0.97	20.61
3	3.28	1.63	3.61	1.55	4.42	5.26	3.44	9.52	24.89	18.84	0.72	9.25
4	2.20	1.14	4.20	1.26	3.34	4.13	3.77	5.69	24.89	12.89	0.55	4.99
6	3.19	0.85	2.71	1.78	3.36	2.41	2.39	3.95	15.57	6.43	n.e.	3.89
8	2.11	n.e.	1.46	1.00	2.19	1.46	1.31	2.64	10.66	5.59	n.e.	2.93
10	1.81	n.e.	1.07	0.69	1.37	1.06	1.13	1.70	6.68	3.14	n.e.	1.69
12	1.25	n.e.	0.95	0.69	1.09	0.79	0.84	1.33	5.28	2.37	n.e.	1.32
16	0.70	n.e.	0.62	0.67	0.78	n.e.	n.e.	0.78	2.56	1.13	n.e.	0.63
24	0.52	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	0.50	1.36	0.58	n.e.	n.e.

n.e. = no evaluable, por ser menor que el límite detectable del método.

TABLA 13

CONCENTRACIÓN DE RIFAXIMINA EN PLASMA (NG/ML) DESPUÉS DE ADMINISTRACIÓN ORAL DE DOS TABLETAS DE RIFAXIMINA DE 200 MG DE NORMIX®												
Tiempo (h)	V13	V14	V15	V16	V17	V18	V19	V20	V21	V22	V23	V24
0	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.							
0.5	n.e.	1.00	1.50	1.47	n.e.	3.72	2.33	14.95	1.44	5.31	2.02	1.35
1	n.e.	1.32	1.19	2.33	1.02	1.92	1.88	11.04	3.64	6.07	2.65	0.86
1.5	0.50	0.84	0.82	1.97	1.26	1.54	1.35	12.13	3.12	5.15	3.03	0.58
2	0.52	0.78	0.84	2.39	1.09	1.03	1.17	7.27	2.63	4.42	2.75	0.50
3	0.76	0.54	0.54	1.11	0.63	0.71	0.74	8.47	2.40	2.78	1.58	n.e.
4	0.87	n.e.	n.e.	0.64	n.e.	0.51	0.63	3.79	1.94	2.02	1.10	n.e.
6	0.63	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	2.00	1.41	1.14	0.65	n.e.
8	n.e.	1.41	0.91	0.80	n.e.	n.e.						
10	n.e.	0.96	0.62	n.e.	n.e.	n.e.						
12	n.e.	0.74	0.54	n.e.	n.e.	n.e.						
16	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.							
24	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.							

n.e. = no evaluable, por ser menor que el límite detectable del método.

5 Los parámetros de biodisponibilidad siguientes se calculan para comparación de las dos preparaciones de rifaximina: concentración máxima observada en plasma (C_{max}); tiempo desde la administración para obtener C_{max} (T_{max}); área bajo la curva concentración-tiempo desde el tiempo 0h (primer punto experimental) hasta la última toma de muestra $AUC_{(0-24 h)}$ (24 h después de la administración). Los resultados se presentan en la Tabla 14 y la Tabla 15, en el caso de la administración de dos tabletas de 200 mg de rifaximina como se describe en el Ejemplo 3 y de dos tabletas de 200 mg de Normix®.

TABLA 14

Medias aritméticas de los parámetros PK del individuo humano que recibió una tableta de 200 mg de rifaximina						
Dosis 200 mg	Tableta de Rifaximina del Ejemplo 3			Normix®		
	Media	SD	CV%	Media	SD	CV%
C_{max} (ng/ml)	3,70	1,913	51,7	1,59	1,207	75,9
T_{max} (h)	1,96	3,208	163,7	1,04	0,450	43,3
AUC_{0-24h} (ng/ml x h)	11,47	8,135	70,9	2,32	1,607	69,3

TABLA 15

Medias aritméticas de los parámetros PK del individuo humano que recibió dos tabletas de 200 mg de rifaximina						
	Preparación de Rifaximina del Ejemplo 4			Normix®		
	Media	SD	CV%	Media	SD	CV%
C_{max} (ng/ml)	15,01	16,225	108,1	3,54	3,883	109,7
T_{max} (h)	1,71	1,157	67,7	1,21	1,010	83,5
AUC_{0-24} (ng/ml x h)	63,38	63,703	100,5	10,38	13,403	129,1

5 Ejemplo 5

Estudio PK en el perro de rifaximina preparada por secado por pulverización

Cuatro perros Beagle hembra recibieron como administración oral simple la rifaximina preparada conforme al Ejemplo 1 a la dosis de 100 mg por kg de peso corporal del animal.

