(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 708 087**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/66 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/395 (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01)
A61K 31/498 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.02.2009 PCT/AU2009/000129**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **13.08.2009 WO09097651**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.02.2009 E 09708397 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.12.2018 EP 2247291**

(54) Título: **Procedimientos y composiciones para tratar enfermedad inflamatoria intestinal**

(30) Prioridad:

08.02.2008 US 65144

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.04.2019

(73) Titular/es:

RED HILL BIOPHARMA LTD. (100.0%)
22 Givati Street
52232 Ramat-Gan , IL

(72) Inventor/es:

BORODY, THOMAS JULIUS y
GOSSELIN, PATRICK

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 708 087 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

Procedimientos y composiciones para tratar enfermedad inflamatoria intestinal

Antecedentes

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un trastorno de etiología desconocida caracterizado de forma típica por diarrea, calambres, dolores abdominales, pérdida de peso y sangrado rectal, cansancio, anemia, fístulas, perforaciones, obstrucción del intestino y necesidad frecuente de intervención quirúrgica. Abarca varios trastornos que incluyen la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colitis indeterminada, colitis microscópica y colitis colagenosa. Dichos trastornos pueden comenzar a veces clínicamente con una presentación más benigna o suave, similar al síndrome del intestino irritable (SII) que puede progresar posteriormente a mayor inflamación que acompaña al SII y, en última instancia, desarrollar EII en toda regla. Las causas exactas de la EII y el SII siguen siendo desconocidas. Sin embargo, ha habido una evidencia rápidamente creciente de que la *Mycobacterium avium* subespecie *paratuberculosis* (MAP), y tal vez sus diversas cepas y subcepas, está implicada en una diversidad de enfermedades diferentes y puede jugar un papel infeccioso en una proporción significativa de pacientes con enfermedad de Crohn y puede coexistir con otros trastornos intestinales inflamatorios enumerados anteriormente.

En consecuencia, había una necesidad de un tratamiento eficaz para pacientes con EII infectados por MAP, y en particular con enfermedad de Crohn. La patente de EE.UU. 6.277.836 de Borody ("Borody") describe el tratamiento de la EII utilizando rifabutina en combinación con los macrólidos claritromicina y clofazimina. Estas se prescribieron para ingerirse simultáneamente, pero en forma de comprimidos y cápsulas independientes. Se encontró que la toma de cápsulas y comprimidos simultánea provocaba interacciones no deseadas de las medicaciones que incluían un marcado aumento en el suero de la rifabutina a expensas de la supresión de la claritromicina, cuyas concentraciones séricas encontradas más tarde en estudios farmacocinéticos, eran prácticamente subóptimas incluso a las dosificaciones orales de medicamento recomendadas, lo que amenazaba con desarrollo de resistencia (Hafrier, R. y col., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1998, *42*, 631-639). Por el contrario, esto producía una situación en la que algunos pacientes tenían niveles de medicamento en sangre que se acercaban al límite de los intervalos de efectos adversos, por ejemplo, posiblemente próximos a provocar leucopenia o uveítis. Además, los niveles de clofazimina con medicamentos independientes tardaban en alcanzar el equilibrio.

Borody y col. *Digestive and Liver Disease*, Abril 2007, 39, 438-444, y Borody y col. Digest. Liver dis. 2002; 34:29-38 describen una terapia antimicobacteriana en la enfermedad de Crohn.

Considerando las interacciones no deseadas descritas anteriormente y los resultados no deseados de Borody, se deseaba una formulación mejorada para satisfacer estas deficiencias.

Sumario de la invención

En un aspecto, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende rifabutina, claritromicina, clofazimina y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en el que la cantidad de clofazimina es del 10-15 % p/p con respecto a la cantidad de claritromicina y del 20-25 % p/p con respecto a la cantidad de rifabutina.

La presente divulgación proporciona un procedimiento de aumentar el metabolismo reducido de rifabutina provocado por la claritromicina en un paciente, que comprende coadministrar clofazimina con rifabutina y claritromicina al paciente, en el que la cantidad de clofazimina es del 6-18 % p/p con respecto a la cantidad de claritromicina.

También se proporciona un procedimiento para reducir el metabolismo aumentado de claritromicina provocado por la rifabutina en un paciente, que comprende coadministrar clofazimina con rifabutina y claritromicina al paciente, en el que la cantidad de clofazimina es del 6-18 % p/p con respecto a la cantidad de claritromicina.

La presente descripción proporciona un procedimiento para tratar a un paciente que padece, o es susceptible de, infección por *Mycobacterium paratuberculosis*, que comprende coadministrar al paciente en una forma de dosificación única rifabutina, claritromicina y clofazimina en una relación 9 ± 0,5:19 ± 0,5:2 ± 0,5 p/p/p.

También se contempla un procedimiento para inhibir la incidencia de una infección por *Mycobacterium paratuberculosis* en un paciente, que comprende coadministrar simultáneamente al paciente con necesidad de las mismas (i) 225 mg ± 2 mg de rifabutina, (ii) 475 mg ± 2 mg de claritromicina y (iii) 50 mg ± 1 mg de clofazimina una vez al día.

Breve descripción de los dibujos

Las siguientes figuras representan aspectos ilustrativos de las presentes composiciones y procedimientos y no pretenden ser limitantes en modo alguno.

Las Figuras 1a-b representan los perfiles de concentración plasmática de claritromicina media-tiempo en representaciones lineales y semilogarítmicas, respectivamente.
Las Figuras 2a-b representan los perfiles de concentración plasmática de 14-hidroxiclaritromicina media-tiempo en representaciones lineales y semilogarítmicas, respectivamente.

Las Figuras 3a-b representan los perfiles de concentración plasmática de rifabutina media-tiempo en representaciones lineales y semilogarítmicas, respectivamente.
Las Figuras 4a-b representan los perfiles de concentración plasmática de 25-0-desacetilrifabutina media-tiempo en representaciones lineales y semilogarítmicas, respectivamente.
Las Figuras 5a-b representan los perfiles de concentración plasmática de clofazimina media-tiempo en representaciones lineales y semilogarítmicas, respectivamente.

Descripción detallada

1. Composiciones

La presente descripción proporciona composiciones que comprenden rifabutina, claritromicina y clofazimina y procedimientos de uso de las mismas. La rifabutina, claritromicina y clofazimina de las composiciones se proporcionan en relaciones que producen propiedades farmacocinéticas mejoradas. Las presentes composiciones reducen las elevaciones potencialmente negativas de la concentración sérica de rifabutina derivados de la administración de formulaciones conocidas anteriormente. Al contrario que las formulaciones conocidas anteriormente, las presentes composiciones además proporcionan la ventaja de mantener niveles de medicamento en la sangre del paciente muy inferiores a los intervalos de efectos adversos, por ejemplo, inferiores a los intervalos que implican leucopenia o uveítis. Por otra parte, las composiciones que nos ocupan también mantienen niveles superiores de las concentraciones séricas de claritromicina en comparación con las formulaciones anteriores, inhibiendo de este modo el desarrollo de resistencia. Asimismo, las presentes composiciones permiten alcanzar niveles séricos mínimos efectivos de clofazimina más rápidamente que con las formulaciones anteriores.

Las composiciones presentes según la invención comprenden rifabutina, claritromicina, clofazimina y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en las que la cantidad de clofazimina es del 10-15 % con respecto a la cantidad de claritromicina (tal como, 9-12 % o 0-1 1 % p/p) y del 20-25 % p/p con respecto a la cantidad de rifabutina (tales como, 20-23 % o 21-23 %).

Las presentes composiciones pueden comprender rifabutina, claritromicina y clofazimina en una relación de aproximadamente 9:19:2 p/p/p, en las que cada una de las variables son libres de variar ± 2, 1, 0,5 o 0,25 (por ejemplo, 9 ± 0,5:19 ± 5:2 ± 0,5). Por ejemplo, en algunos casos, las presentes composiciones comprenden 90 mg de rifabutina (± 30, 20, 10, 5, 2 o 1 mg), 190 mg de claritromicina (± 60, 40, 20, 10, 5, 2 o 1 mg) y 20 mg de clofazimina (± 10, 7, 5, 2 o 1 mg). Las presentes composiciones comprenden 45 mg de rifabutina (± 15, 10, 7, 5, 2 o 1 mg), 95 mg de claritromicina (± 30, 20, 10, 5, 2 o 1 mg) y 10 mg clofazimina (± 6, 5, 2, o 1 mg). Las composiciones farmacéuticas según la invención son formas de dosificación oral sólidas.

Las presentes composiciones además comprenden un potenciador de la absorción que puede mejorar la biodisponibilidad de uno o más de los ingredientes activos. La cantidad de potenciador de la absorción está entre 300-700 % p/p con respecto a la cantidad de clofazimina, lo que incluye 400-600 % o 450-550 % o 475-525 %. El potenciador de la absorción es polietilenglicol (PEG), que tiene un peso molecular promedio de entre 5000-12 000 o 7000-9000 o 7500-8500, por ejemplo, PEG 8000.

Las presentes composiciones pueden incluir además uno o más excipientes adicionales, tales como MCC-Tabulose tipo 200, estearato de Mg, SLS-Emal 10Pwd HD, un polisorbato (tal como polisorbato 80) o una combinación de los mismos, que incluye todos estos. En algunos casos, las presentes composiciones incluyen tanto polietilenglicol como un polisorbato, tal como polisorbato 80, en las que la cantidad de polisorbato es del 30-120 % p/p con respecto a la cantidad de clofazimina (tal como de 50-100 %, 50-85 % o 60-75 %). Los excipientes adicionales contemplados para su uso con las presentes composiciones se describen además a continuación.

