

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 744 406**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/48** (2006.01)

**A61K 9/50** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.02.2014 PCT/US2014/016071**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.08.2014 WO14127025**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.02.2014 E 14751025 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2019 EP 2956149**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas para el tratamiento de helicobacter pylori**

30 Prioridad:

**13.02.2013 US 201361764385 P**  
**13.02.2013 US 201361764401 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**25.02.2020**

73 Titular/es:

**REDHILL BIOPHARMA LTD. (100.0%)**  
**21 Ha'arba'a Street**  
**64739 Tel Aviv, IL**

72 Inventor/es:

**RADAY, GILEAD;**  
**GOLDBERG, GUY;**  
**GOSELIN, PATRICK y**  
**FATHI, REZA**

74 Agente/Representante:

**DEL VALLE VALIENTE, Sonia**

ES 2 744 406 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas para el tratamiento de helicobacter pylori

5 **Campo técnico**

Los aspectos de la invención se refieren a composiciones para su uso en el tratamiento y/o prevención de la recurrencia de los trastornos asociados con la infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) y métodos de preparación de los mismos. El ámbito de la invención está definido por las reivindicaciones. Cualquier referencia en la descripción a los métodos de tratamiento se refiere a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para uso en un tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o diagnóstico).

**Antecedentes**

15 Históricamente, se descubrió que *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) era difícil de erradicar utilizando agentes quimioterapéuticos conocidos. Aunque muchos antibióticos pueden suprimir el crecimiento de *H. pylori* in vivo, la concentración en la mucosa parece ser inadecuada y la penetración de la capa habitual de moco gástrico es mala. Además, con frecuencia existe más de un agente infeccioso dentro de la mucosa, por lo que las sensibilidades de las diversas bacterias pueden variar dentro de un paciente y dentro de una región de la mucosa. Por lo tanto, el desarrollo de métodos adecuados de erradicación in vivo de la infección crónica por *H. pylori* ha sido difícil.

En la técnica anterior, por ejemplo CN101607086 describe una cápsula que comprende 1- gránulos de dos antibióticos comprimidos en elementos de 3 mm y recubiertos con un recubrimiento de liberación inmediata, y 2- un gránulo de bismuto. Debe añadirse el PPI a los dos antibióticos.

25 **Resumen**

En la presente invención se proporciona una cápsula que comprende una primera composición de dosificación de liberación inmediata en forma de minicomprimidos que tienen al menos dos agentes antibióticos y una segunda composición de dosificación de liberación retardada en forma de minicomprimidos con un inhibidor de la bomba de protones. La cápsula reivindicada según algunos aspectos de la invención puede utilizarse para el tratamiento de trastornos asociados con infecciones por *H. pylori* o para la prevención de la recurrencia de trastornos asociados con infecciones por *H. pylori*.

35 La cápsula reivindicada comprende:

- (1) una primera composición de dosificación de liberación inmediata en forma de minicomprimidos que comprenden al menos dos antibióticos;
- 40 (2) una segunda composición de dosificación de liberación retardada en forma de minicomprimidos que comprenden un inhibidor de la bomba de protones y un recubrimiento, en donde el recubrimiento está suficientemente diseñado para cumplir con el perfil de disolución de prueba de dos etapas en un aparato de cesta portatubos:
  - 45 (a) liberación de no más de 10 % de inhibidor de la bomba de protones en 120 min en una etapa ácida que comprende 900 ml de HCl 0,1 N a 100 rpm; y
  - (b) liberación de no menos de 75 % de inhibidor de la bomba de protones en 45 min en 900 ml de tampón fosfato de pH 6,8 a 100 rpm después de la etapa ácida; y
- 50 (3) una capa externa que encapsula la primera y segunda composición de dosificación.

En algunas realizaciones, el recubrimiento en la segunda composición de dosificación pueden diseñarse para asegurar que la liberación del inhibidor de la bomba de protones se retarde de 120 a al menos 240 minutos después de la administración oral.

55 La primera y la segunda composición de dosificación son en forma de minicomprimidos. La composición farmacéutica es una dosificación sólida oral en forma de cápsula.