10 Se administraron cápsulas de gelatina dura que contenían únicamente rifaximina, y se evaluaron las observaciones pre- y post-dosis de peso corporal y examen físico.

Se recogieron muestras de sangre de todos los animales cada día de dosificación a: 0 (pre-dosis), 1, 2, 4, 6, 8, y 24 horas después de cada dosificación.

La curva concentración-tiempo determina los parámetros PK de AUC_{0-24h} , C_{max} y T_{max} consignados en la Tabla 16.

TABLA 16

Valores medios de los parámetros PK de los animales que recibieron 100 mg/kg de rifaximina			
Valores medios (\pm error estándar)			
Preparación de rifaximina conforme al Ejemplo 1	C_{max} (ng/ml)	T_{max} (h)	AUC_{0-24h} (ng·h/ml)
Dosis de 100 mg/kg	1044,1 \pm 588,46	2	2854,31 \pm 1489,87

Ejemplo 6**Solubilidad de la rifaximina a diferentes valores de pH**

- 5 El estudio se condujo al principios aceptados con objeto de cumplir los requerimientos del Anexo a la Directiva de la Comisión Europea 92/69/EEC y las Directrices de la OECD para Ensayo de Productos Químicos (Método EEC A6, Método OECD 105).

La solubilidad en agua se determinó en agua purificada y soluciones tampón a pH 4 y 7, por el método del matraz de sacudidas a 20°C.

- 10 Partes alícuotas de las soluciones saturadas de rifaximina- α se diluyeron adecuadamente, y se analizaron luego por un método de cromatografía líquida de alta resolución HPLC. La solubilidad de rifaximina se determinó frente a soluciones de calibración de rifaximina.

Los resultados obtenidos se consignan en la Tabla 17.

TABLA 17

Solubilidad de rifaximina a pH diferente	
Sistema disolvente	Solubilidad (mg/l)
Agua purificada	3,63
Solución tampón de pH 4	4,12
Solución tampón de pH 7	3,22
Solución tampón de pH 10	299

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de polvo de rifaximina que tiene un espectro de difracción de rayos X correspondiente a una forma amorfa, que tiene un tamaño de partícula entre 40 y 120 micrómetros en un porcentaje de 90% de las partículas totales como se determina utilizando un analizador de tamaño de partícula Beckman-Coulter LS100 Q equipado con una celdilla de micro-volumen, y una densidad a granel entre 0,1 y 0,5 g/ml como se determina utilizando un matraz aforado de 10 ml, caracterizado por los pasos de:
- 5 a) solubilización de rifaximina cristalina o amorfa, o sus mezclas, en disolventes orgánicos o sus mezclas;
- 10 b) pulverización de dicha solución en un aparato de lecho fluido a una presión comprendida entre 0,5 y 2,5 bar en una corriente de aire templado;
- c) secado de la rifaximina sólida hasta peso constante a una temperatura comprendida entre 20°C y 120°C.
2. Polvo de rifaximina obtenido por un proceso de la reivindicación 1 que tiene un espectro de difracción de rayos X correspondiente a una forma amorfa y que tiene un tamaño de partícula entre 40 y 120 micrómetros en un porcentaje de 90% de las partículas totales como se determina utilizando un analizador de tamaño de partícula Beckman-Coulter LS100 Q equipado con una celdilla de micro-volumen, y una densidad a granel entre 0,1 y 0,5 g/ml como se determina utilizando un matraz aforado de 10 ml.
- 15 3. El polvo de rifaximina conforme a la reivindicación 2 caracterizado por una superficie específica comprendida entre 0,01 y 10 m²/g como se determina por la técnica de gas fluyente.
- 20 4. La rifaximina conforme a la reivindicación 2, caracterizada porque dicha rifaximina es soluble en una cantidad comprendida entre 5% y 90% con respecto a la rifaximina total comprendida en 750 ml de una solución tampón acuosa de fosfatos a un pH de 6,8 y una temperatura de 30°C ± 0,5°C, después de 150 minutos de agitación con un agitador de barrido a una velocidad de agitación de 250 rpm.
5. Composición farmacéutica que comprende un polvo de rifaximina conforme a la reivindicación 4 en una cantidad comprendida entre 10 y 800 mg y excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 25 6. La composición farmacéutica conforme a la reivindicación 5, que comprende polvo de rifaximina en forma amorfa en una cantidad de 200 y 400 mg.
7. La composición farmacéutica conforme a la reivindicación 5 ó 6 en forma de tabletas que comprenden uno o más de desintegrantes, diluyentes, edulcorantes, plastificantes, agentes anti-aglomeración, agentes anti-adherencia, deslizantes, ligantes, y opcionalmente agentes colorantes, tampón, saborizantes y edulcorantes.
- 30 8. La composición farmacéutica conforme a la reivindicación 7 en forma de tabletas que tienen la composición siguiente:
- Rifaximina en forma amorfa: 30%-70% (p/p)
 - Desintegrante: 3%-8% (p/p)
 - 35 - Lubricante: 2%-5% (p/p)
 - Deslizantes: 0,1%-2,0% (p/p)
 - Diluyentes: 5%-65% (p/p)
- y opcionalmente saborizante y agente colorante.
9. La composición farmacéutica conforme a la reivindicación 8 en forma de tabletas que tienen la composición siguiente:
- 40 - Rifaximina 10-800,0 mg
- Almidón-glicolato de sodio: 5,0-30,0 mg
 - Diestearato de glicerol: 4,0-400,0 mg
 - Sílice coloidal anhidra: 0,2-10,0 mg