Las presentes composiciones pueden incluir además uno o más tensioactivos iónicos o no iónicos. En particular, las presentes composiciones pueden comprender laurilsulfato de sodio. Las presentes composiciones se proporcionan en una forma de dosificación única, por ejemplo, un comprimido, cápsula, comprimido encapsulado o pastilla, etc. Las formas de dosificación adicionales contempladas se describen además a continuación.

2 Procedimientos de tratamiento

Las presentes composiciones son útiles para tratar a un paciente que padece, o es susceptible de, infección por *Mycobacterium paratuberculosis* (MAP). En algunos casos, dichos tratamientos incluyen el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), tales como enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colitis indeterminada, colitis microscópica y colitis colagenosa, además de la sarcoidosis. En las realizaciones preferidas, los presentes procedimientos son útiles para el tratamiento de la enfermedad de Crohn o la colitis.

Por tanto, los presentes procedimientos incluyen un procedimiento para tratar a un paciente que padece, o es susceptible de, infección por *Mycobacterium paratuberculosis*, que comprende co-administrar al paciente en una forma de dosificación única rifabutina, claritromicina y clofazimina de acuerdo con la reivindicación 1.

En algunos casos, la rifabutina, claritromicina y clofazimina se co-administran una vez al día durante un primer período de tratamiento (por ejemplo, 1-3 semanas, lo que incluye 1 semana, 2 semanas o tres semanas).

Para las composiciones empleadas en los presentes procedimientos, la rifabutina, la claritromicina y la clofazimina se co-formulan en una forma de dosificación única.

Cualquiera de las composiciones mencionadas anteriormente se contempla para su uso con los presentes procedimientos. Por ejemplo, en algunos casos, los presentes procedimientos contemplan el uso de composiciones que comprenden un potenciador de la absorción que puede mejorar la biodisponibilidad de uno o más de los principios activos. La cantidad de potenciador de la absorción es de entre 300-700 % p/p con respecto a la cantidad de clofazimina (tal como, 400-600 %, 450-550 % o 475-525 %). El potenciador de la absorción es polietilenglicol, que tiene un peso molecular promedio de entre 5000-12 000, 7000-9000 o 7500-8500, por ejemplo, PEG 8000.

5. Formas de dosificación

Las presentes composiciones pueden estar disponibles en forma de un comprimido que contiene al menos una de rifabutina, claritromicina y clofazimina en polvo. En algunos casos, dos o todas de rifabutina, claritromicina y clofazimina están en polvo. De forma alternativa, las presentes composiciones pueden estar en forma de una cápsula de comprimido que contiene al menos una de rifabutina, claritromicina y clofazimina en forma microencapsulada. En algunos casos, dos o todas de rifabutina, claritromicina y clofazimina están en forma microencapsulada. Como otra posibilidad, las presentes composiciones pueden estar en forma de una cápsula de comprimido que contiene al menos una de rifabutina, claritromicina y clofazimina en polvo, y los agentes restantes presentes en forma microencapsulada. Como otra posibilidad, las presentes composiciones pueden estar en forma de una cápsula de comprimido que contiene una o más de rifabutina, claritromicina, y clofazimina presentes en forma microgranulada. En otras posibilidades, las presentes composiciones pueden estar en forma de un comprimido que contiene una o más rifabutina, claritromicina y clofazimina dentro de una cápsula, una cápsula que contiene una o más de rifabutina, claritromicina y clofazimina dentro de un comprimido, una cápsula que contiene una o más de rifabutina, claritromicina y clofazimina dentro de una cápsula exterior que contiene los otros agentes, o cualquier combinación de las anteriores.

En una realización adicional, las presentes composiciones comprenden una cápsula interior que contiene rifabutina, dentro de una cápsula exterior que contiene claritromicina y clofazimina, en las que la claritromicina y clofazimina pueden estar presentes en polvo, microencapsuladas o microgranuladas.

Los presentes procedimientos pueden llevarse a cabo mediante la administración de uno o más comprimidos/cápsulas que contienen rifabutina, claritromicina y clofazimina como se ha descrito anteriormente. La rifabutina, claritromicina y clofazimina se administran simultáneamente en una sola dosis.

Las presentes composiciones se pueden preparar mediante medios conocidos en la técnica para la preparación de composiciones farmacéuticas que incluyen mezclado, trituración, homogeneización, suspensión, disolución, emulsión, dispersión y, cuando se apropiado, mezclado de rifabutina, claritromicina y clofazimina junto con excipientes, diluyentes, vehículos y adyuvantes seleccionados.

Para administración oral, las presentes composiciones pueden estar en forma de comprimidos, pastillas para chupar, píldoras, pastillas, cápsulas, elixires, polvos, incluyendo polvos liofilizados, y gránulos. También se pueden preparar formas de liberación controlada o liberación retardada, por ejemplo, en forma de partículas recubiertas, comprimidos multicapa o microgránulos.

Las formas sólidas para administración oral pueden contener aglutinantes, edulcorantes, agentes desintegrantes, diluyentes, saborizantes, agentes de recubrimiento, conservantes, lubricantes y/o agentes retardantes farmacéuticamente aceptables. Los aglutinantes adecuados incluyen goma de acacia, gelatina, almidón de maíz, goma tragacanto, alginato de sodio, carboximetilcelulosa o polietilenglicol (PEG). Los edulcorantes adecuados incluyen sacarosa, lactosa, glucosa, aspartamo o sacarina. Los agentes desintegrantes adecuados incluyen almidón de maíz, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, goma de xantano, bentonita, ácido algínico o agar. Los diluyentes adecuados incluyen lactosa, sorbitol, manitol, dextrosa, caolín, celulosa, carbonato de calcio, silicato de calcio o fosfato de dicalcio. Los agentes saborizantes adecuados incluyen aceite de menta, aceite de gaulteria, saborizante de cereza, naranja o frambuesa. Los agentes de recubrimiento adecuados incluyen polímeros o copolímeros del ácido acrílico y/o ácido metacrílico y/o sus ésteres, ceras, alcoholes grasos, ceína, goma laca o gluten. Los conservantes adecuados incluyen benzoato de sodio, vitamina E, alfa-tocoferol, ácido ascórbico, metilparabeno, propilparabeno o bisulfito de sodio. Los lubricantes adecuados incluyen estearato de magnesio, ácido esteárico, oleato sódico, cloruro sódico o talco. Los agentes retardantes adecuados incluyen monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo.

Las variaciones, modificaciones y otras implementaciones de lo que se describirá en el presente documento serán evidentes para los expertos en la materia.

Ejemplificación

Habiendo ya descrito de forma general los aspectos de las presentes composiciones y procedimientos, estos serán más fácilmente comprensibles por referencia a los ejemplos siguientes.

1. Estudio de biodisponibilidad

Los objetos de este estudio eran 1) determinar y comparar la velocidad y magnitud de absorción y 2) evaluar la seguridad y tolerabilidad de 2 formulaciones de ensayo de un producto combinado de claritromicina, rifabutina y clofazimina (en lo sucesivo en el presente documento “combinación triple”).

Este estudio siguió un diseño aleatorizado, abierto, de dosis única, 1 vía y 2 brazos paralelo en 24 sujetos varones y hembras sanos y no fumadores. Todos los sujetos completaron el ensayo y sus datos se utilizaron para análisis farmacocinéticos y estadísticos.

Los sujetos fueron admitidos en la clínica el día antes de la dosificación, y permanecieron hasta la extracción de sangre a las 24.00 horas post-dosis, en cuyo momento se les permitió abandonar la clínica y después de ello se les pidió que regresaran para posteriores extracciones de sangre. Tras una comida con alto contenido en grasa, los sujetos recibieron 2 cápsulas de combinación triple (formulación seca) o 2 cápsulas de combinación triple (formulación con PEG) en el Día 1 del período de estudio.

Durante el estudio, se recogieron 19 muestras de sangre de cada sujeto para análisis farmacocinéticos y estadísticos. A lo largo de todo el curso del estudio, se recogieron aproximadamente 236,5 ml de sangre de sujetos varones y se recogieron aproximadamente 241,5 ml de sangre de sujetos hembras. Estos volúmenes incluyen todas las muestras necesarias, como se describe en más detalle más adelante.

El esquema de aleatorización fue generado por ordenador y los sujetos se asignaron a 15 secuencias de tratamiento antes de la dosificación del Periodo 1.

Este fue un estudio abierto; sin embargo, el grupo bioanalítico permaneció ciego al esquema de aleatorización. Este esquema se puso a disposición con fines estadísticos e informativos solo después de la finalización de la parte bioanalítica del estudio.

Se suministró agua a voluntad hasta 1,0 horas predosis y tras 1,0 horas post-dosis. A excepción de la leche entera proporcionada a todos los sujetos durante la comida con alto contenido en grasa, la única ingesta de fluidos permitida durante este tiempo fue de 240 ml de agua de dosificación a temperatura ambiente.

Tras un ayuno durante la noche de al menos 10 horas, los sujetos comenzaron una comida con alto contenido en grasa 30 minutos antes de la administración del medicamento. Los sujetos consumieron esta comida en 30 minutos o menos; sin embargo, el medicamento en estudio se administró 30 minutos después del comienzo de la comida. El desayuno de alto contenido en grasa convencional de la FDA consistió en lo siguiente: 2 huevos fritos en mantequilla, 2 tiras de beicon, 2 rebanadas de tostada con mantequilla, 120 ml (4 onzas) de patatas “hash brown” y ~240 ml (8 onzas fluidas) de leche entera.

