(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 712 080**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.10.2010** **PCT/IN2010/000694**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **05.05.2011** **WO11051971**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.10.2010** **E 10790593 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2018** **EP 2493456**

(54) Título: **Dispersión sólida de rifaximina**

(30) Prioridad:

27.10.2009 IN 1287KO2009

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.05.2019

(73) Titular/es:

LUPIN LIMITED (100.0%)
Kalpataru Inspire, 3rd Floor, Off Western Express Highway
Santacruz (East), Mumbai 400 055, IN

(72) Inventor/es:

KULKARNI, SHIRISHKUMAR;
DALAL, SATISH, KUMAR y
JAHAGIRDAR, HARSHAL, ANIL

(74) Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 712 080 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

Dispersión sólida de rifaximina

Campo de la invención

La presente invención se relaciona con la dispersión sólida de rifaximina, que aumenta la solubilidad de la rifaximina y mejora la disponibilidad gastrointestinal. También se relaciona con composiciones farmacéuticas que comprenden dispersión sólida de rifaximina.

Antecedentes de la invención

El antibiótico rifaximina se divulgó originalmente en la Patente Italiana No. 1154655. La patente de Estados Unidos relacionada No. 4,341,785 de Marchi et al. divulga derivados de imidazorifamicina que tienen utilidad antibacteriana, y el proceso relacionado para su preparación. La patente de Estados Unidos ‘785 también divulga una composición antibacteriana farmacéutica y un método para usarla para tratar enfermedades antibacterianas del tracto gastrointestinal (GIT).

La rifaximina es esencialmente un antibiótico semisintético no absorbible, no sistémico, relacionado con la rifamicina. El espectro antimicrobiano incluye la mayoría de las bacterias Gram positivas y Gram negativas; y tanto aerobios como anaerobios. La rifaximina está aprobada en ciertos países para el tratamiento de patologías cuya etiología se debe en parte o totalmente a infecciones intestinales agudas y crónicas causadas por bacterias Gram positivas y Gram negativas, con síndromes de diarrea, flora microbiana intestinal alterada, episodios tipo diarrea de verano, diarrea y enterocolitis del viajero, profilaxis pre y posquirúrgica de las complicaciones infecciosas en cirugía gastrointestinal; y en la terapia de hiperamonemia como coadyuvante.

La rifaximina se comercializa actualmente como comprimidos de 200 mg para la diarrea del viajero con el nombre de marca "Xifaxan®". Las ventajas de la rifaximina para tratar estas infecciones son dos: (1) administración de antibióticos dirigidos al sitio; y (2) tolerancia mejorada en comparación con otros tratamientos.

La rifaximina es prácticamente insoluble en agua y virtualmente no se disuelve en el tracto gastrointestinal (GIT). La relativa insolubilidad de la rifaximina también conduce a su absorción sistémica insignificante. Menos del 0,5% del fármaco se absorbe en el torrente sanguíneo cuando se toma por vía oral.

Se sabe que la rifaximina es eficaz para tratar infecciones que están limitadas al intestino y no se conoce que sea adecuada para tratar infecciones sistémicas causadas por organismos invasivos. Al aumentar la solubilidad de la rifaximina, la dosis se puede reducir significativamente, lo que hace que sea más compatible con el paciente. Existe la necesidad de desarrollar rifaximina en una forma que aumente su solubilidad y mejore la disponibilidad gastrointestinal.

El documento WO 2010067072 de Ghagare et al. divulga un complejo de rifaximina para aumentar la solubilidad de la rifaximina, aumentando así la biodisponibilidad de la rifaximina en el cuerpo.

El documento EP2011486 divulga la extrusión por fusión en caliente de rifaximina con óxido de polietileno e hidroxipropilmetilcelulosa.

Hemos preparado una dispersión sólida de rifaximina, que aumenta sorprendentemente la solubilidad y la disponibilidad gastrointestinal de rifaximina.

Sumario de la invención

El objetivo de la invención es proporcionar una dispersión sólida de rifaximina. La presente invención proporciona una dispersión sólida de rifaximina que comprende rifaximina y un portador farmacéuticamente aceptable en el que el portador farmacéuticamente aceptable se selecciona entre polietilenglicol, polimetacrilatos, acetato de polivinilo, derivados de celulosa, polaxámero, gliceril behenato, polietilenglicol derivado de un monoglicérido, vitamina E, polioxietileno o éster de polietileno de ácido hidroxilesteárico, polioxilglicéridos, aceite de ricino polietoxilado o combinaciones de los mismos,

En otra realización, la dispersión sólida de rifaximina aumenta la solubilidad de rifaximina con respecto a una cantidad equivalente de rifaximina.

Otra realización se relaciona con la dispersión sólida de rifaximina, en la que la solubilidad de la rifaximina se incrementa en más del 30%.

En otra realización, la dispersión sólida de rifaximina aumenta la disponibilidad gastrointestinal de rifaximina con respecto a una cantidad equivalente de rifaximina.

Otra realización se relaciona con la dispersión sólida de rifaximina, en la que la solubilidad de la rifaximina en la dispersión sólida aumenta con respecto a una cantidad equivalente de rifaximina, mientras se mantiene una permeabilidad equivalente con respecto a una cantidad equivalente de rifaximina.

En otra realización, la dispersión sólida de rifaximina aumenta tanto la solubilidad como la disponibilidad gastrointestinal de rifaximina. Específicamente, la dispersión proporciona una mayor solubilidad de rifaximina y una disponibilidad gastrointestinal (GIT) mejorada con respecto a una dosis equivalente de rifaximina en un comprimido disponible comercialmente, o con una dosis equivalente de rifaximina en una solución simple como en agua o solución salina normal, que se ingiere por vía oral.