En algunas realizaciones, la primera composición de dosificación puede comprender amoxicilina y ansamicina, derivados de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos. La ansamicina puede comprender rifampicina, rifabutina, derivados de los mismos, sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos o combinaciones de los mismos

65 En algunas realizaciones, en la segunda composición de dosificación, el inhibidor de la bomba de protones es uno de omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, ilaprazol, dexlansoprazol, esomeprazol y rabeprazol, sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos o combinaciones de los mismos.

- 5 En algunas realizaciones, la segunda composición de dosificación puede comprender un agente de retardo. El agente de retardo puede ser uno de alginato de sodio, monoestearato de glicerilo, diestearato de glicerilo, formas de ácidos acrílicos, formas de celulosas o combinaciones de los mismos.
- 10 En algunas realizaciones, al menos 70 % de los al menos dos antibióticos puede liberarse entre 5 y 120 minutos después de la administración oral. En algunas realizaciones, al menos 70 % del inhibidor de la bomba de protones puede liberarse entre 120 y 240 min después de la administración oral,
- 15 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede comprender rifabutina, amoxicilina y omeprazol. Según algunas realizaciones, la relación de amoxicilina a rifabutina puede variar de 10 a 40. Según algunas realizaciones, la relación de amoxicilina a omeprazol puede variar de 20 a 40.
- 20 En algunas realizaciones, la primera y segunda composiciones de dosificación pueden comprender además una carga, un disgregante, un aglutinante, un tensioactivo, un agente alcalinizante, un lubricante o combinaciones de los mismos. La carga puede ser uno de lactosa, celulosa, almidón, fosfatos de calcio, carbonato de calcio, azúcar o combinaciones de los mismos; el disgregante puede ser uno de croscarmelosa de sodio, carboximetilcelulosa, glicolato sódico de almidón, crospovidona o combinaciones de los mismos. El aglutinante puede ser uno de almidón, celulosa, polivinilpirrolidona, goma xantano, ácido algínico, agar o combinaciones de los mismos. El tensioactivo puede ser uno de lauril sulfato de sodio, polioxietileno, polioxipropilenglicol, polietilenglicol, propilenglicol, polivinil caprolactama - acetato de polivinilo - polietilenglicol, macroglicol hidroxiestearato o combinaciones de los mismos. El agente alcalinizante puede ser uno de meglumina, carbonato de calcio, sulfato de sodio, bicarbonato sódico o combinaciones de los mismos. El lubricante puede ser uno de estearato de magnesio, dióxido de silicio, talco, ácido esteárico, estearil fumarato de sodio, behenato de glicerilo o combinaciones de los mismos.
- 25 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede comprender además un recubrimiento exterior. El recubrimiento puede comprender un polímero, tensioactivo, plastificante, opacificante, un agente alcalinizante o combinaciones de los mismos
- 30 Según algunos aspectos de la invención, la composición farmacéutica comprende una primera composición de dosificación de liberación inmediata que comprende 250 mg de amoxicilina y 12,5 mg de rifabutina, derivados de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, y una segunda composición de dosificación de liberación retardada que comprende 10 mg de omeprazol, derivados de los mismos o sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos.
- 35 En algunas realizaciones, la segunda composición de dosificación puede comprender una capa protectora exterior, un recubrimiento entérico y una capa protectora interior para proteger el inhibidor de la bomba de protones del recubrimiento entérico.
- 40 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es estable en condiciones estándar de temperatura y humedad ambiente.
- 45 Algunos aspectos de la invención se refieren a un método de tratamiento; el método comprende administrar por vía oral una dosis de una composición farmacéutica en una sola forma de dosificación sólida, en donde la composición farmacéutica comprende (1) una primera composición de dosificación de liberación inmediata que comprende 12,5 mg de rifabutina y 250 mg de amoxicilina, derivados de los mismos o sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, (2) una segunda composición de liberación retardada que comprende 10 mg de omeprazol, derivados de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos y un recubrimiento, en donde el recubrimiento está suficientemente diseñado para cumplir con el perfil de disolución de una prueba de dos etapas en un aparato de cesta portatubos: (a) liberación de no más de 10 % de omeprazol en 120 min en una etapa ácida que comprende 900 ml de HCl 0,1 N a 100 rpm, y (b) liberación de no menos de 75 % de omeprazol en 45 min en 900 ml de tampón fosfato de pH 6,8 a 100 rpm después de la etapa ácida; y (3) una capa exterior que encapsula la primera y la segunda composición, en donde en el paso de la administración, la dosis comprende 50 mg de rifabutina, 1000 mg de amoxicilina y 40 mg de omeprazol, administrada tres veces al día.
- 55 En algunas realizaciones pueden administrarse diariamente hasta 3500 mg de amoxicilina. En algunas realizaciones pueden administrarse diariamente hasta 4500 mg de amoxicilina. En algunas realizaciones pueden administrarse diariamente hasta 300 mg de rifabutina.
- 60 En algunas realizaciones, el método es para un uso en el tratamiento de un paciente durante al menos 7 días, al menos 10 días, al menos 14 días. En algunas realizaciones, el método para tratar da lugar a una tasa de erradicación de *H. pylori* superior a 80 %, superior a 85 %, superior a 90 %, superior a 95 %. En algunas realizaciones, el tratamiento de un paciente durante al menos 14 días da lugar a una tasa de erradicación de *H. pylori* superior a 84 %.

