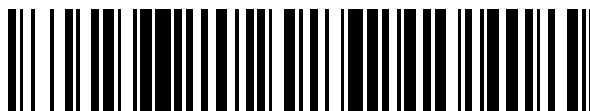


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 649 063**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/28** (2006.01)  
**A61K 31/437** (2006.01)  
**A61K 31/44** (2006.01)  
**A61K 9/20** (2006.01)  
**A61K 9/16** (2006.01)  
**A61K 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.09.2011 PCT/IB2011/054133**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.03.2012 WO12038898**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.09.2011 E 11776879 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.11.2017 EP 2618819**

54 Título: **Formulaciones farmacéuticas que contienen rifaximina, procedimientos para su obtención y método de tratamiento de la enfermedad intestinal**

30 Prioridad:

**19.01.2011 IT BO20110012**  
**22.10.2010 IT BO20100638**  
**22.09.2010 IT BO20100567**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**09.01.2018**

73 Titular/es:

**ALFASIGMA S.P.A. (100.0%)**  
**Viale Sarca, 223**  
**20126 Milano, IT**

72 Inventor/es:

**GIUSEPPE CLAUDIO, VISCOMI;**  
**PAOLA, MAFFEI;**  
**GIUSEPPE, BOTTONI y**  
**MARIA, GRIMALDI**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 649 063 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Formulaciones farmacéuticas que contienen rifaximina, procedimientos para su obtención y método de tratamiento de la enfermedad intestinal

### Objeto de la invención

5 El objeto de la invención se refiere a comprimidos gastroresistentes que contienen rifaximina, obtenidos mediante microgránulos gastroresistentes caracterizados porque inhiben la liberación de rifaximina a valores de pH entre 1,5 y 4,0, y permiten su liberación a valores de pH entre 5,0 y 7,5, los procesos para su obtención y su uso en el tratamiento y la prevención de enfermedades derivadas directa o indirectamente de enfermedades inflamatorias del intestino.

### 10 Antecedentes de la descripción

Entre las patologías del aparato digestivo, son frecuentes las que tienen una etiología infecciosa y/o una etiología intestinal inflamatoria. Incluyen infecciones intestinales, síndromes de intestino irritable y enfermedades inflamatorias del intestino.

15 El término "infecciones intestinales" comprende, por ejemplo, síndromes diarreicos, diarrea del viajero, diarreas causadas por un equilibrio alterado de la flora microbiana intestinal y enteritis. El término enfermedades inflamatorias del intestino también indica, por ejemplo, enfermedad de Crohn y recto-colitis ulcerosa. Otras patologías intestinales comprenden los síndromes del intestino irritable (SII), también llamada "enfermedad del intestino irritable", el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado, también llamada "sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado" (SBID) y síndromes diverticulares.

20 Es probable que la etiología de las patologías intestinales mencionadas se atribuya, al menos parcialmente, a agentes patógenos bacterianos o a alteraciones de la flora bacteriana intestinal. La encefalopatía hepática también se trata con rifaximina ya que la patología misma y sus complicaciones pueden ocurrir por la producción de amoníaco por la microbiota intestinal.

25 En el caso de las enfermedades inflamatorias del intestino, el objetivo de la terapia médica es reducir el estado inflamatorio mediante el uso de fármacos como antibióticos, esteroides, 5-aminosalicilatos (5-ASA), inmunosupresores, quimioterapias específicas y los llamados fármacos biológicos, tales como por ejemplo infliximab, etanercept, adalimumab y anakirna.

30 En este ámbito, los antibióticos son ampliamente utilizados con el objetivo de reducir la carga bacteriana en la luz intestinal y, por lo tanto, el estado inflamatorio que conlleva, con la siguiente remisión de la sintomatología asociada a este estado patológico (diarrea, dolores intestinales, meteorismo, tenesmo, abscesos, fístulas, etc.).

Los fármacos usados frecuentemente se asocian con efectos secundarios y/o reacciones adversas graves, lo que también conduce a la suspensión de la terapia. Por lo tanto, existe la necesidad de tener nuevos fármacos disponibles que sean eficaces en el tratamiento de tales patologías y que tengan un perfil de seguridad adecuado que también permita su uso crónico.

35 La rifaximina es un antibiótico activo contra las bacterias gram-positivas y gram-negativas del que se ha informado que no se absorbe, según lo descrito por Descombe J. et al., en Int. J. Clin. Pharmacol. Res., 14 (2), 51-56, (1994) y actúa solo localmente en el conducto gastrointestinal. Debido a su actividad antibiótica y local, la rifaximina desempeña un papel relevante en la terapia contra las enfermedades intestinales infecciosas e inflamatorias, tanto en sus fases aguda como crónica.

40 La rifaximina existe en formas cristalinas y amorfas que se describen en, por ejemplo, la patente de EE.UU. No. 7.045.620 y las solicitudes de patentes de Estados Unidos que tienen los números de publicaciones US20080262024 y US20090130201. Las diferentes formas de rifaximina están asociadas con diferentes niveles de absorción en la sangre. Véase, la solicitud de Patente de Estados Unidos No. US200801332530.

45 Actualmente, la rifaximina está autorizada para tratar patologías cuya etiología se relaciona parcial o completamente con enfermedades intestinales agudas y crónicas causadas por bacterias gram-positivas y gram-negativas, como síndromes diarreicos, diarrea del viajero, diarreas causadas por un equilibrio alterado de la flora microbiana intestinal, tales como diarreas de verano, diarrea del viajero, enterocolitis. Además, se utiliza en la profilaxis pre- y pos-quirúrgica de las complicaciones infecciosas en las intervenciones quirúrgicas del conducto gastroentérico, como coadyuvante en la terapia de las hiperamonemias y en la reducción del riesgo de episodios agudos de encefalopatía hepática.

50 La rifaximina también es útil en el síndrome de fatiga articular, colitis intersticial, peritonitis bacteriana e infecciones debido al uso crónico de inhibidores de la bomba de protones.

Para las aplicaciones antes mencionadas, la escasa absorción de rifaximina que está actualmente disponible comercialmente es una ventaja adicional porque reduce la incidencia de efectos no deseados, tales como, por

ejemplo, la selección de cepas resistentes a antibióticos bacterianos y el riesgo de posibles interacciones farmacológicas.

La rifaximina está actualmente disponible comercialmente en forma de comprimidos o cápsulas en dosis comprendidas entre 100 mg y 550 mg, o en preparaciones para uso pediátrico, o en pomadas para tratar infecciones tópicas.

Los estudios clínicos han demostrado la eficacia de la rifaximina en el tratamiento de patologías con alteraciones de la microbiota y de enfermedades inflamatorias del intestino, tales como, por ejemplo, el síndrome del intestino irritable (SII), sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SBID) y enfermedad diverticular, enfermedad de Crohn y pouchitis.

La rifaximina, administrada con diferentes esquemas terapéuticos con dosis de hasta 1200 mg/día durante una duración máxima de cuatro semanas, indujo mejoras significativas de los síntomas de SII y SBID según lo informado por Pimentel M. en *Expert Opin. Investig. Drugs* 2009; 18 (3), 349-358 y Prantero C., et al., en *Aliment. Pharmacol.* 23, 1117-1125, 2006.

Entre las enfermedades inflamatorias del intestino, se da una relevancia particular a la enfermedad de Crohn, una patología que puede afectar a todo el tracto alimentario, en donde el íleon distal y el colon son las zonas más afectadas. El proceso inflamatorio es típicamente discontinuo. La enfermedad se caracteriza por un curso prolongado y variable, por sus complicaciones sistémicas y perianales y por una tendencia recurrente incluso después del tratamiento quirúrgico y médico.

También con respecto a esta patología, se informa del uso de rifaximina, por ejemplo, en Shafran I., et al., *Am. J. Gastroenterol.*, 2003, 98 (Suppl), S250 y *Current Medical Research Opinion*, 2005, 21 (8), 1165-6, que informan que, mediante el uso de comprimidos comercialmente disponibles que contienen 200 mg de rifaximina en el tratamiento de pacientes afectados por la enfermedad de Crohn, se observó una eficacia clínica en la inducción de una remisión de la enfermedad. Rizzello F., et al., *Gut*, 2000, 47, Suppl.3, A12 informa del uso de comprimidos de 200 mg de rifaximina en la prevención de una recaída.

Latella et al., en *Int. J. Colorectal Dis.*, 2003, 18, 55-62 informan de la eficacia del uso de comprimidos comercialmente disponibles de rifaximina para mejorar los síntomas de los pacientes afectados por una enfermedad diverticular no complicada.

La eficacia terapéutica de la rifaximina en el tratamiento de la encefalopatía hepática se informa en Bass et al., *New Eng. J. Med.*, 2010, 362, 1071-1081.

Con el fin de mejorar la eficacia terapéutica de la rifaximina en el tratamiento de enfermedades inflamatorias del intestino, se han propuesto recientemente composiciones farmacéuticas en forma de microgránulos que tienen un tamaño inferior a 300 micrómetros y están recubiertos por una película gastrorresistente, tal como se describe en el documento IT1362820..

Estos microgránulos satisfacen el requisito de liberar el antibiótico solo en el intestino, y debido a su gran área superficial y a la composición del recubrimiento gastrorresistente con polímeros que son bioadhesivos en la mucosa, aumentan el contacto del principio activo con la mucosa intestinal.

La preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden rifaximina en microgránulos gastrorresistentes preferiblemente para uso en soluciones acuosas para administración oral se describe en la solicitud internacional WO 2006/094737 y en la Solicitud de Patente de Estados Unidos que tiene el número de publicación US 20090011020. También se informa en WO 2006/094737 que esta preparación puede ser útil para tratar enfermedades inflamatorias del intestino.

Prantero C., et al., en *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2006, 23, 1117-1125 describen los resultados obtenidos en el tratamiento de la enfermedad de Crohn con rifaximina en microgránulos gastrorresistentes preparados de acuerdo con WO 2006/094737, para suspensiones acuosas, en el que un tratamiento de 12 semanas con una dosis de 800 mg dos veces al día indujo la remisión clínica en el 52% de los pacientes. La tasa de remisión clínica alcanzó el 63% en el subgrupo de pacientes con valores elevados de proteína C reactiva de referencia.

El uso de rifaximina en microgránulos para suspensiones dio resultados mejores e inesperados en comparación con lo que fue informado por Shafran I., et al., *Am. J. Gastroenterol.*, 2003, 98 (Suppl), S250 y *Current Medical Research & Opinion* 2005, 21 (8), 1165-6, en donde, usando comprimidos de 200 mg de rifaximina tres veces al día, después de un tratamiento de 12 semanas se informó de la remisión de la enfermedad en el 52% de los casos. Para obtener una mayor eficacia, la duración media del tratamiento debe prolongarse hasta por lo menos 16 semanas.

Al comparar los resultados obtenidos por el tratamiento de pacientes con comprimidos comercialmente disponibles en comparación con el tratamiento de pacientes con microgránulos gastrorresistentes para suspensiones acuosas, también se debe tener en cuenta que en el estudio clínico informado por Shafran, *Am. J. Gastroenterol.*, 2003, 98 (Suppl), S250 y *Current Medical Research and Opinion* 2005, 21 (8), 1165-6, el 27,6% de los pacientes también

utilizó corticosteroides como terapia concomitante, mientras que los corticosteroides se excluyeron en el estudio realizado por Prantera, *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2006, 23,1117-1125.

5 Shafran et al., *Dig. Dis. Sci.*, 2010, 55(4), 1079-84 también informan de los resultados del uso de rifaximina en comprimidos de 200 mg tres veces al día en 68 pacientes afectados por la enfermedad de Crohn, que mantuvieron varias terapias concomitantes que incluyen corticosteroides, otros antibióticos además de la rifaximina, los denominados productos biológicos, inmunomoduladores y agentes antidiarreicos para una duración de la terapia comprendida entre 0,4 y 134,9 semanas (valor medio de la duración 16,6 semanas). Este estudio informa que se obtuvo la remisión clínica de la enfermedad en el 65% de los pacientes.

10 Aunque los tratamientos mencionados anteriormente descritos por Shafran fueron bastante heterogéneos, se puede concluir que los resultados informados por Prantera, *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2006, 23, 1117-1125, son indicativos de eficacia terapéutica porque la remisión clínica se obtiene en un período de tratamiento más corto, con una frecuencia más baja de administraciones diarias y sin terapias concomitantes con corticosteroides, otros antibióticos y/o productos biológicos.

