

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 549 560**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/437** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.07.2012** **E 12761650 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.09.2015** **EP 2736488**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas que comprenden rifaximina, procesos para su preparación y su uso en el tratamiento de infecciones vaginales**

30 Prioridad:

**29.07.2011 IT BO20110461**

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

**29.10.2015**

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;**

**CALANNI, FIORELLA;**

**VITALI, BEATRICE y**

**CRUCIANI, FEDERICA**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 549 560 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas que comprenden rifaximina, procesos para su preparación y su uso en el tratamiento de infecciones vaginales

**Objetivo de la invención**

- 5 La presente invención se refiere a composiciones que comprenden gránulos de rifaximina, junto con excipientes farmacéuticamente aceptables, caracterizadas porque las composiciones tienen una liberación controlada. La presente invención también describe procesos para su preparación y su uso en el tratamiento de las infecciones vaginales, en particular de la vaginosis bacteriana. Además, también describe las dosis de rifaximina útiles y eficaces en la mejoría de la enfermedad y en la prevención de cualquier posible recidiva.

**10 Antecedentes de la invención**

- 15 Rifaximina (INN, véase The Merck Index, XIII ed., 8304, n° CAS 80621-81-4), nomenclatura de la 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) trienimin) benzofuro (4,5-e) pirido(1,2,-a bencimidazol-1,15(2H)diona, 25-acetato) es un fármaco antibiótico semisintético que pertenece al grupo de rifampicina, más exactamente a la piridoimidazo-rifamicina descrita en el documento IT 1154655, mientras el documento EP 0 161 534 describe un proceso de producción que parte de Rifamicina O (The Merck Index XIII ed., 8301).

Los documentos US 7.045.620, EP 1557421B1, EP 1676847B1, EP 1676848B1, WO2005/044823, WO2006/094662 describen las formas cristalinas  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  y  $\epsilon$  de rifaximina. Los documentos WO2008/155728, US 2009/312357 y US2008/008253 describen procesos para obtener formas amorfas.

- 20 El documento WO2009/108730 describe formas polimórficas de rifaximina denominadas zeta, eta,  $\alpha$ -seca, iota,  $\beta$ -1,  $\beta$ -2 y  $\epsilon$ -seca.

El documento WO2011/153444 describe las formas polimórficas  $\kappa$  y  $\theta$ , y el documento WO 2011/156897 describe las formas polimórficas denominadas APO-1 y APO-2.

- 25 Viscomi G. et al en Cryst. Eng Comm., 2008, 10 1074-1081(2008) describe las formas polimórficas  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ , el proceso para obtenerlas y sus propiedades fisicoquímicas y biológicas.

- 30 La rifaximina es un fármaco antibiótico activo contra bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, caracterizado por una baja absorción sistémica, insignificante al administrarla por vía oral, como describió Descombe J. J. et al. en Int. J. Clin. Pharmacol. Res., 14 (2), 51-56, (1994); se conoce por su actividad antibacteriana, ejercida, por ejemplo, contra las bacterias localizadas en el tracto gastrointestinal que provocan infecciones intestinales, diarrea y síndrome de intestino irritable (SII), crecimiento bacteriano en el intestino delgado o "sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado" (SBID), y que también se sabe que están asociadas a la enfermedad de Crohn (EC), insuficiencia pancreática, enteritis, fibromialgia.

Por esta característica, la rifaximina desempeña un papel relevante en la terapia de las enfermedades intestinales infecciosas e inflamatorias, tanto en la fase aguda como en la crónica.

- 35 Las diferentes formas de rifaximina están asociadas a diferentes niveles de absorción sistémica. La rifaximina está autorizada actualmente para el tratamiento de patologías agudas y crónicas cuya etiología es parcialmente o completamente atribuible a las bacterias intestinales Gram-positivas y Gram-negativas, tales como los síndromes diarreicos provocados por un equilibrio alterado de la flora microbiana intestinal tales como las diarreas estivales, diarrea del viajero y enterocolitis. La rifaximina es útil en la profilaxis pre- y post-quirúrgica de complicaciones infecciosas en la cirugía del tracto gastrointestinal, como adyuvante en la terapia de la hiperamonemia y en la reducción del riesgo de episodios agudos de encefalopatía hepática.

La rifaximina también puede ser útil para tratar el "síndrome de las piernas inquietas"; para la prevención de la peritonitis bacteriana espontánea en pacientes afectados de insuficiencia hepática y en las infecciones inducidas por el uso crónico de inhibidores de la bomba de protones.

- 45 Además, el hecho de que la rifaximina se absorba escasamente de manera sistémica es ventajoso para las aplicaciones anteriormente mencionadas, ya que la rifaximina no es tóxica, incluso a dosis elevadas, y reduce la incidencia de efectos secundarios indeseados tales como, por ejemplo, la selección de cepas bacterianas resistentes a antibióticos y el riesgo de posibles interacciones farmacológicas.

- 50 Las características de rifaximina hacen de ella un compuesto útil en los tratamientos tópicos, tales como los que son útiles para tratar infecciones vaginales, por ejemplo la vaginosis bacteriana.

La vaginosis bacteriana es una patología extremadamente frecuente, que representa un 40-50% de todas las infecciones vaginales. Cuando es sintomática y sin complicaciones, la vaginosis bacteriana se caracteriza por

descargas vaginales malolientes que no están asociadas a un cuadro clínico inflamatorio (vaginosis), y se atribuyen a una alteración del ecosistema vaginal.

5 La flora vaginal normal de una mujer sana, debido a la presencia predominante de lactobacilos, en particular *Lactobacillus crispatus* y *gasseri*, produce peróxido de hidrógeno y mantiene un pH vaginal ácido, por lo que se inhibe el crecimiento de la mayoría de microorganismos patógenos.

10 En la vaginosis bacteriana, las bacterias *Lactobacillus* son sustituidas por un crecimiento excesivo, incluso mil veces mayor que los valores normales, de bacterias aerobias y anaerobias facultativas, principalmente representadas por *Gardnerella vaginalis*, que está presente en prácticamente todas las mujeres afectadas de vaginosis bacteriana, por *Mycoplasma hominis*, por bacterias anaerobias Gram-negativas tales como *Bacteroides* y *Prevotella*, por anaerobios tales como *Peptostreptococcus*, por anaerobios Gram-positivos tales como *Mobiluncus*, que está presente en un 50% de los casos, y por bacilos Gram-positivos tales como *Atopobium vaginae*, que está presente en un 95% de los casos de vaginosis bacteriana.

15 Los factores que predisponen al inicio de la enfermedad se establecen principalmente en mujeres en edad fértil que tienen un nivel socioeconómico bajo, que son de raza negra, que usan con regularidad lavados vaginales, fumadoras y que mantienen relaciones sexuales con varias parejas diferentes. Por otra parte, la toma de fármacos estroprogestínicos parece desempeñar un papel protector. Además, el componente hormonal resultó estar implicado en su etiopatogénesis, debido a que esta patología se halla principalmente en mujeres en edad fértil.

20 La vaginosis bacteriana puede estar relacionada con varias complicaciones ginecológicas y obstétricas graves, tales como, por ejemplo: enfermedad inflamatoria pélvica, causa frecuente de esterilidad y embarazo ectópico; infección de una lesión quirúrgica tras cirugía ginecológica; ruptura de aguas prematura en mujeres embarazadas; parto prematuro y aborto.

25 Además, aunque no se considera una enfermedad de transmisión sexual, la vaginosis bacteriana está asociada a un riesgo incrementado de contagio de pandemias de transmisión sexual, que incluyen la infección por VIH, tanto para las mujeres no embarazadas como para las embarazadas. En estas últimas, también determina un incremento del riesgo de transmisión del VIH de la madre al feto.

El diagnóstico de la vaginosis bacteriana se puede basar en criterios clínicos y/o microbiológicos.

30 El diagnóstico clínico se lleva a cabo según los criterios clínicos de Amsel, como se describió en Amsel R. et al. en Am. J. Med. 1983; 74(1): 14-22. El diagnóstico es positivo cuando se informa de al menos tres de los cuatro síntomas siguientes: 1) descargas vaginales que son homogéneas y se adhieren a las paredes vaginales; 2) resultado positivo en la prueba del olor a aminas (desarrollo de "olor a pescado" tras la adición de hidróxido potásico del 10% a la descarga vaginal); 3) pH vaginal mayor de 4,5, y 4) una cantidad mayor del 20% de células clave de la vaginosis (células vaginales del epitelio escamoso revestidas de bacterias, identificadas mediante examen microscópico en fresco).

35 El diagnóstico microbiológico se basa en el cálculo de la puntuación de Nugent, que incluye el examen microscópico de las descargas vaginales por medio de la tinción de Gram. Se determina la presencia y la cantidad de tres especies bacterianas vaginales diferentes. En particular, se obtiene una puntuación baja si la concentración de lactobacilos es elevada, la puntuación se incrementa si se determina la presencia de *Gardnerella* y *Bacteroidi*, y la puntuación es aún más elevada si también se determina la presencia de *Mobiluncus*. Una puntuación resultante entre 0 y 3 es representativa de la flora vaginal de una mujer sana, una puntuación entre 4 y 6 indica que la flora vaginal está comenzando a alterarse, y una puntuación entre 7 y 10 indica un diagnóstico definitivo de vaginosis bacteriana, como describió Nugent RP et al. en J. Clin. Microbiol. 1991, 29(2), 297-301.

45 Además, en años recientes se han desarrollado más técnicas moleculares de diagnóstico, tales como PCR-DGGE y PCR en tiempo real, basadas en el análisis de la secuencia de ARN y que permiten la identificación de una composición microbiana del ecosistema vaginal, como describió Zhou X et al. en Microbiology 2004, 150 (Pt. 8), 2565-2573 y en Appl. Environ. Microbiol. 2004, 70(6), 3575-3581. Por lo tanto, se pueden usar directamente estas técnicas para determinar la presencia de los agentes patógenos que provocan la enfermedad, y también para verificar el efecto de la terapia sobre ellos desde el punto de vista cuantitativo.

50 Aunque la etiología de la vaginosis bacteriana no se comprende completamente, el tratamiento tiene el objetivo de inducir una mejoría tanto clínica como microbiológica, y, si es posible, evitar las infecciones recidivantes. Por lo tanto, una terapia ideal debería ser eficaz para reducir las especies patógenas y, al mismo tiempo, también debería favorecer el restablecimiento y la proliferación de la especie protectora *Lactobacillus* con el objetivo de prevenir las posibles recidivas de la enfermedad.

55 Las directrices del Centro de Control de Enfermedades (CDC), 2010, 59, NoRR-12 indican que todas las mujeres afectadas por vaginosis bacteriana, que tengan síntomas y que no estén embarazadas, deberían ser tratadas con terapia de antibióticos.

A este respecto, el CDC sugiere, como primera aproximación terapéutica, los tratamientos antibióticos tales como, por ejemplo: metronidazol, comprimidos orales de 500 mg, dos veces al día durante 7 días; o metronidazol, gel vaginal, 0,75%, un aplicador (5 g) una vez al día durante 5 días o clindamicina, crema vaginal, 2%, un aplicador (5 g) una vez al día durante 7 días.

5 Tanto metronidazol como clindamicina, administrados por vía sistémica (de manera oral) o por vía local (de manera vaginal), son eficaces para tratar la vaginosis bacteriana. Sin embargo, la acción inhibitoria de ambos principios activos contra la flora protectora de *Lactobacillus*, como se describió en Simoes JA et al en Infect. Dis. Obstet. Gynecol. 2001, 9(1), 41-45, limita su eficacia para prevenir las recidivas.

10 Además, los dos antibióticos anteriormente mencionados están asociados a efectos secundarios sistémicos, algunos de ellos especialmente relevantes, tales como, por ejemplo, reacciones neurológicas en el caso de metronidazol o colitis pseudomembranosa en el caso de clindamicina, incluso cuando se administran por vía vaginal.

Además, si se administran repetidamente, tanto metronidazol como clindamicina pueden inducir resistencias microbiológicas no solamente a nivel vaginal, sino también a nivel sistémico, debido a que se absorben de manera sistémica incluso tras la administración vaginal.

15 El documento EP 0547294 describe composiciones que contienen cantidades de rifaximina entre 50 y 500 mg que se indica que son útiles en el tratamiento de las infecciones vaginales provocadas por microorganismos susceptibles a rifaximina. En particular, el documento EP 0547294 describe un ensayo clínico llevado a cabo con una preparación de espuma y crema vaginal de rifaximina, que contiene 200 mg de rifaximina, y se indica una eficacia superior de la espuma en comparación con la crema. Este documento también describe composiciones para tratar la vaginosis bacteriana que contienen rifaximina en cápsulas, óvulos y comprimidos, y también se describe la acción antibacteriana de rifaximina contra las bacterias presentes habitualmente en la descarga vaginal. La Tabla 1 del documento EP 0547294 describe que la rifaximina ejerce una actividad antibacteriana importante contra bacterias patógenas tales como *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides bivius-disiens*, *Mobiluncus* y también contra bacterias apatógenas, tales como los lactobacilos.

25 La inhibición de los lactobacilos, cuya presencia es beneficiosa para mantener un medio vaginal sano, se debe considerar un suceso perjudicial con respecto a la eficacia terapéutica. De hecho, como ya se ha indicado, el medio ácido generado por los lactobacilos es una condición esencial para prevenir la colonización por bacterias patógenas.

30 La Tabla 1 del documento EP 0547292 también demuestra que la acción inhibitoria de rifaximina (CIM<sub>50</sub> y CIM<sub>90</sub>) contra los lactobacilos es igual, o incluso mayor, que su acción contra las bacterias patógenas, tales como, por ejemplo, *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus spp*, *Bacteroides bivius-disiens*. Así, cuando se administra por vía vaginal, la rifaximina actúa de manera indiscriminada sobre toda la flora bacteriana, que incluye los lactobacilos.

35 Debbia A. et al. describe en J. Chemother. 20, (2), 186-194, 2008 que la rifaximina exhibe una actividad bacteriana dependiente del tiempo, por lo tanto, son necesarias composiciones farmacéuticas nuevas de rifaximina que sean eficaces en el tratamiento de las infecciones vaginales, que proporcionen un periodo adecuado de tiempo de exposición a rifaximina y concentraciones locales de rifaximina útiles en el tratamiento de las infecciones vaginales, tal como para la vaginosis bacteriana, y que no reduzcan la concentración de lactobacilos, que es importante para la prevención de las recidivas de las infecciones vaginales. Además, fue importante que las concentraciones de rifaximina proporcionadas por la composición fueran eficaces sin requerir dosis elevadas de rifaximina.

40 Teniendo en cuenta el color intenso de la rifaximina, también fue importante que las composiciones que contuvieran rifaximina fueran bien aceptadas por las pacientes sin que provocasen descargas coloreadas, y que las composiciones estuvieran preferiblemente en una forma farmacéutica sólida.

45 También fue importante que las composiciones farmacéuticas fueran eficaces para erradicar la enfermedad (infecciones vaginales) y para reducir el número de recidivas con periodos de tratamiento más cortos, y con cantidades totales reducidas de la rifaximina administrada en comparación con las descritas en el documento EP 0547294.