Los aspectos de la invención se refieren a una composición farmacéutica y a un método de tratamiento que utiliza la composición farmacéutica. Dichas composiciones y métodos pueden utilizarse para optimizar la eficacia de erradicación, la tolerancia del tratamiento y el régimen de dosificación en un paciente.

- 5 Los aspectos de la invención se refieren a una terapia farmacológica eficaz formulada para tener propiedades farmacocinéticas óptimas para suministrar los ingredientes farmacéuticos activos.

En algunos aspectos de la invención, la cápsula reivindicada comprende: (1) una primera composición de dosificación de liberación inmediata en forma de minicomprimidos que comprende un primer antibiótico y al menos un segundo antibiótico, en donde el primer antibiótico es rifabutina o derivados del mismo y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, en donde el primer núcleo de dosificación comprende 12,5 mg de rifabutina y proporciona, cuando se administraba a una dosis de 50 mg tres veces al día a un ser humano en ayunas, un perfil in vivo en plasma con (a) una  $C_{m\acute{a}x}$  media de 87 ng/ml; (b) una media geométrica de mínimos cuadrados de 85 ng/ml; (c) una  $AUC_{0-24}$  media de 1320 ng.h/ml; y (c) un  $T_{m\acute{a}x}$  medio de 16,50 h basado en una administración de dosis tres veces al día; (2) una segunda dosificación de liberación retardada en forma de comprimido en minicomprimidos de 2 mm que comprende un inhibidor de la bomba de protones y un recubrimiento.

En algunos aspectos de la invención, la composición farmacéutica comprende: (1) una primera composición de dosificación de liberación inmediata en forma de minicomprimidos que comprende un primer antibiótico y al menos un segundo antibiótico, en donde el primer antibiótico es rifabutina o derivados del mismo y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, en donde el primer núcleo de dosificación comprende 12,5 mg de rifabutina y proporciona, cuando se administraba a una dosis de 50 mg tres veces al día a un ser humano en ayunas, un perfil in vivo en plasma con (a) una  $C_{m\acute{a}x}$  en el intervalo de 60 ng/ml a 113 ng/ml; (b) una media geométrica de mínimos cuadrados de 55 ng/ml a 110 ng/ml; (c) una  $AUC_{0-24}$  media que va de 800 ng.h/ml a 1850 ng.h/ml; y (c) un  $T_{m\acute{a}x}$  medio con un intervalo de 14 h a 19 h sobre la base de una administración de dosis tres veces al día; (2) una segunda forma de dosificación de liberación retardada de minicomprimidos que comprenden un inhibidor de la bomba de protones y un recubrimiento.