- Talco deslizante: 0,2-10,0 mg
- Celulosa microcristalina: 10,0-500,0 mg

y recubierta opcionalmente con un film de recubrimiento que comprende opacificador, plastificante y agente colorante.

5 10. La composición farmacéutica conforme a la reivindicación 7 u 8 recubierta opcionalmente con un film de recubrimiento que comprende opacificador, plastificante y agente colorante.

11. Un proceso para la preparación de la composición farmacéutica al cualquiera de las reivindicaciones 5 a 10, caracterizado por los pasos siguientes:

10 a) granulación en seco de rifaximina obtenida por un proceso de secado por pulverización, mezclada opcionalmente con rifaximina en forma cristalina o en una mezcla con otra forma hidratada, solvatada o amorfa de rifaximina y/o en presencia de excipientes farmacéuticamente aceptables;

b) lubricación del granulado obtenido;

c) transformación en tabletas del granulado del paso b) con excipientes farmacéuticamente aceptables;

d) opcionalmente, preparación de barniz de recubrimiento y recubrimiento de los núcleos.

15 12. La composición farmacéutica conforme a una de las reivindicaciones 5 a 10 para uso en el tratamiento de infecciones bacterianas intestinales con una liberación controlada del ingrediente activo.

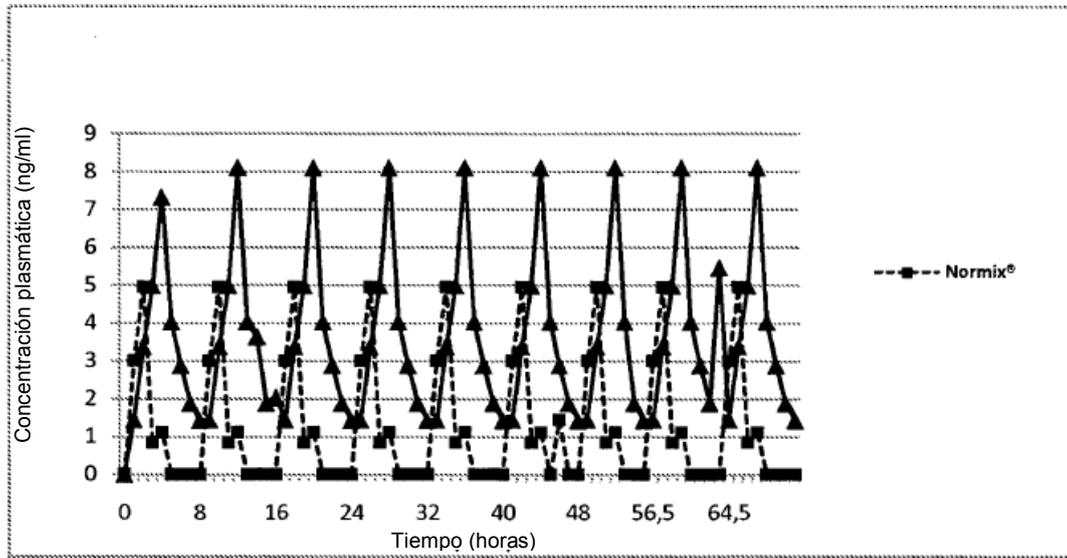


Figura 1: Perfil de concentración en plasma después de administración múltiple de una tableta de 200 mg de rifaximina preparada como en el Ejemplo 3 y Normix® en el individuo V7