Un objetivo de la presente invención, que sorprendentemente se ha llevado a cabo ahora, son las composiciones farmacéuticas sólidas, en particular en forma de comprimidos vaginales, de manera específica comprimidos formados comprimiendo gránulos de rifaximina con excipientes extragranulares.

50 Los gránulos de rifaximina se caracterizan porque contienen excipientes farmacéuticamente aceptables elegidos de diluyentes, aglutinantes y lubricantes, en los que hay presente al menos un aglutinante. Los excipientes extragranulares se caracterizan porque comprenden al menos un disgregante y opcionalmente otros excipientes extragranulares elegidos de aglutinantes, diluyentes y lubricantes. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se caracterizan porque liberan la rifaximina comprendida en los gránulos en un tiempo corto, incluso en un medio con una cantidad reducida de agua, tal como el presente fisiológicamente en la vagina. Las composiciones disgregan suficientemente los gránulos en la vagina, y proporcionan rifaximina en cantidades eficaces para tratar las infecciones vaginales.

Las nuevas composiciones se pueden preparar con las diferentes formas polimórficas de rifaximina ya conocidas en la técnica, y son útiles en el tratamiento de la vaginosis bacteriana y en la prevención de las recidivas de la enfermedad.

5 En particular, las composiciones nuevas no disminuyen la concentración de lactobacilos presentes de manera natural en la flora vaginal, sino que favorecen de manera inesperada su incremento durante el curso de tratamiento.

10 Las composiciones, objetivo de la presente invención, son útiles en el tratamiento de las infecciones vaginales, y en particular de la vaginosis bacteriana, a dosis menores de 200 mg/día, con un curso de tratamiento de menos una semana, y proporcionan una mejoría con cantidades de rifaximina menores a lo largo de un curso de tratamiento más corto que los informados en la bibliografía disponible para el experto en la técnica y en la práctica clínica, por lo que se obtiene una mejoría de la enfermedad con cantidades administradas totales de rifaximina que son alrededor de diez veces menores que las mencionadas en la patente EP 0547294. En particular, la invención proporciona dosis eficaces y un curso de tratamiento útiles para obtener una mejoría completa, en particular en comparación con el placebo.

15 Las composiciones farmacéuticas que comprenden rifaximina, objetivo de la presente invención, son eficaces para tratar las infecciones vaginales, y en particular la vaginosis bacteriana, a concentraciones menores de 200 mg/día, con una duración del tratamiento menor de una semana, en comparación con el placebo.

Además de las dosis, la presente invención también selecciona una duración del tratamiento útil para obtener una mejoría completa.

Las composiciones halladas resultaron ser aceptadas, bien toleradas y desprovistas de efectos secundarios.

## 20 **Compendio de la invención**

Las realizaciones ejemplares descritas en la presente memoria superan las desventajas anteriormente descritas de las composiciones convencionales de rifaximina proporcionando composiciones farmacéuticas que comprenden rifaximina, eficaces para tratar las infecciones vaginales, y en particular la vaginosis bacteriana.

25 Un aspecto de la invención son las composiciones farmacéuticas que comprenden gránulos de rifaximina que comprenden rifaximina en una cantidad de 2,5 mg a 200 mg, preferiblemente entre 2,5 y 100 mg, p.ej., 12,5, 25 mg, 50 mg y 100 mg, y uno o más de un excipiente extragranular que incluye al menos un disgregante seleccionado de crospovidona, silicato cálcico y mezclas de los mismos; en la que dicha composición farmacéutica tiene una actividad bactericida selectiva contra las bacterias patógenas vaginales. Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica como se reivindica, caracterizada por tener una acción antibacteriana selectiva que  
30 mantiene o incrementa la cantidad de lactobacilos después de un curso de tratamiento.

La composición farmacéutica puede tener al menos un disgregante extragranular presente en una cantidad preferiblemente entre un 2-20% en peso de la composición farmacéutica.

35 La composición farmacéutica puede ser una formulación de liberación controlada, y puede estar en forma de un comprimido vaginal u óvulo. Preferiblemente, la composición farmacéutica está en forma de un comprimido vaginal. El comprimido vaginal puede tener un tiempo de disgregación de menos de cinco minutos, preferiblemente de menos de dos minutos.

40 También se describen ahora métodos nuevos para i) tratar una infección vaginal (p.ej., vaginosis bacteriana) y ii) prevenir la recidiva de una infección vaginal (p.ej., vaginosis bacteriana), y los métodos comprenden administrar de manera vaginal una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica descrita, en la que la cantidad terapéuticamente eficaz reduce de manera selectiva una cantidad de bacterias patógenas vaginales mientras mantiene o incrementa una cantidad de lactobacilos a lo largo de un curso de tratamiento. En un aspecto del método actualmente descrito, la cantidad de lactobacilos se incrementa a lo largo del curso de tratamiento.

45 En una realización, la cantidad terapéuticamente eficaz puede ser una dosis diaria de rifaximina de menos de 500 mg, preferiblemente 200 mg, p.ej., menos de 100 mg. Preferiblemente, la dosis diaria de rifaximina es 100 mg, 50 mg o 25 mg.

El curso de tratamiento es preferiblemente de diez días o menos, p.ej., una semana o menos. La cantidad de rifaximina administrada a lo largo del curso de tratamiento puede ser 700 mg de rifaximina o menos, p.ej., 500 mg de rifaximina o menos.

50 La cantidad terapéuticamente eficaz de rifaximina puede ser 12,5 ó 25 mg al día, en la que el curso de tratamiento es de 5 días. De manera alternativa, en otra realización, la cantidad terapéuticamente eficaz de rifaximina por día puede ser 100 mg, y en la que el curso de tratamiento es de 2 días.

En una realización, el método para tratar una infección vaginal según la presente invención provoca una reducción en la puntuación de Nugent de 3 puntos o más tras el curso de tratamiento.

También se describe ahora un proceso de fabricación de la composición farmacéutica que comprende las etapas de formar gránulos de rifaximina mediante granulación en seco de una mezcla de la rifaximina y uno o más excipientes intragranulares, formar un comprimido primero mezclando y después comprimiendo los gránulos de rifaximina con uno o más de un excipiente extragranular que incluye al menos un disgregante. En una realización preferida, mediante el uso del proceso descrito, la forma de la rifaximina antes de la etapa de granulación en seco y la forma de la rifaximina tras la etapa de granulación en seco son la misma forma.

### Descripción de la invención

La presente invención describe composiciones farmacéuticas que comprenden de 2,5 mg a 200 mg de rifaximina en una forma sólida, en particular en forma de comprimidos, caracterizados porque liberan rifaximina de una manera controlada, lo que proporciona una actividad bactericida selectiva contra las bacterias patógenas.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se caracterizan porque comprenden gránulos y/o microgránulos de rifaximina con excipientes extragranulares. Los gránulos de rifaximina comprenden excipientes elegidos de uno o más de diluyentes, aglutinantes y agentes lubricantes; los excipientes extragranulares comprenden uno o más de aglutinantes, diluyentes, lubricantes y agentes disgregantes.

Las composiciones farmacéuticas en forma sólida, en particular en forma de comprimidos, proporcionan una disgregación rápida, p.ej., menos de cinco minutos, y permiten la liberación de los gránulos de rifaximina incluso en presencia de cantidades bajas de líquido acuoso, tal como la mucosa vaginal.

Según la invención, la composición farmacéutica comprende gránulos y/o microgránulos de rifaximina que comprenden de 2,5 mg a 200 mg de rifaximina, preferiblemente menos de 100 mg de rifaximina. La nueva composición comprende además uno o más excipientes intragranulares, y uno o más excipientes extragranulares que incluyen al menos un disgregante, en el que dicho disgregante extragranular se selecciona de crospovidona, silicato cálcico y mezclas de los mismos. Los excipientes intragranulares se seleccionan del grupo que consiste en un diluyente, aglutinante, lubricante y mezclas de los mismos. Los excipientes extragranulares incluyen al menos un disgregante como se definió anteriormente, y opcionalmente excipientes extragranulares adicionales seleccionados del grupo que consiste en aglutinantes, diluyentes, lubricantes y mezclas de los mismos.

Los gránulos que comprenden rifaximina se caracterizan porque comprenden una cantidad de rifaximina entre un 1 y un 80% (p/p), uno o más aglutinantes en una cantidad entre un 0,5 y un 20% (p/p), uno o más diluyentes en una cantidad entre un 30 y un 90% (p/p), uno o más lubricantes en una cantidad entre un 0,1 y un 5% con respecto al peso de los gránulos.

Según una realización preferida de la invención, los gránulos de rifaximina comprenden una cantidad de rifaximina entre un 5 y un 30% (p/p), uno o más aglutinantes en una cantidad entre un 1 y un 10% (p/p), uno o más diluyentes en una cantidad entre un 50 y un 90% (p/p) y uno o más lubricantes en una cantidad entre un 0,5 y un 4% (p/p), con respecto al peso de los gránulos.

El diluyente adecuado para la preparación de gránulos de rifaximina se elige preferiblemente del grupo que comprende celulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropil metilcelulosa, fosfato cálcico, almidón, caolín, sulfato cálcico dihidratado, carbonato cálcico, lactosa anhidra o hidratada, sacarosa, manitol, polisacáridos, glucanos, xiloglucono y mezclas de los mismos.

El aglutinante adecuado para la preparación de gránulos de rifaximina se elige del grupo que comprende almidón de maíz, almidón pregelatinizado, goma arábiga, lactosa, maltodextrina, copolímero de 1 vinil-2 pirrolidona y acetato de vinilo (copovidona), sacarosa y mezclas de los mismos.

El lubricante adecuado para la preparación de gránulos de rifaximina se elige del grupo que comprende dibehenato de glicerol, estearato cálcico o magnésico, aluminio, estearil fumarato sódico, aceites hidrogenados, aceites vegetales, ácido palmítico, alcohol, almidón, aceites minerales, polietileno glicol, lauril sulfato sódico, talco, glicéridos, benzoato sódico y mezclas de los mismos.

Según una realización preferida de la presente invención, el aglutinante se elige del grupo que consiste en copovidona y almidón de maíz. Más preferiblemente, el aglutinante es copovidona.

Según una realización preferida de la presente invención, el diluyente se elige del grupo que consiste en lactosa monohidrato o anhidra, celulosa y celulosa macrocristalina, hidroxipropil metilcelulosa. Más preferiblemente, el diluyente es lactosa monohidrato o anhidra.

Según una realización preferida de la presente invención, el lubricante se elige del grupo que consiste en estearato magnésico y dibehenato de glicerol. Más preferiblemente, el lubricante es estearato magnésico.

Los gránulos de rifaximina se preparan por medio del proceso de granulación en seco, en el que la rifaximina se mezcla con los excipientes elegidos (excipientes intragranulares), en las cantidades anteriormente mencionadas, y el

conjunto se mezcla después para obtener una mezcla homogénea. La mezcla se coloca después en un compactador para obtener los gránulos.

Los gránulos de rifaximina se procesan y mezclan después adicionalmente con excipientes extragranulares, que incluyen al menos uno del disgregante descrito.

- 5 Los excipientes extragranulares adicionales se seleccionan del grupo que consiste en un aglutinante, diluyente y agente lubricante, y la combinación de los mismos.

10 Según una realización preferida, el aglutinante se elige del grupo que comprende copovidona, almidón pregelatinizado y almidón de maíz; el diluyente se elige del grupo que consiste en lactosa, celulosa, celulosa microcristalina e hidroxipropil metilcelulosa; el lubricante se elige del grupo que consiste en estearato magnésico y dibehenato de glicerol.

15 El agente disgregante adecuado para la preparación de la composición según la presente invención se elige del grupo que consiste en: glicolato sódico de almidón, almidón pregelatinizado, copolímero de polivinil pirrolidona (PPPV o crospovidona), carboximetil celulosa sódica (carmelosa sódica), carboxi metil celulosa reticulada (croscarmelosa sódica), silicatos de metales alcalinos y alcalinotérreos (p.ej., silicato cálcico), y mezclas de los mismos.

El disgregante extragranular se elige del grupo que consiste en: crospovidona, silicato cálcico y mezclas de los mismos. En particular y en una realización preferida, el disgregante es una mezcla de crospovidona y silicato cálcico.

20 Según una realización preferida de la presente invención, la composición farmacéutica sólida, preferiblemente en forma de comprimidos, puede contener gránulos de rifaximina en una cantidad entre un 10 y un 85% (p/p); disgregante(s) o sus mezclas, en la que la cantidad total es entre un 2 y un 20% (p/p), independientemente de sus proporciones relativas; aglutinante en una cantidad entre un 0,5 y un 5,0% (p/p) y lubricante en una cantidad entre un 0,1 y un 10,0% (p/p), con respecto a la composición final como se informa en la Tabla 1.

Tabla 1

Componente	Porcentaje (%) en peso
Gránulos de rifaximina	10 - 85%
Lubricante	0,1 - 10%
Aglutinante	0,5 - 5%
Diluyente	10 - 80%
Disgregante	2 - 20%

25 Según una realización preferida de la presente invención, el diluyente extragranular se elige del grupo que consiste en: lactosa anhidra o monohidrato, almidón de maíz y celulosa cristalina; el lubricante extragranular es estearato magnésico, el aglutinante se elige de almidón pregelatinizado y copovidona, hidroxipropil metil celulosa, y el disgregante extragranular se elige de crospovidona, almidón pregelatinizado y silicato cálcico y mezclas de los mismos.

30 Según una realización más preferida, el diluyente extragranular se elige del grupo que comprende lactosa anhidra o monohidrato; el aglutinante extragranular se elige del grupo que comprende copovidona y almidón pregelatinizado; el lubricante extragranular es estearato magnésico; el disgregante extragranular se elige del grupo que comprende crospovidona, silicato cálcico, almidón pregelatinizado y glicolato de almidón.

35 Según una realización más preferida, la composición de los comprimidos que comprenden rifaximina se informa en la Tabla 2.

Tabla 2

Componente	Porcentaje (%) en peso
Gránulos de rifaximina	20 - 60%
Estearato magnésico	0,1 - 10%
Copovidona	0,5 - 4%
Lactosa	10 - 80%
Crospovidona y silicato cálcico	2 - 20%

La composición de los comprimidos puede comprender además un revestimiento, tal como un revestimiento de filmogen.

La composición sólida en forma de comprimidos puede contener una cantidad de rifaximina entre 2,5-500 mg, preferiblemente entre 2,5-100 mg, más preferiblemente entre 10-50 mg.

- 5 La composición sólida en forma de comprimidos también puede contener rifaximina en una cantidad preferiblemente entre 10 y 100 mg, entre 10 y 50 mg y entre 10 y 25 mg, más preferiblemente entre 25 y 100 y entre 25 y 50 mg, y lo más preferiblemente 25 mg.

La composición según la presente invención puede contener opcionalmente además agentes bioadhesivos, agentes conservantes, agentes tamponadores, agentes antisépticos y perfumes.

- 10 Cuando el agente bioadhesivo está presente, la composición puede tener propiedades bioadhesivas, lo que significa que los gránulos de rifaximina pueden adherirse a la mucosa vaginal.