En algunos aspectos de la invención, la composición farmacéutica comprende: (1) una primera composición de dosificación que comprende un primer antibiótico y al menos un segundo antibiótico, en donde el primer antibiótico es rifabutina o derivados del mismo y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, en donde el primer núcleo de dosificación comprende 12,5 mg de rifabutina y proporciona, cuando se administra a una dosis de 50 mg tres veces al día a un ser humano en ayunas, un perfil in vivo en plasma con (a) una relación  $C_{m\acute{a}x}$  a  $C_{m\acute{i}n}$  inferior a 57,8; y (b) un  $T_{m\acute{a}x}$  media de 16,50 h basado en una administración de dosis tres veces al día; (2) una segunda composición de dosificación de liberación retardada que comprende un inhibidor de la bomba de protones y un recubrimiento; y (3) una capa externa que encapsula la primera composición de dosificación y la segunda composición de dosificación.

En algunas realizaciones, la primera composición de dosificación puede comprender 250 mg de amoxicilina y 12,5 mg de rifabutina o derivados de los mismos y sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos y en donde la segunda composición de dosificación puede comprender 10 mg de omeprazol o derivados del mismo y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos del mismo.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende: (1) una primera composición de dosificación de liberación inmediata en forma de minicomprimidos que comprende 250 mg de amoxicilina y 12,5 mg de rifabutina o derivados de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, en donde el primer núcleo de dosificación proporciona, cuando la rifabutina se administra a una dosis de 50 mg tres veces al día a un ser humano en ayunas, un perfil in vivo en plasma con (a) una  $C_{m\acute{a}x}$  media de 87 ng/ml; (b) una media geométrica de mínimos cuadrados de 85 ng/ml; (c) una  $AUC_{0-24}$  media de 1320 ng.h/ml (c) un  $T_{m\acute{a}x}$  medio de 16,50 h sobre la base de una administración de dosis tres veces al día; (2) una segunda composición de dosificación de liberación retardada en forma de minicomprimidos, que comprende un inhibidor de la bomba de protones y un recubrimiento; y (3) una capa externa que encapsula la primera composición de dosificación y la segunda composición de dosificación.

### Breve descripción de los dibujos

Las realizaciones descritas en la presente memoria se explicarán posteriormente con referencia a los dibujos. Los dibujos no están necesariamente a escala, haciendo énfasis generalmente en ilustrar los principios de las realizaciones descritas en la presente memoria.

La Fig. 1 ilustra el perfil lineal de la media para la rifabutina en el tratamiento 1 utilizando la formulación de ensayo de la presente descripción y en el tratamiento 2 utilizando la administración concomitante de los tres API según algunas realizaciones. El tratamiento 1 corresponde a la administración de 4 cápsulas de una dosis única que comprende 12,5 mg de rifabutina, 250 mg de amoxicilina y 10 mg de omeprazol, administradas tres veces al día, por la mañana, tarde y noche, a intervalos de 8 horas, para una dosis oral diaria total de 150 mg de rifabutina / 3000 mg de amoxicilina / 120 mg de omeprazol. El tratamiento 2 corresponde a la administración concomitante de rifabutina, amoxicilina y omeprazol para una dosis oral diaria total de 150 mg de rifabutina / 3000 mg de amoxicilina / 120 mg de omeprazol. En el Tratamiento 2, se administraron 150 mg de rifabutina una vez por la mañana. Se administraron dos cápsulas de 500 mg de amoxicilina y una cápsula de 40 mg de omeprazol tres veces al día, por la mañana, tarde y noche, a intervalos de 8 horas.

La Fig. 2 ilustra el perfil logarítmico de la media para la rifabutina en el tratamiento 1 utilizando la formulación de ensayo de la presente descripción y en el tratamiento 2 utilizando la administración concomitante de los tres API según algunas realizaciones.

5 La Fig. 3 ilustra el perfil lineal de la media para amoxicilina en el tratamiento 1 utilizando la formulación de ensayo de la presente descripción y en el tratamiento 2 utilizando la administración concomitante de los tres API según algunas realizaciones.

10 La Fig. 4 ilustra el perfil logarítmico de la media para amoxicilina en el tratamiento 1 utilizando la formulación de ensayo de la presente descripción y en el tratamiento 2 utilizando la administración concomitante de los API según algunas realizaciones.

15 La Fig. 5 ilustra el perfil lineal de la media para el omeprazol en el tratamiento 1 utilizando la formulación de ensayo de la presente descripción y en el tratamiento 2 utilizando la administración concomitante de los tres API según algunas realizaciones.