15 WO2006/094737 describe la preparación de microgránulos gastroresistentes de rifaximina y describe la preparación de composiciones en suspensiones, comprimidos y cápsulas. Además, describe el uso de formulaciones en microgránulos para suspensiones acuosas a dosis de hasta 1600 mg/día en pacientes afectados por la enfermedad de Crohn, pero sin informar sobre la eficacia y la seguridad a dosis más altas y sobre la duración de la remisión de la enfermedad después del final del tratamiento.

20 Además, WO2006/094737 describe posibles formas farmacéuticas utilizando microgránulos, como comprimidos, cápsulas, paquetes, y establece que los microgránulos pueden contener polimorfos  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  y  $\epsilon$  de rifaximina.

La rifaximina también puede existir en formas de hidratos y/o solvatos. Los solvatos de rifaximina, en los que está estabilizada la forma de la rifaximina mediante el solvato, se describen en el documento WO2008/029208 (también publicado como Solicitud de Patente de EE.UU. No de Publicación 20100010028).

25 El objetivo de esta invención es proporcionar formas farmacéuticas más eficaces para tratar enfermedades inflamatorias susceptibles de tratamiento con rifaximina.

### Sumario de la invención

30 Se ha encontrado inesperadamente que seleccionando el uso de comprimidos entre las posibles formas farmacéuticas, y seleccionando entre todas las formas polimorfas de rifaximina, usar la forma de hidrato o solvato de rifaximina  $\beta$  polimorfa, se obtiene una forma farmacéutica más eficaz para tratar enfermedades inflamatorias como se muestra en la Tabla 1.

35 Este resultado es inesperado y sorprendente porque los comprimidos, entre todas las formas farmacéuticas, son los únicos en los que un principio activo está menos rápidamente disponible en el tiempo, y la forma de hidrato o solvato de rifaximina  $\beta$  polimorfa es la menos biodisponible y la menos soluble entre todas las conocidas formas polimorfas de rifaximina. La combinación de estos dos factores hace que sea sorprendente e inesperada la eficacia terapéutica aumentada de las formulaciones de esta invención en el tratamiento de enfermedades inflamatorias y en particular la enfermedad de Crohn.

40 Los comprimidos de la invención se fabrican preferiblemente de modo que la forma de hidrato o solvato de rifaximina  $\beta$  se mantenga durante todo el proceso de producción y durante su almacenamiento. Además, los comprimidos obtenidos deben preservar la gastroprotección de los microgránulos; y contienen cantidades variables de la forma de hidrato o solvato de rifaximina  $\beta$ , sola o en mezcla con otras formas polimorfas o amorfas de rifaximina, también a dosis iguales o superiores a las descritas en el documento WO2006/094737A1, es decir, 1600 mg/día; tener un tamaño aceptable; tener una dureza adecuada para ser manejados fácilmente en el proceso de producción y envasados sin peligro de romperse o desmoronarse; tener un tiempo de disgregación suficientemente rápido para permitir la liberación del principio activo en el intestino; y tener un perfil de disolución del principio activo equivalente al obtenido con las suspensiones acuosas de gránulos gastroresistentes descritas en WO2006/094737A1. Además, los comprimidos de la invención deben ser estables a lo largo del tiempo para ser fácilmente administrados y aceptables para los pacientes para ser usados en enfermedades inflamatorias e infecciosas del intestino.

45 Además, aunque la rifaximina existe en varias formas polimorfas, enantioméricas, hidratadas, solvatadas y amorfas, como se describe, por ejemplo, en los documentos WO2005/044823, WO2006/094662, US2009082558, WO2008/035108, WO2008/155728, WO2009/10873001, la patente de EE.UU. No. 7.045.620, WO2008/029208 (también publicado como Solicitud de Patente de EE.UU. con el número de Publicación 20100010028 y en *Crist. Ing. Comm.*, 2008, 10, 1074-1081 y las diferentes formas se pueden caracterizar por diferentes propiedades físico-químicas y biodisponibilidad (véase, por ejemplo, la publicación de la Solicitud de Patente de Estados Unidos N°. 20080132530), las preparaciones farmacéuticas de esta invención para uso en comprimidos preparados con microgránulos gastroresistentes mantienen la forma de rifaximina que comprende, en particular, la forma de hidrato o solvato de rifaximina  $\beta$ , sola o en mezcla con otras formas de rifaximina. WO2008/029208 (también publicado como solicitud de patente de EE.UU. número de publicación 20100010028) describe solvatos de polioles de

rifaximina que estabilizan la forma polimórfica de la rifaximina, particularmente la forma  $\beta$ , que también son adecuados para uso con esta invención. Otros solvatos de rifaximina además de polioles también son adecuados para uso con esta invención.

5 En una realización preferida, la forma de hidrato o solvato de rifaximina  $\beta$  es al menos la mitad de la cantidad total de rifaximina presente en la formulación de comprimidos. En otras realizaciones, la forma de hidrato o solvato de rifaximina  $\beta$  es al menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% o 100% de la cantidad total de rifaximina presente en la formulación de comprimidos.

10 Además, la forma farmacéutica en comprimidos que comprende la forma de hidrato o solvato de rifaximina  $\beta$ , sola o en combinación con otras formas cristalinas o amorfas de rifaximina, en microgránulos gastroresistentes preparados como se describe en WO2006/094737, comprende excipientes extragranulares farmacéuticamente aceptables, en donde la cantidad total de todos los excipientes extragranulares preferiblemente no supera el 30% en peso del comprimido. En particular, los excipientes comprenden disgregantes, como por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, también llamada carmelosa, carboximetilcelulosa sódica reticulada, también llamada croscarmelosa, o almidón-glicolato sódico y lubricantes, como por ejemplo estearato de magnesio o calcio, estearil-fumarato sódico, aceites vegetales hidrogenados, aceites minerales, polietilenglicoles, laurilsulfato de sodio, glicéridos y benzoato de sodio.

15 La composición sólida se caracteriza por el hecho de que es bioadhesiva, que comprende microgránulos recubiertos por compuestos que tienen propiedades bioadhesivas.

20 Los comprimidos también pueden contener diluyentes, tales como, por ejemplo, celulosa, celulosa microcristalina, fosfato de calcio, almidón, caolín, sulfato de calcio hidratado, carbonato de calcio, lactosa, sacarosa, glucosa, glucanos, xiloglucanos, siempre que la suma del peso de los excipientes sea inferior a aproximadamente 30% en peso de los comprimidos, más en particular comprendida entre 5,0% y 20,0%.

Opcionalmente, los comprimidos que comprenden microgránulos de rifaximina también pueden estar recubiertos con un recubrimiento filmógeno. No es necesario un recubrimiento de película gastroresistente e incluso una división de los comprimidos mantiene la gastroresistencia.

25 Una característica deseable y ventajosa de la nueva composición de comprimidos gastroresistentes de la invención que comprende la forma de hidrato o solvato de rifaximina  $\beta$ , sola o en mezcla con otras formas amorfas, cristalinas hidratadas o solvatadas, es que, en algunas realizaciones, no es necesario para los comprimidos que contengan excipientes de ligandos y/o deslizantes, comúnmente usados en el estado de la técnica.

30 Los comprimidos que comprenden la forma de hidrato o solvato de rifaximina  $\beta$ , sola o en mezcla con otras formas de rifaximina, son estables durante más de tres años a 25°C y durante más de seis meses a 40°C, tienen propiedades de dureza, friabilidad y disgregación adecuadas y mantienen su característica gastroresistente incluso cuando los comprimidos están divididos. Con los microgránulos gastroresistentes que contienen la forma de hidrato o solvato de rifaximina  $\beta$ , sola o en mezcla con otras formas de rifaximina, se pueden preparar comprimidos que contienen cantidades variables de rifaximina ya que los microgránulos se pueden mezclar con uno o más excipientes conocidos en la técnica hasta alcanzar el deseado peso del comprimido como una alternativa a su posible división.

35 Los comprimidos preparados con los microgránulos que contienen la forma de hidrato o solvato de rifaximina  $\beta$ , sola o en mezcla con otras formas de rifaximina, pueden contener cantidades variables de rifaximina que comprende entre 100 y 800 mg, inclusive, y son tales que pueden administrarse de manera útil para indicaciones que requieran altas dosis, y en particular dosis superiores a 1600 mg por día, en pacientes afectados por enfermedades infecciosas e inflamatorias intestinales, tales como, pero no limitadas a, por ejemplo enfermedad de Crohn, con eficacia terapéutica, seguridad y tolerabilidad demostradas.

40 Los comprimidos preparados de acuerdo con la presente invención comprenden la forma de hidrato o solvato de rifaximina  $\beta$ , sola o en mezcla con otras formas de rifaximina, en microgránulos gastroresistentes, como los microgránulos descritos en WO2006/094737, mostraron una mayor eficacia terapéutica en el tratamiento de enfermedades inflamatorias intestinales, como por ejemplo la enfermedad de Crohn, si se compara con los resultados obtenidos al administrar los mismos microgránulos en solución acuosa.

45 Como ejemplo, la Tabla 1 recoge los resultados obtenidos del estudio clínico descrito en el Ejemplo 11, donde se muestra el porcentaje de pacientes que obtienen la remisión clínica completa de la enfermedad después de la administración de los comprimidos que comprenden la forma de hidrato o solvato de rifaximina  $\beta$  en microgránulos gastroresistentes en comparación con los pacientes que recibieron una suspensión de los mismos microgránulos preparados como se describe en el Ejemplo 7 de WO2006/094737.

50

Tabla 1

	Comprimidos de rifaximina de 400 mg preparados como en el Ejemplo 2 ( <i>Ejemplo 11 de la presente invención</i> )	Microgránulos de rifaximina en suspensión acuosa ( <i>Ejemplo 7 del documento WO2006/094737</i> )
Dosis/día	1600 mg	1600 mg
Duración del tratamiento	12 semanas	12 semanas
Porcentaje de remisión clínica	62,2%	51,9%

5 La nueva composición de comprimidos de la invención que comprende la forma de hidrato o solvato de rifaximina  $\beta$  y el método para su preparación son tales que confieren ventajas terapéuticas inesperadas si se comparan con la rifaximina preparada en microgránulos para suspensiones acuosas.

10 Esta invención proporciona el uso de una composición sólida farmacéutica que comprende la forma de hidrato o solvato de rifaximina  $\beta$ , sola o en una mezcla con otras formas cristalinas, de hidrato, de solvato o amorfas de rifaximina, presentes en microgránulos gastroresistentes, para la administración a pacientes que lo necesiten de una dosis diaria superior a 2000 mg durante un periodo de tratamiento de más de 7 días que no induce la acumulación de rifaximina en el plasma. En un estudio de la presente invención, los pacientes recibieron 1200 mg de rifaximina preparada como en el Ejemplo 2 el día 1; 2400 mg en los días 2, 3, 4, 5 y 6; y 1200 mg el día 7. La concentración plasmática en estado estacionario se alcanzó el día 3, ya que la concentración plasmática en la predosis de los días 3 y 5 no aumentó en comparación con la de la predosis del día 7. En una realización de la invención, la composición farmacéutica de rifaximina proporciona una concentración máxima ( $C_{max}$ ) en plasma del valor de rifaximina inferior a 7 ng/ml después de cinco o siete días de tratamiento a una dosificación superior a 2000 mg/día. En otra realización, el uso de una composición farmacéutica de acuerdo con la invención proporciona un valor del  $AUC_{0-24h}$  que es inferior a 48 ng·h/ml después de cinco o siete días de tratamiento a una dosis superior a 2000 mg/día.

20 Otra realización de la invención proporciona el uso de la composición farmacéutica según la invención en la que la  $C_{max}$  se alcanza en menos de 4 horas después de cinco o siete días de tratamiento a una dosificación mayor de 2000 mg/día. La invención también proporciona el uso de una composición sólida farmacéutica que comprende la forma de hidrato o solvato de rifaximina  $\beta$ , sola o en una mezcla con otras formas cristalinas, de hidrato, de solvato o amorfas en microgránulos gastroresistentes, caracterizada porque es eficaz en una dosis diaria de 800 mg a 2400 mg para el tratamiento de enfermedades intestinales infecciosas e inflamatorias, como por ejemplo la enfermedad de Crohn, sin tratamiento concomitante.

25 En otras realizaciones de la invención, se proporcionan composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención para usar en métodos de tratamiento de personas que lo necesitan que tengan una enfermedad intestinal infecciosa y/o inflamatoria, tal como, por ejemplo, la enfermedad de Crohn. En una realización, el método en el que se usan las composiciones de la invención comprende la administración a pacientes que lo necesiten, de una dosificación diaria de una composición sólida farmacéutica que comprende la forma de hidrato o solvato de rifaximina  $\beta$ , sola o en una mezcla con otras formas cristalinas, hidratadas, solvatadas o amorfas de rifaximina, en microgránulos gastroresistentes, donde la dosificación es superior a 2000 mg por día durante un periodo de tratamiento de más de siete días y no induce la acumulación de rifaximina en plasma. Los métodos de la invención se pueden usar para lograr los usos adicionales de la invención descritos anteriormente.