Los ejemplos de polímeros y oligómeros o sus mezclas que se pueden incluir en los microgránulos son pectinas, zeínas, caseína, gelatina, albúmina, colágeno, quitosano, oligosacáridos y polisacáridos tales como, por ejemplo, celulosa, dextrano, polisacáridos de semillas de tamarindo, goma de xantano, goma arábiga, ácido hialurónico, ácido alginico, alginato sódico.

- 15 Cuando el bioadhesivo es un polímero sintético, el polímero se elige de poliamidas, policarbonatos, polialquilenos, polialquilen glicoles, poli(óxidos de alquilenos), poli(tereftalatos de alquilenos), poli(alcohol vinílico), poli(éteres de vinilo), poli(ésteres de vinilo), polivinil pirrolidona, polisiloxanos, poliuretanos, poliestirenos, polímeros de ácido acrílico y ésteres de metacrilato, copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo, polilactidas, poli(ácidos barbitúricos), polianhidridos, poliortoésteres y mezclas de los mismos. Otros polímeros útiles son metil celulosa, etil celulosa, hidroxil propil celulosa, hidroxil butil metilcelulosa, acetato de celulosa, propionato de celulosa, acetato-butirato de celulosa, carboxi metil celulosa, triacetato de celulosa, sal sódica de sulfato de celulosa, poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de isopropilo), poli(acrilato de isobutilo), poli(acrilato de octadecilo), polipropileno, polietileno glicol, poli(óxido de etileno), poli(tereftalato de etileno), poli(acetato de vinilo), poli(cloruro de vinilo), poliestireno, polivinil pirrolidona, polivinil fenol y mezclas de los mismos.

- 20 Otro grupo de polímeros útiles para obtener la bioadhesividad son los polímeros que tienen un grupo ramificante que comprende al menos un grupo hidrófobo unido, en los que los grupos hidrófobos son en general grupos apolares. Los ejemplos no limitantes de tales grupos hidrófobos incluyen los grupos alquilo, alqueno y alquino. Preferiblemente, los grupos hidrófobos se eligen para incrementar la bioadhesividad de los polímeros. Otros polímeros se caracterizan por ramificaciones hidrófobas con al menos un grupo hidrófilo, tales como ácidos carboxílicos, ácidos sulfónicos y ácidos fosfónicos, aminas, amidas e iminas cargadas de manera neutra y positiva, en los que los grupos hidrófilos son tales que incrementan la bioadhesividad del polímero.

- 30 Los gránulos de rifaximina se obtienen por medio de un proceso de granulación en seco, que permite mantener la forma cristalina o amorfa de rifaximina de partida sin ninguna transformación polimórfica que se da como se describe en la bibliografía, en presencia de agua o disolventes orgánicos.

Un proceso preferido para obtener la composición conserva la forma polimórfica seleccionada, ya que se sabe en la técnica que las formas polimórficas de rifaximina tienen diferentes solubilidades y proporcionan absorciones plasmáticas que difieren en al menos dos órdenes de magnitud.

- 40 El término "rifaximina" se considera en sentido amplio, e incluye no solamente "rifaximina", sino también sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, enantiómeros derivados, formas polimórficas, formas amorfas, co-cristales y complejos farmacéuticamente aceptables, sin limitaciones.

- 45 La rifaximina comprendida en las composiciones farmacéuticas objetivo de la presente invención se prefiere en una forma poco soluble cuando se usa para tratar la vaginosis bacteriana, para que actúe de manera local sin absorción sistémica. Esto evita a nivel sistémico el riesgo de selección potencial de cepas bacterianas resistentes a antibióticos que puede ocurrir, incluso a concentraciones plasmáticas bajas.

Seleccionando las diferentes formas polimórficas de rifaximina, caracterizadas por tener una disolución y absorción diferentes, o una mezcla de las mismas, es posible preparar una composición, y en particular en forma de comprimidos, para el tratamiento de las infecciones vaginales, y más en particular para los diferentes estados de la infección.

- 50 Los gránulos de rifaximina se mezclan después con la mezcla que comprende los excipientes extragranulares como se describió en la Tabla 1; la mezcla se comprime en una máquina de compresión, conocida en la técnica para la obtención de comprimidos que se revisten preferiblemente con un revestimiento de filmogen.



Los componentes extragranulares presentes en la composición farmacéutica en forma de comprimidos, junto con los gránulos de rifaximina, en las cantidades descritas en la presente invención, permiten la liberación controlada de rifaximina.

5 Los gránulos de rifaximina se liberan de los comprimidos incluso en un medio con cantidades reducidas de líquido acuoso, tal como el medio fisiológico presente en la vagina. Los gránulos de rifaximina liberados por los comprimidos en la cavidad vaginal ejercen una acción tóxica en la mucosa vaginal durante un periodo adecuado de tiempo debido al efecto combinado de la velocidad rápida de disgregación de los comprimidos y la velocidad reducida de disolución de los gránulos.

10 La presente invención también describe el uso de composiciones farmacéuticas de rifaximina para tratar infecciones vaginales, por ejemplo la vaginosis bacteriana en particular.

15 La presente invención también se refiere a la composición farmacéutica anterior para el uso en un método para tratar una infección bacteriana, y en un método para prevenir la recidiva de una infección bacteriana. En particular, las composiciones farmacéuticas objetivo de la presente invención, cuando se usan como se indicó anteriormente, no reducen la concentración de lactobacilos, que son necesarios para mantener el ecosistema vaginal y útiles para prevenir la recidiva de infecciones como las informadas con respecto a las composiciones conocidas en la técnica.

Las composiciones farmacéuticas sólidas de la presente invención son terapéuticamente eficaces para tratar las infecciones bacterianas a dosis diarias de rifaximina inferiores a 500 mg, preferiblemente menores de 200 mg, más preferiblemente menores de 100 mg, y con una rifaximina total administrada menor de 700 mg, más preferiblemente menor de 500 mg, para conseguir la mejoría completa y la prevención de recidivas en comparación con el placebo.

20 En particular, las composiciones en forma de comprimidos que comprenden rifaximina son eficaces para tratar las infecciones bacterianas tal como se demuestra mediante la reducción de la puntuación de Nugent y los criterios de Amsel, administrando dosis diarias terapéuticamente eficaces menores de 500 mg, preferiblemente menores de 200 mg y más preferiblemente menores de 100 mg, p.ej. 100 mg, 50 mg, 25 mg 12,5 ó 2,5 mg, durante un tiempo de tratamiento menor de diez días y en particular menor de una semana, en comparación con el placebo.

25 Las composiciones de comprimidos se pueden administrar una vez o varias veces al día, preferiblemente una vez al día.

Las composiciones farmacéuticas descritas se caracterizan porque ejercen una acción antibacteriana selectiva, preferiblemente contra bacterias patógenas, en lugar de los lactobacilos.

30 La composición en forma de comprimidos que comprenden rifaximina, en cantidades menores de 500 mg, en particular menores de 200 mg y más en particular menores de 100 mg, incrementan y mantienen una concentración elevada de lactobacilos incluso tras el final del curso de tratamiento en comparación con el placebo.

Otro aspecto de la presente invención es proporcionar una composición y curso de terapia útiles para tratar las infecciones vaginales, para conseguir la mejoría y prevenir la recidiva de las pacientes que padecen infecciones bacterianas.

35 En particular, las composiciones descritas mantienen la mejoría de la enfermedad durante un periodo de tiempo mayor de 30 días al final de una terapia que comprende dosis de administración diarias menores de 200 mg, preferiblemente menores de 100 mg durante un tiempo de administración menor de una semana.

40 Otro aspecto particular de las composiciones farmacéuticas nuevas, que comprenden una cantidad de rifaximina entre 12,5 mg y 100 mg, es ser útiles en el tratamiento de las infecciones vaginales con tiempos de tratamiento menores de una semana. Más en particular, se demuestra que las composiciones que contienen 25 mg de rifaximina con un tiempo de tratamiento de cinco días son especialmente útiles para tratar las infecciones bacterianas.

45 Las pacientes tratadas con las composiciones que comprenden 25 mg de rifaximina que recibieron un comprimido una vez al día durante cinco días muestran una proporción de mejoría mayor (porcentaje de pacientes que muestran mejoría al final del curso de terapia), según la puntuación de Nugent y los criterios de Amsel, que la mostrada por las pacientes tratadas con placebo.

50 En particular, las pacientes tratadas con las composiciones que comprenden 25 mg de rifaximina durante cinco días muestran una proporción de mejoría mayor, es decir, del 48%, en comparación con la proporción de mejoría de alrededor del 25,9% de las pacientes tratadas con 100 mg de rifaximina durante cinco días, proporción de mejoría de alrededor del 36% de las pacientes tratadas con 100 mg/día durante dos días y proporción de mejoría de alrededor del 19,2% de las pacientes tratadas con placebo, tal como se informa en la Tabla 18.

Más en particular, las pacientes tratadas con las composiciones que comprenden 25 mg de rifaximina muestran una proporción de mejoría mayor, según la puntuación de Nugent, que la obtenida en otros grupos tratados. En particular, una proporción de mejoría mayor del 47% en comparación con una proporción de mejoría de alrededor del 25% de las pacientes tratadas con 100 mg de rifaximina durante cinco días, una proporción de mejoría de

alrededor del 36% de las pacientes tratadas durante dos días y una proporción de mejoría de alrededor del 19% de las pacientes tratadas con placebo.

5 Otro aspecto de la presente invención se proporciona por el hecho de que las composiciones que comprenden rifaximina en comprimidos vaginales conducen a una reducción de tres puntos de la puntuación de Nugent en todas las pacientes tratadas en comparación con las pacientes tratadas con placebo.

10 En particular, se obtiene una reducción de tres puntos de la puntuación de Nugent en un porcentaje mayor de alrededor del 65% en el grupo de pacientes tratadas con la composición de comprimidos vaginales que comprende 25 mg de rifaximina durante cinco días; en un porcentaje mayor del 50% de las pacientes tratadas con la composición que comprende 100 mg de rifaximina durante cinco días; en un porcentaje mayor del 30% de las pacientes del grupo tratado con la composición de comprimidos que comprenden 100 mg de rifaximina durante dos días, en comparación con un porcentaje de alrededor del 18% de pacientes tratadas con placebo.

15 Además, y en particular, las composiciones de comprimidos vaginales que comprenden 25 mg de rifaximina, cuando se administran a pacientes afectadas de vaginosis bacteriana durante un curso de tratamiento de cinco días, condujeron a una reducción de cinco puntos de la puntuación de Nugent en alrededor del 48% de las pacientes tratadas, alrededor del 28% de las pacientes tratadas con 100 mg de rifaximina durante cinco días, y alrededor del 26% de las pacientes tratadas con 10 mg durante dos días, en comparación con un porcentaje de alrededor del 0% de las pacientes tratadas con placebo.

20 Además, y más en particular, las composiciones de comprimidos vaginales que comprenden 25 mg de rifaximina durante un curso de tratamiento de cinco días conducen a una reducción de 8-10 puntos de la puntuación de Nugent en un porcentaje mayor en comparación con los otros grupos de tratamiento que se incluyen en este estudio.

Las composiciones farmacéuticas descritas, debido a la propiedad de la combinación de los excipientes granulares y extragranulares seleccionados y al proceso de preparación, proporcionan una liberación controlada de rifaximina en la vagina para ser eficaz con solamente una administración de la dosis al día.

25 Las composiciones farmacéuticas descritas son útiles y eficaces para tratar a pacientes afectadas por infecciones vaginales, en particular vaginosis bacteriana, a dosis diarias menores de 200 mg, y en particular a dosis comprendidas entre 100 y 25 mg, p.ej. 100 mg, 50 mg, 25 mg y 12,5 mg de rifaximina con tiempos de tratamiento menores de una semana.

30 Otro aspecto de las composiciones descritas que comprenden 25 mg de rifaximina en forma de comprimidos vaginales es que son útiles para tratar a pacientes afectadas por infecciones vaginales, en particular vaginosis bacteriana grave, caracterizadas porque tienen una puntuación de Nugent elevada ( $\geq 6$ , preferiblemente  $\geq 7$ , o más preferiblemente,  $\geq 9$  o según 3 de 4 factores de los criterios de Amsel).

Otro aspecto de la presente invención son las composiciones de rifaximina de la invención que comprenden rifaximina en una cantidad de 2,5 mg a 200 mg, y en particular de 100 mg, 50 mg, 25 mg y 12,5 mg, para el uso según el tiempo de tratamiento descrito para tratar, curar y prevenir una recidiva de vaginosis bacteriana.

35 Otro aspecto de la presente invención se representa mediante composiciones farmacéuticas que comprenden rifaximina caracterizadas porque se toleran bien y son seguras al administrarlas, y en particular porque dan como resultado una absorción sistémica reducida demostrada por un nivel insignificante de rifaximina medido en plasma.

40 Las composiciones farmacéuticas sólidas en forma de comprimidos tienen la propiedad inesperada de liberar los gránulos de rifaximina en la mucosa vaginal incluso con cantidades reducidas de líquido vaginal. Los resultados de un ensayo clínico de la presente invención demuestran que dichos gránulos son capaces de liberar cantidades de rifaximina eficaces en pacientes afectadas de vaginosis bacteriana incluso con tratamientos con dosis bajas de rifaximina y curso de tratamiento corto, p.ej. no mayor de diez días y, en particular, no mayor de cinco días, y son capaces de prevenir las infecciones por recidiva en las cuatro semanas tras el final de un curso de tratamiento.

45 Además, es especialmente esencial que la composición de los comprimidos que comprenden rifaximina en una cantidad de 2,5 mg a 200 mg, y en particular menor de 100 mg, incremente y mantenga elevada la concentración de lactobacilos incluso tras el final de la terapia en comparación con el placebo.

El Ejemplo 1 describe la preparación de gránulos de rifaximina y la preparación de comprimidos vaginales que comprenden 25 mg de rifaximina. Los comprimidos se preparan mezclando los gránulos de rifaximina junto con excipientes extragranulares.

50 Los comprimidos obtenidos tienen una dureza, determinada como se describió en la Farmacopea Europea, Ed. 7.0, Capítulo 2.9.8, ref. 01/2008:20908, mayor de 5 Kp, y se caracterizan porque tienen un tiempo de disgregación, en las condiciones descritas en la Farmacopea Europea, Ed. 7.0, Capítulo 2.9.2. ref. 01/2008:20902, de alrededor de un minuto.