20 La Fig. 6 ilustra el perfil logarítmico de la media para el omeprazol en el tratamiento 1 utilizando la formulación de ensayo de la presente descripción y en el tratamiento 2 utilizando la administración concomitante de los tres API según algunas realizaciones.

### Descripción detallada

25 *Helicobacter pylori* es un patógeno bacteriano humano transmisible (persona a persona) común e importante, normalmente a través de la vía oral-oral. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) es un bacilo Gram-negativo, microaerófilo que puede vivir en las membranas mucosas que recubren el estómago de los seres humanos y otros animales.

30 La prevalencia de esta infección varía en el mundo, de tan solo 10 % en algunas naciones desarrolladas de Occidente hasta más de 80 % en poblaciones pobres de muchos países en desarrollo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que *H. pylori* está presente en aproximadamente la mitad de la población mundial, mientras que los Centros de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) estiman que un total de 30-40 % de los americanos presentan infección, con las mayores tasas de incidencia en subgrupos de minorías.

35 Los mayores motivos de preocupación de *H. pylori* como agente infeccioso son que el agente puede ser infeccioso de forma continuada a lo largo de una etapa inicial, clínicamente latente y con frecuencia asintomática, pudiendo inducir un patrón de inflamación gástrica aguda sobre crónica, que da lugar a una fisiología gástrica trastornada y a un daño progresivo de la mucosa gástrica. Además, el agente puede producir efectos patológicos graves y secuelas clínicas en pacientes infectados.

40 Los pacientes con infección por *H. pylori* pueden presentar una dispepsia leve. Uno de los principales motivos de realizar la prueba para *H. pylori* es la presencia de dispepsia, dado que muchas enfermedades relacionadas con *H. pylori* están asociadas a este síntoma. Además, se ha demostrado que más de 50 % de los pacientes dispépticos sin evidencia de enfermedad ulcerosa (dispepsia sin úlcera o dispepsia funcional) están infectados con *H. pylori* y están en riesgo de progresión de daños en la mucosa gástrica.

45 Una infección persistente con *H. pylori* está fuertemente asociada a gastritis crónica activa, úlcera péptica, dispepsia no ulcerosa, GERD, úlcera gástrica, úlcera duodenal así como a carcinoma gástrico, adenocarcinoma gástrico, y linfoma MALT (MALToma). *H. pylori* puede persistir durante décadas o incluso toda la vida del paciente a menos que se erradique mediante un tratamiento adecuado.

50 En 1994, la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer de la OMS clasificó a *H. pylori* como agente del Grupo 1 (carcinogénico para seres humanos), y actualmente se acepta como causa importante de cáncer de estómago en todo el mundo. El cáncer de estómago está entre los cánceres más frecuentes en el mundo y está asociado a un mal pronóstico (tasa de supervivencia a 5 años de solo 10-15 % en pacientes con enfermedad avanzada). En la primera mitad del siglo 20, el cáncer de estómago era el cáncer más común en muchos países occidentales, incluidos los Estados Unidos de América (EE- UU.). Como tal, para la prevención del cáncer de estómago es vital la identificación y erradicación de *H. pylori* antes de que haya presentes lesiones preneoplásicas. Por ejemplo, la erradicación basada en poblaciones de *H. pylori* en un área donde la infección es endémica (Taiwan) mostró una reducción de 67 % en úlceras nuevas, reducción de 77 % en la incidencia de atrofia gástrica, y reducción de 25 % en el cáncer de estómago, comparado con el periodo anterior (1995-2003) al periodo de erradicación de *H. pylori* (2004-2008).

60 Los resultados de la infección por *H. pylori* son muchos, e incluyen: dispepsia (sin úlcera o funcional), enfermedad de úlcera péptica (úlcera duodenal y úlcera gástrica), linfoma gástrico primario de células B, cáncer de estómago, deficiencia de vitamina B12, anemia por deficiencia de hierro.