Otra realización se relaciona con una composición farmacéutica que comprende una dispersión sólida de rifaximina.

Otra realización se relaciona con una composición farmacéutica que comprende una dispersión sólida estable que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de rifaximina, que proporciona una mayor solubilidad de la rifaximina y una disponibilidad gastrointestinal (GIT) mejorada con respecto a una dosis equivalente de rifaximina en un comprimido disponible comercialmente, o con una dosis equivalente de rifaximina en una solución simple, como en agua o solución salina normal, que se ingiere por vía oral.

Otra realización se relaciona con la dispersión sólida de rifaximina para uso en el tratamiento y/o prevención de una infección microbiana.

Otra realización se relaciona con la dispersión sólida de rifaximina para uso en el tratamiento o prevención del síndrome del intestino irritable o enfermedad de Crohn.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se relaciona con la dispersión sólida de rifaximina, que comprende rifaximina y un portador farmacéuticamente aceptable, lo que aumenta la solubilidad y la disponibilidad gastrointestinal de rifaximina.

También se relaciona con una composición farmacéutica que comprende una dispersión sólida de rifaximina que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de rifaximina, que aumenta la solubilidad de la rifaximina y mejora la disponibilidad gastrointestinal.

Las tecnologías para aumentar la solubilidad del fármaco incluyen la modificación química, tal como la formación de profármacos o sales; modificaciones físicas tales como dispersiones sólidas, nanocristales y nanopartículas, cocristales y carga sobre estructuras porosas; alteración de la composición del disolvente, como ajustes de pH, codisolventes y agentes humectantes; sistemas portadores tales como ciclodextrinas, complejos de inclusión, liposomas, micelas poliméricas, emulsiones, microemulsiones y polímeros ampifílicos, dispersiones de tensioactivos, micronización por molinos coloidales o molinos de chorro y similares.

La técnica de dispersión sólida a menudo ha demostrado ser la técnica más utilizada para mejorar la disolución de ingredientes farmacéuticos activos poco solubles porque es simple, económica y ventajosa.

Las ventajas de las dispersiones sólidas son una mayor humectabilidad debido a la dispersión en un portador hidrófilo; tamaño de partícula del fármaco reducido y, por lo tanto, mayor área de superficie en dispersiones sólidas de dos fases; cristalinidad reducida o creación de sistemas amorfos.

La dispersión sólida puede estar en una fase única, tal como soluciones cristalinas de sustitución o intersticiales o soluciones amorfas; o puede ser un sistema bifásico tal como eutéctico, portador de fármaco cristalino amorfo o fármaco amorfo y dispersiones de portador amorfo. Las soluciones sólidas son una fase única resultante sobre la dispersión de dos compuestos entre sí, en su nivel molecular.

Diversos métodos para formar la dispersión sólida incluyen el método tradicional de frío en fusión, extrusión de etapa caliente, aglomeración por fusión, meltrex®; coprecipitación, evaporación del disolvente tal como secado de vacío, secado con placa caliente, evaporación lenta a baja temperatura, evaporación rotatoria, secado por aspersión, secado por congelación, secado por centrifugación y secado súper crítico de fluidos.

Definiciones:

Como se usa aquí el término, "rifaximina" se refiere a la base de rifaximina, sales farmacéuticamente aceptables, polimorfo o polimorfos, solvato o solvatos, hidrato o hidratos, enantiómero o enantiómeros de esta, a menos que se especifique lo contrario.

"Cantidad terapéuticamente efectiva" significa que la cantidad de agente activo, que detiene o reduce el progreso de la condición que se está tratando o que, de otra manera, cura o actúa paliativamente de manera total o parcial sobre la condición. Una persona experimentada en la técnica puede determinar fácilmente dicha cantidad mediante experimentación rutinaria sin una carga indebida.

El término "dispersión sólida" significa la distribución finamente dispersada de uno o más componentes, por ejemplo, una sustancia activa como la rifaximina, en un portador inerte sólido o semisólido que aumenta la humectabilidad y/o solubilidad; también abarca dispersiones semisólidas. La sustancia activa puede estar presente en forma molecular dispersada, es decir, como una solución sólida, en forma dispersa cristalina fina, en una fase amorfa vítrea o dispersada como un polvo amorfo fino. Las mezclas eutécticas, es decir, las estructuras cristalinas de sustancias activas y portadores también se incluyen en la definición de "dispersiones sólidas".

"Solubilidad" significa solubilidad de rifaximina en medios acuosos tales como agua, regulador, fluido simulado gastrointestinal, fluido gastrointestinal y similares.

Una "formulación" o "composición" como se usa aquí es una composición de materia que incluye rifaximina y otros componentes, tales como excipientes, estabilizantes, dispersantes, tensioactivos y similares.

Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende un portador que comprende un material que no es biológicamente o en otro aspecto indeseable.

"Administrar" o "administración" se refiere a proporcionar un compuesto medicinal a un paciente que lo necesite.

Una "frecuencia" de administración se refiere a la frecuencia con la que se administra el medicamento cuando se prescriben dosis repetidas; por ejemplo, el medicamento puede ser administrado diariamente. "Duración" se refiere al período de tiempo durante el cual se administran dosis repetidas.

"Liberación modificada" significa el sistema de administración de fármacos que libera el fármaco a una rata predeterminada, local o sistémicamente, durante un período de tiempo específico. En otras palabras, la liberación modificada es distinta de la liberación inmediata. La liberación modificada se puede usar indistintamente con liberación prolongada, liberación programada, liberación temporizada, liberación prolongada, liberación sostenida, liberación controlada, liberación retardada, liberación pulsátil y otras formas de dosificación similares.