35 Esta invención también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden la forma de hidrato o solvato de rifaximina  $\beta$ , sola o en una mezcla con otras formas cristalinas, de hidrato, de solvato o amorfas de rifaximina, presentes en microgránulos gastroresistentes, para la administración a pacientes que lo necesiten de una dosis diaria mayor que 2000 mg durante un periodo de tratamiento de más de siete días y no induce la acumulación de rifaximina en el plasma.

#### 40 Descripción detallada de las realizaciones

El objeto de la invención se obtiene a través de composiciones sólidas en forma de comprimidos gastroresistentes preparados con microgránulos gastroresistentes que tienen un tamaño de 300 micrómetros o menos, que comprenden la forma de hidrato o solvato de rifaximina  $\beta$  y excipientes farmacéuticamente aceptables.

45 Las composiciones sólidas en forma de comprimidos pueden comprender una cantidad de la forma de hidrato o solvato de rifaximina  $\beta$ , sola o en mezcla con otras formas de rifaximina, entre 100 y 800 mg de la forma de hidrato o

solvato de rifaximina  $\beta$ , y son capaces de prevenir la liberación de rifaximina a valores de pH entre aproximadamente 1,5 y aproximadamente 4,0 y permiten la liberación de rifaximina a valores de pH comprendidos entre aproximadamente 5,0 y aproximadamente 7,5.

5 Las composiciones sólidas según la invención obtenidas con microgránulos gastroresistentes que comprenden la forma de hidrato o solvato de rifaximina  $\beta$ , sola o en mezcla con otras formas de rifaximina, tienen características inesperadas de eficacia terapéutica y dureza, disgregación, homogeneidad y estabilidad adecuadas a lo largo del tiempo, permitiendo también la preparación de comprimidos divisibles mientras se mantiene su gastroresistencia.

10 Las composiciones en forma de comprimidos que contienen la forma de hidrato o solvato de rifaximina  $\beta$ , sola o en mezcla con otras formas de rifaximina, en microgránulos gastroresistentes que tienen propiedades bioadhesivas, opcionalmente comprenden excipientes extragranulares farmacéuticamente aceptables en una cantidad tal que excede del 30%, preferiblemente 5-20%, en peso del comprimido.

15 Estos excipientes extragranulares comprenden: disgregantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, también llamada carmelosa, carboximetilcelulosa sódica reticulada, también llamada croscarmelosa, o almidón-glicolato sódico y lubricantes, tales como, por ejemplo, estearato de magnesio o calcio, estearilfumarato sódico, aceites vegetales hidrogenados, aceites minerales, polietilenglicoles, laurilsulfato de sodio, glicéridos y benzoato de sodio.

20 Los comprimidos también pueden comprender diluyentes tales como, por ejemplo, celulosa, celulosa microcristalina, fosfato de calcio, almidón, caolín, sulfato de calcio dihidratado, carbonato de calcio, lactosa, sacarosa, glucosa, polisacáridos, glucanos y xiloglucanos. Los comprimidos también pueden comprender colorantes, agentes aromatizantes, antioxidantes y edulcorantes.

Un aspecto relevante de la invención es que la suma total de todos los excipientes extragranulares añadidos a los microgránulos gastroresistentes, en cualquier relación posible, no supera el 30% en peso del comprimido, y preferiblemente está comprendida entre el 5% y el 20%.

25 En otro aspecto de la invención, los comprimidos que comprenden la forma de hidrato o solvato de rifaximina  $\beta$ , sola o en mezcla con otras formas de rifaximina, en microgránulos gastroresistentes, se proporcionan con un tiempo de disgregación suficientemente largo para que la preparación sea adecuada para la liberación del principio activo rifaximina en el tracto intestinal. Preferiblemente, el tiempo de disgregación es de al menos 8, 8,5 o 9 minutos.

30 Otro aspecto de la invención proporciona comprimidos que comprenden la forma de hidrato o solvato de rifaximina  $\beta$ , sola o en mezcla con otras formas de rifaximina, en microgránulos gastroresistentes, que tienen una dureza entre 180 y 215 Newtons, de modo que el comprimido pueda manipularse fácilmente durante el proceso de producción y envasado en blíster o frascos sin otras precauciones particulares.

Otro aspecto de la invención son comprimidos que comprenden la forma de hidrato o solvato de rifaximina  $\beta$ , sola o en mezcla con otras formas de rifaximina, en microgránulos gastroresistentes, con valores de friabilidad entre 0,0% y 0,1% para que el comprimido pueda manejarse fácilmente durante el proceso de producción.

35 Las composiciones de acuerdo con la invención permiten la liberación en la luz intestinal de la cantidad total de la dosis de la forma de hidrato o solvato de rifaximina  $\beta$  y de otras posibles formas de rifaximina incluidas en la formulación.

40 Otro aspecto de la invención proporciona composiciones farmacéuticas útiles para tratar/mejorar sujetos afectados por enfermedades intestinales tales como, pero no limitadas a, patologías intestinales infecciosas causadas por bacterias no enteroinvasivas (diarrea del viajero, enteritis, disentería), inflamaciones intestinales tales como, por ejemplo, enfermedad de Crohn, recto-colitis ulcerosa, síndromes de intestino irritable (SII), insuficiencias, sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SBID), síndromes diverticulares; patologías derivadas directa o indirectamente de infecciones intestinales, tales como, por ejemplo, encefalopatía hepática, o utilizables en la profilaxis pre- y pos-quirúrgica de las infecciones intestinales.

45 "Tratar", "tratamiento" o "terapia" de una enfermedad o trastorno significa ralentizar, detener o revertir la progresión de la enfermedad o trastorno, como se evidencia por una reducción o eliminación de los síntomas clínicos o de diagnóstico. Estos términos no necesariamente significan una cura total. Cualquier alivio de cualquier signo o síntoma no deseado de la enfermedad en cualquier medida o la ralentización del progreso de la enfermedad puede considerarse un tratamiento.

50 Además, el tratamiento puede incluir actos que pueden empeorar la sensación general de bienestar o apariencia del paciente. El tratamiento también puede incluir alargar la vida del paciente, incluso si no se alivian los síntomas, no mejoran las condiciones de la enfermedad o si no mejora la sensación general de bienestar del paciente.

55 Las composiciones de comprimidos según la invención pueden comprender excipientes farmacéuticamente aceptables y/u otros principios activos administrados en asociación con otros principios activos sin interacciones peligrosas.

Las composiciones sólidas de comprimidos de la invención se pueden incluir en kits que comprenden los comprimidos obtenidos con microgránulos que comprenden cantidades terapéuticamente eficaces de la forma de hidrato o solvato de rifaximina  $\beta$ , sola o en asociación con otras formas de rifaximina para tratar pacientes con enfermedades intestinales e instrucciones para usar dichos comprimidos.

5 Otro aspecto de la invención es un método para tratar y/o prevenir enfermedades infecciosas e inflamatorias del intestino o para la profilaxis de enfermedades intestinales en una persona que lo necesite que comprende administrar una composición farmacéutica en forma de comprimidos que comprenden la forma de hidrato o solvato de rifaximina  $\beta$ , sola o en asociación con otras formas de rifaximina, en microgránulos gastroresistentes, donde se administran uno o más comprimidos para alcanzar una cantidad terapéuticamente eficaz y en los que dicha cantidad terapéuticamente eficaz puede incluir dosis superiores a 1600 mg diarios con eficacia, seguridad y tolerabilidad demostradas. En una realización de la invención, la dosificación puede ser hasta e incluyendo 2400 mg por día. Otras dosis adecuadas para uso de acuerdo con la invención pueden ser 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200 y 2300 mg por día.

15 Otro aspecto particular de la invención es la provisión de composiciones farmacéuticas según la invención para uso en un método para tratar a un paciente con una formulación gastroresistente que comprende administrar a un paciente que lo necesite una formulación farmacéutica que comprende microgránulos que comprenden una cantidad de la forma de hidrato o solvato de la rifaximina  $\beta$ , sola o en asociación con otras formas de rifaximina, eficaz para la remisión de infecciones intestinales y/o inflamaciones al final del tratamiento con dicha composición farmacéutica. Dichas infecciones y/o inflamaciones pueden incluir, pero no se limitan a, las seleccionadas del grupo de: síndrome del intestino irritable (SII), enfermedad de Crohn, síndromes de intestino irritable con diarreas asociadas incontroladas (SII<sub>d</sub>), encefalopatía hepática, diarreas, diarrea del viajero, colitis ulcerosa, enteritis, crecimiento bacteriano del intestino delgado, pancreatitis crónica, insuficiencia pancreática, colitis y síndromes diverticulares. El método de acuerdo con la invención también puede usarse para proporcionar un método para la profilaxis antibacteriana antes de una intervención quirúrgica. Una ventaja del método de acuerdo con la invención es que al final de la administración durante un período de tratamiento que comprende entre 10 y 20 semanas, no se observan efectos tóxicos para el paciente y existe una buena tolerabilidad.

20 Otro aspecto de la invención incluye usar la composición sólida de la invención que comprende microgránulos que comprenden la forma de hidrato o solvato de rifaximina  $\beta$ , sola o en asociación con otras formas de rifaximina, para mantener la remisión de la inflamación intestinal durante un período superior a tres meses después del fin del tratamiento farmacológico con rifaximina en la composición gastroresistente.

25 Otro aspecto de la invención son las formulaciones de la invención que comprenden la forma de hidrato o solvato de rifaximina  $\beta$ , sola o en asociación con otras formas de rifaximina en microgránulos gastroresistentes, para uso en un método que comprende administrar a un paciente que lo necesite dosis de rifaximina más altas que 1600 mg/día, incluyendo 2400 mg/día, y dosis intermedias como se indicó anteriormente, para obtener la remisión de la enfermedad en el paciente afectado por enfermedades inflamatorias del intestino y en particular por la enfermedad de Crohn, que tiene valores de proteína C reactiva comprendidos entre 5 y 10 mg/l.

30 La composición y los métodos de la invención proporcionan eficacia demostrada de la composición farmacéutica de la invención formulada en comprimidos que comprenden microgránulos gastroresistentes de la forma de hidrato o solvato de rifaximina  $\beta$ , sola o en asociación con otras formas de rifaximina, para el tratamiento y la remisión de la enfermedad de Crohn moderadamente activa.

35 La forma de hidrato o solvato de rifaximina  $\beta$ , sola o en asociación con otras formas de rifaximina, a una dosis de 100 a 800 mg en forma de comprimidos que comprenden rifaximina en microgránulos gastroresistentes, se puede administrar en una dosificación correspondiente a una dosis, una, dos o tres veces al día; a dos dosis, una, dos o tres veces al día; o a tres dosis, una o dos veces al día; o a cuatro dosis, una o dos veces al día, sin ninguna limitación relevante o efecto secundario o interacción con alimentos u otros fármacos que se deben tomar concomitantemente.

40 Una ventaja de la invención es que la administración de comprimidos que comprenden la forma de hidrato o solvato de rifaximina  $\beta$ , sola o en asociación con otras formas de rifaximina, en forma de microgránulos gastroresistentes, puede repetirse en cualquier dosificación durante varios ciclos de tratamiento. Dichos ciclos de tratamiento pueden proporcionar la administración de rifaximina hasta e incluyendo al menos 10 o 20 semanas de tratamiento, o según sea necesario para reducir o eliminar los síntomas asociados con la enfermedad intestinal adecuados para el tratamiento con rifaximina, tales como los indicados anteriormente, incluida la enfermedad de Crohn.

45 La forma de hidrato o solvato de rifaximina  $\beta$ , sola o en asociación con otras formas de rifaximina, en la composición en microgránulos gastroresistentes, puede tomarse sola o concomitantemente con otros fármacos, tales como, por ejemplo, 5-ASA, inmunosupresores, tales como, por ejemplo, azatioprina, metotrexato, 6-mercaptopurina, corticosteroides, productos biológicos, tales como infliximab, etanercept, adalimumab, anakirna, con poca o ninguna interacción.