65

La dispepsia (definida como dolor o incomodidad recurrente centrada en el abdomen superior, con frecuencia en relación con las comidas) es un problema global común y desconcertante que afecta a entre 15 % y 40 % de la población. Se estima que hasta 50 % de los pacientes dispépticos sin úlcera o funcionales están infectados con *H. pylori*. La erradicación de *H. pylori* en esta etapa clínica confiere ventajas clínicas y económicas significativas, incluyendo la prevención y tratamiento de úlceras pépticas no reconocidas, y la reducción del riesgo de desarrollar cáncer de estómago.

El cáncer de estómago es el segundo cáncer más frecuente en el mundo y está asociado a un mal pronóstico (tasa de supervivencia a 5 años de solo 10-15 % en pacientes con enfermedad avanzada). El National Cancer Institute [NCI] (Surveillance Epidemiology and End Results [SEERS]) estima que >21.000 americanos serán diagnosticados, y casi 11.000 morirán de cáncer de estómago en 2012 (NCI 2012). Actualmente se sabe que casi todos los cánceres de estómago son atribuibles a la infección por *H. pylori* (es decir, estudios recientes han confirmado que el cáncer de estómago se desarrolla en pacientes infectados con *H. pylori* pero no en personas no infectadas). Además, se ha demostrado que la erradicación de *H. pylori* detiene la progresión natural de la gastritis atrófica y elimina, estabiliza, o reduce el riesgo de progresión al cáncer de estómago, dependiendo de la severidad y grado de daño presente cuando se cura la infección *H. pylori*.

Los beneficios de la erradicación de *H. pylori* en cualquier etapa de la infección de *H. pylori* son claros; sin embargo, es evidente que la identificación y erradicación de *H. pylori* antes del desarrollo de gastritis atrófica está asociada a los resultados clínicos más positivos.

Con frecuencia se ha empleado una terapia combinada en la que se ingieren dos antibióticos y un antiácido, tales como un proton pump inhibitor (inhibidor de la bomba de protones - PPI) como formas de dosificación separadas para la terapia de erradicación de *H. pylori*. Sin embargo, se ha demostrado que la terapia combinada de comúnmente utilizada no fue tan eficaz en la terapia de erradicación de *H. pylori*. Si los pacientes presentan un buen cumplimiento, la tasa de erradicación (>85 %) puede alcanzarse después de 7 a 14 días de tratamiento. Sin embargo, un inconveniente importante de la terapia combinada (también conocida como terapia triple) se debe posiblemente a un mal cumplimiento. Los pacientes sujetos a una terapia combinada reciben normalmente en promedio 5 comprimidos dos veces al día. En la terapia triple estándar, los agentes antimicrobianos inhibidores de *Helicobacter* y un proton pump inhibitor (inhibidor de la bomba de protones - PPI) se administran simultáneamente, por ejemplo, con una hora de diferencia entre ellos o coadministrados como formas de dosificación separadas. Además, la inestabilidad de los principios activos en el estómago del paciente puede dar lugar a una mala absorción y a una dosificación insuficiente. Además, se ha demostrado que las cepas de *H. pylori* son resistentes a claritromicina o a metronidazol, que son los agentes antimicrobianos estándar utilizados en la terapia triple estándar que lleva a fracasos terapéuticos. Además, tomar múltiples fármacos separados durante la terapia aumenta el cumplimiento y el riesgo de adherencia asociados con la medicación concomitante e influye en gran medida en los impactos sobre la tolerabilidad del tratamiento y aumenta la variabilidad.

Las triples terapias de combinación aprobadas actualmente alcanzan con frecuencia una erradicación subóptima. Dos meta-análisis separados han demostrado que la eficacia de terapias triples combinadas basadas en claritromicina y metronidazol ha bajado a niveles inaceptablemente bajos, con una eficacia inferior a 80 %.

Hay un consenso creciente entre las comunidades científica y médica de que las terapias actualmente aprobadas para la erradicación de *H. pylori* ya no proporcionan una terapia adecuada para más de 20 % de los pacientes tratados. La morbilidad potencial de la infección de *H. pylori* puede variar de estados de enfermedad no graves a potencialmente mortales. De hecho, un tratamiento ineficaz puede llevar, de forma general, a una mayor resistencia bacteriana, como cepas de *H. pylori* resistentes a la claritromicina y al metronidazol, así como a complicar tratamientos futuros para erradicar la infección de *H. pylori* y, por tanto, causar más cargas médicas y financieras.