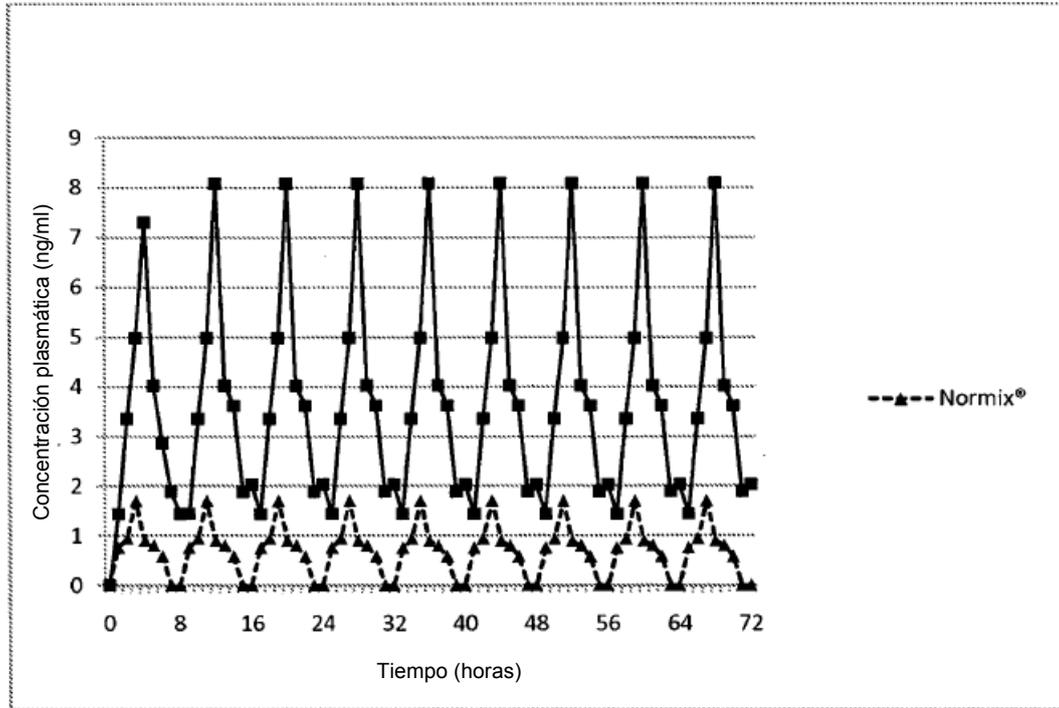


Figura 2: Perfil de concentración en plasma después de administración múltiple de una tableta de 200 mg de rifaximina preparada como en el Ejemplo 3 y Normix® en el individuo V11