- Los microgránulos gastrorresistentes que comprenden la forma de hidrato o solvato de rifaximina  $\beta$ , sola o en asociación con otras formas de rifaximina, pueden prepararse como se describe en el Ejemplo 1. El recubrimiento de los microgránulos comprende materiales poliméricos que son preferiblemente insolubles a valores de pH entre aproximadamente 1,5 y 4,0, y que son solubles a valores de pH entre 5,0 y 7,5. En general, el revestimiento gastrorresistente está hecho de cualquier material que sea insoluble en un intervalo de pH entre 1,5 y 4,0 y que sea soluble a valores de pH más altos, preferiblemente a valores de pH entre 5,0 y 7,5. Ejemplos de polímeros particulares que son adecuados para uso con esta invención se eligen entre los copolímeros de ácido acrílico, tales como el copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo 1:1 y el copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo 1:2, acetato-ftalato de polivinilo, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa, comercialmente disponible, por ejemplo, con las marcas registradas Kollicoat<sup>®</sup>, Eudragit<sup>®</sup>, Aquateric<sup>®</sup>, Aqoat<sup>®</sup>.
- La cantidad de material gastrorresistente utilizado para preparar los microgránulos para uso con la invención está preferiblemente entre 10% y 60%, más preferiblemente entre 20% y 40%, si se compara con el peso total del gránulo gastrorresistente. El recubrimiento gastrorresistente que se aplica sobre el principio activo en microgránulos puede contener también opcionalmente plastificantes, diluyentes, antiadherentes, antiaglomerantes, deslizantes, antiespumantes, colorantes y antioxidantes.
- Los componentes que se usan para recubrir microgránulos se solubilizan usando disolventes orgánicos o se mantienen en una suspensión acuosa. Las soluciones o suspensiones de material de recubrimiento se aplican por nebulización sobre polvos o gránulos o microgránulos que se mantienen en movimiento dentro de una bandeja de recubrimiento o en suspensión en aire en aparatos de lecho fluido durante el proceso de aplicación.
- Los ejemplos no limitantes de disolventes orgánicos que se pueden usar para solubilizar el material de recubrimiento son cloruro de metileno, ácido metílico, alcohol isopropílico, acetato de trietilo y alcohol etílico.
- Como alternativa, el material polimérico gastrorresistente se puede aplicar a través de suspensiones acuosas, que es la técnica preferible porque no requiere el uso de disolventes con las preocupaciones toxicológicas y de seguridad correspondientes.
- Los microgránulos gastrorresistentes también se pueden preparar con otros procesos conocidos por los expertos en la técnica farmacéutica. Tales técnicas pueden incluir, por ejemplo, granular el principio activo rifaximina junto con diluyentes, deslizantes y ligandos, y someter los microgránulos secos y tamizados al proceso de recubrimiento sucesivo con un recubrimiento gastrorresistente.
- Otro sistema que puede usarse para la preparación de los microgránulos implica la aplicación de rifaximina por medio de compuestos ligandos seleccionados del grupo que consiste en celulosa, derivados de celulosa, almidones, almidón de patata, almidón de maíz, gomas, goma sintética, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa de sodio, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, polietilenglicol, gelatina, polipropilenglicol, ácido alginico, sales alginato, azúcares y sus combinaciones con gránulos de celulosa microcristalina que tienen un diámetro entre aproximadamente 100 y 200 micrómetros y el sometimiento de los microgránulos resultantes al proceso de recubrimiento sucesivo con la película gastrorresistente.
- Se describen preparaciones de comprimidos gastrorresistentes de acuerdo con la invención en los que se pueden incluir formas polimorfas específicas de rifaximina en los microgránulos gastrorresistentes. Los procedimientos para la preparación de los microgránulos gastrorresistentes incluyen preferiblemente las condiciones particulares, como se describe en el Ejemplo 1, que incorporan la forma de hidrato o solvato de rifaximina  $\beta$ .
- La rifaximina  $\beta$  puede prepararse por métodos conocidos en la técnica y como se describe, por ejemplo, en la patente de EE.UU. No. 7.045.620 y la publicación de solicitud de patente de EE. UU. N° US20080262220. Si la forma de hidrato o solvato de rifaximina  $\beta$  se prepara a partir de rifaximina  $\alpha$ , una fuente de la poliforma  $\alpha$  de rifaximina es la rifaximina actualmente aprobada y comercializada para uso clínico en Europa y comercializada como Normix<sup>®</sup>. Los ejemplos de solvatos de rifaximina  $\beta$  que también son adecuados para usar con esta invención se describen en WO2008/029208 (también publicado como solicitud de patente de EE.UU. n° de publicación 20100010028 que describe solvatos de poliol de la rifaximina que estabilizan la forma polimórfica de la rifaximina, particularmente la  $\beta$ . Otros solvatos de rifaximina además de polioles también son adecuados para su uso con esta invención.
- Los microgránulos gastrorresistentes tienen propiedades bioadhesivas, lo que significa que pueden adherirse a la mucosa.
- Ejemplos de polímeros y oligómeros o sus mezclas que pueden incluirse en 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 arábica, ácido hialurónico, ácido alginico y alginato de sodio.
- Cuando el bioadhesivo es un polímero sintético, el polímero se elige entre poliamidas, policarbonatos, polialquilenos, polialquilenglicoles, óxidos de polialquileno, tereftalatos de polialquileno, alcohol polivinílico, éteres polivinílicos, ésteres polivinílicos, polivinilpirrolidona, polisiloxanos, poliuretanos, poliestirenos, polímeros de ácido acrílico y

ésteres de metacrilato, copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo, polilactidas, ácidos polibarbóticos, polianhídridos, poliortoésteres y sus mezclas. Otros polímeros útiles son metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxibutilmetilcelulosa, acetato de celulosa, propionato de celulosa, acetato-butirato de celulosa, carboximetilcelulosa, triacetato de celulosa, sal sódica de sulfato de celulosa, metacrilato de polimetilo, metacrilato de poliisopropilo, acrilato de poli-isobutilo, poli(acrilato de octadecilo), polipropileno, polietilenglicol, óxido de polietileno, tereftalato de polietileno, acetato de polivinilo, cloruro de polivinilo, poliestireno, polivinilpirrolidona, polivinilfenol y sus mezclas.

Otro grupo de polímeros útiles para obtener la bioadhesividad son polímeros que tienen un grupo de ramificación que comprende al menos un grupo hidrófobo unido, en el que los grupos hidrófobos son generalmente grupos no polares. Los ejemplos no limitantes de tales grupos hidrófobos incluyen grupos alquilo, alqueno y alquino. Preferiblemente, los grupos hidrófobos se eligen para aumentar la bioadhesividad de los polímeros. Otros polímeros se caracterizan por ramificación hidrófoba con al menos un grupo hidrófilo, tal como carboxiácidos, ácidos sulfónicos y ácidos fosfónicos, aminos, amidas e iminas neutras y cargadas positivamente, en donde los grupos hidrófilos son tales que aumentan la bioadhesividad del polímero.

Según un método preferido, la mezcla que contiene los compuestos adecuados para formar el recubrimiento se prepara poniendo en suspensión los diversos componentes en agua desmineralizada y homogeneizando la suspensión acuosa con un sistema de agitación de alta velocidad, preferiblemente un homogeneizador Ultra Turrax, para obtener una suspensión homogénea que contenga entre 15% y 30% de partículas sólidas. La aplicación de los recubrimientos gastroresistentes a las formas farmacéuticas puede llevarse a cabo entonces mediante bandejas de recubrimiento o mediante tecnología de recubrimiento en lecho fluido, por ejemplo operando en las condiciones indicadas en la Tabla 2 del Ejemplo 1, usando los excipientes enumerados en la Tabla 3.

Para la producción de los comprimidos, se pueden añadir excipientes extragranulares farmacéuticamente aceptables a los microgránulos gastroresistentes en una cantidad en peso preferiblemente inferior a 30%, y más preferiblemente entre 5% y 20%, en comparación con el peso total del comprimido terminado.

Los excipientes extragranulares comprenden disgregantes, que se pueden elegir entre carboximetilcelulosa sódica, también llamada carmelosa sódica, carboximetilcelulosa sódica reticulada, también llamada croscarmelosa, polivinilpirrolidona, también llamada povidona, polivinilpirrolidona reticulada, también llamada crospovidona, almidón, almidón pregelatinizado, sílice y lubricantes elegidos entre estearato de magnesio o calcio, estearil-fumarato de sodio, aceites vegetales hidrogenados, aceites minerales, polietilenglicoles, laurilsulfato de sodio, glicéridos y benzoato de sodio.

Los comprimidos de la invención también pueden comprender diluyentes elegidos entre, por ejemplo, celulosa, celulosa microcristalina, fosfato de calcio, almidón, caolín, sulfato de calcio dihidratado, carbonato de calcio, lactosa, sacarosa, glucosa, sorbitol y manitol. Los colorantes, aromatizantes, antioxidantes y edulcorantes también se pueden añadir opcionalmente a las formulaciones de comprimidos.

Uno o más disgregantes, uno o más lubricantes y, posiblemente, uno o más diluyentes, pueden usarse opcionalmente en la producción de comprimidos.

La mezcla que comprende microgránulos de la forma de hidrato o solvato de rifaximina  $\beta$ , sola o en mezcla con otras formas de rifaximina, disgregantes, lubricantes y, opcionalmente, diluyentes, colorantes, antioxidantes y edulcorantes, se coloca en una máquina de compresión, ya conocida en la técnica, provista de moldes adecuados para preparar comprimidos con la forma y el tamaño deseados.

Las composiciones en forma de comprimidos se pueden recubrir con una mezcla que constituye el recubrimiento, en donde el recubrimiento comprende, por ejemplo, talco, derivados de celulosa, antioxidantes, sales, colorantes y agentes aromatizantes.

De acuerdo con una realización preferida de la invención, la cantidad de disgregantes contenidos en los comprimidos varía entre aproximadamente 3% y 8% en peso; la cantidad de lubricantes varía entre aproximadamente 2% y 3% en peso, y la cantidad de diluyentes varía entre aproximadamente 0% y 10% en peso del comprimido.

Como se indicó anteriormente, los comprimidos pueden formularse para contener cantidades variables de la forma de hidrato o solvato de rifaximina  $\beta$  o en asociación con otras formas de rifaximina de acuerdo con la cantidad de microgránulos que contienen rifaximina incorporada.

Los Ejemplos 2-9 describen varias composiciones útiles para la preparación de comprimidos que comprenden microgránulos gastroresistentes que comprenden la forma de hidrato o solvato de rifaximina  $\beta$ , caracterizadas porque tienen una cantidad en peso de excipientes extragranulares inferior al 20% del peso del comprimido.

El Ejemplo 2 describe la preparación de comprimidos en los que se añaden un disgregante tal como, por ejemplo, croscarmelosa sódica, y un lubricante tal como, por ejemplo, estearato de magnesio, y un diluyente tal como, por ejemplo, celulosa microcristalina, a los microgránulos gastroresistentes que comprenden rifaximina preparada como

en el Ejemplo 1, en el que la suma de los componentes es menor que 10% en peso del comprimido. La preparación de los comprimidos obtenidos no modifica la forma polimórfica de rifaximina contenida en los microgránulos gastroresistentes preparados como en el Ejemplo 1.

5 En particular, la Tabla 5 recoge la composición exacta de un comprimido que contiene 400 mg de rifaximina preparada como se describe en el Ejemplo 2, caracterizada porque contiene las mismas proporciones de microgránulos gastroresistentes y excipientes extragranulares de la Tabla 4 y tiene un recubrimiento en el que el peso total es menor que 710 mg.

10 En esta realización particular de la invención, los comprimidos gastroresistentes obtenidos se caracterizan por el hecho de que mantienen la forma de rifaximina contenida en los microgránulos gastroresistentes, tienen un valor de dureza de 198 Newtons, un tiempo de disgregación de 8,5 minutos y no son friables.

El Ejemplo 3 describe la preparación de comprimidos en los que un disgregante, en este ejemplo almidón-glicolato de sodio, y un lubricante, en este ejemplo estearato de magnesio, se añaden a microgránulos gastroresistentes que comprenden rifaximina, preparados como en el Ejemplo 1, donde la suma de los dos componentes es menor que 7% en peso del comprimido.

15 El Ejemplo 4 describe la preparación de comprimidos en los que un disgregante, en este ejemplo almidón-glicolato de sodio, un lubricante, en este ejemplo estearato de magnesio, y un diluyente, en este ejemplo celulosa microcristalina, se añaden a microgránulos gastroresistentes que comprenden rifaximina, preparados como en el Ejemplo 1, en donde la suma de los componentes es menor que 6% en peso del comprimido.

20 El Ejemplo 5 describe la preparación de comprimidos que comprenden rifaximina, en microgránulos, preparados como en el Ejemplo 1, en donde un disgregante, en este ejemplo almidón-glicolato de sodio, y un lubricante, en este ejemplo estearato de magnesio, se añaden a microgránulos gastroresistentes que comprenden una cantidad mayor de rifaximina que la presente en el Ejemplo 3, en donde la suma de los dos componentes es menor que 7% en peso del comprimido.