No se permitió ningún alimento durante al menos 4 horas post-dosis. A las 4,5, 9,5 y 13,5 horas post-dosis, se proporcionaron comidas y bebidas convencionales a los sujetos. Todas las comidas y bebidas estuvieron exentas de alcohol, productos de pomelo, xantinas y cafeína, y fueron idénticas para ambos tratamientos del estudio.

Tratamientos administrados

Tras un ayuno durante la noche de al menos 10 horas, y 30 minutos después del comienzo de una comida con alto contenido en grasa, los sujetos recibieron uno de los tratamientos siguientes a las 0,00 horas en el Día 1 del período de estudio según un esquema de aleatorización:

Tratamiento A: 2 cápsulas de combinación triple (formulación seca) con 240 ml de agua a temperatura ambiente (Dosis de tratamiento = 190 mg de claritromicina, 90 mg de rifabutina y 20 mg de clofazimina).
Tratamiento B: 2 cápsulas de combinación triple (formulación con PEG) con 240 ml de agua a temperatura ambiente (Dosis de tratamiento = 190 mg de claritromicina, 90 mg de rifabutina y 20 mg de clofazimina).

Las medicaciones se administraron por vía oral. Los fármacos se administraron en 1 o más cápsulas a la vez. Todas las cápsulas fueron ingeridas en un plazo máximo de 1 minuto.

Procesamiento de la sangre

Se recogieron aproximadamente 236,5 ml de sangre de sujetos varones y se recogieron 241,5 ml de sangre de sujetos hembras a lo largo del período del estudio, como se detalla en:

Tabla 1:

Procedimiento	**Volumen tomado por sujeto**	
	Sujetos varones	**Sujetos hembras**
Pre-estudio	19,5 ml	19,5 ml,
Ensayos de p-CG en suero	N/A	5 ml
Ensayos de laboratorio provisionales (bioquímica y hematología)	13,5 ml	13,5 ml

(continuación)

Procedimiento	Volumen tomado por sujeto	
	Sujetos varones	Sujetos hembras
Muestras de sangre para FC	190 ml	190 ml
Examen de final de estudio	13,5 ml	13,5 ml
Volumen de sangre total	236,5 ml	241,5 ml,

Durante el período de estudio, se recogieron 19 muestras de sangre (1 x 4 ml y 1 x 6 ml tubos para cada momento de muestreo) de cada sujeto mediante venopunción directa o mediante catéter intravenoso Vasofix® usando tubos de recogida de sangre etiquetados y preenfriados que contenían sal potásica del ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) como anticoagulante. Se recogieron muestras de sangre a las 0,00 (predosis); 0,25; 0,50; 0,75; 1,00; 1,50; 2,00; 2,50; 3,00; 4,00; 6,00; 8,00; 10,00; 12,00; 16,00; 24,00; 48,00; 60,00 y 96,00 horas post-dosis. Se registraron los tiempos exactos de todas las extracciones de sangre para análisis de la concentración plasmática.

Los tubos de 6 ml se utilizaron para medir la claritromicina y 14-hidroxiclaritromicina. Los tubos de 4 ml se utilizaron para medir la rifabutina, 25-0-desacetilrifabutina y clofazimina.

Las muestras de sangre se almacenaron en un baño de hielo antes de su centrifugación y se centrifugaron tan pronto como fue posible en condiciones refrigeradas (a 4 °C) a 3500 rpm durante 7 minutos. El plasma recogido de cada tubo de recogida de sangre se repartió en alícuotas en tubos de polipropileno etiquetados preenfriados. Se transfirió un mínimo de 1,5 ml de plasma de los tubos de 6 ml al primer tubo de polipropileno, y todo el plasma restante, si lo había, se transfirió a un segundo tubo de polipropileno. Las muestras se mantuvieron en un baño de hielo, y se sometieron a congelación rápida en posición vertical y, a continuación, se almacenaron a -70 ± 10 °C hasta su ensayo.

En otro procedimiento, las muestras de sangre se almacenaron en un baño de hielo antes de su centrifugación y se centrifugaron tan pronto como fue posible en condiciones refrigeradas (a 4 °C) a 3500 rpm durante 7 minutos. El plasma recogido de cada tubo de recogida de sangre se repartió en alícuotas en tubos de polipropileno etiquetados preenfriados. Se transfirió un mínimo de 0,8 ml de plasma de los tubos de 4 ml al primer tubo de polipropileno, y todo el plasma restante, si lo había, se transfirió a un segundo tubo de polipropileno. Las muestras se mantuvieron en un baño de hielo, y se sometieron a congelación rápida en posición vertical y, a continuación, se almacenaron a - -70 ± 10 °C hasta su ensayo.

Tras la finalización de la parte clínica del estudio, se analizaron todas las muestras para determinar la claritromicina y 14-hidroxiclaritromicina en las muestras de plasma o la rifabutina, 25-0-desacetilrifabutina y clofazimina en las muestras de plasma.

Mediciones

Las mediciones directas de este estudio fueron las concentraciones plasmáticas de claritromicina y 4-hidroxiclaritromicina realizadas, y de rifabutina, 25-0-desacetilrifabutina y clofazimina realizadas.

Los parámetros farmacocinéticos derivaron de las concentraciones plasmáticas de claritromicina, 14-hidroxiclaritromicina, rifabutina, 25-0-desacetilrifabutina y clofazimina.

Bioanálisis

Claritromicina y 14-hidroxiclaritromicina - La información sobre estos analitos se obtuvo utilizando procedimientos rutinarios conocidos en la técnica.

Rifabutina, 25-0-desacetilrifabutina y clofazimina La rifabutina, 25-0-desacetilrifabutina, clofazimina y el patrón interno, diltiazem, se extrajeron mediante extracción en fase sólida a un medio orgánico de 0,20 ml de plasma humano. Se inyectó una alícuota de este extracto en un sistema de cromatografía de líquidos de alta resolución y se detectó utilizando un espectrómetro de masas. Los analitos se separaron mediante cromatografía de fase reversa. La evaluación del ensayo se llevó a cabo mediante la construcción de una curva de calibración de ocho (8) puntos (excluyendo la concentración cero) que cubría el intervalo de 9,996 ng/ml a 1279,470 ng/ml para la rifabutina, 2,499 ng/ml a 319,917 ng/ml para la 25-0-desacetilrifabutina y 4,997 ng/ml a 639,586 ng/ml para la clofazimina en el plasma humano.

La pendiente y el punto de intersección de las curvas de calibración se determinaron mediante análisis de regresión lineal ponderada ($l/conc.^2$). Se analizaron dos curvas de calibración y muestras de CC por duplicado (a 3 niveles de concentración) junto con cada lote de las muestras de estudio. Se utilizaron relaciones del área de pico para determinar la concentración de los patrones, las muestras de control de calidad y las muestras de estudio desconocidas a partir de las curvas de calibración.

Análisis farmacocinético

Se calcularon los parámetros farmacocinéticos siguientes para la claritromicina, rifabutina y clofazimina y los metabolitos 14-hidroxiclaritromicina y 25-0-desacetilrifabutina mediante procedimientos convencionales no compartimentales: ABC_{0-t}, ABC_{0-inf}, ABC_{0-t}/ABC_{0-inf}, $C_{máx}$, $T_{máx}$, $t_{1/2}$, K_{el} y relación M/P.

Utilizando procedimientos de Modelo lineal generalizado (MLG) en el Sistema de análisis estadístico (SAS), se realizó un análisis de varianza (ANOVA) sobre los valores transformados por logaritmos naturales de ABC_{0-t}, ABC_{0-inf}, ABC_{0-t}/ABC_{0-inf} y $C_{máx}$ y sobre los valores no transformados de $t_{1/2}$ K_{el} y relación M/P a un nivel de significación de 0,05. El coeficiente de variación (CV) intrasujeto se calculó utilizando el Error cuadrático medio (ECM) de la tabla de ANOVA. La relación de medias geométricas y el intervalo de confianza de 90 % geométrico (IC de 90 %) se calcularon en base a la diferencia de las medias de los mínimos cuadrados de los valores de ABC_{0-t}, ABC_{0-inf}, ABC_{0-t}/ABC_{0-inf} y $C_{máx}$ entre las formulaciones secas y con PEG. $T_{máx}$ se analizó utilizando procedimientos no paramétricos.

Los parámetros farmacocinéticos para la claritromicina, 14-hidroxiclaritromicina, rifabutina, 25-0-desacetilrifabutina y clofazimina derivados de ambos tratamientos fueron:

<u>*Parámetros primarios*</u>

- $ABC_{0\ t}$ = área bajo la curva de concentración-tiempo desde el tiempo cero hasta el tiempo de la última concentración medible, calculada utilizando la regla trapezoidal lineal
- ABC_{0-inf} = área bajo la curva de concentración-tiempo desde el tiempo cero hasta infinito
- $C_{máx}$ = concentración plasmática máxima después de la dosificación

Parámetros secundarios:

- ABC_{0-t}/ABC_{0-inf} = Relación de ABC_{0-t} a ABC_{0-inf}
- $T_{máx}$ = tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima
- K_{el}=constante de velocidad de eliminación terminal de primer orden
- $t_{1/2}$ = semivida terminal
- relación M/P = relación Metabolito/Precursor para ABC_{0-inf} -(la conversión a unidades molares se produce antes del cálculo de la relación).