- El Ejemplo 2 describe la preparación de comprimidos de rifaximina de 100 mg, en los que los gránulos de rifaximina se mezclan junto con excipientes extragranulares, lo que muestra la flexibilidad del proceso de producción de los comprimidos, también con cantidades variables de rifaximina sin incrementar el peso del comprimido terminado. El Ejemplo 3 describe la preparación de comprimidos de rifaximina en los que los gránulos se preparan con diferentes aglutinantes, con respecto a los usados en el Ejemplo 1, y se mezclan con excipientes extragranulares.
- En particular, el Ejemplo 3 describe la preparación de composiciones en las que se usan diferentes excipientes en comparación con el Ejemplo 1 y 2.
- En particular, el disgregante se elige de silicato cálcico, crospovidona, glicolato sódico de almidón, o sus mezclas; el aglutinante es hidroxipropil metilcelulosa y el diluyente es lactosa monohidrato.
- Esta composición 7, en la que no hay presente aglutinante en los excipientes extragranulares, ilustra un problema en la formación de la mezcla, y la mezcla no pareció homogénea mediante inspección visual en ausencia de aglutinante. El Ejemplo 4 informa del tiempo de disgregación obtenido según la Farmacopea Europea, 7.0, 2.9.2, ref. 01/2008:20902, de los comprimidos de rifaximina en las Composiciones 1-8, preparadas según los Ejemplos 1, 2 y 3. El tiempo de disgregación varía entre alrededor de un minuto y diez minutos, dependiendo de los componentes comprendidos en las composiciones; la composición sin ningún disgregante (Comp. 4) proporciona un tiempo de disgregación de alrededor de 5 minutos, y cuando solamente hay presente crospovidona (Comp. 3, 5 y 6), el tiempo de disgregación es entre 1'30" y 5'30". El tiempo de disgregación inferior de la composición 3 corresponde a una composición en la que se añade una cantidad mayor de crospovidona.
- Se prefieren los tiempos de disgregación inferiores exhibidos por la composición 1, composición 2 y composición 7, pero no se prefiere actualmente la composición 7 para la escala industrial.
- Las Composiciones 1 y 2 corresponden a los comprimidos que comprenden rifaximina en una cantidad de 25 y 100 mg, caracterizados porque el aglutinante intragranular es copovidona y el disgregante extragranular es una mezcla de crospovidona y silicato cálcico. Estas composiciones son capaces de disgregarse en un tiempo menor de 2 minutos, y liberar la rifaximina en el sitio de acción.
- El Ejemplo 5 describe las preparaciones de óvulos lipófilos en los que rifaximina está presente en una cantidad entre 50 y 200 mg en presencia de semi glicéridos, tensioactivos y xiloglucano. La cantidad de rifaximina liberada por los óvulos lipófilos después de alrededor de dos horas es entre un 15% y un 25% con respecto a la rifaximina total comprendida en los óvulos.
- El Ejemplo 6 describe la preparación de óvulos hidrófilos en los que la rifaximina está comprendida entre 25 y 100 mg en presencia de 2(2-etoxietoxi) etanol, Transcutol, glicerina, polietilen glicol (PEG) y xiloglucano. Estas composiciones se caracterizan por una liberación rápida de rifaximina, y la rifaximina liberada es mayor del 70% (p/p) después de 20 minutos.
- El Ejemplo 7 describe la liberación de las composiciones de los comprimidos y los óvulos vaginales preparados como en los Ejemplos 1-5, en una disolución con un volumen y condiciones de temperatura similares a las condiciones fisiológicas vaginales. Las diferentes composiciones que comprenden de 25 a 100 mg de rifaximina se comparan para estudiar la liberación de rifaximina en un medio termostático a 37 °C. La cantidad de rifaximina liberada en 10 ml de disolución acuosa se determina de manera espectrofotométrica. Los experimentos descritos muestran que los comprimidos que comprenden 100 mg de rifaximina, preparados como se describe en el Ejemplo 1 y que tienen la composición descrita en el Ejemplo 2, liberan después de una hora una cantidad de rifaximina menor de alrededor de 0,5 mg; los óvulos hidrófilos que comprenden 100 mg de rifaximina liberan después de una hora alrededor de 8,5 mg de rifaximina, los óvulos hidrófilos que comprenden 25 mg de rifaximina liberan después de una hora alrededor de 7 mg de rifaximina, y los óvulos lipófilos que comprenden alrededor de 100 mg de rifaximina liberan después de una hora alrededor de 4 mg de rifaximina.
- El Ejemplo 8 describe un estudio de biodisponibilidad que se ha llevado a cabo con las composiciones farmacéuticas en los comprimidos descritos en la presente invención, en el que los comprimidos y los óvulos que contienen una cantidad de rifaximina correspondiente a 12,5 mg preparados por medio de un proceso idéntico al descrito en los Ejemplos 1 y 4 se han administrado a conejos hembra New Zealand blancos, libres de patógenos específicos (SPF), nulíparas y no gestantes. Durante el tratamiento, no se observaron signos clínicos locales, ni reacciones al tratamiento, ni variaciones del peso corporal de los animales tratados en comparación con el grupo de control.
- La concentración de rifaximina en plasma se determinó mediante un método de LC-MS/MS validado que tiene un límite inferior de cuantificación (LLOQ) de 0,5 ng/ml.
- La Tabla 15 del Ejemplo 8 informa de los parámetros farmacocinéticos de rifaximina en conejos tras la administración de los comprimidos vaginales y los óvulos. Solamente en algunos casos los parámetros farmacocinéticos están ligeramente por encima del LLOQ. El valor medio de la concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ ) para los óvulos es alrededor de cuatro veces mayor que el valor de  $C_{max}$  de los comprimidos, mientras el valor del área delimitada por la curva de concentración plasmática respecto del tiempo (ABC0-t último) de los óvulos es alrededor de doce veces mayor en comparación con el de los comprimidos.

Estos resultados demuestran que, administrando la misma dosis de rifaximina, los comprimidos vaginales proporcionan una absorción plasmática inferior en comparación con los óvulos. Este resultado está de acuerdo con los perfiles de disolución mostrados en el Ejemplo 7.

5 El Ejemplo 9 describe la eficacia de las composiciones de rifaximina en óvulos y comprimidos en un modelo animal, en el que se indujo la infección vaginal por medio de la inoculación de *Gardnerella vaginalis* aislada en mujeres afectadas de vaginosis bacteriana. Se infectaron conejos New Zealand que tenían un peso comprendido entre 2 y 3 kg con una solución salina que contenía una cantidad de *Gardnerella vaginalis* mayor de  $10^5$  y, para obtener una infección persistente, se repitió la inoculación dos o tres veces. Siete días tras la última inoculación, se trató a los animales con las composiciones de rifaximina en comprimidos y óvulos que contenían cantidades de rifaximina comprendidas entre 1,5 y 12,5 mg, cuya preparación se llevó a cabo según el Ejemplo 1 y el Ejemplo 4, en los que la proporción de excipientes se redujo de manera proporcional para obtener composiciones con diferentes cantidades de rifaximina. Las dosis de rifaximina comprendidas entre 1,5 mg y 12,5 mg, respectivamente, corresponden a una dosis de alrededor de 12,5 mg y 100 mg en mujeres, calculadas según el área de superficie corporal.

15 Las composiciones no mostraron ningún suceso adverso en los animales y mostraron los resultados informados en las Tablas 16 y 17. Las dosis de rifaximina ensayadas en comprimidos y en óvulos conducen a una erradicación completa de la infección siete días tras el final del tratamiento.

20 Las composiciones de óvulos y comprimidos resultaron ser eficaces y bien toleradas por los animales. Sin embargo, debido a que los comprimidos tienen niveles de absorción sistémica inferiores que los óvulos, como se describe en el Ejemplo 8, se debe considerar una preparación farmacéutica más adecuada para usarla en pacientes afectadas de vaginosis bacteriana.

El estudio clínico descrito en el Ejemplo 12 se llevó a cabo con comprimidos que comprendían 25 y 100 mg de rifaximina, preparados como se describe en los Ejemplos 1 y 2.

25 Los Ejemplos 10 y 11 describen la absorción sistémica y la tolerabilidad de los comprimidos de rifaximina en un estudio clínico con voluntarias sanas. El ejemplo demuestra que las concentraciones plasmáticas de rifaximina tras la administración por vía intravaginal de un comprimido que contiene 100 mg de rifaximina son insignificantes, ya que siempre están por debajo del LLOQ instrumental de 0,5 ng/ml.

30 La eficacia de la composición en comprimidos para tratar la vaginosis bacteriana se determinó por medio de un estudio clínico llevado a cabo con 114 mujeres no embarazadas que tenían una edad comprendida entre 18 y 50 años, y se informó en el Ejemplo 12. El estudio clínico descrito en el Ejemplo 12 se llevó a cabo con comprimidos que comprendían 25 y 100 mg de rifaximina preparados como se describe en el Ejemplo 1 y 2.

El criterio de valoración primario de este ensayo fue la determinación de la mejoría de la vaginosis bacteriana según la puntuación de Nugent y los criterios de Amsel en la primera visita de control (V3) 7-10 días tras el final de la terapia.

35 El criterio de valoración secundario de este ensayo fue la mejoría de la enfermedad determinada particularmente según la puntuación de Nugent y los criterios de Amsel, 7-10 días tras el final de la terapia, el mantenimiento de la mejoría en la segunda visita de control alrededor de un mes tras el final de la terapia (V4), y la determinación de la composición de la microbiota vaginal por medio de técnicas moleculares, PCR en tiempo real y PCR-DGGE (reacción en cadena de la polimerasa-electroforesis en gel con gradiente desnaturizante). La PCR en tiempo real es una técnica cuantitativa en la que cada muestra de ADN se amplifica con diferentes cebadores específicos de género y/o especie cuyo objetivo es el gen bacteriano de rARN 16S o la región de rARN 16S-23S; en particular, se usaron sondas específicas para el género *Lactobacillus*, para *Gardnerella vaginalis*, para *Atopobium*, para *Prevotella* y para *Veillonella*, debido a que representan los grupos bacterianos principales que sufren modificaciones en caso de vaginosis bacteriana. Por otra parte, la PCR-DGGE es una técnica cualitativa, de forma que, en el presente estudio, la amplificación se llevó a cabo con cebadores universales de eubacterias.

45 En particular, las pacientes afectadas de vaginosis bacteriana y las no afectadas por infecciones vaginales virales, protozoarias y fúngicas contemporáneas se asignaron a uno de los siguientes grupos de tratamiento mediante el uso de un procedimiento de aleatorización centralizado y un diseño experimental con doble enmascaramiento:

Grupo A: pacientes que recibieron un comprimido vaginal de rifaximina que contenía 100 mg de rifaximina, preparado según el Ejemplo 2, una vez al día durante cinco días, por la noche;

50 Grupo B: pacientes que recibieron un comprimido vaginal de rifaximina que contenía 25 mg de rifaximina, preparado según el Ejemplo 1, una vez al día durante cinco días, por la noche;

Grupo C: pacientes que recibieron un comprimido vaginal de rifaximina que contenía 100 mg de rifaximina, preparado según el Ejemplo 2, una vez al día durante dos días, por la noche, más un comprimido vaginal de placebo, una vez al día durante los tres días restantes, por la noche;

Grupo D: pacientes que recibieron un comprimido de placebo preparado según el Ejemplo 1, en el que la cantidad de rifaximina se sustituyó por lactosa hidratada, una vez al día durante cinco días, por la noche.

El diagnóstico de la vaginosis bacteriana se basó en los criterios de Amsel (al menos tres de cuatro criterios positivos) y en la puntuación de Nugent (igual o mayor de 4). El estudio incluyó una visita de cribado (V1), seguida de una visita de aleatorización después de siete días (V2), una primera visita de control 7-10 días después del final de la terapia (V3) y una segunda y última visita de control 28-35 días después del final de la terapia (V4). La determinación de la consecución del criterio de valoración primario se llevó a cabo durante la visita V3, y la determinación de la consecución del criterio de valoración secundario se determinó durante la visita V4.

La Tabla 18 informa de los valores en porcentaje de las pacientes tras el tratamiento con la composición preparada según el Ejemplo 1 y 2 en comparación con las tratadas con placebo. Se señala a partir del ensayo clínico que todos los grupos de pacientes tratados con las composiciones de comprimidos de rifaximina mostraron una mejoría en porcentaje mayor que los tratados con placebo.

Las pacientes que pertenecían al grupo tratado con un comprimido que contenía 25 mg de rifaximina preparado según el Ejemplo 1 durante cinco días mostraron una mejoría en porcentaje de la enfermedad mayor de la de los otros grupos.

Más en particular, las pacientes que pertenecían al grupo tratado con un comprimido que contenía 25 mg de rifaximina (Grupo B) preparado según el Ejemplo 1 durante cinco días, mostraron una mejoría en porcentaje mayor del 40%; las tratadas con un comprimido de rifaximina que contenía 100 mg de rifaximina durante dos días (Grupo C) mostraron una mejoría en porcentaje mayor del 30%; las tratadas con un comprimido que contenía 100 mg de rifaximina durante cinco días (Grupo A) mostraron una mejoría en porcentaje mayor del 20%. El grupo tratado con placebo (Grupo D) mostró una mejoría en porcentaje de sólo alrededor del 19%.

La Tabla 19 informa de los valores en porcentaje de las pacientes, calculados según los criterios de Amsel 7-10 días tras el final de la terapia. Este resultado confirma que el grupo que recibió la composición que contenía 25 mg de rifaximina durante cinco días mostró una mejoría en porcentaje mayor que la del grupo tratado con placebo.

La Tabla 20 informa que, según la puntuación de Nugent, en la visita V3, la mejoría en porcentaje de la enfermedad es mayor en las pacientes que pertenecían al grupo tratado con la composición que comprendía 25 mg de rifaximina durante cinco días, Grupo B, respecto de los otros grupos y respecto del grupo tratado con placebo.

En este ejemplo que describe el estudio clínico, las pacientes se clasificaron adicionalmente en "paciente con recidiva de vaginosis bacteriana" y "paciente con primera aparición de vaginosis bacteriana". La mejoría en porcentaje de la enfermedad en todos los grupos tratados con rifaximina fue mayor en las pacientes que padecían una recidiva de vaginosis bacteriana. Además, el grupo tratado con 25 mg de rifaximina durante cinco días mostró una mejoría en porcentaje mayor incluso en los sujetos que padecían la primera aparición de la enfermedad.

La mejoría en porcentaje de la enfermedad, determinada según la puntuación de Nugent y los criterios de Amsel, en todos los grupos tratados con rifaximina resultó ser mayor en las pacientes que padecían una infección por vaginosis bacteriana en comparación con las pacientes que padecían una primera aparición de vaginosis bacteriana. Además, el grupo tratado con 25 mg de rifaximina durante cinco días, Grupo B, mostró una mejoría en porcentaje mayor también en los sujetos que padecían la primera aparición de la enfermedad, como se informa en la Tabla 23.

Las pacientes tratadas con 25 mg y 100 mg de rifaximina en comprimidos vaginales en el estudio clínico no mostraron ningún suceso adverso particular, y ninguno de los grupos tratados mostró ningún caso de candidiasis vulvovaginal relacionada con rifaximina durante el tratamiento.

El estudio clínico informado demostró que el tratamiento de las pacientes afectadas de vaginosis bacteriana con los comprimidos vaginales de liberación controlada, preparados según el Ejemplo 1 y que contenían 25 mg de rifaximina una vez al día durante cinco días, es más eficaz para la mejoría de la enfermedad.

Los Ejemplos 13-16 describen la obtención de la mejoría, según los criterios de Nugent, en los cuatro grupos de pacientes incorporadas en los Grupos A, B, C y D del estudio clínico. El Ejemplo 17 informa de un estudio microbiológico llevado a cabo con lavados vaginales de pacientes tratadas con 100 mg y 25 mg de rifaximina durante cinco días (Grupos A y B) y 100 mg de rifaximina durante dos días (Grupo C) mediante el uso de técnicas moleculares, PCR en tiempo real y PCR-DGGE para determinar la composición de la microbiota vaginal.