25 El Ejemplo 6 describe la preparación de comprimidos en donde un disgregante, en este ejemplo almidón-glicolato de sodio, un lubricante, en este ejemplo estearato de magnesio, y un diluyente, en este ejemplo celulosa microcristalina, se añaden a microgránulos gastroresistentes que comprenden rifaximina preparada como en el Ejemplo 1, en donde la suma de los excipientes extragranulares es menor que 12% en peso del comprimido.

30 El Ejemplo 7 describe la preparación de comprimidos en donde un disgregante, en este ejemplo almidón-glicolato de sodio, y un lubricante, en este ejemplo estearato de magnesio, y una mezcla de diluyentes basados en celulosa microcristalina se agregan a microgránulos gastroresistentes que comprenden rifaximina preparada como en el Ejemplo 1, en donde la suma de los componentes de los excipientes extragranulares es inferior al 16% en peso del comprimido.

35 El Ejemplo 8 describe la preparación de comprimidos en los que un disgregante, en este ejemplo almidón-glicolato de sodio, y un lubricante, en este ejemplo estearato de magnesio, y una mezcla de diluyentes basados en celulosa microcristalina se agregan a microgránulos gastroresistentes que comprenden rifaximina preparada como en el Ejemplo 1, en donde la suma de los componentes de los excipientes extragranulares es inferior al 17% en peso del comprimido.

40 El Ejemplo 9 describe la preparación de comprimidos en los que un disgregante, en este ejemplo croscarmelosa de sodio, un lubricante, en este ejemplo estearato de magnesio, y un diluyente, en este ejemplo celulosa microcristalina, se añaden a microgránulos gastroresistentes que comprenden rifaximina preparada como en el Ejemplo 1, en el que la suma de los componentes de los excipientes extragranulares es inferior al 12% en peso del comprimido.

45 Los comprimidos pueden obtenerse en formas tales que puedan dividirse en formas de dosificación más pequeñas, tales como, por ejemplo, dos, tres o cuatro partes, en donde la división permite una variabilidad de dosificación adicional sin perder la gastroresistencia.

Los comprimidos de la invención son estables durante un período superior a 12 meses a temperaturas entre 25°C y 30°C y durante un período superior a 6 meses a 40°C.

50 La determinación de seguridad de la rifaximina en la composición en forma de comprimidos, preparada como en el Ejemplo 2, se ha evaluado como se describe en el Ejemplo 10, en donde 18 voluntarios sanos recibieron una dosis superior a 1000 mg diarios de rifaximina mediante administración de comprimidos de rifaximina antes y después de las comidas. Los resultados obtenidos muestran que no se describieron eventos adversos relacionados con la administración del medicamento ni otras contraindicaciones para su uso.

55 La seguridad de la rifaximina en la composición en forma de comprimidos que comprenden rifaximina, preparados como en el Ejemplo 2, en microgránulos gastroresistentes se ha evaluado también en pacientes afectados por enfermedad inflamatoria del intestino, por ejemplo enfermedad de Crohn. En particular, como se describe en el

Ejemplo 10, a 18 pacientes en ayunas con enfermedad de Crohn activa se les administró una dosis superior a 1000 mg/día de comprimidos de rifaximina preparados como en el Ejemplo 2. Los resultados obtenidos muestran que no se describieron eventos adversos relacionados con la administración del medicamento ni otras contraindicaciones para su uso.

- 5 El Ejemplo 11 describe un ensayo clínico, en el que 402 pacientes afectados por inflamación intestinal con un valor de CDAI entre 220 y 400 se trataron con la composición de la invención en forma de comprimidos que comprenden rifaximina, preparados como en el Ejemplo 2, en comparación con placebo durante un período de tiempo de 12 semanas.

Los pacientes del ensayo clínico se dividieron en cuatro grupos:

- 10 Grupo A: a los pacientes se les administró un comprimido de 400 mg de rifaximina, preparado como en el Ejemplo 2, comprendido en microgránulos gastrorresistentes, dos veces al día para una dosificación total de 800 mg de rifaximina;

- 15 Grupo B: a los pacientes se les administraron dos comprimidos de 400 mg de rifaximina, preparados como en el Ejemplo 2, comprendidos en microgránulos gastrorresistentes, 2 veces al día para una dosificación total de 1600 mg de rifaximina;

Grupo C: a los pacientes se les administraron tres comprimidos de 400 mg de rifaximina, preparados como en el Ejemplo 2, comprendidos en microgránulos gastrorresistentes, 2 veces al día para una dosificación total de 2400 mg de rifaximina;

Grupo D: 99 pacientes recibieron tres comprimidos de placebo, 2 veces al día.

- 20 Todos los pacientes mantuvieron su terapia concomitante, si estaba en uso antes del inicio del ensayo clínico.

La Tabla 13 recoge los resultados de un ensayo clínico en pacientes con enfermedad de Crohn, a los que se les administró la nueva composición en forma de comprimidos, descrita en el Ejemplo 2, en una dosificación diaria de 800 mg/día a 2400 mg/día y placebo.

- 25 A partir de los resultados recogidos en la Tabla 13, los comprimidos que comprenden microgránulos gastrorresistentes de rifaximina, preparados como en el Ejemplo 2, son más eficaces que el placebo. Como se puede ver en la Tabla 13, en comparación con el placebo: un mayor porcentaje de pacientes tuvo remisión clínica al final del tratamiento; un mayor porcentaje de pacientes tuvo una respuesta clínica al final del tratamiento; un mayor porcentaje de pacientes mantuvo la respuesta clínica después de 12 semanas después del final del tratamiento; el número de días para obtener la remisión clínica se redujo; y también se redujo el porcentaje de pacientes que no respondieron al tratamiento clínico.
- 30

- La evaluación de eventos adversos y reacciones adversas en pacientes tratados con comprimidos que comprenden microgránulos gastrorresistentes de rifaximina, preparada como en el Ejemplo 2, en comparación con pacientes que recibieron placebo se describe en la Tabla 14. La evaluación muestra que no hay ninguna diferencia en el número y la gravedad de los eventos adversos entre varias dosis de rifaximina en comparación con el placebo. Estos resultados confirman que son seguros los comprimidos que comprenden rifaximina gastrorresistente en una dosis diaria de 800 mg/día a 2400 mg/día.
- 35

- El Ejemplo 12 describe la remisión clínica de la enfermedad de Crohn en pacientes con valores de proteína C reactiva superiores a 5 mg/l administrados a altas dosis diarias de comprimidos que comprenden microgránulos gastrorresistentes de rifaximina preparada como en el Ejemplo 2. La Tabla 15 recoge un mayor porcentaje de pacientes que obtuvieron remisión clínica al final del tratamiento para los pacientes a los que se les administró una dosis mayor de 1600 mg/día en comparación con los pacientes que recibieron placebo o dosis inferiores a 1600 mg/día.
- 40

- El Ejemplo 13 describe la evaluación de la acumulación de rifaximina en plasma después de administraciones repetidas de comprimidos gastrorresistentes que comprenden rifaximina preparada como en el Ejemplo 2, a 12 pacientes afectados por enfermedad de Crohn activa de leve a moderada.
- 45

La rifaximina preparada como en el Ejemplo 2 en forma de comprimidos gastrorresistentes, se administró a pacientes en una cantidad correspondiente a 1200 mg el día 1; 1200 mg dos veces al día, para una dosis total igual a 2400 mg/día los días 2, 3, 4, 5 y 6; y 1200 mg el día 7, para una dosis total de 14.400 mg de rifaximina en siete días.

- 50 Los valores de concentración plasmática de rifaximina en la predosis del tercer y quinto día fueron comparables a la concentración plasmática en la predosis del séptimo día, lo que demuestra que se alcanzó el estado estacionario de la concentración plasmática de rifaximina.

Las concentraciones plasmáticas de rifaximina se analizaron antes de la primera administración de la dosis y hasta 24 horas después de la administración de la dosis durante el primer día del tratamiento y hasta 48 horas después de

la última dosis durante el séptimo día de tratamiento. Las concentraciones plasmáticas también se determinaron antes de la administración de la dosis en el tercer y quinto día.

Se determinaron los parámetros farmacocinéticos, como la concentración plasmática máxima alcanzada ( $C_{max}$ ), el área bajo la curva de las concentraciones plasmáticas ( $AUC_{último}$ ) y el tiempo para alcanzar la concentración máxima ( $T_{max}$ ).

La Tabla 16 recoge los valores  $C_{max}$ ,  $AUC_{último}$  y  $T_{max}$  después de la administración de rifaximina el primer y el séptimo día. Los resultados muestran que la rifaximina se absorbe poco en pacientes afectados por la enfermedad de Crohn activa de leve a moderada, e incluso después de la administración repetida de rifaximina preparada como en el Ejemplo 2 a altas dosis no se acumula en el plasma.

El Ejemplo 14 describe la eficacia de rifaximina en forma de comprimidos gastroresistentes en pacientes afectados por enfermedad de Crohn activa moderada sin tratamiento concomitante, que se han tratado con una dosis de rifaximina, preparada como en el Ejemplo 2, igual a 800, 1600 y 2400 mg/día.

Los pacientes se dividen en cuatro grupos en los que:

Grupo A: se trataron con un comprimido de 400 mg de rifaximina, preparado como en el Ejemplo 2, administrados 2 veces al día para una dosificación total igual a 800 mg/día;

Grupo B: se trataron con dos comprimidos gastroresistentes de 400 mg de rifaximina, preparados como en el Ejemplo 2, administrados dos veces al día, para una dosificación total igual a 1600 mg/día;

Grupo C: se trataron con tres comprimidos de 400 mg de rifaximina, preparados como en el Ejemplo 2, administrados dos veces al día, para una dosificación total igual a 2400 mg/día;

Grupo D: se trataron con comprimidos gastroresistentes sin rifaximina (placebo).

La Tabla 17 muestra los resultados en los que los pacientes tratados con comprimidos gastroresistentes de rifaximina obtuvieron una remisión clínica mayor que los pacientes tratados con placebo. Particularmente, el grupo de pacientes tratados con una dosis de rifaximina, preparada como en el Ejemplo 2, igual a 1600 mg/día muestra una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de remisión clínica en comparación con el placebo.

La colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn se asocian con un mayor riesgo de cáncer colorrectal (CCR). El estrés oxidativo debido a la inflamación crónica asociada con la enfermedad intestinal puede ser una de las causas del CCR en pacientes con EII, según lo descrito por Eaden et al. en Gut, 2001, 48, 526-35 y por Roessner en Pathol. Res. Pract. 2008, 204, 511-24.

El examen de los contenidos fecales es un enfoque no invasivo para controlar la exposición de la mucosa colónica a sustancias mutagénicas y genotóxicas.

La electroforesis en gel de células individuales (ensayo Comet) se ha empleado con éxito en estudios de intervención nutricional para controlar el daño en el ADN en líneas celulares de carcinoma de colon como se describe, por ejemplo, por Venturi et al. en Carcinogenesis 1997, 18, 2353-9 y Klinder en Nutr. Cancer 2007, 57, 158-67. El Ejemplo 15 describe el efecto del tratamiento con rifaximina sobre la genotoxicidad de agua fecal y el daño del ADN a través del ensayo Comet y demuestra que en pacientes que recibieron rifaximina, preparada como en el Ejemplo 2, se observó una reducción significativa de roturas de cadena inducida por agua fecal.

Los siguientes Ejemplos describen la preparación de comprimidos gastroresistentes que comprenden rifaximina, preparados como en el Ejemplo 2, y su uso en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal y se deben considerar como una ilustración adicional de la invención sin ninguna limitación.

#### **Ejemplo 1**

##### **Preparación de rifaximina en microgránulos gastroresistentes**

En un aparato de lecho fluido, Glatt GPC 30, con un sistema Wurster de 18 pulgadas con un chorro de pulverización de 1,8 mm, se cargaron 25.000 g de polvo de rifaximina y 125 g de Aerosil como fluidificante. Simultáneamente en un mezclador bajo agitación se preparó una suspensión usando 48.107 g de agua desmineralizada, 9281 g de copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo comercializado bajo la marca KOLLICOAT® MAE 100 P, 1392 g de 1,2 propanodiol, 2475 g de talco, 557 g de dióxido de titanio FU y 62 g de óxido de hierro E 172. Los componentes sólidos de la suspensión se mezclaron homogéneamente en agua desmineralizada con un homogeneizador de alta velocidad (Ultra Turrax). La suspensión preparada se cargó en el aparato tipo Wurster con una bomba peristáltica y se nebulizó, a una presión entre 1,0 y 1,5 bares, a través de la boquilla de 1,8 mm en la mezcla de polvo de rifaximina y Aerosil 200 mantenida en suspensión en el lecho fluidizado por un flujo de aire caliente.