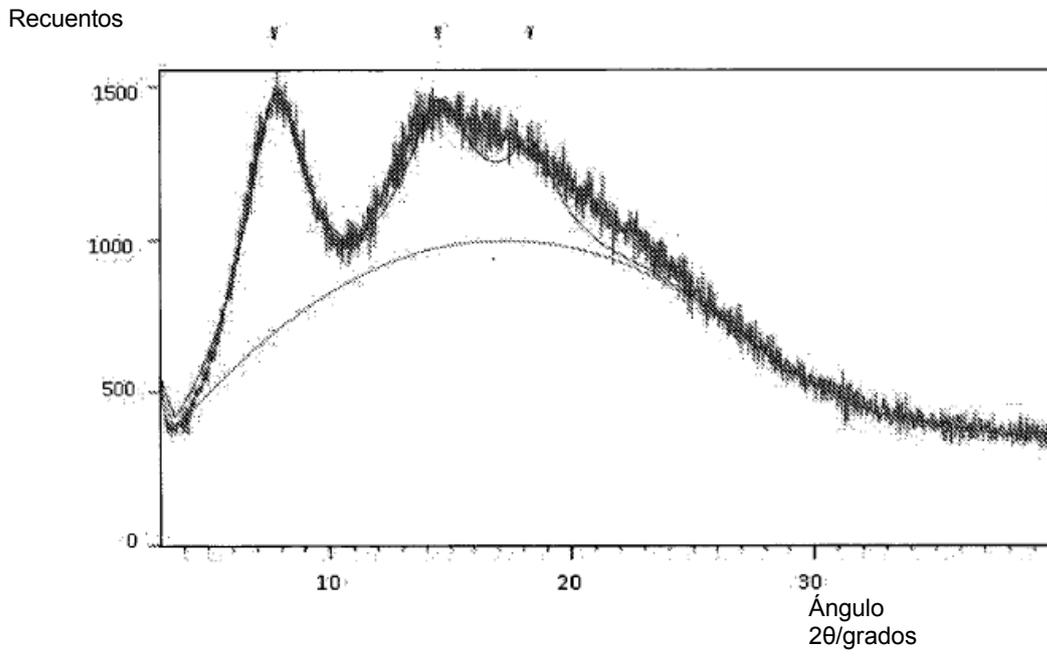


Figura 3: Espectros de difracción de rayos X obtenidos por el proceso de secado por pulverización

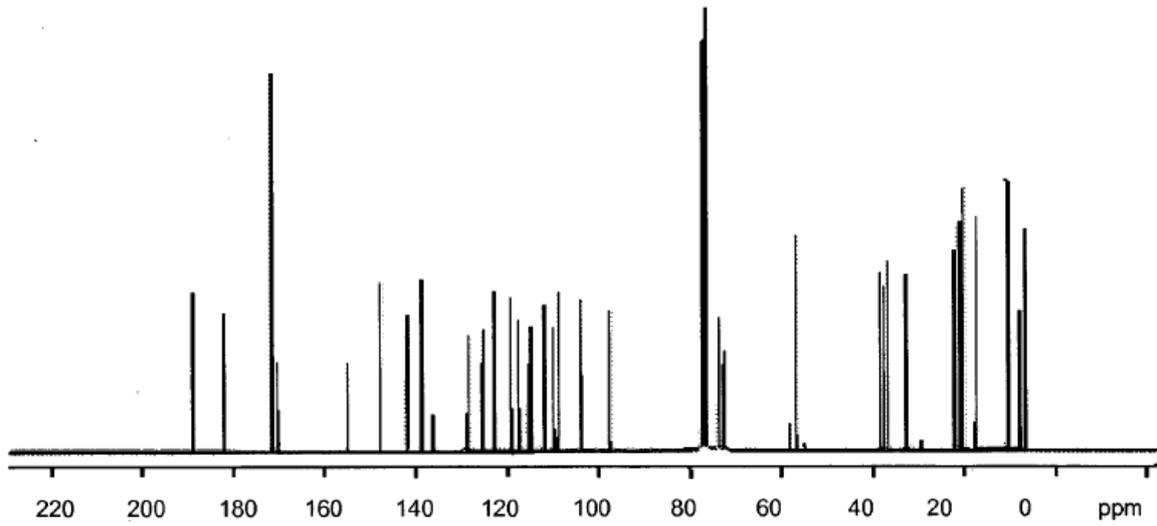


Figura 4: Espectros ^{13}C -NMR obtenidos por el proceso de secado por pulverización