La Tabla 28 del Ejemplo 17 informa de los resultados obtenidos mediante PCR en tiempo real expresados como "ng de ADN objetivo/ $\mu$ g de ADN genómico total", por especie microbiana, analizados según el grupo de pacientes implicadas en el estudio clínico, visitas V3 y V4, en comparación con los datos obtenidos en el análisis antes del tratamiento.

Los resultados del análisis de PCR en tiempo real demuestran un incremento de lactobacilos en todos los grupos tratados con rifaximina, mientras las concentraciones de bacterias patógenas tales como *Gardnerella vaginalis*,

*Atopobium* y *Prevotella* mostraron una reducción en todos los grupos tratados con rifaximina, en comparación con el placebo, lo que demuestra la eficacia de la composición en comprimidos.

5 En particular, las pacientes tratadas con rifaximina en comprimidos preparados según el Ejemplo 1 y que comprenden 25 mg de rifaximina durante cinco días muestran en la visita V3 un incremento de lactobacilos en comparación con los otros grupos tratados.

Además, el tratamiento con comprimidos de liberación controlada, que comprendían 25 mg de rifaximina, durante un tratamiento de cinco días resultó ser el más eficaz, tanto por su actividad contra las bacterias anaerobias como por restablecer los lactobacilos, por lo que se favorece el micromedio vaginal fisiológico.

10 El análisis de las muestras vaginales en la visita V4 confirmó los datos obtenidos en la visita V3 al final del tratamiento para las pacientes tratadas con la composición en comprimidos vaginales que contenían 25 mg de rifaximina preparados según el Ejemplo 1 durante un tratamiento de cinco días, ya que se mantuvo la concentración de lactobacilos, mientras las bacterias patógenas se redujeron adicionalmente. Este resultado confirma la acción bactericida selectiva de la composición descrita en el Ejemplo 1 y 2 entre las bacterias vaginales patógenas, y no contra los lactobacilos.

15 También el grupo de pacientes tratadas con la composición en comprimidos que comprendían 100 mg de rifaximina, Grupo A, durante cinco días mantuvo en la visita V4 la proporción observada en la tercera visita 7-10 días tras el final de la terapia. Los resultados obtenidos por medio del método de PCR en tiempo real se confirmaron mediante los datos de PCR-DGGE, y se informaron en el Ejemplo 18, lo que demuestra la eficacia del tratamiento con rifaximina para modular la composición de la microbiota vaginal. También con esta técnica la dosis de rifaximina que es la más eficaz para modular la microbiota vaginal es la obtenida con el tratamiento con comprimidos que contienen 25 mg de rifaximina, una vez al día durante cinco días.

20 El Ejemplo 18 describe el resultado sorprendente e inesperado proporcionado por las composiciones en comprimidos que contienen rifaximina descritas en la presente invención, y los resultados de las concentraciones de la microbiota vaginal en la visita V4 se informan en la Tabla 29. La composición descrita en comprimidos vaginales que comprenden rifaximina a dosis de tratamiento de 100 mg/5 días, 25 mg/5 días y 100 mg/2 días son eficaces para mantener concentraciones bajas de las bacterias patógenas e incrementar la concentración de lactobacilos en comparación con el placebo.

25 En particular, el grupo de tratamiento A, que recibió un comprimido que comprendía 100 mg de rifaximina durante cinco días, muestra un incremento de doce veces en la concentración de lactobacilos; el grupo de tratamiento B, que recibió un comprimido que comprendía 25 mg de rifaximina durante cinco días, muestra un incremento de cuarenta veces en la concentración de lactobacilos, y el grupo de tratamiento C, que recibió un comprimido que comprendía 100 mg de rifaximina durante dos días, muestra un incremento de ocho veces en la concentración de lactobacilos.

30 Los resultados informados en la Tabla 29 demuestran que la acción selectiva de la composición de rifaximina en forma de comprimidos, preparados como en los Ejemplos 1 y 2, favorece la colonización por lactobacilos. La cantidad de lactobacilos en la visita V4 de los Grupos B y C, y en particular en el Grupo B, es la prevalente en comparación con la especie patógena presente en las pacientes tratadas con rifaximina, mientras que sigue habiendo una cantidad minoritaria de lactobacilos en las pacientes tratadas con placebo, también en aquellas que mostraron una mejoría.

35 Estos indicios apoyan la hipótesis de que las pacientes tratadas con las preparaciones de rifaximina pueden mantener la mejoría, mientras las otras padecerán probablemente una recidiva.

La composición descrita en los comprimidos vaginales es útil en la mejoría de la infección vaginal, y en particular la composición que comprende 25 mg de rifaximina administrada durante cinco días mantiene una concentración baja de bacterias patógenas durante alrededor de un mes tras el final del tratamiento, y conduce a un incremento de la concentración de lactobacilos en la vagina.

40 El Ejemplo 19 describe la definición de los perfiles de DGGE de mujeres tratadas con rifaximina que muestran un número menor de bandas, lo que indica la presencia de un número menor de especies patógenas en comparación con los perfiles iniciales.

45 La Tabla 30 informa del porcentaje de mujeres que tienen perfiles de "agrupamiento", en las que se confirma una mayor intravariabilidad en las mujeres tratadas con rifaximina en comparación con las tratadas con placebo. En particular, se observa que el tratamiento con los comprimidos que comprenden 25 mg de rifaximina durante cinco días tiene un impacto más intenso sobre la microbiota vaginal, lo que conduce a un valor en porcentaje menor que el de los otros grupos tratados.

50 Para estudiar la acción farmacológica de la composición de rifaximina examinada, se compararon los diferentes grupos de tratamiento por medio de los denominados "índices de similitud (IS)".

La Tabla 31 informa de los valores medios del IS (índice de similitud) que confirman que el tratamiento con rifaximina restablece un micromedio vaginal menos complejo y más fisiológico.

5 Otro criterio usado para estudiar las muestras es el denominado "índice de riqueza (IR)". Este criterio, basado en las bandas de cada perfil de DGGE, proporciona la medida de la complejidad de la población bacteriana, que es un signo de enfermedad para la aparición de nuevas especies patógenas. La Tabla 32 informa de los valores medios de IR, medidos en las visitas V1 y V3.

Los resultados de la Tabla 32 demuestran que los perfiles de la microbiota vaginal se hacen menos complejos en los grupos tratados con las preparaciones de rifaximina en comparación con el grupo tratado con placebo.

10 La presente invención describe composiciones farmacéuticas en comprimidos de liberación controlada, que comprenden rifaximina, útiles para tratar la vaginosis bacteriana con una absorción sistémica insignificante, que son capaces de liberar rifaximina, también en presencia de una pequeña cantidad de soluciones acuosas. En particular, las composiciones descritas actúan selectivamente contra las bacterias patógenas manteniendo y favoreciendo el incremento de los lactobacilos de la flora vaginal.

15 Además, las composiciones de la presente invención son eficaces para reducir las bacterias patógenas, favoreciendo los lactobacilos de la flora vaginal, tras solamente una única dosis diaria.

También se proporcionan equipos en la presente memoria, por ejemplo un equipo que comprende los comprimidos vaginales, que comprenden una cantidad eficaz de rifaximina para tratar a pacientes con infecciones vaginales, e instrucciones para el uso de dichas composiciones.

20 Se informa de ejemplos relacionados con los comprimidos vaginales que comprenden diferentes cantidades de rifaximina y excipientes, los procesos para su producción, el estudio in vivo en animales y en mujeres afectadas por infecciones vaginales.

Ejemplo 1

Preparación de comprimidos vaginales que comprenden rifaximina: Composición 1

25 Se han preparado composiciones sólidas que comprenden 25 mg de rifaximina por medio de un proceso que comprende las etapas siguientes:

- a) preparar gránulos que comprenden rifaximina y mezclar los gránulos en una matriz que comprende una mezcla de disgregantes;
- b) compactar los gránulos y obtener los comprimidos;
- c) revestir los comprimidos obtenidos con un revestimiento de película.

30 Se mezcla una cantidad de rifaximina que corresponde a 375 g con los excipientes para preparar el granulado, en las cantidades respectivas informadas en la Tabla 3.

Los excipientes, copovidona, lactosa hidratada, hidroxipropilmetilcelulosa y lactosa hidratada se tamizaron previamente a través de un tamiz de malla de 1,0 mm. Después se añadió a la mezcla estearato magnésico, previamente tamizado a través de un tamiz de malla de 0,5 mm, en las cantidades informadas en la Tabla 3.

35 Tabla 3

Componentes	Cantidades de los componentes de los gránulos (g)	Porcentaje (%) en peso
Rifaximina	375 g	11,1
Copovidona (Kollidon VA 64)	84,4 g	2,5
Lactosa hidratada (Tabletose 80)	2881,8 g	85,4
Estearato magnésico	33,8 g	1,0
Peso total	3375 g	

Los componentes se colocan en un mezclador y se mezclan durante 20 minutos a 15 rpm.

La mezcla se colocó después en un compactador rotatorio aplicando una presión de 75 bares para obtener los gránulos.

## ES 2 549 560 T3

- 5 El granulado obtenido se mezcló con silicato cálcico (Rxcipient FM1000), crospovidona (Kollidon CL), lactosa hidratada (Tabletose 80) y copovidona (Kollidon VA64) en las cantidades informadas en la Tabla 4, tamizados previamente a través de un tamiz de malla de 1 mm mediante el uso de un aparato similar a 80 I BIN (Bin) durante 20 minutos a 15 rpm. Después se añadió estearato magnésico, tamizado previamente a través de un tamiz de malla 0,5, y la mezcla final se agitó durante tres minutos a 10 rpm.

La composición final de los comprimidos vaginales se informa en la Tabla 4.

Tabla 4

Componentes	Cantidades de los componentes (g)	Porcentaje (%) en peso
Granulado de rifaximina	3375 g de granulado 1	18,75% (2,1% de rifaximina)
Silicato Cálcico (Rxcipient FM1000)	2250 g	12,5%
Crospovidona (Kollidon CL)	540 g	3,0%
Lactosa monohidrato (Tabletose 80)	11390,5 g	63,3%
Copovidona (Kollidon VA64)	253,2 g	1,4%
Estearato magnésico	191,2 g	1,1%
Peso total	18000 g	

- 10 La mezcla obtenida en la etapa a) se comprimió en una máquina compresora para obtener comprimidos de 22,8 x 10,15 mm.

Los comprimidos se revistieron mediante un revestimiento de película. Los comprimidos, precalentados a 45 °C, se colocan en un recipiente de acero en el que se pulverizó una disolución de filmogen, y dicha disolución está formada por 0,22 kg de Opadry II rosa dispersados en 2,88 kg de agua. El Opadry II rosa fue una mezcla en polvo formada por dióxido de titanio, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, poli(alcohol vinílico) y polietilén glicol.

- 15 La dispersión de filmogen se pulverizó sobre los comprimidos hasta que se obtuvo un peso medio por comprimido que correspondió a 1248 mg ± 5% (1185,6-1310,4 mg).

La etapa de pulverización fue simultánea a una etapa de secado de los comprimidos. Después de alcanzar el peso deseado, se detuvo la etapa de pulverización y continuó la etapa de secado, controlando el contenido de agua de los comprimidos hasta que se obtuvo un contenido de agua inferior o igual al 5%.

- 20 Los comprimidos se mantuvieron después en recipientes protectores de la humedad, tales como láminas hechas de tres capas de PVC/PE/PVDC blancas, revestidas de aluminio, sobre las que se extiende una capa de PVDC. La composición final (Composición 1) de los comprimidos obtenidos se informa en la Tabla 5.

Tabla 5

Componente	Composición 1	Porcentaje (%) en peso
Rifaximina	25 mg	2,0
Estearato magnésico	15 mg	1,2
Copovidona (Kollidon VA 64)	22,5 mg	1,8
Crospovidona (Kollidon CL)	36 mg	2,9
Silicato cálcico o (RxCipient FM 1000)	150 mg	12,0
Lactosa monohidrato (Tabletose 80)	951,5 mg	76,2
Revestimiento de filmogen (Opadry II rosa 85F34503)	48 mg	3,8
Peso total	1248 mg	



## ES 2 549 560 T3

Los comprimidos obtenidos tienen un peso medio entre 1185,6 y 1310,4 mg, y una dureza de alrededor de 14,75 Kp.

### Ejemplo 2

Preparación de comprimidos vaginales que comprenden 100 mg de rifaximina

- 5 Los comprimidos se prepararon como se describió en el Ejemplo 1, y la Tabla 6 informa de la composición final de los comprimidos que comprendieron 100 mg de rifaximina.

Los comprimidos se obtuvieron partiendo de un granulado que tenía la misma composición del granulado informado en el Ejemplo 1, Tabla 3, con el que se mezclaron los excipientes antes de la compresión posterior para obtener la composición final informada en la Tabla 6.

Tabla 6

Componente	Composición 2	Porcentaje (%) en peso
Rifaximina	100 mg	8,0
Estearato magnésico	15 mg	1,2
Copovidona (Kollidon VA 64)	22,5 mg	1,8
Crospovidona (Kollidon CL)	36 mg	2,9
Silicato cálcico (RxCipient FM 1000)	150 mg	12,0
Lactosa monohidrato (Tabletose 80)	876,5 mg	70,2
Revestimiento de filmogen (Opadry II rosa 85F34503)	48 mg	3,8
Peso total	1248 mg	

10

### Ejemplo 3

Preparaciones de comprimidos vaginales que comprenden 25 mg de rifaximina (Composiciones 3-8)

Las Composiciones 3-8, que comprenden 25 mg de rifaximina, se prepararon según un proceso como se describió en el Ejemplo 1.

- 15 La composición de gránulos que comprenden rifaximina, aglutinante, diluyente y lubricante se informa en la Tabla 7.

Tabla 7

Componente	Gránulo A (mg)	Gránulo B (mg)	Gránulo C (mg)
Rifaximina	25,00	25,00	25,00
Estearato magnésico	2,25	2,25	2,25
Copovidona (Kollidon VA 64)	5,63	-	-
Hidroxipropil metilcelulosa (Pharmacoat 606)		-	4,5
Lactosa monohidrato (Tabletose 80)	192,12	197,75	197,75

Los gránulos que comprenden rifaximina que tienen las composiciones descritas en la Tabla 7, Composiciones A, B, C, se mezclan con los excipientes extragranulares como se describió en el Ejemplo 1.

- 20 Las Composiciones 3-8 se informan en la Tabla 8.