Se calculó la media aritmética, la desviación estándar (DE) y el CV para las concentraciones plasmáticas de claritromicina, 14-hidroxiclaritromicina, rifabutina, 25-0-desacetilrifabutina y clofazimina para cada momento de muestreo y formulación, y para los parámetros FC ABC_{0-t}, ABC_{0-inf}, ABC_{0-t}/ABC_{0-inf}, $C_{máx}$, $T_{máx}$, $t_{1/2}$, K_{el} y relación M/P.

Se realizaron ANOVA (con los factores siguientes: tratamiento, período, secuencia, sujeto dentro de la secuencia) sobre los datos transformados por logaritmos naturales de ABC_{0-t}, ABC_{0-inf}, ABC_{0-t}/ABC_{0-inf}, $C_{máx}$. También se realizaron ANOVA sobre los datos sin transformar para comparar $t_{1/2}$, k_{el} y la relación M/P. Todos los ANOVA se realizaron con el procedimiento MLG del SAS. $T_{máx}$ se analizó utilizando procedimientos no paramétricos. La igualdad de efecto del tratamiento en ambos brazos se evaluó utilizando ensayos de suma de rangos de Wilcoxon. Para todos los análisis, los efectos se consideraron estadísticamente significativos si el valor p asociado a 'F' era inferior o igual a 0,050.

En base a los resultados de ANOVA y las comparaciones de pares de los datos transformados por logaritmos naturales de ABC_{0-t}, ABC_{0-inf}, ABC_{0-t}/ABC_{0-inf}, $C_{máx}$, se determinaron el CV intrasujeto, las relaciones relativas de medias geométricas (calculadas según la fórmula: $e^{[seco - PEG]}$ x 100 %) y el IC de 90 % geométrico.

En este estudio participaron veinticuatro sujetos y las muestras de los 24 sujetos que lo completaron (12 por brazo) se ensayaron para determinar la concentración de medicamento.

El software estadístico principal utilizado fue SAS®, versión 8.2. Todos los análisis se realizaron en la plataforma del paquete SAS® de programas estadísticos, usando procedimientos codificados que han sido escritos y verificados por el personal del Departamento de Farmacocinética y Estadística de BCR.

Veinticuatro sujetos (12 machos y 12 hembras) con una edad media de 31 años (intervalo = 18 a 45 años) se inscribieron en el estudio y lo completaron. La altura media de los sujetos que lo completaron fue de 170 cm (intervalo = 149 a 187 cm) y su peso medio fue de 71 kg (intervalo = 48 a 104 kg). La media del IMC medio de los sujetos fue de 24,7 kg/m^2 (intervalo = 18,6 a 29,7 kg/m^2). Los sujetos que completaron el estudio fueron 9 caucásicos, 5 asiáticos, 5 negros, 4 hispanos y 1 mulato.

<u>Resultados bioanalíticos</u>

<u>Claritromicina y 14-hidroxiclaritromicina</u> - La información sobre estos analitos se obtuvo utilizando procedimientos rutinarios conocidos en la técnica.

<u>Rifabutina. 25-O-desacetilrifabutina y clofazimina</u> - Se analizaron las muestras de plasma para determinar la rifabutina, 25-0-desacetilrifabutina y clofazimina.

Se evaluó la exactitud y precisión de este procedimiento dentro de un ciclo (intraensayo - Tabla 2) y entre ciclos (interensayo - Tabla 3) mediante el análisis del límite inferior de cuantificación (LIC) y se prepararon muestras de control de calidad a 3 concentraciones diferentes (CC ALTA, CC MED y CC BAJA) en plasma humano en el intervalo de la curva de calibración/patrón. La exactitud y precisión determinadas, a cada nivel de concentración, se expresaron en forma de porcentaje de error relativo (% de ER) y porcentaje de coeficiente de variación (% de CV), respectivamente.

Intralote (TABLA 2)

	Precursor	Metabolito	Precursor
Nombre del analito	rifabutina	25-0-desacetilrifabutina	clofazimina
Intervalo de precisión intradía del CC (%)	4,2 a 8,7	5,3 a 10,0	2,3 a 7,7
Intervalo de exactitud intradía del CC (%)	-3,9 a 1,1	-7,5 a 9,3	0,6 a 7,0

Interlote (TABLA 3)

	Precursor	Metabolito	Precursor
Nombre del analito	rifabutina	25-0-desacetilrifabutina	clofazimina
Intervalo de precisión interdía del CC (%)	5,1 a 7,6	4,9 a 10,4	5,1 a 7,2
Intervalo de exactitud interdía del CC (%)	-0,2 a 3,0	-1,4 a 3,9	0,4 a 5,2

Estabilidad a largo plazo en la matriz - La estabilidad a largo plazo de la rifabutina, 25-0-desacetilrifabutina y clofazimina en el plasma humano se puede determinar comparando la concentración de muestras de CC recién preparadas (no congeladas) (CC BAJA y CC ALTA) con muestras de CC envejecidas de la misma concentración.

Perfiles farmacocinéticos

Los perfiles de concentración plasmática media de claritromicina, 14-hidroxiclaritromicina, rifabutina, 25-0-desacetilrifabutina y clofazimina-tiempo (representaciones lineales y semilogarítmicas) se presentan en las Figuras 1, 2, 3, 4 y 5, respectivamente.

Los parámetros farmacocinéticos medios para la claritromicina, 14-hidroxiclaritromicina, rifabutina, 25-0-desacetirifabutina y clofazimina se resumen a continuación en las Tablas 4, 5, 6, 7 y 8, respectivamente.

PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS PARA LA CLARITROMICINA (TABLA 4):

Parámetros farmacocinéticos	**Media geométrica (% de CV) Media aritmética ± DE**	
	Cápsulas de combinación triple (formulación seca) (A) (n = 12)	**Cápsulas de combinación triple (formulación con PEG) (B) (n = 12)**
ABC_{0-t} (ng h/ml)	2388,54 (66,38) 3123,93 ± 2073,75	2972,86 (54,97) 3450,66 ± 1896,84
ABC_{0-inf} (ng h/ml)	2462,93 (65,56) 3194,76 ± 2094,48	3049,00 (54,50) 3520,31 ± 1918,52
ABC_{0-t}/ABC_{0-inf} (%)	96,98 (1,76) 96,99 ± 1,70	97,50 (1,96) 97,52 ± 1,91
$C_{máx}$ (ng/ml)	364,30 (55,76) 450,69 ± 251,30	485,54 (46,14) 549,18 ± 253,41
$T_{máx}$ (h)*	4,00 (1,00-6,00)	4,00 (2,00-6,00)
$T_{1/2}$ (h)	3,13 ± 0,72	3,17 ± 0,52
K_{el} (h^{-1})	2,35E-01 ± 6,74E-02	2,24E-01 ± 3,57E-02
* mediana (mín - máx)		

PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS PARA LA 14-HIROXICLARITROMICINA (TABLA 5):

Parámetros farmacocinéticos	Media geométrica (% de CV) Media aritmética ± DE	
	Cápsulas de combinación triple (formulación seca) (A) (n = 12)	Cápsulas de combinación triple (formulación con PEG) (B) (n = 12)

(continuación)

Parámetros farmacocinéticos	Media geométrica (% de CV) Media aritmética ± DE	
	Cápsulas de combinación triple (formulación seca) (A) (n = 12)	Cápsulas de combinación triple (formulación con PEG) (B) (n = 12)
ABC_{0-t} (ng h/ml)	2671,07 (49,71) 3015,37 ± 1499,06	2868,16 (34,51) 3119,41 ± 1076,45
ABC_{0-inf} (ng h/ml)	2704,76 (49,93) 3055,45 ± 1525,66	2904,20 (33,94) 3145,08 ± 1067,45
ABC_{0-t}/ABC_{0-inf} (%)	98,75 (1,05) 98,76 ± 1,03	98,76 (1,61) 98,77 ± 1,59
$C_{máx}$ (ng/ml)	261,17 (48,85) 292,43 ± 142,86	296,82 (34,49) 324,26 ± 111,82
$T_{máx}$ (h)*	4,00 (2,00-8,03)	4,00 (2,50-6,00)
$T_{1/2}$ (h)	7,52 ± 2,44	6,66 ± 1,82
K_{el} (h^{-1})	1,04E-01 ± 4,21E-02	1,12E-01 ± 3,14E-02
Relación M/P (h)	1,20 ± 0,63	0,99 ± 0,37
* mediana (mín - máx)		

PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS PARA LA RIFABUTINA (TABLA 6):

Parámetros farmacocinéticos	Media geométrica (% de CV) Media aritmética ± DE	
	Cápsulas de combinación triple (formulación seca) (A) (n = 12)	Cápsulas de combinación triple (formulación con PEG) (B) (n = 12)
ABC_{0-t} (ng h/ml)	1461,26 (57,71) 1633,40 ± 942,60	1897,71 (36,42) 2023,01 ± 736,79
ABC_{0-inf} (ng h/ml)	1499,70 (31,80) 1577,68 ± 501,76†	2047,97 (39,63) 2200,58 ± 872,14‡
ABC_{0-t}/ABC_{0-inf} (%)	83,65 (6,71) 83,84 ± 5,63	81,83 (8,94) 82,14 ± 7,34
$C_{máx}$ (ng/ml)	142,75 (39,94) 151,41 ± 60,47	160,87 (26,66) 166,39 ± 44,37
$T_{máx}$ (h)*	6,00 (2,50-6,12)	6,00 (4,00-8,00)
$T_{1/2}$ (h)	10,80 ± 5,68 †	14,43 ± 6,83‡
K_{el} (h^{-1})	8,44E-02 ± 4,77E-02†	6,07E-02 ± 3,30E-02‡
** mediana (mín - máx) † n = 9 ‡ n = 8*		

PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS PARA LA 25-O-DESACETILRIFABUTINA (TABLA 7):

Parámetros farmacocinéticos	Media geométrica (% de CV) Media aritmética ± DE	
	Cápsulas de combinación triple (formulación seca) (A) (n = 12)	Cápsulas de combinación triple (formulación con PEG) (B) (n = 12)
ABC_{0-t} (ng h/ml)	1461,26 (57,71) 1633,40 ± 942,60	1897,71 (36,42) 2023,01 ± 736,79
ABC_{0-inf} (ng h/ml)	1499,70 (31,80) 1577,68 ± 501,76†	2047,97 (39,63) 2200,58 ± 872,14‡
ABC_{0-t}/ABC_{0-inf} (%)	83,65 (6,71) 83,84 ± 5,63	81,83 (8,94) 82,14 ± 7,34
$C_{máx}$ (ng/ml)	142,75 (39,94) 151,41 ± 60,47	160,87 (26,66) 166,39 ± 44,37
$T_{máx}$ (h)*	6,00 (2,50-6,12)	6,00 (4,00-8,00)
$T_{1/2}$ (h)	10,80 ± 5,68†	14,43 ± 6,83‡
K_{el} (h^{-1})	8,44E-02 ± 4,77E-02†	6,07E-02 ± 3,30E-02‡
mediana (mín - máx) † n - 9 ‡ n = 8		

PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS PARA LA CLOFAZIMINA (TABLA 8):

Parámetros farmacocinéticos	Media geométrica (% de CV) Media aritmética ± DE	
	Cápsulas de combinación triple (formulación seca) (A) (n = 12)	Cápsulas de combinación triple (formulación con PEG) (B) (n = 12)
ABC_{0-t} (ng h/ml)	696,93 (55,71) 829,07 ± 461,86	680,75 (47,37) 769,72 ± 364,62
ABC_{0-inf} (ng h/ml)	1242,28 (37,19) 1304,12 ± 484,95†	1030,78 (41,69) 1088,58 ± 453,78‡
ABC_{0-t}/ABC_{0-inf} (%)	76,08 (17,55) 77,55 ± 13,61	64,28 (27,44) 68,26 ± 18,73
$C_{máx}$ (ng/ml)	33,01 (54,75) 38,32 ± 20,98	27,82 (38,14) 29,82 ± 11,37
$T_{máx}$ (h)*	8,00 (2,50-24,00)	8,00 (4,00-12,00)
$T_{1/2}$ (h)	23,25 ± 4,49†	21,28 ± 8,27‡
K_{el} (h^{-1})	3,07E-02 ± 5,75E-03†	3,55E-02 ± 1,14E-02‡
* mediana (mín - máx) *† n = 6 ‡ n = 3*		

Los resultados del análisis de biodisponibilidad relativa para ABC_{0-t}, ABC_{0-inf}, ABC_{0-t}/ABC_{0-inf}, $C_{máx}$, y para claritromicina, 14-hidroxiclaritromicina, rifabutina, 25-0-desacetilrifabutina y clofazimina se resumen a continuación en las Tablas 9, 10, 11, 12 y 13, respectivamente.

EVALUACIONES DE BIODISPONIBILIDAD RELATIVA PARA LA CLARITROMICINA (TABLA 9):

Parámetro	I.C. de 90 %	Relación de medias
ABC_{0-t}	47,58 % a 135,69 %	80,34 %
ABC_{0-inf},	48,33 % a 135,03 %	80,78 %
$C_{máx}$	46,57 % a 120,88 %	75,03 %

EVALUACIONES DE BIODISPONIBILIDAD RELATIVA PARA LA 14-HIDROXICLARITROMICINA (TABLA 10):

Parámetro	I.C. de 90 %	Relación de medias
ABC_{0-t}	65,11 % a 133,20 %	93,13 %
ABC_{0-inf},	65,43 % a 132,57 %	93,13 %
$C_{máx}$	61,72 % a 125,43 %	87,99 %

EVALUACIONES DE BIODISPONIBILIDAD RELATIVA PARA LA RIFABUTINA (TABLA 11):

Parámetro	I.C. de 90 %	Relación de medias
ABC_{0-t}	57,12 % a 103,80 %	77,00 %
ABC_{0-inf},	53,02 % a 101,13 %	73,23 %
$C_{máx}$	71,44 % a 110,23 %	88,74 %

EVALUACIONES DE BIODISPONIBILIDAD RELATIVA PARA LA 25-O-DESACETIRIFABUTINA (TABLA 12):

Parámetro	I.C. de 90 %	Relación de medias
ABC_{0-t}	48,10 % a 113,68 %	73,95 %
ABC_{0-inf},	56,74 % a 130,54 %	86,06 %
$C_{máx}$	55,19 % a 97,71 %	73,43 %

EVALUACIONES DE BIODISPONIBILIDAD RELATIVA PARA LA CLOFACIMINA. (TABLA 13):

Parámetro	I.C. de 90 %	Relación de medias
ABC_{0-t}	66,12 % a 158,52 %	102,38 %

(continuación)

Parámetro	I.C. de 90 %	Relación de medias
$ABC_{0\text{-}inf}$,	75,50 % a 192,39 %	120,52 %
$C_{máx}$	83,26 % a 169,02 %	118,63 %

Conclusiones farmacocinéticas

En base a los datos de 12 sujetos que completaron el estudio por brazo, se evaluaron los datos farmacocinéticos de la claritromicina, 14-hidroxiclaritromicina, rifabutina, 25-0-desacetilrifabutina y clofazimina de los tratamientos siguientes:

Tratamiento A: Cápsulas de combinación triple (formulación seca)
Tratamiento B: Cápsulas de combinación triple (formulación con PEG)

Análisis farmacocinético de la claritromicina:

Las exposiciones máxima y sistémica de la claritromicina fueron ~25 % y ~20 % inferiores después de la dosis oral única de cápsulas de combinación triple (formulación seca) en comparación con las cápsulas de combinación triple (formulación con PEG). Los resultados estadísticos también indicaron que los intervalos de confianza del 90 % de las relaciones de las medias geométricas (seca/PEG) para $ABC_{0\text{-}t}$, $ABC_{0\text{-}inf}$ y $C_{máx}$ eran de 47,58 % a 135,69 %, 48,33 % a 135,03 % y 46,57 % a 120,88 %, respectivamente.

Una dosis única de 250 mg de claritromicina derivó en una $C_{máx}$ de 780 ± 250 ng/ml. Los resultados obtenidos a partir de las formulaciones secas y con PEG de cápsulas de combinación triple fueron aproximadamente proporcionales a los hallazgos de la bibliografía. Chu *y col.* (1993) notificaron que el aumento de las concentraciones máximas de claritromicina se producía de forma no lineal a la dosis, lo que podría explicar cualquier ligera desproporcionalidad entre los valores de la bibliografía y los obtenidos a partir de las formulaciones secas y con PEG de cápsulas de combinación triple.

Sin embargo, no hubo una diferencia significativa en la velocidad de exposición ($T_{máx}$) de la claritromicina entre las 2 formulaciones, lo que indica una velocidad de absorción similar entre las formulaciones secas y con PEG (Mediana de $T_{máx}$ 4,00 horas). De forma similar, también se encontró que la semivida de eliminación era similar entre las formulaciones secas y con PEG (valor $p > 0,05$).

Análisis farmacocinético de la 14-hidroxiclaritromicina:

Las exposiciones máxima y sistémica del metabolito 14-hidroxiclaritromicina fueron ~12 % y ~7 % inferiores después de la dosis oral única de cápsulas de combinación triple (formulación seca) en comparación con las cápsulas de combinación triple (formulación con PEG). Los resultados estadísticos también indicaron que los intervalos de confianza del 90 % de la media geométrica (seca/PEG) para $ABC_{0\text{-}t}$, $ABC_{0\text{-}inf}$ y $C_{máx}$ eran de 65,11 % a 133,20 %, 65,43 % a 132,57 % y 61,72 % a 125,43 %, respectivamente.

De forma similar al compuesto precursor, no hubo una diferencia significativa en la velocidad de exposición ($T_{máx}$) de la 14-hidroxiclaritromicina entre las 2 formulaciones, lo que indica una velocidad de absorción similar entre las formulaciones secas y con PEG (Mediana de $T_{máx}$ 4,00 horas). De forma similar, también se encontró que la semivida de eliminación era similar entre las formulaciones secas y con PEG (valores $p > 0,05$).

Análisis farmacocinéticos de la rifabutina:

Las exposiciones máxima y sistémica de la rifabutina fueron ~11 % y ~23 % inferiores después de la dosis oral única de cápsulas de combinación triple (formulación seca) en comparación con las cápsulas de combinación triple (formulación con PEG). Los resultados estadísticos también indicaron que los intervalos de confianza del 90 % de las relaciones de las medias geométricas (seca/PEG) para $ABC_{0\text{-}t}$, $ABC_{0\text{-}inf}$ y $C_{máx}$ eran de 57,12 % a 103,80 %, 53,02 % a 101,13 % y 71,44 % a 110,23 %, respectivamente.