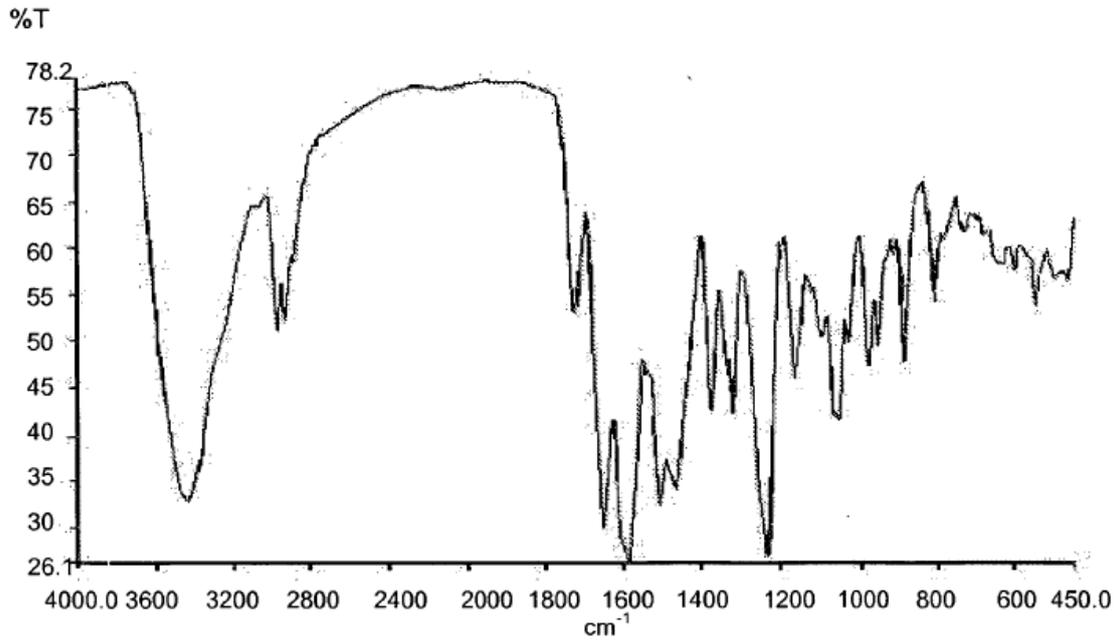


Figura 5: Espectros IR de rifaximina obtenidos por el proceso de secado por pulverización

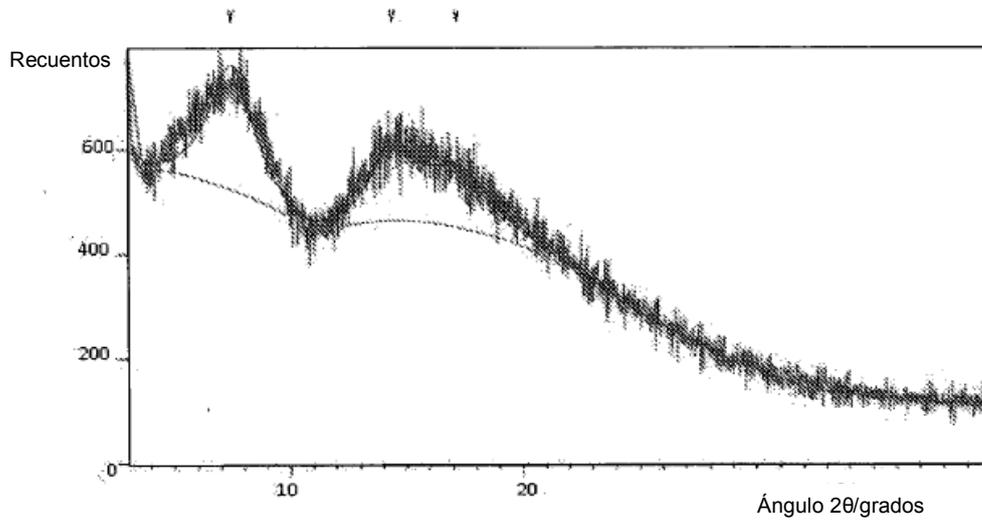


Figura 6: Espectros de difracción de rayos X de rifaximina obtenidos por el proceso de molienda

Volumen (%)