Tabla 8

Componente	Comp. 3 (mg)	Comp. 4 (mg) *	Comp. 5 (mg) *	Comp. 6 (mg)	Comp. 7 (mg)	Comp. 8 (mg)
Granulado	Granulado A (225 mg)	Granulado A (225 mg)	Granulado A (225 mg)	Granulado A (225 mg)	Granulado B (225 mg)	Granulado C (225 mg)
Estearato magnésico	12,75	12,75	12,75	12,75	12,75	12,75
Copovidona (Kollidon VA)	16,88	16,88	16,88	16,88	-	-
Crospovidona (Kollidon CL)	60,00	-	36,00	36,00	36,00	36,00
Silicato cálcico	-	-	-	-	150,00	150,00
Glicolato sódico de almidón	-	96,00	24,00	-	-	-
Almidón pregelatinizado	-	-	-	150,00	-	-
Hidroxipropil metilcelulosa					-	16,88
Lactosa monohidrato	885,37	849,37	885,37	759,37	776,25	759,37
Revestimiento de filmogen	30,8-43,5	30,8-43,5	30,8-43,5	30,8-43,5	30,8-43,5	30,8-43,5

Comp.= Composición \* de referencia

La Composición 7 mostró, mediante inspección visual, una dishomogeneidad generalizada del polvo con presencia de grandes agregados.

Ejemplo 4

5 Determinación del tiempo de disgregación de los comprimidos de rifaximina; Composiciones 1-8

Se obtuvieron los tiempos de disgregación de los comprimidos con las composiciones 1-8, preparadas según los Ejemplos 1, 2 y 3, como se describió en la Farmacopea Europea 7.0 2.9.2, ref. 01/2008:20902.

Los comprimidos que tienen las Composiciones 1-8 se colocan sobre una red en un baño de agua calentada a 37 °C, y la parte inferior del comprimido está en contacto con el agua.

10 Los tiempos de disgregación de los comprimidos se determinan de manera visual y, si es necesario, por medio de una varilla de vidrio para verificar su pérdida de consistencia. El análisis se repitió con seis comprimidos, y se calculó el tiempo medio.

Los resultados obtenidos se informan en la Tabla 9.

Tabla 9

	Comp. 1	Comp. 2	Comp. 3	Comp. 4	Comp. 5	Comp. 6	Comp. 7	Comp. 8
Tiempo de disgregación	1'40"	1'35"	1'50"	5'00"	2'30"	5'30"	1'45"	5'30"

Ejemplo 5

Preparación de óvulos lipófilos que comprenden rifaximina y estudio de la liberación de rifaximina

5 Se han preparado óvulos que contienen 50 mg y 200 mg de rifaximina, en presencia de semi-glicéridos con tensioactivo (Suppocire BS2X) en presencia y en ausencia de xiloglucano. Las composiciones respectivas tienen las cantidades informadas en la Tabla 10.

Los óvulos se han preparado fundiendo semi-glicéridos a 40 °C y dispersando sucesivamente los otros componentes en la masa fundida del triglicérido. La masa fundida se colocó después en los moldes especiales y se enfrió para obtener los óvulos.

Tabla 10

Componente	OV-LIP. 1 (mg)	OV-LIP. 2 (mg)	OV-LIP. 3 (mg)	OV-LIP. 4 (mg)	OV-LIP. 5 (mg)
Rifaximina	200	200	50	50	100
Xiloglucano	-	30	-	30	-
Suppocire BS2X (semi-glicéridos)	2800	2770	2950	2720	2900

10

Después se colocó un óvulo de cada composición OV-LIP 1-5, informadas en la Tabla 10, en un cilindro que contenía 900 ml de agua a 37 °C con agitación, y se determina la cantidad de rifaximina liberada a lo largo del tiempo mediante espectrofotometría, y se informa en la Tabla 11.

Los experimentos se repitieron en seis recipientes diferentes y se determinó el valor medio obtenido.

15 Tabla 11

Tiempo (min.)	Valores de disolución (µg/ml)				
	OV-LIP. 1	OV-LIP. 2	OV-LIP. 3	OV-LIP. 4	OV-LIP. 5
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,00
5	0,8	0,6	0,8	1,8	n.d
10	1,6	2,1	1,2	1,4	0,20
20	3,4	1,9	2,8	2,0	n.d
30	4,1	3,0	3,6	3,3	0,28
40	4,3	3,4	3,7	2,7	0,35
50	4,8	3,8	4,3	2,8	n.d
60	5,8	4,8	4,8	3,7	0,37
70	7,2	5,0	5,9	5,2	n.d
80	8,4	6,9	6,5	6,5	n.d
90	9,4	7,9	7,0	7,2	n.d
100	10,2	11,8	7,7	8,0	n.d
110	18,6	13,6	9,5	10,0	n.d
120	21,1	16,5	16,4	19,0	n.d

## ES 2 549 560 T3

### Ejemplo 6

Preparación de óvulos hidrófilos que comprenden rifaximina y estudio de la liberación de rifaximina

Se han preparado óvulos que contienen 100 mg de rifaximina con excipientes y con diferentes cantidades de estos últimos para determinar su efecto sobre la liberación de rifaximina.

- 5 Las seis composiciones de óvulos hidrófilos (OV-IDR 1-6) y las composiciones relativas se informan en la Tabla 12.

Tabla 12

Componente	Composición (mg)					
	OV-IDR. 1	OV-IDR. 2	OV-IDR. 3	OV-IDR. 4	OV-IDR. 5	OV-IDR. 6
Rifaximina	100	100	100	100	100	25
Transcutol	400	400	250	-	-	400
Glicerina	400	400	250	400	800	400
Xiloglucano	150	-	150	150	150	150
PEG 4000	1950	2100	1950	1950	1950	2025
Agua	-	-	300	400	-	-

Se colocó un óvulo hidrófilo con las composiciones OV-IDR 1-6 en un cilindro que contenía 90 ml de agua, y se determinó la cantidad de rifaximina mediante análisis espectrofotométrico. El ensayo se repitió con seis óvulos.

- 10 Las cantidades de rifaximina respecto de las composiciones 5-9, liberadas a lo largo del tiempo, se informan en la Tabla 13.

Tabla 13

Tiempo (min.)	Valores de disolución (µg/ml)					
	OV-IDR. 1	OV-IDR. 2	OV-IDR. 3	OV-IDR. 4	OV-IDR. 5	OV-IDR. 6
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	22,30	29,41	3,16	1,35	25,72	n.d.
10	37,85	57,99	6,33	2,64	49,15	n.d.
20	56,92	105,81	12,07	3,38	91,60	0,38
30	66,39	124,15	15,23	3,62	112,72	0,64
40	72,30	127,45	16,63	3,72	115,00	n.d.
50	76,26	102,55	17,16	3,72	101,45	0,60
60	78,81	59,28	17,27	3,76	78,08	0,70
70	79,29	35,07	17,32	3,77	53,12	n.d.
80	77,23	24,69	17,29	3,76	35,28	n.d.
90	72,52	19,70	15,93	3,77	16,12	n.d.
100	65,62	16,98	15,86	3,77	12,42	n.d.
110	60,35	15,31	20,74	3,77	10,35	n.d.
120	54,76	14,09	23,73	4,87	0,00	n.d.

Ejemplo 7

Comparación de la liberación de rifaximina de comprimidos vaginales, óvulos hidrófilos y lipófilos.

5 Un óvulo lipófilo que contenía 100 mg de rifaximina, preparado según el Ejemplo 5, y un óvulo hidrófilo preparado según el Ejemplo 6, respectivamente, que contenía 25 y 100 mg de rifaximina, y un comprimido preparado según el Ejemplo 2 que contenía 100 mg de rifaximina se colocaron en una bolsa que contenía 10 ml de agua en un medio calentado a 37 °C. La cantidad de rifaximina liberada se midió a intervalos regulares de tiempo. El experimento se repitió tres veces para cada composición.

La rifaximina liberada por las composiciones examinadas se midió a lo largo del tiempo por medio de espectrofotometría UV, y las concentraciones de rifaximina se informan en la Tabla 14.

10 Tabla 14

Tiempo (min.)	Valores de disolución (mg/ml)			
	OV-IDR. 1	OV-IDR. 6	OV-LIP. 5	Composición 2 de Comprimidos
0	0,00	0,00	0,00	0,00
15	0,56	0,38	0,21	0,06
30	0,56	0,64	0,28	0,07
45	0,63	0,61	0,40	0,11
60	0,82	0,70	0,37	0,05

OV-IDR.1: preparada como en el Ejemplo 6 y que contiene 100 mg de rifaximina;

OV-IDR.6: preparada como en el Ejemplo 6 y que contiene 25 mg de rifaximina;

OV-LIP.5: preparada como en el Ejemplo 2 y que contiene 100 mg de rifaximina.

Ejemplo 8

Estudio de biodisponibilidad en conejos por vía intravaginal de rifaximina al administrarla en comprimidos vaginales y óvulos.

15 Doce conejos hembra New Zealand blancos libres de patógenos específicos (SPF), nulíparas y no gestantes (6 en cada grupo) se trataron con comprimidos vaginales y óvulos que contenían 12,5 de rifaximina preparados como en los Ejemplos 1 y 4, en una única dosis. Durante el tratamiento, no se observaron signos clínicos locales, ni reacción al tratamiento, ni variación del peso corporal en los animales tratados en comparación con el grupo de control.

20 La sangre heparinizada se extrajo de la vena marginal de la oreja, predosis y alrededor de 1, 2, 4, 6, y 24 horas tras la administración. Se determinó la concentración de rifaximina en plasma mediante un método validado de LC-MS/MS con un LLOQ de 0,5 ng/ml.

El análisis farmacocinético se llevó a cabo según un análisis no compartimental estándar, y se calcularon los siguientes parámetros farmacocinéticos:

$C_{max}$ : concentración máxima determinada en plasma

$t_{max}$ : tiempo necesario para alcanzar la concentración máxima en plasma

25  $ABC_{(0-t \text{ último})}$ : área delimitada por la curva de concentración plasmática respecto del tiempo desde  $t=0$  (predosis) hasta el último tiempo (última concentración cuantificable)

$ABC_{(inf)}$ : área delimitada por la curva de concentración plasmática respecto del tiempo desde  $t=0$  hasta  $t=infinito$

La Tabla 15 informa de los parámetros farmacocinéticos tras la administración de comprimidos vaginales y óvulos que contienen 12,5 mg de rifaximina.

30

Tabla 15

Preparaciones	Parámetros farmacocinéticos			
	t <sub>max</sub> (hora)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	ABC <sub>(0-último)</sub> (ng/ml)	ABC <sub>(inf)</sub> (ng/ml·h)
Óvulos	2	6,06 ± 5,38	26,74 ± 28,31	20,57 (n=2)
Comprimidos	1	1,48 ± 0,8	2,12 ± 1,08	N/C

## Ejemplo 9

5 Determinación de la eficacia de las composiciones de rifaximina en óvulos y comprimidos vaginales, en un modelo animal de infección.

Se estudió la eficacia de las composiciones vaginales en comprimidos y óvulos que contenían rifaximina en un modelo animal de infección bacteriana persistente en conejos.

10 El modelo de infección vaginal se indujo mediante la inoculación de *Gardnerella vaginalis* aislada de mujeres afectadas de vaginosis bacteriana. Las cepas bacterianas se cultivaron en agar de sangre bovina a 37 °C añadiendo un complemento DIFCO-C, y se mantuvieron en una atmósfera controlada con un 5% de CO<sub>2</sub> durante 24-48 horas.

Para desarrollar el modelo de infección animal, se usaron conejos New Zealand (*Oryctolagus cunicolis*) que tenían un peso comprendido entre 2 y 3 kg.

15 Los animales se anestesiaron inyectando por vía intramuscular una mezcla de ketamina (30 mg/kg) y xilazina (2 mg/kg) en el momento de la inoculación y en el momento de la administración de rifaximina en comprimidos u óvulos.

20 Antes de la infección, los animales se habían tratado con 1 ml de disolución del 10% de enrofloxacin para reducir los lactobacilos endógenos y facilitar el crecimiento del agente patógeno. La infección se indujo inoculando en la vagina de los animales 1 ml de solución salina estéril que contenía 10<sup>6-7</sup> UFC (Unidades Formadoras de Colonias) de *Gardnerella vaginalis* mediante el uso de un catéter de Teflón de 22-24G. La presencia de *G. vaginalis* en los animales se verifica antes de la inoculación y 24 y 48 horas tras la inoculación.

Los animales se inocularon dos y tres veces a intervalos de tiempo de tres días. Después de 14 días de la última inoculación, todos los animales se trataron con 1 ml de disolución del 10% de enrofloxacin para verificar la sensibilidad del modelo a los antibióticos. El tratamiento curó la infección, por lo que se confirmó que se puede usar el modelo para estudiar la eficacia de los antibióticos administrados por vía intravaginal.

25 La presencia de *G. vaginalis* se verificó mediante disolución tampón vaginal 1, 2, 4, 10 y 14 días tras la última inoculación, colocando los tampones vaginales en placas de agar de sangre bovina con complemento DIFCO-C y cultivándolas a 37 °C durante 48 horas. La presencia de *G. vaginalis* se verificó por medio de la identificación morfológica al microscopio (1000x) y con tinción de Gram.

30 Los animales con infección persistente se trataron después con comprimidos y óvulos que contenían rifaximina en cantidades de 1,5, 3, 6 y 12,5 mg.

Las composiciones en forma de comprimidos que contienen rifaximina para los estudios en animales se prepararon según el Ejemplo 1, en el que la proporción de excipientes se reduce de manera proporcional para obtener composiciones con diferentes cantidades de rifaximina.

35 Los óvulos para los estudios en animales se prepararon según el Ejemplo 5, composición OV-2, en la que los excipientes se redujeron de manera proporcional para obtener composiciones con diferentes cantidades de rifaximina.

Se insertó un óvulo vaginal o comprimido que contenía rifaximina en la vagina y, en el caso de los comprimidos vaginales, se introdujo 1 ml de solución fisiológica a 37 °C para facilitar la disgregación del comprimido. No se observó ningún suceso adverso durante el tratamiento.

40 Tres y siete días tras el final del tratamiento con rifaximina, se determinó la presencia de *Gardnerella vaginalis* por medio de disoluciones tampón vaginales como se describió previamente.

Las disoluciones tampón vaginales se consideraron positivas si se contaron 10 o más colonias, y la presencia de descargas vaginales malolientes fue el signo clínico de que se dio la infección.

La eficacia de los comprimidos vaginales preparados como en el Ejemplo 1 con diferentes dosis de rifaximina, expresada según la erradicación en porcentaje de la infección provocada por *Gardnerella* spp. en conejos, se informa en la Tabla 16.

Tabla 16

Número de animales	Dosis de Rifaximina (mg)	Erradicación (%)	
		Después de 3 días	Después de 7 días
6	0	0	0
8	1,5	88	100
8	3	63	100
8	6	88	100
12	12,5	100	100

5

La eficacia de los óvulos vaginales preparados según el Ejemplo 4 con diferentes dosis de rifaximina para erradicar la infección persistente provocada por *Gardnerella* spp. en conejos se expresa como el porcentaje de erradicación, y se informa en la Tabla 17.

Tabla 17

Número de animales	Dosis de Rifaximina (mg)	Erradicación (%)	
		Después de 3 días	Después de 7 días
6	0	0	0
8	1,5	100	100
8	3	88	100
8	6	88	100
12	12,5	100	100

10

Los análisis de los conejos tratados con rifaximina fueron negativos durante 7 días tras el final del tratamiento, mientras los conejos no tratados (conejos de control) siguieron infectados.

Después del tratamiento, también desaparecieron todos los signos clínicos.