Una dispersión sólida de rifaximina comprende rifaximina y un portador farmacéuticamente aceptable. Además, comprende tensioactivos, emulsionantes, agentes estabilizantes, etc. El disolvente se usa en la preparación de la dispersión sólida que se va a eliminar. La rifaximina y el portador farmacéuticamente aceptable pueden estar presentes en diversas proporciones.

La selección del portador y del disolvente depende de la química de la rifaximina. Los criterios de selección más relevantes son la miscibilidad de los portadores y la buena estabilidad durante el proceso de fabricación de la dispersión sólida y su almacenamiento.

Los portadores farmacéuticamente aceptables utilizados para preparar la dispersión sólida de rifaximina incluyen polietilenglicol, povidona, copovidona, polimetacrilatos, acetato de polivinilo, derivados de celulosa, portadores autoemulsionantes, poloxámero, behenato de glicerilo (Compritol), gelucire (polietilenglicol derivado de un monoglicerido, es decir, un monoglicérido PEGilado), vitamina E tal como tocofersol, tocotrienoles; éster de polietileno o polioxietileno de ácido hidroxilesteárico tal como solutol HS, polioxilglicéridos tales como labrafil, gelucire 44/14, labrasol; aceite de ricino polietoxilado tal como cremóforo o cualquiera de sus combinaciones.

Los disolventes incluyen, pero no se limitan a, agua, disolvente aprótico dipolar, polietilenglicol, éter de polietilenglicol, derivado de polietilenglicol de un mono- o di-glicérido, reguladores, disolventes orgánicos solubles en agua, disolventes orgánicos o cualquier combinación de los mismos.

Los tensioactivos incluyen, pero no se limitan a, polioxilglicéridos tales como labrafil, gelucire 44/14, Labrasol; aceite de ricino polietoxilado tal como Cremofor RH40, Cremofor ELP, Polisorbato 80 HP o Vitamina E TPGS y similares, o cualquier combinación de estos.

Los aceites incluyen, pero no se limitan a, un triglicérido de cadena media, aceite de ricino, un monoglicérido de cadena media, un diglicérido de cadena media, un aceite vegetal comestible tal como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón o aceite de soja, o cualquier combinación de estos. Alternativamente, el aceite puede ser distinto de un glicérido; por ejemplo, el aceite puede ser un aceite de hidrocarburo o un aceite de silicona y similares o cualquier combinación de estos.

Los emulsionantes incluyen, pero no se limitan a, lípidos y fosfolípidos, como la lecitina. La lecitina puede ser una lecitina de alto contenido de fosfatidilcolina, una lecitina de bajo contenido de fosfatidilcolina y similares o cualquier combinación de estas.

Los agentes estabilizantes incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes, alcalinizantes, modificadores de pH, sustancias que evitan la cristalización o cualquier combinación de estos.

La dispersión sólida de rifaximina comprende rifaximina de aproximadamente 0,1% a 90% en peso del peso total de la dispersión sólida. La dosis terapéutica varía de acuerdo con el peso corporal y la gravedad de la patología; una dosis diaria entre hasta 2.400 mg, administrada en una dosis única o dividida en 2 o 3 o más dosis.

Los ejemplos anteriores son realizaciones ilustrativas de la invención y son simplemente a modo de ejemplo.

Ingredientes	Ejemplos							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Rifaximina	600 g	100 g	100g	600 g	600 g	600 g	600 g	100 g
Povidona	600 g	200 g	300g			350 g	400 g	
Copovidona					500 g			
Poloxámero		100 g						
Polietilenglicol					20 g			300g
α TPGS				400 g				
Tween 80						50 g		
Span 20							45 g	
Alcoholes		q.s.	q.s.				q.s.	q.s.
Agua							q.s.	

Los ejemplos anteriores se preparan siguiendo los métodos.

Ejemplo 1: Dispersión de sólidos por fusión

Procedimiento:

1. Tamizar todos los ingredientes a través de un tamiz adecuado.

2. Fundir la cantidad pesada de povidona.

3. Agregar rifaximina a la porción fundida anterior de povidona con agitación.

4. Enfriar la masa a temperatura ambiente, luego moler y pasar a través del tamiz deseado.

Ejemplos 2: dispersión de sólidos mediante la técnica de evaporación de disolventes

Procedimiento:

1. Tamizar todos los ingredientes a través de un tamiz adecuado.

2. Disolver rifaximina, povidona y poloxámero en alcohol con agitación

3. Evaporar la mezcla anterior.

4. Raspar la masa anterior, luego molerla y pasarla a través del tamiz deseado.

Ejemplos 3: dispersión de sólidos mediante la técnica de evaporación de disolventes

Procedimiento:

1. Tamizar todos los ingredientes a través de un tamiz adecuado.

2. Disolver rifaximina y povidona en alcohol con agitación.

3. Evaporar la mezcla anterior.

4. Raspar la masa anterior, luego molerla y pasarla a través del tamiz deseado.

Ejemplo 4: dispersión sólida mediante el uso de la técnica de extrusión por fusión en caliente utilizando polímeros solubles en agua

Procedimiento:

1. Tamizar todos los ingredientes a través de un tamiz adecuado.

2. Mezclar uniformemente todos los materiales tamizados.

3. Agregar la mezcla anterior en un extrusor de fusión en caliente y recolectar el extruido.

4. Moler el extruido anterior y pasar a través del tamiz deseado.

Ejemplo 5: dispersión sólida mediante el uso de la técnica de extrusión por fusión en caliente utilizando polímeros solubles en agua y plastificante