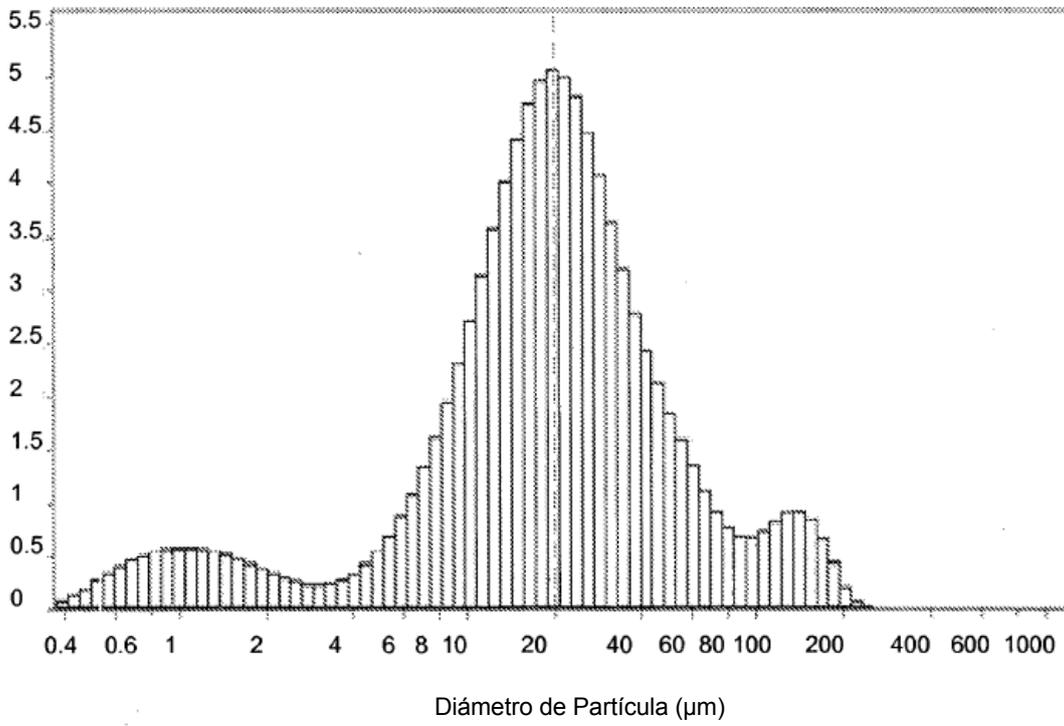


Figura 7: PSD de rifaximina obtenida por el proceso de secado por pulverización

Volumen (%)