#### Ejemplo 10

15 Determinación de la absorción sistémica, la tolerabilidad local y sistémica con un estudio farmacocinético (fase de ensayo clínico I) de comprimidos vaginales de rifaximina.

Se lleva a cabo un estudio de Fase I en voluntarias sanas para determinar la posible absorción sistémica y la tolerabilidad local y sistémica de los comprimidos vaginales de rifaximina tras una única administración por vía vaginal.

20 Se administraron comprimidos vaginales de rifaximina de una única dosis de 100 mg, preparados como se describió en el Ejemplo 8, a 24 voluntarias sanas que tenían una edad comprendida entre 18 y 50 años.

25 Se tomaron muestras de sangre de cada sujeto (S) antes de la administración (tiempo 0) y después de la administración, concretamente después de 30 minutos, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16 y 24 horas después de la administración de la dosis única de los comprimidos vaginales de rifaximina de 100 mg. Las muestras se analizaron mediante cromatografía líquida equipada con un detector de espectrometría de masas, con un límite inferior de cuantificación (LLOQ) de la concentración de rifaximina de 0,5 ng/ml.

Todas las concentraciones plasmáticas de rifaximina, a diferentes tiempos, en los sujetos analizados resultaron estar por debajo del límite de detección analítica.

Ejemplo 11

Determinación de la tolerabilidad tras la administración de comprimidos vaginales de rifaximina

En el estudio de Fase I también se ha determinado la tolerabilidad local y sistémica en 24 voluntarias sanas tras una única administración de un comprimido vaginal que contenía 100 mg de rifaximina.

- 5 Ningún sujeto mostró picor o dolor vaginal en los diferentes tiempos tras la administración, lo que confirma una buena tolerabilidad local. Solamente una voluntaria mostró un ligero dolor vaginal, que finalizó espontáneamente unas horas más tarde.

10 Para la determinación de la tolerabilidad sistémica, se monitorizaron signos vitales tales como el ECG, parámetros bioquímicos en sangre y orina, y sucesos adversos informados por las voluntarias. La ausencia de concentraciones sistémicas detectables de rifaximina y de síntomas sistémicos indica una buena tolerabilidad del comprimido vaginal que contiene 100 mg de rifaximina.

Ejemplo 12

Tratamiento de la vaginosis bacteriana con comprimidos vaginales de rifaximina

- 15 El ejemplo describe el ensayo clínico de Fase II llevado a cabo en 114 pacientes afectadas de vaginosis bacteriana, no embarazadas, que tenían una edad entre 18 y 50 años.

El diagnóstico de vaginosis bacteriana se basó en los criterios de Amsel, en los que al menos tres criterios de cuatro deben ser positivos, y en la puntuación de Nugent, en la que una puntuación mayor de cuatro indica la presencia de bacterias vaginales patógenas.

- 20 Los objetivos del ensayo fueron la determinación de la mejoría de la vaginosis bacteriana según los criterios de Amsel (índice de Amsel < 3) y según la puntuación de Nugent (índice de Nugent < 4) 7-10 días tras el final de la terapia.

Los objetivos secundarios del ensayo fueron la mejoría, determinada por separado según los criterios de Amsel y la puntuación de Nugent, en la primera visita de control (V3), la mejoría continuada en la segunda visita de control (V4), y la determinación de la composición de la microbiota vaginal por medio de PCR y PCR-DGGE.

- 25 En particular, las pacientes afectadas de vaginosis bacteriana y las no afectadas por infecciones vaginales virales, protozoarias y fúngicas contemporáneas se asignaron a uno de los siguientes grupos de tratamiento mediante el uso de un procedimiento de aleatorización centralizado y un diseño experimental con doble enmascaramiento:

Grupo A: 21 pacientes que recibieron un comprimido vaginal de rifaximina que contenía 100 mg de rifaximina, preparado según el Ejemplo 2, una vez al día durante cinco días, por la noche;

- 30 Grupo B: 23 pacientes que recibieron un comprimido vaginal de rifaximina que contenía 25 mg de rifaximina, preparado según el Ejemplo 1, una vez al día durante cinco días, por la noche;

Grupo C: 19 pacientes que recibieron un comprimido vaginal de rifaximina que contenía 100 mg de rifaximina, preparado según el Ejemplo 2, una vez al día durante dos días, por la noche, más un comprimido vaginal de placebo, una vez al día durante los tres días restantes, por la noche;

- 35 Grupo D: 22 pacientes que recibieron un comprimido de placebo preparado según el Ejemplo 1, en el que la cantidad de rifaximina se sustituyó por lactosa monohidrato, una vez al día durante cinco días, por la noche.

40 El estudio incluyó una visita de cribado (V1), seguida de una visita de aleatorización después de siete días (V2), una primera visita de control 7-10 días después del final de la terapia (V3) y una segunda y última visita de control 28-35 días después del final de la terapia (V4). La determinación de la consecución del objetivo primario se llevó a cabo durante la visita V3, y la determinación de la consecución de los objetivos secundarios se determinó durante la segunda y última visita (V4). La Tabla 18 informa de la mejoría en porcentaje de la enfermedad en la visita V3, según ambos criterios de valoración, concretamente el clínico (Amsel) y el microbiológico (Nugent).



Tabla 18

Mejoría de la enfermedad en la visita V3 según ambos criterios de valoración, el clínico (Amsel) y el microbiológico (Nugent)				
Grupo	A	B	C	D
Dosis administrada	Rifaximina 1 comprimido 100 mg x 5 días	Rifaximina 1 comprimido 25 mg x 5 días	Rifaximina 1 comprimido 100 mg x 2 días	Placebo
Pacientes recuperadas (%)	25,9	48,0	36,0	19,2

La mejoría determinada según los criterios clínicos de Amsel en la visita V3 se informa en la Tabla 19.

Tabla 19

Mejoría de la enfermedad en la visita V3 según los criterios clínicos de valoración (Amsel)				
Grupo	A	B	C	D
Dosis administrada	Rifaximina 1 Comprimido 100 mg x 5 días	Rifaximina 1 comprimido 25 mg x 5 días	Rifaximina 1 comprimido 100 mg x 2 días	Placebo
Pacientes recuperadas (%)	66,7	80,0	72,0	42,3

5

La mejoría se determinó según la puntuación de Nugent mediante el uso de un portaobjetos con tinción de Gram y determinando la proporción entre lactobacilos y otras bacterias tales como cocobacilos Gram variables o Gram-negativos, bacilos curvos Gram variables.

10 La Tabla 20 informa los valores obtenidos en los diversos grupos de pacientes tratadas según los criterios de Nugent.

Tabla 20

Mejoría de la enfermedad en la visita V3 según los criterios microbiológicos de valoración (Nugent)				
Grupo	A	B	C	D
Dosis administrada	Rifaximina 1 comprimido 100 mg x 5 días	Rifaximina 1 comprimido 25 mg x 5 días	Rifaximina 1 comprimido 100 mg x 2 días	Placebo
Pacientes recuperadas (%)	25,9	48,0	36,0	19,2

La mejoría continuada se determinó en la cuarta visita V4. La Tabla 21 informa de la mejoría en porcentaje de la enfermedad en la visita V4.

15

Tabla 21

Mejoría de la enfermedad en la visita V4 según ambos criterios de valoración, el clínico (Amsel) y el microbiológico (Nugent)				
Grupo	A	B	C	D
Dosis administrada	Rifaximina 1 comprimido 100 mg x 5 días	Rifaximina 1 comprimido 25 mg x 5 días	Rifaximina 1 comprimido 100 mg x 2 días	Placebo
Pacientes recuperadas (%)	14,8	28,0	4,0	7,7

Tabla 22

Mejoría de la enfermedad en la visita V4 según ambos criterios de valoración, el clínico (Amsel) y el microbiológico (Nugent) en pacientes que padecen un primer episodio o una recidiva de vaginosis bacteriana				
Grupo	A	B	C	D
Dosis administrada	Rifaximina 1 comprimido 100 mg x 5 días	Rifaximina 1 comprimido 25 mg x 5 días	Rifaximina 1 Comprimido 100 mg x 2 días	Placebo
Mejoría de pacientes que padecen un primer episodio de vaginosis bacteriana (%)	14,3	41,7	25,0	21,4
Mejoría de pacientes tras recidiva de vaginosis bacteriana (%)	38,5	53,8	46,2	16,7

- 5 La determinación del suceso adverso se llevó a cabo determinando los efectos locales y sistémicos en pacientes que tomaban los comprimidos de rifaximina.

Se registraron los sucesos adversos informados por las pacientes, y el más frecuente fue el picor y el escozor vulvovaginal relacionado con la rifaximina.

- 10 En la Tabla 23 se informa del porcentaje de pacientes que pertenecían a los diferentes grupos de tratamiento que informaron de sucesos adversos tanto sistémicos como locales, picor y escozor vulvovaginal relacionado con rifaximina.

Tabla 23

Frecuencia de sucesos adversos				
Grupo	A	B	C	D
Dosis administrada	Rifaximina 1 comprimido 100 mg x 5 días	Rifaximina 1 comprimido 25 mg x 5 días	Rifaximina 1 comprimido 100 mg x 2 días	Placebo
Pacientes con sucesos adversos (%)	35,7	34,6	7,7	46,0
Pacientes con picor vulvovaginal (%)	25,0	19,2	3,8	19,2
Pacientes con escozor vulvovaginal (%)	3,6	19,2	3,8	30,8

- 15 No se mostró ninguna candidiasis vulvovaginal relacionada con rifaximina durante el tratamiento en ninguno de los grupos tratados.

Ejemplo 13

Determinación de las pacientes que mostraban una disminución mayor o igual a 3 puntos en la visita al final del tratamiento (V3) en comparación con la visita antes de la terapia.

5 Las pacientes que se incorporaron al ensayo clínico y que pertenecían a los grupos de tratamiento A, B, C y D, como se describió en el Ejemplo 12, mostraron en la visita antes de la terapia valores de puntuación de Nugent entre 7 y 10.

La Tabla 24 informa del número y porcentaje de pacientes que, en la visita al final de la terapia, mostraron una disminución de la puntuación de Nugent mayor o igual a 3 puntos.

Tabla 24

Disminución $\geq$ 3 puntos de la puntuación de Nugent en la visita V3				
Grupo	A	B	C	D
Dosis administrada	Rifaximina 1 comprimido 100 mg x 5 días	Rifaximina 1 comprimido 25 mg x 5 días	Rifaximina 1 comprimido 100 mg x 2 días	Placebo
Pacientes con puntuación de Nugent disminuida $\geq$ 3 puntos (%)	52,4	65,2	36,9	18,2

10

Ejemplo 14

Determinación de las pacientes que mostraban una disminución mayor o igual a 3 puntos en la visita al final del tratamiento (V3) en comparación con la visita antes de la terapia (V1)

15 Las pacientes que se incorporaron al ensayo clínico y que pertenecían a los grupos de tratamiento A, B, C y D, como se describió en el Ejemplo 12, mostraron en la visita antes de la terapia valores de puntuación de Nugent entre 7 y 10.

La Tabla 25 informa del número y porcentaje de pacientes que, en la visita al final de la terapia, mostraron una disminución de la puntuación de Nugent mayor o igual a 5 puntos.

Tabla 25

Disminución $\geq$ 5 puntos de la puntuación de Nugent en la visita V3				
Grupo	A	B	C	D
Dosis administrada	Rifaximina 1 comprimido 100 mg x 5 días	Rifaximina 1 comprimido 25 mg x 5 días	Rifaximina 1 comprimido 100 mg x 2 días	Placebo
Pacientes con puntuación de Nugent disminuida $\geq$ 5 puntos (%)	28,6	47,8	26,3	0,1

20

Ejemplo 15

Determinación de las pacientes que mostraban una disminución mayor o igual a 8 puntos en la visita al final del tratamiento (V3) en comparación con la visita antes de la terapia (V1)

25 Las pacientes que se incorporaron al ensayo clínico y que pertenecían a los grupos de tratamiento A, B, C y D, como se describió en el Ejemplo 12, mostraron en la visita antes de la terapia valores de puntuación de Nugent entre 7 y 10.

La Tabla 26 informa del número y porcentaje de pacientes que, en la visita al final de la terapia, mostraron una disminución de la puntuación de Nugent mayor o igual a 8 puntos.

Tabla 26

Disminución $\geq$ 8 puntos de la puntuación de Nugent en la visita V3				
Grupo	A	B	C	D
Dosis administrada	Rifaximina 1 comprimido 100 mg x 5 días	Rifaximina 1 comprimido 25 mg x 5 días	Rifaximina 1 comprimido 100 mg x 2 días	Placebo
Pacientes con puntuación de Nugent disminuida $\geq$ 8 puntos (%)	14,29	17,39	15,79	0

## Ejemplo 16

- 5 Determinación de las pacientes que no responden a la terapia con los comprimidos vaginales que comprenden rifaximina

Las pacientes que se incorporaron al estudio clínico y que pertenecían a los grupos de tratamiento A, B, C y D, como se describió en el Ejemplo 12, mostraron en la visita antes de la terapia valores de puntuación de Nugent comprendidos entre 7 y 10.

- 10 La Tabla 27 informa del número y porcentaje de pacientes que, en la visita al final de la terapia, no respondieron a la terapia propiamente dicha, registrando una disminución de la puntuación de Nugent de 0 puntos, o que mostraron un empeoramiento de la enfermedad, registrando así un incremento de la puntuación de Nugent.

Tabla 27

Disminución de 0 puntos de la puntuación de Nugent en la visita V3				
Grupo	A	B	C	D
Dosis administrada	Rifaximina 1 comprimido 100 mg x 5 días	Rifaximina 1 comprimido 25 mg x 5 días	Rifaximina 1 comprimido 100 mg x 2 días	Placebo
Pacientes con puntuación de Nugent disminuida $\leq$ 0 puntos (%)	9,52	17,39	36,84	68,18

## Ejemplo 17

- 15 Determinación de la composición de la microbiota vaginal con la técnica de PCR cuantitativa en tiempo real, en las visitas V1 y V3

Durante el ensayo clínico, descrito en el Ejemplo 12, se recogieron muestras de lavados vaginales y se determinó la composición de la microbiota vaginal por medio de PCR cuantitativa en tiempo real.

- 20 Con la PCR en tiempo real, las muestras de ADN se amplifican con cebadores específicos de género y/o especie cuyo objetivo es el gen bacteriano de rARN 16S o la región de rARN 16S-23S.

En particular, se usaron sondas específicas para el género *Lactobacillus*, para *Gardnerella vaginalis*, para *Atopobium*, para *Prevotella* y para *Veillonella*, ya que representan los grupos bacterianos principales que sufren modificaciones en caso de vaginosis bacteriana.

- 25 La Tabla 28 informa de los valores de PCR en tiempo real con respecto a los géneros y especies bacterianas cuantificados en los lavados vaginales de las mujeres que pertenecían a los diferentes grupos de tratamiento, expresados como ng de ADN objetivo total/ $\mu$ g de ADN genómico, para las especies microbianas ensayadas en cada grupo en la visita V3 en comparación con la visita V1.