Gatti *y col.* (1998) realizaron un estudio comparativo de la absorción y disposición de rifabutina en pacientes infectados con el VIH con o sin síndrome de desgaste. Descubrieron que la $C_{máx}$ (concentración máxima) era de 340 ± 140 ng/ml en 10 pacientes con VIH sin síndrome de desgaste después de una dosis única de 300 mg de rifabutina administrada en condiciones de ayuno.

Sin embargo, no hubo una diferencia significativa en la velocidad de exposición ($T_{máx}$) de la rifabutina entre las 2 formulaciones, lo que indica una velocidad de absorción similar entre las formulaciones secas y con PEG (Mediana de $T_{máx}$ 6,00 horas). De forma similar, también se encontró que la semivida de eliminación era similar entre las formulaciones secas y con PEG (valores $p > 0,05$).

Análisis farmacocinético de la 25-O-desacetilrifabutina:

Las exposiciones máxima y sistémica del metabolito 25-0-desacetilrifabutina fueron ~26 % inferiores después de la dosis oral única de cápsulas de combinación triple (formulación seca) en comparación con las cápsulas de combinación triple (formulación con PEG). Los resultados estadísticos también indicaron que los intervalos de confianza del 90 % de las relaciones de las medias geométricas (seca/PEG) para ABC_{0-t} y $C_{máx}$ eran de 55,19 % y 97,71 %, respectivamente. Aproximadamente 65 % de los individuos fueron excluidos del análisis estadístico de ABC_{0-inf}, k_{el} y $t_{1/2}$ debido a que la extrapolación de ABC_{0-inf} era superior a 20 %. Por tanto, el debate farmacocinético no se basó en el resultado de ABC_{0-inf}.

De forma similar al compuesto precursor, no hubo una diferencia significativa en la velocidad de exposición ($T_{máx}$) de la 25-0-desacetilrifabutina entre las 2 formulaciones, lo que indica una velocidad de absorción similar entre la formulación seca y con PEG (Mediana de $T_{máx}$ seca y con PEG de 6,01 horas y 7,04 horas, respectivamente). De forma similar, también se encontró que la semivida de eliminación era similar entre las formulaciones secas y con PEG (valores $p > 0,05$).

Análisis farmacocinético de la clofazimina:

La exposición máxima de la clofazimina fue ~19 % ($C_{máx}$) superior después de la dosis oral única de cápsulas de combinación triple (formulación seca) en comparación con las cápsulas de combinación triple (formulación con PEG). Sin embargo, se encontró que la exposición sistémica total (ABC_{0-t}) era similar entre las 2 formulaciones, con una relación de medias geométricas de 102 %. Los resultados estadísticos indicaron que los intervalos de confianza del 90 % de las relaciones de las medias geométricas (seca/PEG) para ABC_{0-t} y $C_{máx}$ eran de 66,12 % a 158,52 % y 83,26 % a 169,02 % respectivamente. Aproximadamente 50 % (Tratamiento A) y 75 % (Tratamiento B) de los sujetos fueron excluidos del análisis estadístico de ABC_{0-inf}, k_{el} y $t_{1/2}$ debido a que la extrapolación de ABC_{0-inf} era superior a 20 %. Por tanto, el debate farmacocinético no se basó en el resultado de ABC_{0-inf}.

Nix *y col.* (2004) notificaron valores proporcionales después de la administración de una dosis de 200 mg. Se encontró que la $C_{máx}$ era de 227 ng/ml. Estos valores son proporcionales a los valores obtenidos a partir de la administración de cápsulas de combinación triple en el estudio actual.

Sin embargo, no hubo una diferencia significativa en la velocidad de exposición ($T_{máx}$) de la clofazimina entre las 2 formulaciones, lo que indica una velocidad de absorción similar entre las formulaciones secas y con PEG (Mediana de $T_{máx}$ 8,00 horas). De forma similar, también se encontró que la semivida de eliminación era similar entre las formulaciones secas y con PEG (valores $p > 0,05$).

Conclusión:

Se evaluó la biodisponibilidad relativa de la claritromicina, rifabutina, clofazimina y sus metabolitos midiendo y comparando las exposiciones máxima y sistémica total de los 2 tratamientos (utilizando ABC_{0-t}, ABC_{0-inf} y $C_{máx}$).

Las relaciones de las medias geométricas seca/PEG de las exposiciones sistémicas totales (ABC) para la claritromicina, rifabutina y sus metabolitos fueron inferiores en ~7 %-26 %. De forma similar, se encontró que las relaciones de las medias geométricas seca/PEG de las exposiciones sistémicas máximas ($C_{máx}$) para la claritromicina, rifabutina y sus metabolitos eran ~11 %-26 % inferiores en comparación con la formulación con PEG. Sin embargo, las exposiciones sistémicas totales para la clofazimina (ABC_{0-t}) fueron similares entre la formulación seca y la formulación con PEG. La exposición máxima de la formulación seca fue ~19 % ($C_{máx}$) superior a la de la formulación con PEG. No hubo diferencia significativa en el tiempo para alcanzar la concentración máxima para cualquiera de los analitos del grupo de tratamiento con formulación seca o con PEG.

En general, la combinación triple (formulaciones secas y con PEG) fue bien tolerada como una dosis única de aproximadamente 190 mg de claritromicina, aproximadamente 90 mg de rifabutina y aproximadamente 20 mg de clofazimina, y no surgieron problemas de seguridad significativos.

2. Comparaciones de $C_{máx}$ con los valores de la bibliografía

Clofazimina - $C_{máx}$ alimentada = 227 ng/ml después de una dosis de 200 mg (Nix *y col.*, 2004).

Combinación triple (forma seca) 38,32 ± 20,98 ng/ml. Combinación triple (forma con PEG). 29,82 ± 11,37 ng/ml (Estudio de biodisponibilidad con 20 mg). Una dosis de 20 mg da una $C_{máx}$ de 23 ng/ml.

Rifabutina - La $C_{máx}$ (concentración máxima) fue de 340 ± 140 ng/ml en 10 pacientes con VIH sin síndrome de desgaste después de una dosis única de 300 mg de rifabutina administrada en ayunas (Estudio comparativo de absorción y disposición de rifabutina en pacientes infectados por el VIH con o sin síndrome de desgaste. Gatti G, Di Biagio A, De Pascalis C, Guerra M, Bassetti M, Bassetti D. *Int Conf AIDS*. 1998; 12:554 (resumen n.° 32171)).

Combinación triple (forma seca) 151,41 ± 60,47 ng/ml. Combinación triple (forma con PEG) 166,39 ± 44,37 ng/ml (Estudio de biodisponibilidad con 90 mg). Una dosis de 90 mg da una $C_{máx}$ de 102 ng/ml.

Claritromicina - 500 mg (cuatro cápsulas de 125 mg, Abbot Laboratories) cada 12 horas durante 5 dosis. $C_{máx}$ 2410 ± 670 mg/l y 660 ± 210 ng/ml para el metabolito. Una dosis única de 250 mg derivó en una $C_{máx}$ de 780 ± 250 ng/ml.

Combinación triple (forma seca) 450,69 ± 251,30, combinación triple (forma con PEG) 549,18 ± 253,41 (Estudio de biodisponibilidad con 190 mg). Una dosis de 190 mg da una $C_{máx}$ de 593 ng/ml.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende
rifabutina;
claritromicina;
clofazimina;
polietilenglicol;
y un vehículo farmacéuticamente aceptable,
en la que la composición farmacéutica es una forma de dosificación oral sólida,
en la que el polietilenglicol,

(i) tiene un peso molecular promedio de entre 5000-12.000 Daltons, y
(ii) es de entre 300 % y 700 % p/p con respecto a la cantidad de clofazimina

en la que la cantidad de clofazimina es del 10-15 % p/p con respecto a la cantidad de claritromicina y del 20-25 % p/p con respecto a la cantidad de rifabutina.

2. La composición de la reivindicación 1, en la que la rifabutina, claritromicina, y clofazimina están presentes en una relación de 9 ± 0,5:19 ± 0,5:2 ± 0,5 p/p/p.

3. La composición de la reivindicación 1, en la que el polietilenglicol tiene un peso molecular promedio de 7.000-9.000 Daltons.

4. La composición de la reivindicación 1, que además comprende celulosa microcristalina (MCC), estearato de Mg, laurilsulfato de sodio (SLS), polisorbato 80, o una combinación de los mismos.