Procedimiento:

1. Tamizar todos los ingredientes a través de un tamiz adecuado.

2. Mezclar uniformemente todos los materiales tamizados.

3. Agregar la mezcla anterior en un extrusor de fusión en caliente y recolectar el extruido.

4. Moler el extruido anterior y pasar a través del tamiz deseado.

Ejemplo 6: dispersión sólida mediante el uso de la técnica de extrusión por fusión en caliente utilizando polímeros solubles en agua y tensioactivo

Procedimiento:

1. Tamizar todos los ingredientes a través de un tamiz adecuado.

2. Mezclar uniformemente todos los materiales tamizados.

3. Agregar la mezcla anterior en un extrusor de fusión en caliente y recolectar el extruido.

4. Moler el extruido anterior y pasar a través del tamiz deseado.

Ejemplo 7: dispersión sólida mediante el uso de la técnica de coprecipitación

Procedimiento:

1. Tamizar todos los ingredientes a través de un tamiz adecuado.

2. Disolver la cantidad pesada de rifaximina, povidona y Span 20 en alcohol con agitación.

3. Agregar agua a la solución anterior con agitación para formar un precipitado.

4. Secar el precipitado, moler y pasar a través del tamiz deseado.

Ejemplo 8: dispersión sólida mediante el uso de la técnica de evaporación de disolventes

Procedimiento:

1. Tamizar todos los ingredientes a través de un tamiz adecuado.

2. Disolver la cantidad pesada de rifaximina y polietilenglicol en alcohol con agitación.

3. Evaporar las mezclas anteriores utilizando un evaporador rotatorio.

4. Raspar la masa anterior, luego molerla y pasarla a través del tamiz deseado.

La dispersión sólida de rifaximina proporciona una mayor solubilidad de rifaximina y mejora la disponibilidad gastrointestinal (GIT) en relación con una dosis equivalente de rifaximina en un comprimido o forma de dosificación comercialmente disponible, o a una dosis equivalente de rifaximina en una solución simple como en agua o en solución salina normal o fluido gastrointestinal simulado o regulador, que se ingiere por vía oral. El aumento de la solubilidad es superior al 30%.

También se divulgan diversos métodos para revisión y análisis de métodos y preparaciones que pretenden mejorar la disolución de fármacos poco solubles. Estos métodos de análisis incluyen estudios de disolución, estudios de solubilidad de saturación, estudios de humectabilidad, estudios de permeación, estudios de difracción de rayos X, etc.

El estudio de solubilidad revela que la solubilidad de la rifaximina pura en regulador de fosfato de tris de pH 6,8 y en agua purificada es de 0,01 mg/ml y menos de 10 µg/ml respectivamente, mientras que la solubilidad de la dispersión sólida se preparó utilizando rifaximina, polaxámero 188 y povidona (1:1:2) en regulador de fosfato de tris de pH 6,8 y agua purificada son 0,23 mg/ml y 0,38 mg/ml respectivamente. Asimismo, la solubilidad de la dispersión sólida preparada mediante el uso de rifaximina y povidona (1:3) en regulador de fosfato de tris de pH 6,8 y agua purificada es de 0,35 mg/ml y 0,38 mg/ml, respectivamente. Por lo tanto, hay un aumento en la solubilidad de la dispersión sólida de rifaximina que conduce a una mejor disponibilidad gastrointestinal, es decir, sin un aumento en la absorción sistémica que es evidente a partir del estudio de permeación celular.

Estudio de permeabilidad de rifaximina y dispersión sólida de rifaximina utilizando células MDCK (células de riñón caninas Mardin Darby):

Colocar 10 µmolares de la concentración final de rifaximina y dispersión sólida de rifaximina en el lado apical de las placas de transpozo cultivadas con células MDCK. Se utilizarán tres pozos por muestra. Las placas se colocan en un baño de agua con agitación a 37 °C durante 2 horas. Extraer 20 µl del lado apical y 100 µl del lado basolateral para el procesamiento de la muestra a 0 y 180 minutos. El amarillo Lucifer se usa como marcador para ver la integridad de las monocapas de las células. El propronalol se usa como un marcador de permeabilidad.

La integridad de las células MDCK se encontró que era adecuada según lo ajustado por el amarillo Lucifer. El área relativa en el lado apical permanece 100% incluso después de 2 horas. No se encontró una cantidad detectable de rifaximina en el lado basolateral del transpozo, lo que refleja hacia una permeabilidad no aparente (ya que el valor basal es 0 no se pudo calcular el PAPP a través de ecuaciones).

La dispersión sólida y las composiciones que contienen dispersión sólida de rifaximina son ventajosas ya que la rifaximina es un antibiótico de acción local; por lo tanto, se pueden alcanzar niveles intestinales más altos. Además, la dosis de rifaximina generalmente utilizada para el tratamiento de diversas enfermedades patógenas puede reducirse, ya que la concentración inhibitoria mínima (in vitro) de rifaximina para diversos organismos es muy inferior a la concentración de rifaximina en las heces. Después de la administración oral de 400 mg de 14C-rifaximina a voluntarios sanos, aproximadamente el 97% de la dosis se recuperó en las heces, casi en su totalidad como fármaco sin cambios, y el 0,32% se recuperó en la orina.

La concentración inhibitoria mínima (MIC) se define como la concentración más baja de rifaximina que inhibe completamente el crecimiento visible (no se tomará en cuenta una bruma fina o apenas visible o una sola colonia).