Las condiciones aplicadas se describen en la Tabla 2:

**Tabla 2**

Parámetros del proceso	Fase de precalentamiento	Aplicación de la solución de recubrimiento	Secado
Flujo de aire en la entrada (m <sup>3</sup> /hora)	400 ± 100	550 ± 100	350 ± 50
Temperatura del aire en la entrada (°C)	60 ± 2	60 ± 10	70 ± 2
Temperatura del producto (°C)	32	25 - 27	30 ± 2
Presión del chorro (bares) (fase inicial)		1-1,5 ± 0,1	
Velocidad del chorro (g/min)		150 - 200	

5 Los microgránulos obtenidos se sometieron a análisis de granulometría mediante tecnología de dispersión de la luz usando un aparato Malvern Mastersizer 2000 que da como resultado que más del 91% de los microgránulos tengan una dimensión inferior a 300 micrómetros.

La composición de microgránulos que comprende rifaximina se describe en la Tabla 3.

**Tabla 3**

Composición	Cantidad (gramos)	Cantidad (%)
Rifaximina	25.000	64,3
Sílice (Aerosil <sup>®</sup> 200)	125	0,3
Copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo 1:1 (Kollicoat <sup>®</sup> MAE 100P)	9281	23,9
1,2-propanodiol	1392	3,6
Talco	2475	6,4
Dióxido de titanio FU	557	1,4
Óxido de hierro E172	62	0,2

10 Los microgránulos obtenidos se analizaron mediante difracción de rayos X. Los difractogramas muestran que la rifaximina tiene picos característicos de la forma β, como se identifica en Crist. Eng. Comm. 10, 1074-1081 (2008).

**Ejemplo 2****Preparación de comprimidos que comprenden rifaximina en microgránulos gastroresistentes -Composición 1-**

15 Los microgránulos que comprenden rifaximina, preparados como se describe en el Ejemplo 1, se mezclaron con croscarmelosa (Ac-Di-Sol<sup>®</sup>) y celulosa microcristalina (Avicel PH 102<sup>®</sup>) previamente tamizada en un tamiz de malla 0,8 mm. Luego se añadió estearato de magnesio a la mezcla resultante. La composición resultante se describe en la Tabla 4.

**Tabla 4**

Composición	Cantidad (mg)	Porcentaje de componente (p/p)
Microgránulos gastroresistentes obtenidos del Ejemplo 1	10.000	90,3
Croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol <sup>®</sup> )	552	5,0
Celulosa microcristalina (Avicel PH 102 <sup>®</sup> )	384	3,5
Estearato de magnesio	138	1,2

La mezcla homogénea resultante se colocó en una máquina de formación de comprimidos tal como Killian con molde cóncavo de 10 mm.

- 5 Los comprimidos se recubrieron a continuación usando un recubrimiento de película de talco, hidroxipropilmetilcelulosa, sal sódica de EDTA, 1,2-propanodiol y óxido de hierro E172. Los comprimidos se calentaron a una temperatura en el intervalo entre 41°C y 43°C a través de un flujo de aire caliente y el recubrimiento de película se pulverizó sobre los comprimidos.

- 10 La composición total de los comprimidos que contienen 400 mg de rifaximina como se describe en la Tabla 5, en el peso final de 626 mg de microgránulos corresponde a un peso total de comprimido de 709 mg.

La composición farmacéutica en la que la rifaximina está en forma de comprimidos puede contener diferentes cantidades de rifaximina desde 100 mg hasta 800 mg que se agregan a los microgránulos, que contienen la cantidad correspondiente deseada de rifaximina, una cantidad menor o mayor de diluyentes, agentes disgregantes y lubricantes.

15 **Tabla 5**

Composición	Peso (mg)	% (p/p)
<b>Microgránulos</b>		
Rifaximina	400,0	56,4
Sílice anhidra coloidal (Aerosil <sup>®</sup> 200 Pharma)	2,0	0,3
Copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo (Kollicoat <sup>®</sup> MAE100 P)	148,5	20,9
1,2-propanodiol	22,3	3,1
Talco	39,6	5,6
Dióxido de titanio	9,9	1,4
<b>Comprimido</b>		
Croscarmelosa de sodio (AcDiSol <sup>®</sup> )	34,5	4,9
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101 <sup>®</sup> )	24,0	3,4
Estearato de magnesio	8,6	1,2
<b>Recubrimiento de película</b>		
Hidroxipropil-metilcelulosa	14,1	2,0

Composición	Peso (mg)	% (p/p)
<b>Microgránulos</b>		
Dióxido de titanio	4,1	0,6
1,2-propanodiol	0,1	0,01
EDTA	1,4	0,2
Óxido de hierro E172	0,4	0,06

El análisis de los comprimidos resultantes por difracción de rayos X mostró que la forma de rifaximina permanece sin cambios.

- 5 El tiempo de disgregación de los comprimidos se ha obtenido midiendo la disgregación de 8 comprimidos en 800 ml de agua desmineralizada a una temperatura de 37°C ± 1°C en un disgregador.

El valor medio corresponde a 8,5 minutos.

- 10 El valor de friabilidad de los comprimidos se obtuvo como se describe en el *European Pharmacopea* Ed. 6.6. página 5100. Diez comprimidos se colocaron en un cilindro de plástico donde se expusieron a rodamientos y choques repetidos. Después de diez minutos, los comprimidos se pesaron. El valor de la pérdida de peso se expresó como porcentaje. La pérdida de peso es 0,1%.

La dureza de los comprimidos se determinó como se describe en *European Pharmacopea* Ed. 6.0. página 279. Se colocaron diez comprimidos en un aparato tal como un ERWEKA TBH-320D. El valor medio de la dureza obtenida fue de 198 Newtons.

### Ejemplo 3

- 15 **Preparación de comprimidos que comprenden rifaximina en microgránulos gastrorresistentes -Composición 2-**

La mezcla para preparar los comprimidos gastrorresistentes se obtuvo mezclando 65,15 g de microgránulos gastrorresistentes de rifaximina preparados como se describe en el Ejemplo 1, que contienen 40 g de rifaximina y 4,15 g de almidón-glicolato de sodio previamente tamizado en un tamiz de malla 0,8 mm. A la mezcla resultante se añadieron 0,7 g de estearato de magnesio. La composición se recoge en la Tabla 6.

- 20 **Tabla 6**

Composición	Cantidad (g)	Composición % (p/p)
Microgránulos gastrorresistentes de rifaximina preparados como en el Ejemplo 1	65,15	93,1%
Almidón-glicolato de sodio (Explotab <sup>®</sup> )	4,15	5,9%
Estearato de magnesio	0,7	1%

La mezcla resultante se coloca en una máquina de formación de comprimidos, tal como una Killian, como se describe en el Ejemplo 2.

### Ejemplo 4

- 25 **Preparación de comprimidos que comprenden rifaximina en microgránulos gastrorresistentes -Composición 3-**

La mezcla para la preparación de comprimidos gastrorresistentes se obtuvo mezclando 297,78 g de microgránulos gastrorresistentes de rifaximina preparados como se describe en el Ejemplo 1 y que contienen 180,47 g de rifaximina, 11,28 de almidón-glicolato de sodio, 4,51 g de celulosa microcristalina (Avicel PH 120<sup>®</sup>) previamente



tamizado en un tamiz de malla 0,8 mm. Se añadió estearato de magnesio (2,26 g) a la mezcla resultante. La composición se describe en la Tabla 7.

**Tabla 7**

Composición	Cantidad (g)	Composición % (p/p)
Microgránulos gastrorresistentes preparados como en el Ejemplo 1	297,78	94,3%
Almidón-glicolato de sodio (Explotab <sup>®</sup> )	11,28	3,6%
Celulosa microcristalina (Avicel PH 102 <sup>®</sup> )	4,51	1,4%
Estearato de magnesio	2,26	0,7%

- 5 La mezcla resultante se colocó en un aparato de formación de comprimidos, tal como un Killian, como se describe en el Ejemplo 2.

**Ejemplo 5**

**Preparación de comprimidos que comprenden rifaximina en microgránulos gastrorresistentes -Composición 4-**

- 10 La mezcla para la preparación de comprimidos gastrorresistentes se obtuvo mezclando 279,78 g de microgránulos gastrorresistentes de rifaximina preparados como se describe en el Ejemplo 1, que contiene 180,47 g de rifaximina y 18,86 g de almidón-glicolato de sodio previamente tamizado en un tamiz de malla 0,8 mm. Se añadió estearato de magnesio (1,35 g) a la mezcla resultante. La composición se recoge en la Tabla 8.

**Tabla 8**

Composición	Cantidad (g)	Composición % (p/p)
Microgránulos gastrorresistentes preparados como en el Ejemplo 1	279,79	94,3%
Almidón-glicolato de sodio (Explotab <sup>®</sup> )	18,86	6,3%
Estearato de magnesio	1,35	0,45%

- 15 La mezcla resultante se coloca en un aparato de formación de comprimidos, tal como un Killian, como se describe en el Ejemplo 2.

**Ejemplo 6**

**Preparación de comprimidos que comprenden rifaximina en microgránulos gastrorresistentes -Composición 5-**

- 20 La mezcla para la preparación de comprimidos gastrorresistentes se obtuvo mezclando 231,0 g de microgránulos gastrorresistentes preparados como se describe en el Ejemplo 1, que contienen 139,3 g de rifaximina, 15,6 de almidón-glicolato de sodio y 13 g de celulosa microcristalina (Avicel PH 102<sup>®</sup>) previamente tamizado en un tamiz de malla 0,8 mm. Se añadió estearato de magnesio (1,0 g) a la mezcla resultante. La composición se recoge en la Tabla 9.

**Tabla 9**

Componente	Cantidad (g)	Composición % (p/p)
Microgránulos gastroresistentes de rifaximina obtenidos en el Ejemplo 1	231,00	88,64%
Almidón-glicolato de sodio (Explotab <sup>®</sup> )	15,60	5,99%
Celulosa microcristalina (Avicel PH 102 <sup>®</sup> )	13,00	4,99%
Estearato de magnesio	1,00	0,38%

A la mezcla resultante se le dio forma de comprimidos usando un aparato de formación de comprimidos, tal como un Killian, como se describe en el Ejemplo 2.

### 5 Ejemplo 7

#### Preparación de comprimidos que comprenden rifaximina en microgránulos gastroresistentes -Composición 6-

La mezcla para la preparación de comprimidos gastroresistentes se obtuvo mezclando 207,9 g de microgránulos gastroresistentes de rifaximina preparados como se describe en el Ejemplo 1, que contienen 117,3 g de rifaximina, 14,1 g de almidón-glicolato de sodio, una mezcla de celulosa microcristalina, compuesta de 11,7 g de Avicel PH 102<sup>®</sup> y 12,3 g de Avicel PH 101<sup>®</sup> previamente tamizado en un tamiz de malla 0,8 mm y se añaden 1,0 g de estearato de magnesio a la mezcla resultante. La composición se recoge en la Tabla 10.

**Tabla 10**

Composición	Cantidad (g)	Composición % (p/p)
Microgránulos gastroresistentes de rifaximina preparados como en el Ejemplo 1	207,90	84,20%
Almidón-glicolato de sodio (Explotab <sup>®</sup> )	14,10	5,71%
Celulosa microcristalina (Avicel PH 102 <sup>®</sup> )	11,70	4,74%
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101 <sup>®</sup> )	12,30	4,98%
Estearato de magnesio	0,90	0,36%

A la mezcla resultante se le dio forma de comprimidos en un aparato de formación de comprimidos, tal como un Killian, como se describe en el Ejemplo 2.

### 15 Ejemplo 8

#### Preparación de comprimidos que comprenden rifaximina en microgránulos gastroresistentes -Composición 7-

La mezcla para preparar comprimidos gastroresistentes se obtuvo mezclando 207,9 g de microgránulos gastroresistentes de rifaximina preparados como se describe en el Ejemplo 1, que contenían 117,3 g de rifaximina, 14,1 g de almidón-glicolato de sodio y una mezcla de celulosa microcristalina compuesta por 11,7 g de Avicel PH 102<sup>®</sup> y 12,3 de Avicel PH 101<sup>®</sup> previamente tamizado en un tamiz de malla 0,8 mm. Se añadieron 2,15 g de estearato de magnesio a la mezcla resultante. La composición se recoge en la Tabla 11.