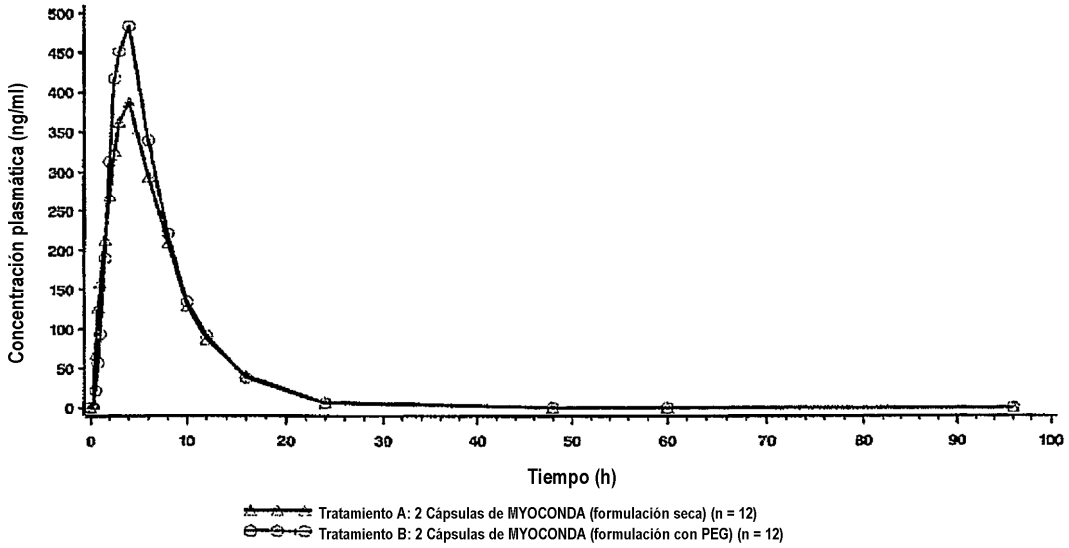

Figura 1a

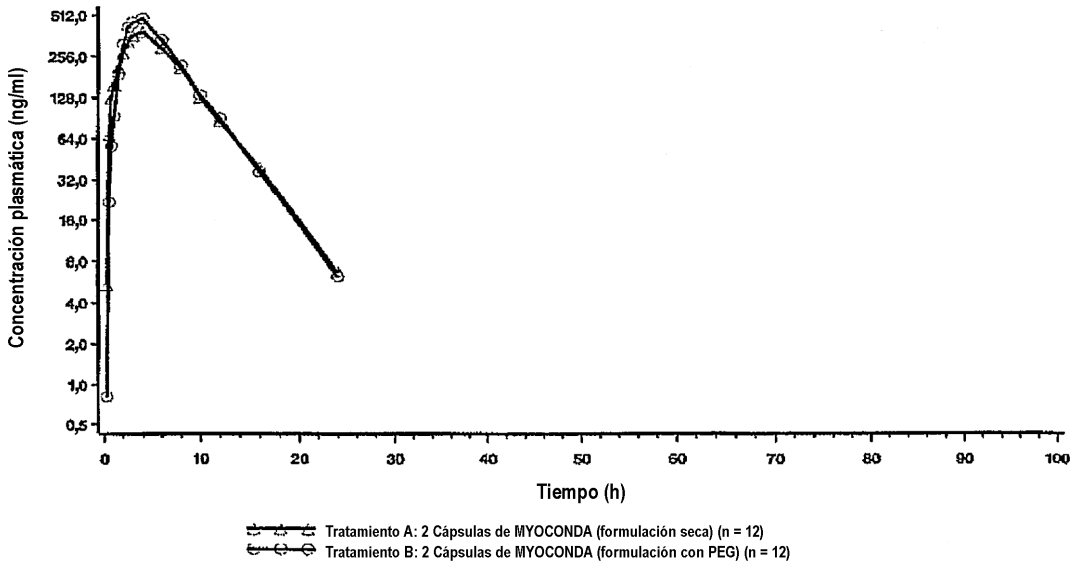

Figura 1b

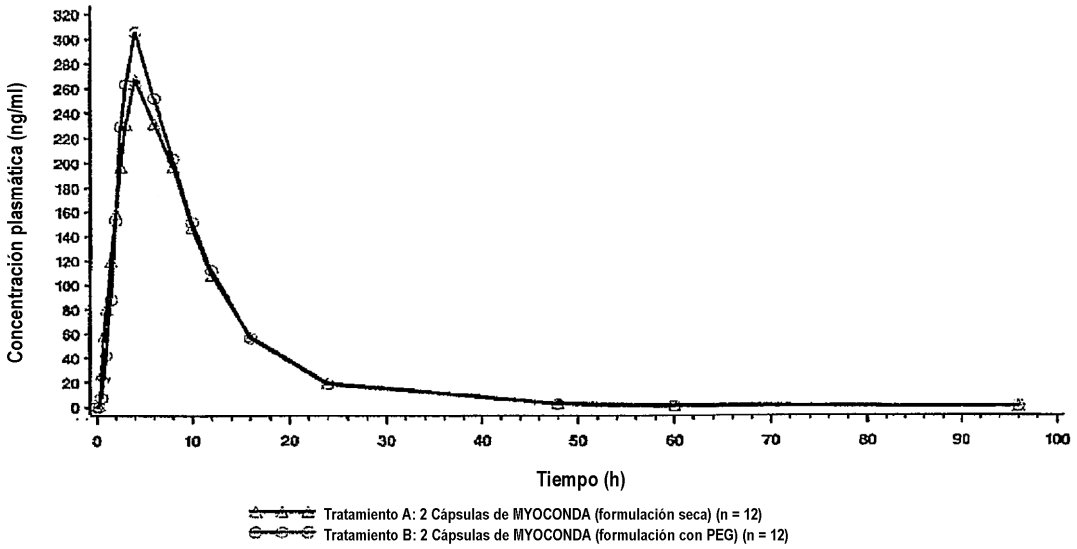

Figura 2a

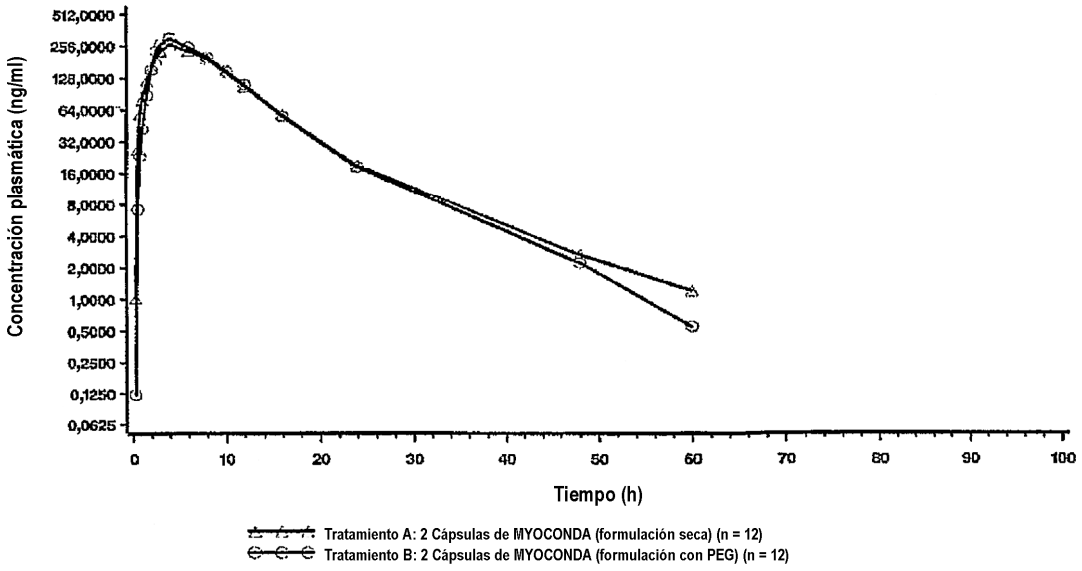

Figura 2b

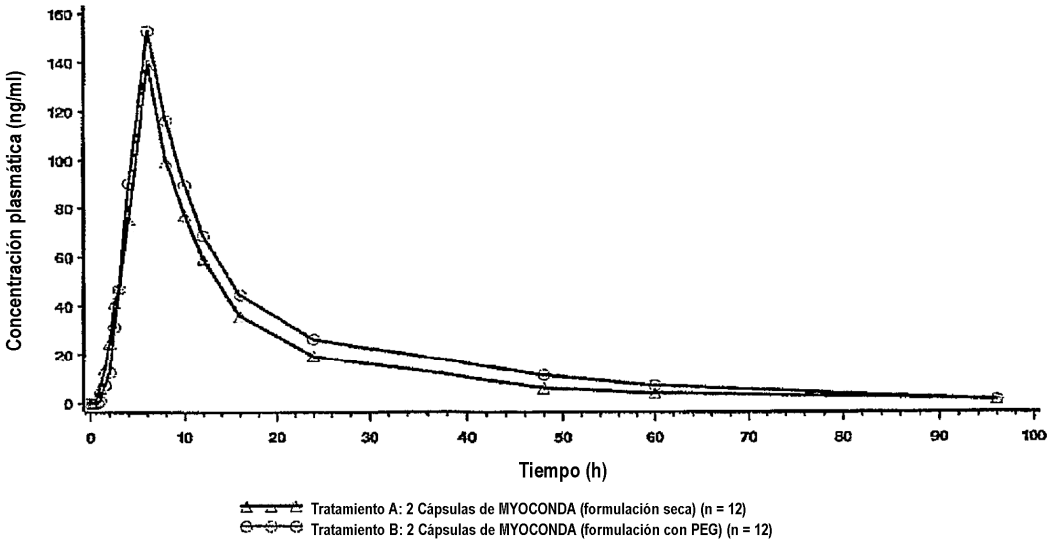

Figura 3a