Tabla 1: MIC90 de rifaximina para patógenos entéricos seleccionados

Patógeno	No. de cepas	MIC_{90} µg/ml
Campylobacter jejuni	9 54	32 128
Clostridium difficile	93	128
	56	128
Escherichia coli		
Enteroagregativo	75	32
Enterotoxigénico	97	32
Helicobacter pylori	40	4 (MIC_{50})
Especies de salmonela	46	64
Especies de shigella	36	64

Patógeno	No. de cepas	MIC_{90} µg/ml
Vibrio cholerae	403	4
Yersinia enterocolitica	74	16
Otro	21	4

La dosis de rifaximina en forma de dispersión sólida puede reducirse a medida que aumenta su solubilidad. Se utiliza un método cuantitativo (técnica de difusión) para evaluar el efecto antimicrobiano de la dispersión sólida de rifaximina con respecto a la rifaximina pura. La medición de los diámetros de zona estima la susceptibilidad de las bacterias a los compuestos antimicrobianos.

Determinación de la actividad antimicrobiana de la rifaximina y dispersión sólida de rifaximina utilizando el método de placa de copa o el método de placa de pozos:

Preparar un medio de agar nutriente en agua destilada y esterilizar este medio en autoclave a 121 °C durante 15 minutos. Transferir este medio de forma aséptica en una placa de petri estéril, permitir que el medio se solidifique durante unos minutos. Después de la solidificación, agregar un microorganismo de prueba, es decir, E. Coli (100 µl) en cada placa y esparcir este cultivo con la ayuda de un esparcidor. Preparar el pozo en la placa con ayuda de una barrena. Agregar la muestra de prueba (rifaximina y dispersión sólida de rifaximina) 200 µl en cada pozo de forma aséptica; incubar esta placa en una incubadora a 37 °C durante 24 horas y luego observar la zona de inhibición alrededor del pozo.

La rifaximina después de 24 horas muestra un área de inhibición muy despreciable donde la rifaximina de dispersión sólida con povidona (1:3) y la rifaximina de dispersión sólida con poloxámero y povidona (1:1:2) muestran el área de la zona de inhibición de 15 mm y 10 mm respectivamente.

La dispersión sólida de rifaximina de la invención se puede formular en preparaciones sólidas, semisólidas o líquidas junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en comprimidos (comprimidos de una sola capa, comprimidos de capa múltiple, mini comprimidos, comprimidos bioadhesivos, capsuleta, comprimidos de matriz, comprimido dentro de un comprimido, comprimidos mucoadhesivos, comprimidos de liberación modificada, comprimidos de liberación pulsátil, comprimidos de liberación temporizada, comprimidos de liberación retardada, de liberación controlada, de liberación prolongada y de liberación sostenida), pellas, perlas, gránulos, composiciones de liberación sostenida, píldoras, trociscos, cápsulas duras y blandas o cápsulas de gelatina blanda rellenas de líquido, microcápsulas, minicomprimidos, comprimidos en cápsulas y microesferas, composiciones de matriz, composiciones osmóticas, composiciones bioadhesivas, polvo/pellas/gránulos para suspensión, polvo, soluciones, suspensiones, sobres o emulsiones y similares.

La composición que comprende la dispersión sólida de rifaximina puede comprender excipientes farmacéuticamente aceptables que incluyen, pero no se limitan a, aglomerantes, diluyentes, lubricantes, deslizantes y agentes con actividad de superficie.

La cantidad de aditivo empleado dependerá de la cantidad de agente activo que se utilizará. Un excipiente puede realizar más de una función.

Los aglomerantes incluyen, pero no se limitan a, almidones tales como almidón de patata, almidón de trigo, almidón de maíz; celulosa microcristalina; celulosas tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), etilcelulosa, carboxi metil celulosa de sodio; gomas naturales como acacia, ácido algínico, goma guar; glucosa líquida, dextrina, povidona, jarabe, óxido de polietileno, polivinilpirrolidona, poli-N-vinil amida, polietilenglicol, gelatina, polipropilenglicol, tragacanto, combinaciones de estos y otros materiales conocidos por una persona de habilidad ordinaria en la técnica y las mezclas de estos.

Los agentes de relleno o diluyentes incluyen, pero no se limitan a, azúcar de confitería, azúcar comprimible, dextratos, dextrina, dextrosa, fructosa, lactitol, manitol, sacarosa, almidón, lactosa, xilitol, sorbitol, talco, celulosa microcristalina, carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico o tribásico, sulfato de calcio, y similares pueden ser usados.

Los lubricantes pueden seleccionarse, pero no se limitan a, aquellos conocidos convencionalmente en la técnica, como el estearato de magnesio, aluminio o calcio o zinc, polietilenglicol, behenato de glicerilo, aceite mineral, estearil fumarato de sodio, ácido esteárico, aceite vegetal hidrogenado y talco.

Los deslizantes incluyen, pero no se limitan a dióxido de silicio, trisilicato de magnesio, celulosa en polvo, almidón, talco y fosfato de calcio tribásico, silicato de calcio, silicato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, hidrogel de silicio y otros materiales conocidos por una persona de habilidad ordinaria en la técnica.

Las composiciones que comprenden la dispersión sólida de rifaximina pueden contener opcionalmente un agente con actividad de superficie. El agente con actividad de superficie preferido es copolímeros compuestos por una cadena central hidrófoba de polioxipropileno (poli (óxido de propileno)) y polioxietileno (poli (óxido de etileno)) que se conoce bien como poloxámero. Sin embargo, también pueden emplearse otros agentes con actividad de superficie como el dioctil sulfosuccinato de sodio (DSS), trietanolamina, lauril sulfato de sodio (SLS), sorbitano de polioxietileno y derivados de poloxalkol, sales de amonio cuaternario u otros agentes con actividad de superficie aceptables farmacéuticamente conocidos por una persona de habilidad ordinaria en la técnica.