Los aspectos de la invención se refieren a uno nuevo tratamiento de primera línea muy eficaz que puede reducir la carga de tratamiento sobre el paciente. En algunas realizaciones, los métodos y composiciones de la invención son útiles para lograr una alta tasa de erradicación de *H. pylori*.

Algunos aspectos de la invención se refieren a composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento de un trastorno asociado a una infección de *H. pylori* en un paciente. La composición farmacéutica es una cápsula que comprende: (1) una primera composición de dosificación de liberación inmediata en forma de minicomprimidos, comprendiendo la primera composición de dosificación de liberación inmediata al menos dos antibióticos; y (2) una segunda composición de dosificación de liberación retardada en forma de minicomprimidos, comprendiendo la segunda composición de dosificación de liberación retardada un inhibidor de la bomba de protones y un recubrimiento. Los aspectos de la invención se refieren a composiciones farmacéuticas formuladas para tener propiedades farmacocinéticas óptimas para el suministro de los agentes activos en una sola forma de dosificación, en particular, dichas composiciones farmacéuticas pueden tener una liberación relativamente rápida (es decir, liberación inmediata) de los al menos dos agentes antibióticos para asegurar la absorción gástrica, y una liberación modificada o retardada del inhibidor de la bomba de protones para asegurar la absorción intestinal.

Se piensa que el mecanismo de acción de los al menos dos agentes antimicrobianos o antibióticos, en el caso de *H. pylori*, es local en el sitio de infección en el tejido gástrico y sistémico, incluyendo la recaptación de los agentes antimicrobianos al

tejido gástrico desde la sangre. Como tal, la liberación gástrica de los antibióticos es esencial para un tratamiento eficaz. Sin embargo, los antibióticos son generalmente más estables en condiciones ligeramente ácidas a básicas, y pueden ser sensibles a la degradación del ácido gástrico. Los proton pump inhibitors (inhibidores de la bomba de protones - PPI) son fármacos capaces de reducir la producción de ácido gástrico mediante, por ejemplo, la inhibición del sistema enzimático de adenosina trifosfatasa de hidrógeno/potasio de las células gástricas parietales. Por lo tanto, la adición de un PPI que suprima la producción de ácido estomacal puede aumentar el pH intragástrico y reducir la degradación de los antibióticos para potenciar de forma adicional los efectos anti-*H. pylori*. Sin embargo, los PPI son inestables en ácido y pueden ser sensibles a la degradación por el ácido gástrico. El PPI, en las composiciones de la presente invención, se formula para su liberación en el intestino para evitar su rápida degradación en el ambiente ácido gástrico.

“Ingrediente farmacéutico activo” o API como se utiliza en la presente memoria se refiere al resto molecular/químico responsable de producir una respuesta terapéutica en un mamífero. El API, como se utiliza en la presente memoria, incluye sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros y mezclas de estereoisómeros, solvatos (incluyendo hidratos), polimorfos, y/o ésteres de los mismos. El término “sales” se refiere al producto formado por la reacción de un ácido o base inorgánico u orgánico con la forma “base o ácido libre” del API.

Como se utiliza en la presente memoria, el “núcleo” o “núcleo de dosificación” se refiere a los ingredientes farmacéuticos activos e inactivos internos de la forma de dosificación y que forma la composición farmacéutica. Como se utiliza en la presente memoria, la “composición de dosificación” se refiere a los ingredientes farmacéuticos activos e inactivos de la forma de dosificación que forma la composición farmacéutica. Los términos composición de dosificación y núcleo de dosificación pueden utilizarse indistintamente. La composición de dosificación, en algunas realizaciones, puede estar recubierta. La composición de dosificación incluye minicomprimidos que tienen un tamaño de forma típica en el intervalo de aproximadamente 100 µm a aproximadamente 2 mm o más, incluyendo todos los subintervalos entre los mismos.