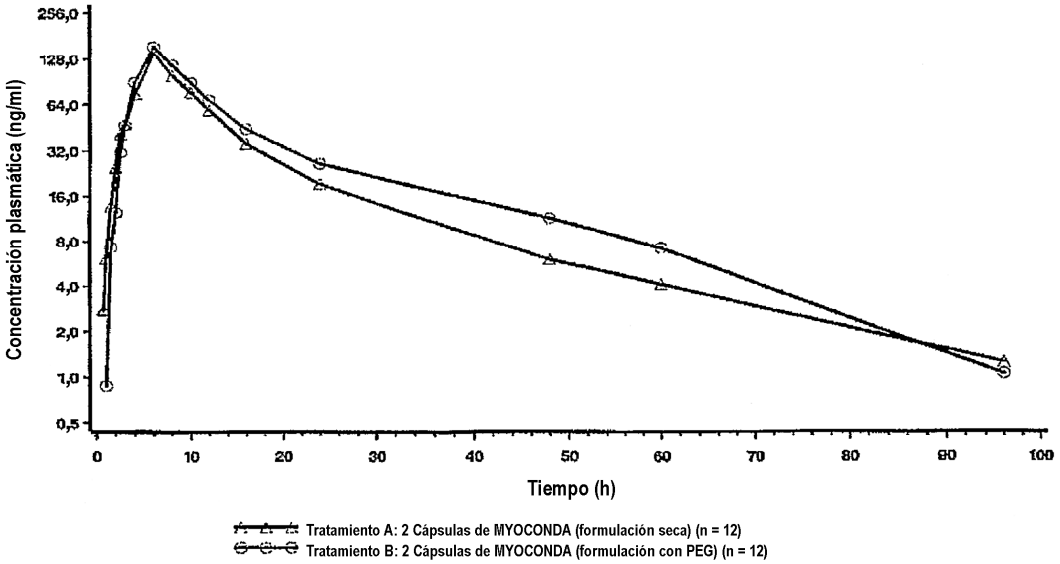

Figura 3b

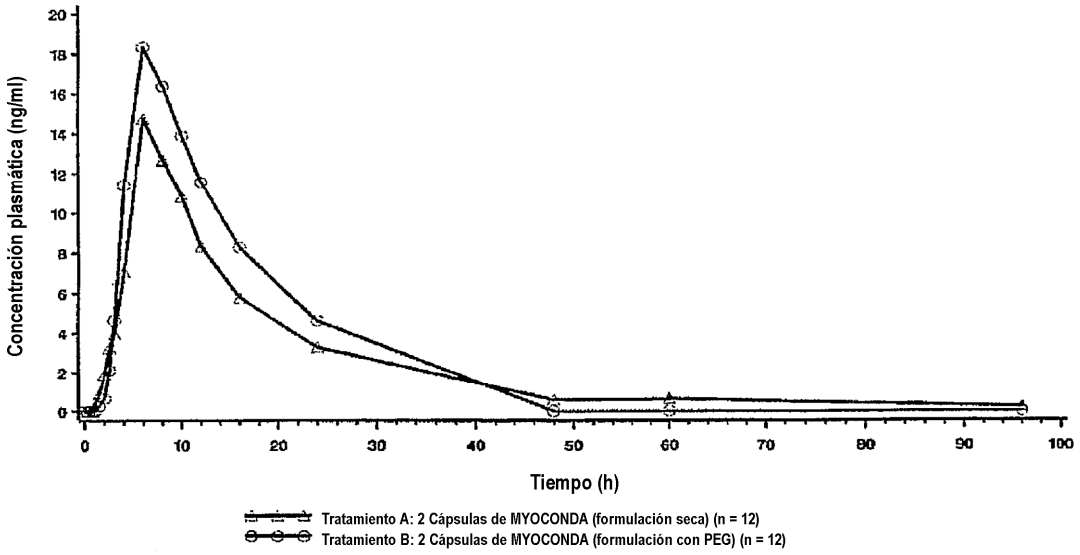

Figura 4a

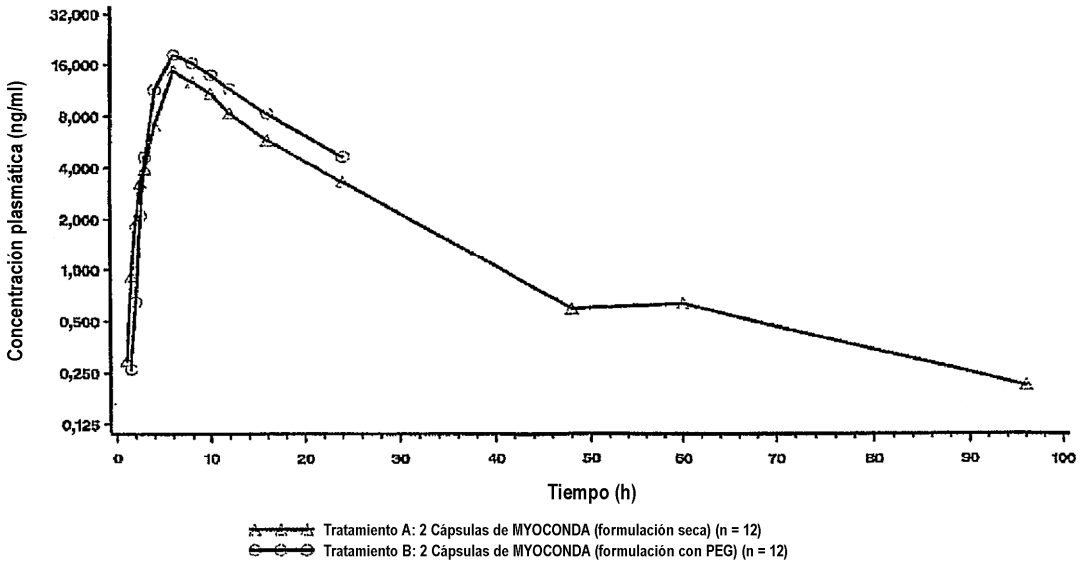

Figura 4b

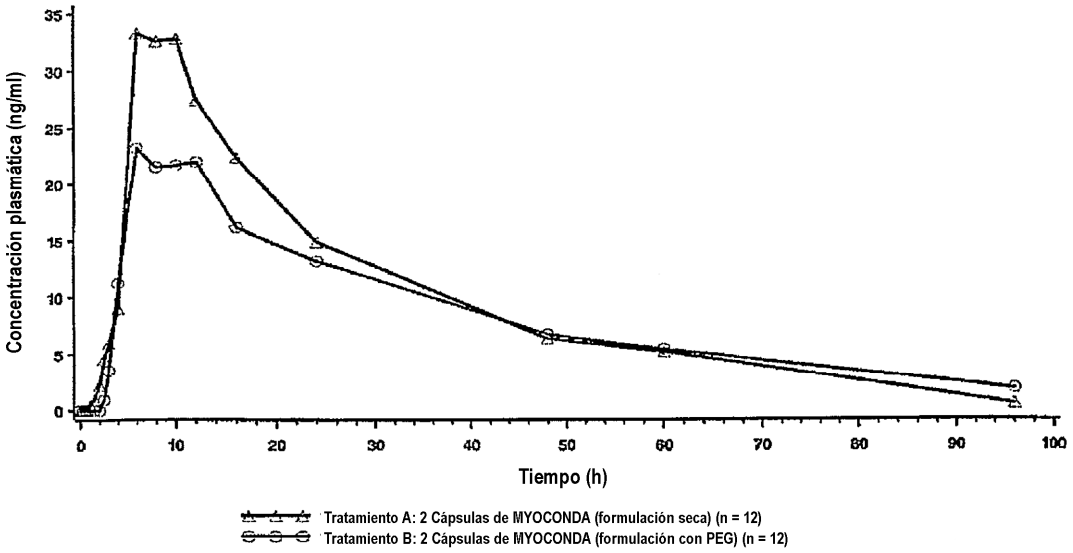

Figura 5a

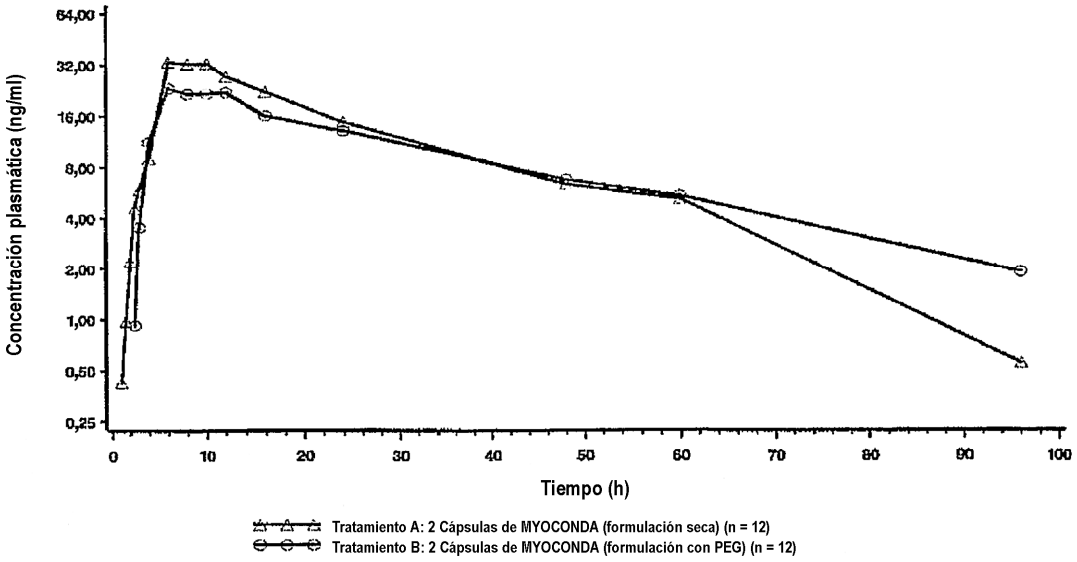

Figura 5b