**Tabla 11**

Composición	Cantidad (g)	Composición % (p/p)
Microgránulos gastroresistentes de rifaximina preparados como en el Ejemplo 1	207,90	83,78%
Almidón-glicolato de sodio (Explotab <sup>®</sup> )	14,10	5,68%
Estearato de magnesio	2,15	0,87%
Celulosa microcristalina (Avicel PH 102 <sup>®</sup> )	11,70	4,71%
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101 <sup>®</sup> )	12,30	4,96%

A la mezcla resultante se le dio forma en comprimidos usando un aparato de formación de comprimidos, tal como un Killian, como se describe en el Ejemplo 2.

#### 5 Ejemplo 9

##### **Preparación de comprimidos que comprenden rifaximina en microgránulos gastroresistentes -Composición 8-**

La mezcla para preparar comprimidos gastroresistentes se obtuvo mezclando 200,9 g de microgránulos gastroresistentes de rifaximina preparados como se describe en el Ejemplo 1 y que contenían 113,3 g de rifaximina, 11,3 g de croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol<sup>®</sup>) y 11,3 g de celulosa microcristalina (Avicel PH 101<sup>®</sup>) previamente tamizado en un tamiz de malla 0,8 mm. Se añaden 2,30 g de estearato de magnesio a la mezcla resultante. La composición se recoge en la Tabla 12.

**Tabla 12**

Composición	Cantidad (g)	Composición % (p/p)
Microgránulos gastroresistentes de rifaximina preparados como en el Ejemplo 1	200,0	88,93%
Croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol <sup>®</sup> )	11,30	5,02%
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)	11,30	5,02%
Estearato de magnesio	2,30	1,02%

#### Ejemplo 10

##### **15 Determinación de la seguridad de comprimidos que comprenden microgránulos gastroresistentes que contienen rifaximina en voluntarios sanos y en pacientes afectados por la enfermedad de Crohn**

La seguridad de la composición se determinó evaluando, antes y después de la administración del fármaco, la incidencia de efectos adversos, parámetros vitales tales como presión arterial, frecuencia cardíaca, temperatura corporal, evaluaciones instrumentales tales como electrocardiograma y análisis de laboratorio, tales como análisis de sangre y orina.

Se administraron tres comprimidos que comprendían 400 mg de rifaximina, obtenidos como en el Ejemplo 2, para una cantidad total de 1200 mg/día de rifaximina en estados de ayunas y alimentación en 18 voluntarios sanos (9 hombres y 9 mujeres) en un estudio cruzado con un intervalo de 8 días entre la administración en estados de ayunas y alimentación.

25 En el estudio se describieron cuatro eventos adversos. En todos los casos, fueron cefalea de grado moderado-leve no relacionada con la administración del fármaco.

No se mostró alteración con respecto a los parámetros vitales tales como la presión arterial, la frecuencia cardíaca y el análisis bioquímico de sangre y orina después de la administración del fármaco.

La seguridad de la composición farmacéutica en comprimidos como se describe en el Ejemplo 2 se ha evaluado en pacientes afectados por enfermedad inflamatoria del intestino, como por ejemplo la enfermedad de Crohn.

- 5 A 18 pacientes afectados por la enfermedad de Crohn moderada activa se les administraron tres comprimidos de 400 mg de rifaximina, obtenidos como en el Ejemplo 2, para una cantidad total de 1200 mg/día.

10 La seguridad se determinó antes y después de la administración del medicamento midiendo la incidencia de efectos adversos en parámetros vitales tales como la presión arterial, la frecuencia cardíaca, la temperatura corporal y las evaluaciones instrumentales, tales como electrocardiograma y análisis de laboratorio, tales como análisis de sangre y orina.

Solo se registró un evento adverso (anemia) durante el estudio que los investigadores consideraron como no relacionado con el fármaco.

No se mostró alteración con respecto al análisis bioquímico de sangre y orina después de la administración del fármaco. Además, no se observó una variación significativa de los parámetros vitales.

- 15 De todos estos resultados, el medicamento preparado como en el Ejemplo 2 es bien tolerado.

### Ejemplo 11

#### Tratamiento de pacientes con enfermedad de Crohn con comprimidos que comprenden rifaximina en microgránulos gastroresistentes

20 La composición en forma de comprimidos que comprenden microgránulos gastroresistentes de rifaximina preparados como en el Ejemplo 2 se administró en un ensayo aleatorizado multicéntrico doble ciego frente a placebo en pacientes afectados por la enfermedad de Crohn.

Se inscribieron en el ensayo 410 pacientes afectados por la enfermedad de Crohn activa leve a moderada con un valor de CDAI entre 220 y 400. Ocho pacientes no recibieron ningún tratamiento.

25 El punto final primario del ensayo clínico estuvo representado por la eficacia de la rifaximina para inducir la remisión clínica, definida como un valor de CDAI inferior a 150.

Los puntos finales del ensayo clínico también fueron para demostrar la eficacia de la rifaximina para inducir la respuesta clínica, definida como la reducción del valor de CDAI de al menos 100 puntos con respecto al valor basal; y para demostrar el mantenimiento de la remisión clínica inducida por el tratamiento con rifaximina durante un período de 12 semanas después de la suspensión del tratamiento.

30 El fracaso del tratamiento se definió como la ausencia de disminución en el valor de CDAI de al menos 70 puntos después de un mes de tratamiento; o el aumento en 100 puntos los valores de CDAI durante el tratamiento; o la necesidad de cirugía o medicamento de rescate o un aumento de la dosis de terapia concomitante. Los pacientes fueron divididos en cuatro grupos:

35 Grupo A: a 101 pacientes se les administró un comprimido de 400 mg de rifaximina, preparados como en el Ejemplo 2, contenido en microgránulos gastroresistentes y dos comprimidos de placebo dos veces al día para una dosificación total de 800 mg de rifaximina;

Grupo B: a 104 pacientes se les administraron dos comprimidos de 400 mg de rifaximina, preparados como en el Ejemplo 2, comprendidos en microgránulos gastroresistentes y un comprimido de placebo dos veces al día para una dosificación total de 1600 mg de rifaximina;

40 Grupo C: a 98 pacientes se les administraron tres comprimidos de 400 mg de rifaximina, preparados como en el Ejemplo 2, comprendidos en microgránulos gastroresistentes dos veces al día para una dosificación total de 2400 mg de rifaximina;

Grupo D: a 99 pacientes se les administraron tres comprimidos de placebo dos veces al día.

45 Todos los pacientes fueron tratados durante un período de 12 semanas. Durante el tiempo del ensayo clínico, los pacientes pudieron continuar recibiendo terapia concomitante, tal como 5-ASA y/o inmunosupresores (azatioprina, metotrexato, 6-mercaptopurina, etc.) solo si se les administró a una dosis estable durante los tres meses anteriores al inicio del ensayo clínico y durante todo el período del ensayo clínico

50 Al final del tratamiento, los pacientes que obtuvieron una remisión clínica con la terapia fueron seguidos durante un período adicional de 12 semanas, con el fin de determinar la duración de la remisión después de la suspensión del tratamiento.

5 El perfil de seguridad del tratamiento administrado se evaluó a través del análisis de eventos adversos; análisis de laboratorio de sangre y orina y signos vitales, tales como la presión arterial, la temperatura y la frecuencia cardíaca. Los resultados de los ensayos clínicos recogidos en la Tabla 13 muestran que los comprimidos, preparados como en el Ejemplo 2 y que comprenden microgránulos gastroresistentes de rifaximina obtenidos como en el Ejemplo 1, a una dosis diaria de 800 mg/día a 2400 mg/día son más eficaces que el placebo en términos de remisión clínica, respuesta clínica y tasa de fracaso del tratamiento y el porcentaje de pacientes que mantuvieron la remisión durante las 12 semanas posteriores al final del tratamiento. Además, la mediana de tiempo de remisión fue 47 días para los pacientes que recibieron placebo, 35 días para los pacientes que recibieron 400 mg de Rifaximin-EIR dos veces al día, 27 días para los que recibieron 800 mg de Rifaximin-EIR dos veces al día y 38 días con 1200 mg de Rifaximin-EIR dos veces al día .

**Tabla 13**

	Placebo	Rifaximina (Comprimidos del Ejemplo 2) 800 mg/día	Rifaximina (Comprimidos del Ejemplo 2) 1600 mg/día	Rifaximina (Comprimidos del Ejemplo 2) 2400 mg/día	Rifaximina (Comprimidos del Ejemplo 2) Dosis combinadas
Remisión clínica al final del tratamiento (FDT)	42,6% (43/101)	53,8% (56/104)	62,2%* (61/98)	47,5% (47/99)	54,5%* (164/301)
Respuesta clínica al FDT	55,9% (52/93)	62,8% (59/94)	72,0%* (67/93)	57,5% (50/87)	64,2% (176/274)
Mantenimiento de la remisión clínica después de 12 semanas desde el final del tratamiento	28,6% (28/98)	38,2% (39/102)	44,9%* (40/89)	31,9% (30/94)	38,2% (109/285)
Tiempo para obtener la remisión clínica	47 días	35 días	27 días	38 días	33 días
Tasa de fracaso del tratamiento	44,6% (45/101)	38,5% (40/104)	25,5%* (25/98)	38,4% (38/99)	34,2% (103/301)
(*) p <0,05					

15 La incidencia global de eventos adversos producidos durante el período de tratamiento y seguimiento se resume en la Tabla 14. La incidencia de eventos adversos y reacciones adversas causadas por la administración de comprimidos que comprenden rifaximina en microgránulos gastroresistentes a una dosis diaria de 800 mg/día a 2400 mg/día es comparable al placebo. No hubo diferencias significativas entre los grupos de estudio.

**Tabla 14**

	Placebo	Rifaximina (Comprimidos del Ejemplo 2) 800 mg/día	Rifaximina (Comprimidos del Ejemplo 2) 1600 mg/día	Rifaximina (Comprimidos del Ejemplo 2) 2400 mg/día
% de pacientes con eventos adversos	45	35	38	45
% de pacientes con reacciones adversas	13	9	8	18

**Ejemplo 12**

**Remisión clínica en pacientes afectados por la enfermedad de Crohn caracterizada por tener un valor de proteína C reactiva entre 5 mg/l y 10 mg/l con alta dosis de rifaximina**

5 Se evaluó el porcentaje de pacientes afectados por la enfermedad de Crohn con las características como en el Ejemplo 11 y con valores de proteína C reactiva al inicio entre 5 mg/l y 10 mg/l, después de la administración de comprimidos que comprendían rifaximina obtenidos como en el Ejemplo 2.

Los resultados clínicos recogidos en la Tabla 15 demuestran que la dosis de 2400 mg/día de rifaximina es más eficaz para inducir la remisión clínica.

**Tabla 15**

	Placebo	Rifaximina (Comprimidos del Ejemplo 2) 800 mg/día	Rifaximina (Comprimidos del Ejemplo 2) 1600 mg/día	Rifaximina (Comprimidos del Ejemplo 2) 2400 mg/día	Rifaximina (Comprimidos del Ejemplo 2) Dosis combinadas
Remisión clínica al FDT en pacientes con proteína C reactiva entre 5 y 10 mg/l	43,8%	54,5%	66,7%*	68,8%	64,3%*
Remisión clínica al FDT en pacientes con proteína C reactiva > 5 mg/l	36,5%	47,1%	62,0%	46,8%	52,0%
Remisión clínica en pacientes con diagnóstico reciente de EC	51,0%	61,2%	75,6%	58,7%	65,0%
Remisión clínica al FDT en pacientes con EC localizada en el íleon-colon y en el colon	36,8%	52,2%	56,3%	42,4%	50,5%

10

**Ejemplo 13**

**Evaluación de la acumulación en el plasma después de la administración en dosis repetidas**

15 La composición en forma de comprimidos que comprenden microgránulos gastroresistentes de rifaximina, preparados como en el Ejemplo 2, se administró con dosis repetidas a 12 pacientes de edades comprendidas entre 18 y 75 años, afectados por enfermedad de Crohn activa de leve a moderada, localizada en el íleon y/o colon, para evaluar la acumulación de rifaximina en el plasma.

20 Se administraron a los pacientes comprimidos gastroresistentes que comprendían rifaximina preparados como en el Ejemplo 2, a la dosis de 1200 mg el día 1; 1200 mg dos veces al día (mañana y tarde), para una dosis total igual a 2400 mg/día, los días 2, 3, 4, 5 y 6; y 1200 mg el día 7, para una dosis total de 14.400 mg de rifaximina en siete días.

Se determinaron las concentraciones plasmáticas de rifaximina:

el primer día antes y a las 1, 2, 4, 8, 12 y 24 horas desde la primera administración;

el tercer y quinto días antes de la primera administración;

el séptimo día antes de la primera administración y a las 1, 2, 4, 8, 12, 24 y 48 horas desde la última administración.