También se divulgan composiciones farmacéuticas de liberación modificada que comprenden una dispersión sólida de rifaximina para uso oral.

También se divulgan diversas combinaciones de composiciones de liberación inmediata que comprenden una dispersión sólida de rifaximina y una composición de liberación modificada que comprende una dispersión sólida de rifaximina.

La forma de dosificación farmacéutica que comprende la dispersión sólida de rifaximina puede tener opcionalmente uno o más recubrimientos tales como recubrimiento de película, recubrimiento de azúcar, recubrimiento entérico, recubrimiento bioadhesivo y otros recubrimientos conocidos en la técnica. Estos recubrimientos ayudan a las composiciones farmacéuticas a liberar el fármaco en el sitio de acción requerido. En un ejemplo, el recubrimiento adicional evita que la dosificación entre en contacto con la boca o el esófago. En otro ejemplo, el recubrimiento adicional permanece intacto hasta que llega al intestino delgado (por ejemplo, un recubrimiento entérico). La exposición prematura de una capa bioadhesiva o la disolución de una forma de dosificación farmacéutica en la boca se puede prevenir con una capa o recubrimiento de polímeros hidrófilos como HPMC o gelatina. Opcionalmente, Eudragit FS 30D u otro polímero o agente adecuado puede incorporarse en la composición de recubrimiento para retardar la liberación del fármaco para asegurar la liberación del fármaco en el colon.

Estas capas de recubrimiento comprenden uno o más excipientes seleccionados del grupo que comprende agentes de recubrimiento, opacificantes, agentes enmascaradores del sabor, agentes de relleno, agentes de pulido, agentes colorantes, agentes antiadherentes y similares.

Los agentes de recubrimiento que son útiles en el proceso de recubrimiento, incluyen, pero no se limitan a, polisacáridos tales como maltodextrina, alquil celulosas tales como metil o etil celulosa, hidroxialquilcelulosas (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosas); polivinilpirrolidona, acacia, maíz, sacarosa, gelatina, laca, ftalato de acetato de celulosa, lípidos, resinas sintéticas, polímeros acrílicos, opadri, alcohol de polivinilo (PVA), copolímeros de vinilpirrolidona y acetato de vinilo (por ejemplo, comercializados bajo la marca de Plasdone) y polímeros a base de ácido metacrílico, como los comercializados con la marca Eudragit. Estos pueden aplicarse desde sistemas acuosos o no acuosos o combinaciones de sistemas acuosos y no acuosos según sea apropiado. Se pueden incluir aditivos junto con los formadores de película para obtener películas satisfactorias. Estos aditivos pueden incluir plastificantes como el ftalato de dibutilo, citrato de trietilo, polietilenglicol (PEG) y similares, agentes antiadherentes tales como talco, ácido esteárico, estearato de magnesio y dióxido de silicio coloidal y similares, tensioactivos tales como polisorbatos y sulfato de lauril de sodio, agentes de relleno tales como talco, carbonato de calcio precipitado, agentes de pulido tales como cera de abeja, cera de carnauba, cera clorada sintética y agentes opacificantes tales como dióxido de titanio y similares. Todos estos excipientes pueden usarse en niveles bien conocidos por las personas experimentadas en la técnica.

Las formas de dosificación farmacéutica que comprenden la dispersión sólida de rifaximina pueden recubrirse mediante diversos métodos. Los métodos adecuados incluyen el recubrimiento por compresión, el recubrimiento en un lecho fluidizado o una cubeta y el recubrimiento por fusión en caliente (extrusión). Tales métodos son bien conocidos por las personas experimentadas en la técnica.

Los recubrimientos no permeables de polímeros insolubles, por ejemplo, acetato de celulosa, etilcelulosa, se pueden usar como recubrimientos entéricos para la liberación retardada/modificada (DR/MR) mediante la inclusión de formadores de poros solubles en el recubrimiento, por ejemplo, PEG, PVA, azúcares, sales, detergentes, citrato de trietilo, triacetina, etc.

También, los recubrimientos de polímeros que son susceptibles a la escisión enzimática por bacterias colónicas son otro medio para asegurar la liberación al íleon distal y al colon ascendente. Los materiales como el pectinato de calcio se pueden aplicar como recubrimientos a la forma de dosificación y multipartículas y desintegrarse en el tracto gastrointestinal inferior, debido a la acción bacteriana. También se encuentran disponibles cápsulas de pectinato de calcio para la encapsulación de multipartículas bioadhesivas.

El recubrimiento puede comprender además el fármaco.

También se divulga una composición farmacéutica que comprende una dispersión sólida de rifaximina en comprimidos de múltiples capas que comprenden una primera, una segunda y/o una tercera capa, donde cada capa incluye uno o más excipientes. Los comprimidos de múltiples capas o con gradiente se pueden ensamblar de varias maneras diferentes.

En un ejemplo, el comprimido que comprende una dispersión sólida de rifaximina comprende al menos un núcleo sólido y dos capas externas, que comprenden uno o más excipientes farmacéuticos. El núcleo comprende una dispersión sólida de rifaximina y agentes de control de liberación. Las dos capas externas son bioadhesivas.