Tabla 28

Grupo	Dosis	Visita	ADN objetivo/ADN genómico vaginal (ng/μg) (media ± DE)				
			Lacto bacillus	Gardne- rella vaginalis	Atopo- bium	Prevotella	Veillonella
A	Rifaximina 1 compr. 100 mg x 5 días	V1 <sup>(i)</sup>	1.683E+01	3.492E+01	9.307E+01	1.880E+01	4.128E-02
			±	±	±	±	±
		V3 <sup>(i)</sup>	1.695E+00	7.994E+00	7.086E+00	3.182E+00	1.341E-02
			±	±	±	±	±
B	Rifaximina 1 compr. 25 mg x 5 días	V1 <sup>(ii)</sup>	2.009E+01	2.356E+01	6.146E+01	1.220E+01	7.807E-03
			±	±	±	±	±
		V3 <sup>(ii)</sup>	2.885E+00	3.386E+00	3.623E+00	1.324E+00	4.069E-03
			±	±	±	±	±
C	Rifaximina 1 compr. 100 mg x 2 días	V1 <sup>(iii)</sup>	1.006E+01	1.194E+02	1.082E+02	1.847E+01	3.492E-02
			±	±	±	±	±
		V3 <sup>(iii)</sup>	6.863E-01	1.393E+01	1.388E+01	1.308E+00	1.118E-02
			±	±	±	±	±
D	Placebo	V1 <sup>(iv)</sup>	3.378E+01	6.626E+01	4.880E+01	3.712E+00	1.761E-02
			±	±	±	±	±
		V3 <sup>(iv)</sup>	4.434E+00	1.312E+01	1.444E+01	8.556E-01	8.451E-03
			±	±	±	±	±

(i) 27 pacientes; (ii) 25 pacientes; (iii) 25 pacientes; (iv) 25 pacientes

Al comparar los valores en la visita V1 respecto de los de la visita V4, los resultados demuestran que se redujeron las cantidades de todas las especies patógenas, mientras en la misma comparación se incrementaron los lactobacilos. En particular, para el Grupo B, todas estas diferencias fueron estadísticamente notables, con la excepción de *Veillonella*.

5

Ejemplo 18

Determinación de la composición de la microbiota vaginal con PCR cuantitativa en tiempo real en las visitas V1 y V4 tras el tratamiento con los comprimidos vaginales de rifaximina.

10

Se determinó la composición de la microbiota vaginal por medio de la técnica de PCR cuantitativa en tiempo real de las pacientes que mantuvieron su mejoría en la visita V4, 30-40 días tras el final de la terapia, y las muestras de ADN amplificadas con cebadores específicos de género y/o especie se determinaron por medio de la técnica de PCR en tiempo real.

En particular, se usaron sondas específicas para el género *Lactobacillus*, para *Gardnerella vaginalis*, para *Atopobium*, para *Prevotella* y para *Veillonella*, debido a que representan los grupos bacterianos principales que sufren modificaciones en caso de vaginosis bacteriana.

5 La Tabla 29 informa de los valores de PCR en tiempo real con respecto a los géneros y especies bacterianas objetivo cuantificados en los lavados vaginales de las mujeres que pertenecían a los diferentes grupos de tratamiento, expresados como ng de ADN objetivo total/ $\mu$ g de ADN genómico, para las especies microbianas ensayadas para cada grupo en la visita V4 en comparación con los valores observados en la visita V1 de todas las pacientes tratadas.

Tabla 29

Grupo	Dosis	Visita	ADN objetivo/ADN genómico o vaginal (ng/ $\mu$ g) (media $\pm$ DE)				
			Lacto bacillus	Gardnerella vaginalis	Atopobium	Prevotella	Veillonella
A	Rifaximina 1 compr. 100 mg x 5 días	V1 <sup>(i)</sup>	1.683E+01	3.492E+01	9.307E+01	1.880E+01	4.128E-02
			$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
		V4 <sup>(ii)</sup>	1.695E+00	7.994E+00	7.086E+00	3.182E+00	1.341E-02
			2.130E+01	3.067E+00	5.348E+00	4.296E-02	0.000E+00
B	Rifaximina 1 compr. 25 mg x 5 días	V1 <sup>(iii)</sup>	2.152E+00	2.904E-01	5.819E-01	1.232E-02	0.000E+00
			$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
		V4 <sup>(iv)</sup>	1.006E+01	1.194E+02	1.082E+02	1.847E+01	3.492E-02
			$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
C	Rifaximina 1 compr. 100 mg x 2 días	V1 <sup>(v)</sup>	6.863E-01	1.393E+01	1.388E+01	1.308E+00	1.118E-02
			3.957E+01	1.757E+01	2.825E+01	2.345E+00	0.000E+00
		V4 <sup>(vi)</sup>	9.400E+00	2.908E+00	2.719E+00	2.348E-01	0.000E+00
			$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
D	Placebo	V1 <sup>(vii)</sup>	1.266E+01	6.674E+01	1.704E+02	1.791E+01	2.214E-01
			$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
		V4 <sup>(viii)</sup>	1.378E+00	9.774E+00	2.164E+01	2.802E+00	5.992E-02
			8.959E+00	7.509E+01	1.399E+02	5.400E+01	2.748E-01
E	Placebo	V1 <sup>(vii)</sup>	1.725E+00	1.295E+01	1.708E+01	1.003E+01	1.020E-01
			$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
		V4 <sup>(viii)</sup>	1.488E+01	1.272E+02	1.210E+02	1.729E+01	1.878E-02
			$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
V4 <sup>(viii)</sup>	1.482E+00	1.406E+01	1.943E+01	3.359E+00	3.581E-03		
	1.408E+01	6.095E+01	2.537E+01	1.444E-01	0.000E+00		
V4 <sup>(viii)</sup>	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$		
	9.778E-01	4.117E+00	1.323E+00	3.709E-02	0.000E+00		

(i), 27 pacientes; (ii) 6 pacientes; (iii) 25 pacientes; (iv) 12 pacientes;

(v) 25 pacientes; (vi) 9 pacientes; (vii) 9 pacientes; (viii) 4 pacientes;

10 Ejemplo 19

Determinación de la composición de la microbiota vaginal con la PCR-DGGE tras el tratamiento con las preparaciones de rifaximina

15 Durante el ensayo clínico, se tomaron muestras de lavados vaginales, y se determinó la composición de la microbiota vaginal por medio de la técnica de PCR-DGGE, lo que permitió la identificación del diverso ADN bacteriano por medio de un proceso electroforético y una amplificación de ADN con cebadores universales para la región de rARN 16S bacteriano. El resultado de esta técnica fue una secuencia de bandas visibles, denominadas

agrupamientos, en las que cada una de ellas es representativa del ADN de las especies bacterianas presentes en la muestra considerada.

5 El análisis de los agrupamientos de los perfiles de DGGE de las muestras, llevado a cabo mediante el uso del programa informático FPQuest (Bio-Rad), proporciona la información relacionada con la similitud de dos muestras. En el caso específico en el que la mejoría se considere como la reducción de las especies patógenas, es positivo que la muestra de una paciente tras el tratamiento sea bastante diferente de la muestra de la misma paciente antes del tratamiento.

El análisis se llevó a cabo con muestras vaginales en las visitas V1, V3 y V4 para los cuatro grupos A, B, C y D de pacientes tratadas. La Tabla 30 informa del porcentaje de pacientes con perfiles de "agrupamiento".

10 Tabla 30

Porcentaje de pacientes con perfiles de agrupamiento				
Grupo	A	B	C	D
Dosis administrada	Rifaximina 1 comprimido 100 mg x 5 días	Rifaximina 1 comprimido 25 mg x 5 días	Rifaximina 1 comprimido 100 mg x 2 días	Placebo
V1 frente a V3 (%)	37	24	28	56
V1 frente a V3 frente a V4 (%)	0	0	11	50

15 Los resultados informados en la Tabla 30 demuestran que existe una variabilidad elevada en la población bacteriana identificada en V1, V3 y V4 en las pacientes tratadas con las preparaciones de rifaximina, lo que demuestra que la microbiota vaginal se modificó significativamente mediante la acción farmacológica de rifaximina a las concentraciones liberadas por las preparaciones administradas.

En particular, resultó que la preparación administrada a las pacientes del Grupo B es la más eficaz en la visita V3.

El efecto de las preparaciones de rifaximina se confirmó adicionalmente tras la visita V4, en la que, en particular en los Grupos A y B, la población bacteriana se modifica de manera radical.

20 Para estudiar la acción farmacológica de las preparaciones de rifaximina examinadas, se compararon los diferentes grupos de tratamiento por medio de los denominados índices de similitud (IS). El análisis consiste en estudiar la similitud de los perfiles electroforéticos calculados en base al coeficiente de correlación de Pearson. En el caso examinado, el IS indica la similitud en porcentaje entre dos o más perfiles de DGGE que pertenecen a la misma mujer en las diferentes visitas.

Tabla 31

Índice de Similitud				
Grupo	A	B	C	D
Dosis administrada	Rifaximina 1 comprimido 100 mg x 5 días	Rifaximina 1 comprimido 25 mg x 5 días	Rifaximina 1 comprimido 100 mg x 2 días	Placebo
V1-V3	61,6	48,4	54,0	75,4
V1-V4	52,1	40,0	47,1	57,6
V3-V4	66,8	62,1	42,8	58,7
V1-V3-V4	50,8	36,4	37,6	56,7

25 Los resultados de la Tabla 31 indican que en el caso de la comparación de V1-V3, el índice de similitud de los grupos tratados con las preparaciones de rifaximina es significativamente diferente del índice del grupo placebo.

Otro criterio adoptado de valoración de las muestras es el denominado Índice de Riqueza (IR). Este criterio, basado en las bandas de cada perfil de DGGE, proporciona la medida de la complejidad de la población bacteriana, que es un signo de enfermedad para la aparición de nuevas especies patógenas. La Tabla 32 informa de los valores medios de IR, medidos en las visitas V1 y V3.

5 Tabla 32

Índice de Riqueza				
Grupo	A	B	C	D
Dosis administrada	Rifaximina 1 comprimido 100 mg x 5 días	Rifaximina 1 comprimido 25 mg x 5 días	Rifaximina 1 comprimido 100 mg x 2 días	Placebo
V1	13,5	14,0	15,4	13,3
V3	10,9	10,7	12,2	13,9

Los resultados de la Tabla 32 demuestran que los perfiles de la microbiota vaginal se hacen menos complejos en los grupos tratados con las preparaciones de rifaximina en comparación con el grupo tratado con placebo.



**REIVINDICACIONES**

1. Una composición farmacéutica, que comprende:
  - (a) gránulos de rifaximina que comprenden:
 

5 rifaximina en una cantidad de 2,5 mg a 200 mg y uno o más de excipientes intragranulares que incluyen al menos un aglutinante;

y
  - (b) uno o más de excipientes extragranulares que incluyen al menos un disgregante, en el que dicho disgregante extragranular se selecciona de crospovidona, silicato cálcico y mezclas de los mismos;

en forma de comprimido vaginal, opcionalmente revestido con un revestimiento de película.
- 10 2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la rifaximina está en una cantidad de 2,5 mg a 100 mg.
3. La composición farmacéutica según la reivindicación 2, en la que la rifaximina está en una cantidad de 12,5 mg.
4. La composición farmacéutica según la reivindicación 2, en la que la rifaximina está en una cantidad de 25 mg.
- 15 5. La composición farmacéutica según la reivindicación 2, en la que la rifaximina está en una cantidad de 100 mg.
6. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que los excipientes intragranulares incluyen además al menos uno de un diluyente y un lubricante; los excipientes extragranulares incluyen además al menos uno de un aglutinante, diluyente y un lubricante, y opcionalmente agentes bioadhesivos, conservantes, tamponadores, antisépticos y aromas naturales.
- 20 7. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que los gránulos de rifaximina comprenden:
  - rifaximina: 1-80% (p/p);
  - aglutinante: 0,5-20% (p/p);
  - diluyente: 30-90% (p/p);
  - lubricante: 0,1-5% (p/p),

25 con respecto al peso de los gránulos de rifaximina.
8. La composición farmacéutica según la reivindicación 7, en la que los gránulos de rifaximina comprenden:
  - rifaximina: 5-30% (p/p);
  - aglutinante: 1-10% (p/p);
  - diluyente: 50-90% (p/p);
  - 30 - lubricante: 0,5-4% (p/p),

con respecto al peso de los gránulos de rifaximina.
9. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la composición farmacéutica comprende:
  - gránulos de rifaximina: 10 - 85% (p/p);
  - lubricante: 0,1 - 10% (p/p);
  - 35 - aglutinante: 0,5 - 5% (p/p);
  - diluyente: 10 - 80% (p/p);
  - disgregante: 2 - 20% (p/p),

con respecto al peso de los comprimidos.
10. La composición farmacéutica según la reivindicación 9 que comprende:
  - 40 - Gránulos de rifaximina: 20-60% (p/p);

- Estearato magnésico: 0,1-10% (p/p);
- Copovidona: 0,5-4% (p/p);
- Lactosa: 10-80% (p/p);
- Crospovidona y silicato cálcico: 2-20% (p/p),

5 con respecto al peso de los comprimidos.

11. La composición farmacéutica según la reivindicación 1 que comprende rifaximina en una forma polimórfica o amorfa.

10 12. Un proceso para la fabricación de la composición farmacéutica descrita en la reivindicación 1, que comprende rifaximina en una cantidad de 2,5 mg a 200 mg, y uno o más de un excipiente intragranular que incluye al menos un aglutinante, y uno o más de un excipiente extragranular que incluye al menos un disgregante, en el que dicho disgregante extragranular se selecciona de crospovidona, silicato cálcico y mezclas de los mismos, en el que dicho proceso comprende las etapas de:

- formar gránulos de rifaximina mediante granulación en seco de una mezcla de la rifaximina y uno o más de un excipiente intragranular;

15 - formar un comprimido primero mezclando y después comprimiendo los gránulos de rifaximina con uno o más de un excipiente extragranular que incluye un disgregante.

13. La composición farmacéutica según la reivindicación 1 para el tratamiento o la prevención de una infección vaginal bacteriana.

20 14. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que las bacterias vaginales se seleccionan del grupo que consiste en *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Bacteroides*, *Atopobium vaginae*, *Peptostreptococcus*, *Mobiluncus*, *Prevotella*, *Veillonella* y las mezclas de los mismos.

15. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, para el uso en el tratamiento de la vaginosis bacteriana, que comprende la etapa de administrar la composición vaginal a un sujeto, a una dosis de rifaximina menor de 200 mg/día con un curso de tratamiento menor de una semana.

25 16. La composición farmacéutica según la reivindicación 13, en la que la cantidad total de rifaximina durante el curso de tratamiento es menor de 700 mg.

17. La composición farmacéutica según la reivindicación 15, útil para la reducción de la puntuación de Nugent y los criterios de Amsel en pacientes afectadas de vaginosis bacteriana.

30 18. La composición farmacéutica según la reivindicación 1 en forma de comprimido vaginal, que comprende una cantidad de rifaximina de 12,5 mg a 100 mg y excipientes aceptables para el tratamiento de las infecciones vaginales, y el tiempo de tratamiento es menor de una semana.