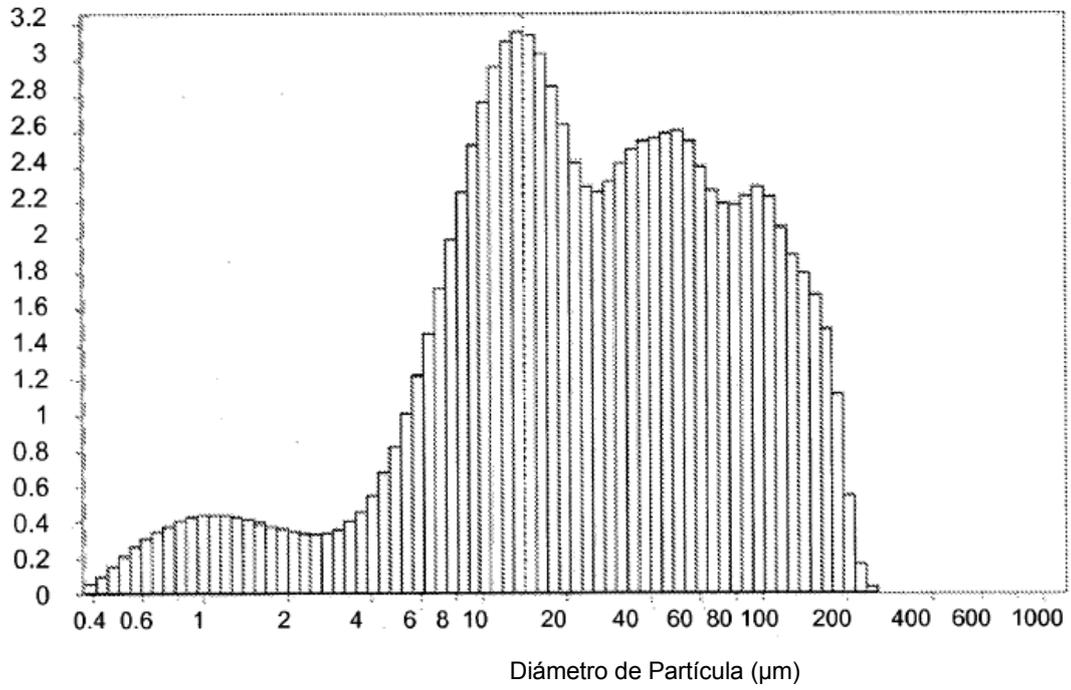


Figura 8: PSD de rifaximina obtenida por el proceso de molienda

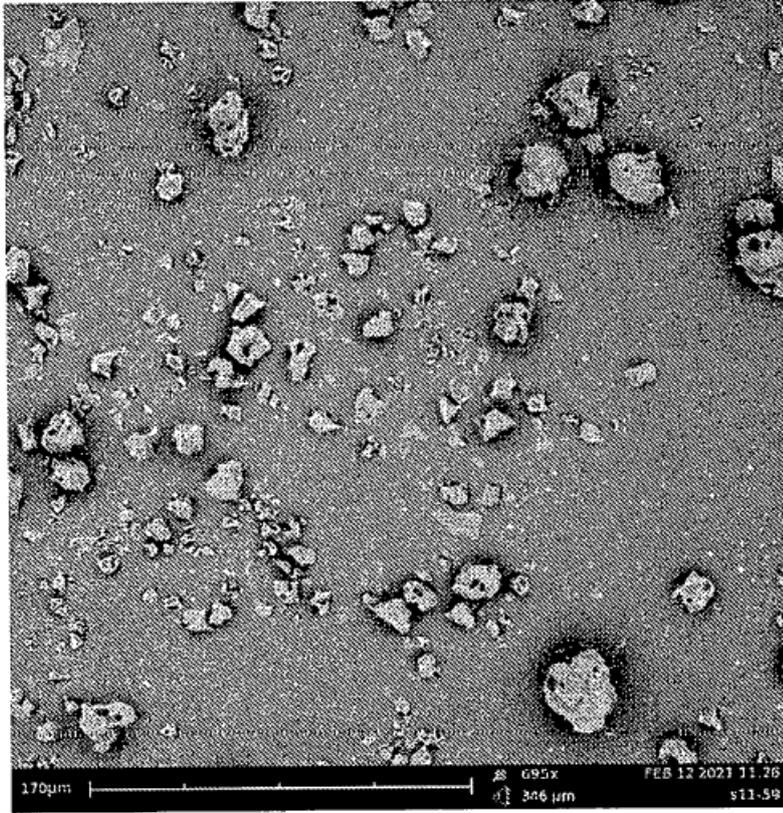


Figura 9: Imagen por Microscopía SEM de rifaximina obtenida por el proceso de secado por pulverización

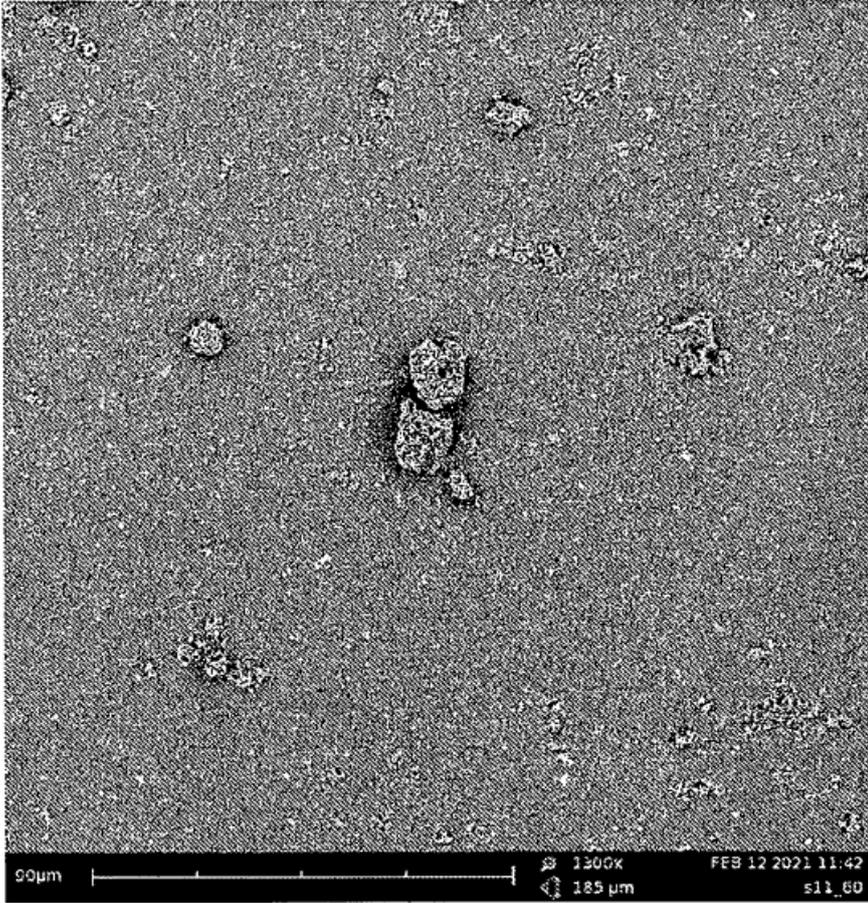


Figura 10: Imagen por Microscopía SEM de rifaximina obtenida por el proceso de molienda