En otro ejemplo, el comprimido que comprende la dispersión sólida de rifaximina comprende al menos un núcleo y dos capas externas, que comprende el fármaco y uno o más excipientes farmacéuticos. Dichos comprimidos también pueden usarse para comenzar la liberación de diferentes fármacos en diferentes momentos, mediante la inclusión de diferentes fármacos en capas separadas.

En otro ejemplo, el comprimido de múltiples capas que comprende la dispersión sólida de rifaximina comprende un núcleo y dos capas externas, que comprende la dispersión sólida de rifaximina y uno o más excipientes farmacéuticos, en el que al menos un excipiente es hidrófobo.

Otra realización se relaciona con una composición que comprende la dispersión sólida de rifaximina, que comprende un comprimido de múltiples capas en la que al menos una capa consiste en uno o más agentes controladores de liberación y dispersión sólida de rifaximina y al menos una capa que consiste en agentes bioadhesivos, donde cada capa incluye uno o más excipientes

También se divulga una composición que comprende la dispersión sólida de rifaximina, que comprende un comprimido de múltiples capas en el que al menos una capa consiste en uno o más agentes controladores de liberación y al menos una capa que consiste en un agente bioadhesivo, donde cada capa incluye uno o más excipientes y una dispersión sólida de rifaximina.

Los agentes de control de liberación pueden ser hidrófilos o hidrófobos o una combinación de estos.

Los agentes hidrófilos que controlan la rata se seleccionan de, pero no se limitan a hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, hipromelosa), carboximetilcelulosa de sodio, alginato de sodio, carbómero (Carbopol™), goma xantana, goma guar, goma de algarrobo, acetato de polivinilo, alcohol polivinílico o combinaciones de estos.

Los agentes hidrófobos de control de la rata en la matriz incluyen, pero no se limitan a, aceite vegetal hidrogenado, pero otros agentes adecuados incluyen grados purificados de cera de abeja; ácidos grasos; alcoholes grasos de cadena larga, tales como alcohol cetílico, alcohol miristílico y alcohol estearílico; glicéridos tales como ésteres de glicerilo de ácidos grasos tales como monoestearato de glicerilo, diestearato de glicerilo, ésteres de glicerilo de aceite de ricino hidrogenado y similares; aceites tales como aceite mineral y similares, o glicéridos acetilados; etilcelulosa, ácido esteárico, parafina, cera de carnauba, talco; y las sales de estearato tales como calcio, magnesio, zinc y otros materiales conocidos por una persona de habilidad ordinaria en la técnica o combinaciones de estos.

También se divulga una composición farmacéutica que comprende una dispersión sólida de rifaximina y al menos un polímero hinchable. Los polímeros hinchables incluyen, pero no se limitan a, un poli entrecruzado (ácido acrílico), un poli (óxido de alquileno), un alcohol polivinílico), una polivinilpirrolidona); un hidrogel de poliuretano, un polímero de anhídrido maleico, tal como un copolímero de anhídrido maleico, un polímero de celulosa, un polisacárido, almidón y polímeros a base de almidón.

La composición farmacéutica que comprende la dispersión sólida de rifaximina puede prepararse mediante diversos métodos conocidos en la técnica, tales como granulación en seco, granulación en húmedo, granulación en fusión, compresión directa, doble compresión, esferonización por extrusión, estratificación y similares.

La composición farmacéutica que comprende la dispersión sólida de rifaximina de la invención se describirá a continuación con más detalle haciendo referencia a los ejemplos que se dan a continuación, pero solo con fines de ilustración y la invención no está limitada por ellos.

Ejemplo 9

Comprimido de Rifaximina 200 mg	
Ingredientes	mg/comprimido
Rifaximina de dispersión sólida	800
Celulosa microcristalina	117
Glicolato de almidón de sodio	38

Comprimido de Rifaximina 200 mg	
Ingredientes	mg/comprimido
Dióxido de silicio coloidal	20
Mg-estearato	25
Peso medio del comprimido	1.000

La dispersión sólida de rifaximina, celulosa microcristalina, media cantidad de glicolato de almidón de sodio, dióxido de silicio coloidal y mg-estearato se tamizan, se mezcla uniformemente y luego se aglomeran con un compactador de rodillos. Los aglomerados se desaglomeran y se mezclan con la cantidad restante de glicolato de almidón de sodio, dióxido de silicio coloidal y mg-estearato y luego se comprimen usando un punzón adecuado.

Ejemplo 10

Comprimido de Rifaximina 150 mg MR	
Ingredientes	mg/comprimido
Rifaximina de dispersión sólida	600
Hipromelosa	100
Manitol	40
Dióxido de silicio coloidal	20
Mg-estearato	25
Peso medio del comprimido	785

La dispersión sólida de rifaximina, manitol, hipromelosa y la mitad de la cantidad de cada uno de dióxido de silicio coloidal y mg-estearato se tamizan, se mezclan uniformemente y luego se aglomeran usando un compactador de rodillos. Los aglomerados se desaglomeran y se mezclan con la cantidad restante de dióxido de silicio coloidal y mg-estearato y luego se comprimen usando un punzón adecuado.