25 Se determinaron los siguientes parámetros farmacocinéticos: la concentración plasmática máxima de rifaximina ( $C_{max}$ ), el área bajo la curva de las concentraciones plasmáticas de rifaximina frente al tiempo de 0 a 24 horas ( $AUC_{0-24h}$ ) y el tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima ( $T_{max}$ ).

Las concentraciones plasmáticas de rifaximina en la predosis del día 3 y día 5 fueron comparables a la concentración plasmática en la predosis del día 7, lo que demuestra que el estado estacionario de las concentraciones de rifaximina en plasma se alcanzó el día 3.

La determinación de rifaximina se realizó mediante análisis por HPLC acoplada con un espectrómetro de masas.

- 5 Los resultados se recogen en la Tabla 16.

**Tabla 16**

	C <sub>max</sub> (ng/ml)	AUC <sub>0-24h</sub>	T <sub>max</sub>
Día 1, estado en ayunas Administración de rifaximina a 12 pacientes afectados por enfermedad de Crohn activa leve a moderada Dosis: 1200 mg	7,8	34,6	1,5
Día 7, estado en ayunas Administración de rifaximina a 12 pacientes afectados por enfermedad de Crohn activa leve a moderada Dosis: dosis repentina de 1200 mg dos veces al día	6,1	41,8	3,1
Pt 007/007 discontinuado tempranamente el día 1 debido a AE no relacionado con el fármaco del estudio; Pt 011/010 se excluyó del análisis debido a la desviación del protocolo principal (rifaximina en las muestras de la predosis)			

**Ejemplo 14**

10 **Evaluación de la eficacia de la rifaximina en forma de comprimidos gastroresistentes en pacientes con enfermedad de Crohn aguda - leve a moderada sin tratamiento concomitante**

La eficacia de la rifaximina en forma de comprimidos gastroresistentes preparados como en el Ejemplo 2, administrados a dosis diarias de 800, 1600 y 2400 mg/día, se determinó en pacientes afectados por enfermedad de Crohn activa moderada que no recibieron ningún tratamiento concomitante, tales como inmunosupresores y/o 5-aminosalicilatos, en los tres meses previos al tratamiento y durante el período de tratamiento con rifaximina.

- 15 Los pacientes se dividen en cuatro grupos en los que:

Grupo A: se trataron con un comprimido de 400 mg de rifaximina preparado como en el Ejemplo 2, administrado dos veces al día para una dosificación total igual a 800 mg/día;

Grupo B: se trataron con dos comprimidos gastroresistentes de 400 mg de rifaximina preparados como en el Ejemplo 2, administrados dos veces al día, para una dosificación total igual a 1600 mg/día;

- 20 Grupo C: se trataron con tres comprimidos gastroresistentes de 400 mg de rifaximina, preparados como en el Ejemplo 2, administrados dos veces al día, para una dosificación igual a 2400 mg/día;

Grupo D: se trataron con placebo solo.

Los resultados se recogen en la Tabla 17.

Tabla 17

	Placebo	Rifaximina (Comprimidos del Ejemplo 2) 800 mg/día	Rifaximina (Comprimidos del Ejemplo 2) 1600 mg/día	Rifaximina (Comprimidos del Ejemplo 2) 2400 mg/día
N	8/27	13/27	17/28	18/34
%	29,6	48,1	60,7	52,9
P	-	0,1628	0,0206	0,0674

## Ejemplo 15

## Evaluación del efecto del tratamiento con rifaximina sobre la genotoxicidad del agua fecal y el daño del ADN a través del ensayo Comet

El efecto del tratamiento con rifaximina sobre la genotoxicidad del agua fecal y el daño del ADN se evaluó a través del ensayo Comet, rotura de una sola cadena, el ensayo *Single Cell Gel Electrophoresis* (ensayo Comet) es una técnica sensible para la detección del daño en el ADN. Implica la encapsulación de células en una suspensión de agarosa de bajo punto de fusión, la lisis de las células en condiciones neutras o alcalinas, y la electroforesis de las células lisadas en suspensión. Esto es seguido por un análisis visual con tinción del ADN y el cálculo de la fluorescencia para determinar el grado de daño del ADN.

Once pacientes con enfermedad de Crohn activa con un CDAI comprendido entre 150 y 400, se trataron con 800 mg de rifaximina en comprimidos, preparados como en el Ejemplo 2, tres veces al día correspondientes a una cantidad total de rifaximina de 2400 mg/día durante 7 días.

Se tomaron muestras fecales de los pacientes antes y después del tratamiento con rifaximina y se extrajo agua fecal.

Los fibroblastos inmortalizados en ratas se expusieron a muestras de agua fecal a una concentración del 1% en peso, recogidos antes y después de un tratamiento de siete días con rifaximina.

Brevemente, se incubaron suspensiones celulares ( $1,0 \times 10^5$  células/100  $\mu$ l) en MEM en tubos Eppendorf durante 30 minutos a 37°C en presencia de muestras de agua fecal (1%). Las células se transfirieron luego a hielo y se evaluó la viabilidad antes y después de la incubación mediante exclusión con azul tripán. Los tratamientos con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 100 mM o PBS se usaron como controles positivo y negativo, respectivamente. Las células se centrifugaron a 4°C a 100 g durante 5 min, el líquido sobrenadante se descartó y las células se resuspendieron en agarosa de bajo punto de fusión ( $1,0 \times 10^4$  células/100  $\mu$ l de agarosa de bajo punto de fusión al 0,5% en PBS) y se pipetearon inmediatamente sobre portaobjetos recubiertos con agarosa (1,5% en PBS que contienen EDTA 5 mM). Las células se cubrieron con una capa de agarosa (0,5% en PBS) y se dejaron solidificar brevemente. Los portaobjetos se sumergieron en solución de lisis enfrida con hielo (NaCl 2,5 M, EDTA 100 mM, Tris 10 mM, Sarkosyl al 1%, dimetilsulfóxido al 10% y Triton X-100 al 1% (pH 10,0)) durante 60 minutos a 4°C. Luego se colocaron en una bandeja electroforética con un tampón alcalino (NaOH 0,3 N, EDTA 1 mM) y se dejaron equilibrar durante 20 minutos a temperatura ambiente antes de que la electroforesis se realizara a 300 mA durante 20 minutos en el mismo tampón. Los portaobjetos se lavaron a continuación, se tiñeron durante 5 min con 2 mg/ml de bromuro de etidio (EB) y se analizaron con un microscopio de fluorescencia Eclipse E600 (Nikon Corporation, Tokio, Japón). Las imágenes se adquirieron con una cámara acoplada a un ordenador y se analizaron utilizando el programa informático Image-Pro Plus 4.1. Esto también se usó para determinar la relación entre la migración de material genético nuclear, o "cabeza" del cometa, y la "cola" resultante. El daño en el ADN se expresa como el "momento de la cola", que tiene en cuenta tanto la cantidad de ADN presente en la cola como el grado de migración del material genético (longitud de la cola). El momento de la cola se definió como:  $TM = I * L$ , donde  $I$  es la cantidad fraccional de ADN en la cola del cometa y  $L$  es la extensión total de la cola del cometa desde el centro de la cabeza del cometa hasta el final de la cola. El valor del momento de cola para los controles negativos con PBS se estableció en 100. Todos los experimentos se realizaron por triplicado y los resultados se expresaron como %  $\pm$  SD en comparación con el control negativo. El valor de control positivo (peróxido de hidrógeno 100 mM) fue  $420 \pm 92$  y los datos individuales se recogen en la Tabla 1.

En siete pacientes (pacientes N° 1, 2, 3, 4, 6 y 10) se observó una reducción significativa de la rotura de la cadena de ADN inducida por el agua fecal después del tratamiento con rifaximina. No se observaron diferencias en los pacientes 5 y 11 porque no se observó genotoxicidad antes del tratamiento (valor inicial similar al control negativo), mientras que en los otros dos pacientes (8, 9) la rifaximina no indujo ninguna reducción de la rotura de la cadena de ADN inducida por agua fecal: los valores fueron altos el día 0 y el día 7, al final del tratamiento.



Tabla 18

**Evaluación de las roturas de cadenas de ADN inducidas por muestras de agua fecal recogidas antes y después de un tratamiento de siete días con rifaximina**

**Control negativo 100**

5 **Control positivo** (peróxido de hidrógeno 100 mM)  $420 \pm 92$

Paciente	Día 0	Día 7
1	$280 \pm 52$	$120 \pm 30$
2	$360 \pm 68$	$147 \pm 42$
3	$260 \pm 66$	$126 \pm 24$
4	$240 \pm 34$	$124 \pm 38$
5	$122 \pm 26$	$120 \pm 28$
6	$248 \pm 52$	$154 \pm 56$
8	$268 \pm 47$	$300 \pm 64$
9	$306 \pm 42$	$347 \pm 54$
10	$264 \pm 46$	$146 \pm 44$
11	$130 \pm 56$	$132 \pm 26$

## REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica en forma de comprimidos que comprende:

5 i) microgránulos gastrorresistentes que contienen una forma de hidrato o solvato de rifaximina  $\beta$  sola o en una mezcla con otras formas cristalinas, hidratadas, solvatadas o amorfas de rifaximina, en una cantidad comprendida entre 100 y 800 mg;

ii) excipientes extragranulares farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente

iii) un recubrimiento formador de película

por lo que la cantidad total de excipientes extragranulares contenida en el comprimido no supera el 30% en peso del comprimido.

10 2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la cantidad total de excipientes extragranulares en el comprimido está comprendida entre el 5,0% y el 20,0% en peso del comprimido.

3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que los excipientes extragranulares comprenden disgregantes, lubricantes y, opcionalmente, diluyentes.

15 4. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, en la que los excipientes extragranulares comprenden uno o más:

- disgregantes, seleccionados entre carboximetilcelulosa sódica (carmelosa sódica), carboximetilcelulosa sódica reticulada (croscarmelosa sódica), polivinilpirrolidona (povidona), polivinilpolipirrolidona reticulada (crospovidona), almidón-glicolato sódico, carboximetilalmidón sódico, almidón pregelatinizado y sílice;

20 - lubricantes, seleccionados entre estearato de magnesio o calcio, estearilfumarato de sodio, aceites vegetales hidrogenados, aceites minerales, polietilenglicol, laurilsulfato de sodio, glicéridos, benzoato de sodio y, opcionalmente,

- diluyentes, seleccionados de celulosa, celulosa microcristalina, fosfato de calcio, almidón, caolín, dihidrato de sulfato de calcio, carbonato de calcio, lactosa, sacarosa, glucosa, sorbitol, manitol, glucanos y xiloglucanos.

25 5. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende agentes colorantes, agentes edulcorantes y/o agentes antioxidantes.

6. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la cantidad de disgregantes varía entre 3,0% y 8,0% en peso, la cantidad de lubricantes varía entre 0,3% y 2,0% en peso y la cantidad de diluyentes varía entre 0,0% y 10,0%, cada uno referido al peso total del comprimido sin recubrimiento.

30 7. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para uso en el tratamiento de enfermedad intestinal infecciosa y/o inflamatoria.

35 8. La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 7, en la que la enfermedad intestinal infecciosa y/o inflamatoria se selecciona de síndromes diarreicos, diarrea del viajero, diarreas causadas por un equilibrio alterado de la flora bacteriana intestinal, enfermedad de Crohn, enteritis, recto-colitis ulcerosa, síndrome del intestino irritable, sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado, enfermedad diverticular, hiperamonemia, profilaxis antibacteriana pre- y pos-quirúrgica, encefalopatía hepática, enfermedad de las articulaciones por estrés, colitis intersticial, peritonitis bacteriana e infecciones inducidas por el uso crónico de inhibidores de la bomba de protones.

9. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 8, para el tratamiento de la enfermedad de Crohn, en la que el tratamiento para la remisión clínica comprende la administración de una cantidad de rifaximina comprendida entre 800 mg y 2400 mg diarios.

40 10. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 9, para el tratamiento de la enfermedad de Crohn, en la que el período de tratamiento para la remisión clínica comprende un período de tratamiento de doce semanas.

45 11. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 o 10, para el tratamiento de la enfermedad de Crohn, en la que el paciente es uno que tiene valores de proteína C reactiva superiores a 5 mg/ml.

12. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 o 10, para el tratamiento de la enfermedad de Crohn, en la que el paciente es uno que tiene valores de proteína C reactiva entre aproximadamente 5 mg/l y 10 mg/ml.

- 5
13. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 o 10, para el tratamiento de la enfermedad de Crohn, en la que el paciente es uno que tiene un diagnóstico reciente de la enfermedad.
  14. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 o 10, para el tratamiento de la enfermedad de Crohn, en la que el paciente es uno que tiene la enfermedad localizada en el íleon y en el colon.
  15. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 14, como monoterapia.