Ejemplo 11

Comprimido de Rifaximina 200 mg ER	
Ingredientes	mg/comprimido
Primera capa	
Rifaximina de dispersión sólida	800
Hipromelosa	100
Manitol	40

Comprimido de Rifaximina 200 mg ER	
Ingredientes	mg/comprimido
Primera capa	
Celulosa microcristalina	30
Dióxido de silicio coloidal	20
Mg-estearato	25
Peso medio de la primera capa	1.015
Segunda capa (capa bioadhesiva)	
Óxido de polietileno	90
Hipromelosa	90
Dióxido de silicio coloidal	20
Mg-estearato	20
Peso medio de la segunda capa	220
Peso total del comprimido de doble capa	1.235

La dispersión sólida de rifaximina, manitol, hipromelosa, celulosa microcristalina y la mitad de la cantidad de cada una de dióxido de silicio coloidal y mg-estearato se tamizan, se mezclan uniformemente y luego se aglomeran con un compactador de rodillos. Los aglomerados se desaglomeran y se mezclan con la cantidad restante de dióxido de silicio coloidal y mg-estearato y luego se comprimen usando un punzón adecuado. El óxido de polietileno y la hipromelosa, el dióxido de silicio coloidal y el mg-estearato de la segunda capa se tamizan, se mezclan uniformemente y se comprimen con la capa de fármaco mediante un punzón adecuado.

Otra realización se relaciona con el efecto de la solubilidad de rifaximina sobre diversos patógenos entéricos o susceptibilidad bacteriana y posterior erradicación.

Otro objetivo de la invención es proporcionar una composición rentable de rifaximina o una sal farmacéuticamente aceptable.

Otra realización se relaciona con el efecto de la solubilidad de la rifaximina sobre diversos patógenos o susceptibilidad bacteriana y la posterior erradicación debido a la naturaleza invasiva de algunos patógenos entéricos.

Otro ejemplo se relaciona con el efecto de la solubilidad de la rifaximina sobre el desarrollo de resistencia a diversos patógenos o susceptibilidad bacteriana.

También se divulga una composición farmacéutica que comprende una dispersión sólida estable que comprende rifaximina para el tratamiento de diarrea del viajero, encefalopatía hepática, diarrea infecciosa, enfermedad diverticular, un profiláctico antibacteriano antes de la cirugía de colon, síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, diarrea asociada con Clostridum difficile, sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado, profilaxis de la diarrea del viajero, disentería, reservoritis, enfermedad de úlcera péptica, profilaxis quirúrgica y dispepsia gástrica. Además, se puede utilizar en el tratamiento de la diarrea del viajero causada por Klebsiella. Puede administrarse en diversos regímenes de dosificación, como repetidamente o una vez a una dosis, en una frecuencia y durante un período suficiente para proporcionar un efecto beneficioso al paciente.

Una composición de rifaximina que comprende la dispersión sólida de rifaximina puede administrarse junto con un segundo agente farmacéuticamente activo, como antibióticos, agentes antimotilidad, agentes antiinflamatorios, antiinfecciosos, diuréticos, antidiabéticos, antifúngicos, analgésicos, antialérgicos, antiulcerativos, antieméticos, inmunosupresores, antivirales, antirretrovirales, agentes reductores de la acidez, esteroides, enzimas, inhibidores de enzimas, proteínas, péptidos y antitusivos o combinaciones de estos. El segundo agente farmacéuticamente activo puede incluirse en la composición oral y, por lo tanto, administrarse en combinación con rifaximina, o puede administrarse por separado. Si se administra por separado, se puede administrar de manera sustancial concurrentemente, antes de o después de la administración de la composición oral. El segundo agente farmacéuticamente activo se puede administrar por vía oral o parenteral, por ejemplo, por vía intravenosa. El segundo agente farmacéuticamente activo se puede proporcionar en dosis, frecuencias de administración y durante el tiempo en combinación con las dosis de rifaximina, frecuencias de administración y durante el tiempo efectivo para proporcionar un efecto beneficioso al paciente.

Una composición que comprende la dispersión sólida de rifaximina se puede proporcionar como un kit; es decir, incluido en el empaque con materiales de instrucción.

REIVINDICACIONES

1. Una dispersión sólida de rifaximina que comprende rifaximina y un portador farmacéuticamente aceptable, en la que el portador farmacéuticamente aceptable se selecciona entre polietilenglicol, polimetacrilatos, acetato de polivinilo, derivados de celulosa, polaxámero, behenato de glicerilo, polietilenglicol derivado de un monoglicérido, vitamina E, polietileno o éster de polioxietileno de ácido hidroxilesteárico, polioxilglicéridos, aceite de ricino polietoxilado o combinaciones de los mismos,

en la que la solubilidad de la rifaximina aumenta con respecto a una cantidad equivalente de rifaximina que no está en dispersión sólida.

2. La dispersión sólida de la reivindicación 1, en la que la disponibilidad gastrointestinal de rifaximina aumenta con respecto a una cantidad equivalente de rifaximina.

3. La dispersión sólida de rifaximina de la reivindicación 1, en la que la solubilidad de la rifaximina en la dispersión sólida aumenta con respecto a una cantidad equivalente de rifaximina, mientras que mantiene una permeabilidad equivalente con respecto a una cantidad equivalente de rifaximina.

4. Una composición farmacéutica que comprende una dispersión sólida de la reivindicación 1.

5. Una composición farmacéutica que comprende la dispersión sólida de la reivindicación 1 para uso en el tratamiento y/o prevención de una infección microbiana.

6. Una composición farmacéutica que comprende la dispersión sólida de la reivindicación 1 para uso en el tratamiento y/o prevención del síndrome del intestino irritable o enfermedad de Crohn.

7. La dispersión sólida de la reivindicación 1, en la que la dispersión proporciona una mayor solubilidad de rifaximina y una disponibilidad gastrointestinal mejorada (GIT) en relación con una dosis equivalente de rifaximina en un comprimido disponible comercialmente, o con una dosis equivalente de rifaximina en una solución simple como en agua o solución salina normal, que se ingiere por vía oral.

8. La dispersión sólida de la reivindicación 1, en la que la solubilidad de la rifaximina se incrementa en más del 30%.