Como se utiliza en la presente memoria “encapsulación” o “encapsulado” o “encapsular” se refiere al recubrimiento de un agente o forma de dosificación, tal como un active pharmaceutical ingredient (ingrediente farmacéutico activo - API) mediante al menos una capa. Como tales, los términos “recubrimiento” como se utiliza en la presente memoria también se refiere a “estratificado” y “encapsulación” y los términos “recubrimiento” “estratificado” y “encapsulación” pueden utilizarse de forma intercambiable. Un producto encapsulado puede estar en forma de un gránulo, comprimido, minicomprimidos, una cápsula y similares.

Como se utiliza en la presente memoria, “estabilidad” o estabilización o estabilizado se refiere a conservación de los ingredientes activos farmacéuticos, tales como, por ejemplo, el inhibidor de la bomba de protones, el antibiótico, el agente antimicrobiano y a impedir la conversión a variantes de degradación, en las formas dosificación de la invención.

“Forma de dosificación” como se utiliza en la presente memoria se refiere a una forma física adecuada como las cápsulas, que son convenientes para la administración de fármacos a un paciente que necesite dicho fármaco. El término forma de dosificación puede utilizarse de forma intercambiable con la composición y/o la formulación.

#### Composiciones

Algunos aspectos de la invención se refieren a una cápsula, que comprende: (1) una primera composición de dosificación de liberación inmediata en forma de minicomprimidos, comprendiendo la primera composición de dosificación de liberación inmediata al menos dos antibióticos; y (2) una segunda composición de dosificación de liberación retardada en forma de minicomprimidos, comprendiendo la segunda composición de dosificación de liberación retardada un inhibidor de la bomba de protones y un recubrimiento, y en donde el recubrimiento en la segunda composición de dosificación está diseñado para satisfacer las dos fases de perfil de disolución en un aparato de cesta portatubos:

(a) liberación de no más de 10 % del inhibidor de la bomba de protones en 120 min en una etapa ácida que comprende 900 ml de HCl 0,1 N a 100 rpm; y

(b) liberación de no menos de 75 % del inhibidor de la bomba de protones en 45 min en 900 ml de tampón fosfato 6,8 a 100 min después de la etapa de ácido.

En algunas realizaciones, el recubrimiento de la segunda composición de dosificación está diseñado para cumplir el perfil de disolución de prueba de dos etapas en un aparato de paletas:

(a) liberación de no más de 10 % de inhibidor de la bomba de protones en 120 min en una etapa ácida que comprende 900 ml de HCl 0,1 N a 100 rpm; y

(b) liberación de no menos de 75 % de inhibidor de la bomba de protones en 45 min en 900 ml de tampón fosfato de pH 6,8 a 100 rpm después de la etapa ácida.

La capa exterior que encapsula la primera composición y la segunda composición es un vehículo que aloja la primera y la segunda composición de dosificación, concretamente una cápsula.

Según algunos aspectos, los al menos dos antibióticos y los inhibidores de la bomba de protones pueden proporcionarse en una formulación diseñada para proporcionar propiedades farmacocinéticas mejoradas. La presente composición farmacéutica puede reducir la degradación no deseada de los antibióticos y de la bomba de protones en la administración. Además, la presente composición puede tener la ventaja de que puede reducirse la dosificación de cada agente, en comparación con las dosis clínicamente estándar. Ventajas adicionales pueden incluir una reducción en la posibilidad de efectos adversos, una reducción en el coste y una reducción en la duración del tratamiento.

En algunas realizaciones, la primera composición de dosificación de liberación inmediata puede comprender al menos un antibiótico y un agente antibacteriano. En algunas realizaciones, la primera composición de dosificación de liberación inmediata puede comprender al menos dos antibióticos.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende una combinación de rifabutina y amoxicilina como antibióticos, y omeprazol como inhibidor de la bomba de protones.

De acuerdo con algunos aspectos, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden utilizarse específicamente para tratar trastornos asociados con *H. pylori* o para prevenir la recurrencia de trastornos asociados con *H. pylori*. Las composiciones farmacéuticas pueden utilizarse para inhibir, estabilizar o reducir el riesgo de progresión a cáncer de estómago.

#### Antibióticos y agentes antibacterianos

Las presentes composiciones comprenden al menos dos agentes antibacterianos. Los agentes antibacterianos pueden seleccionarse de una serie de antibióticos adecuados conocidos en la técnica. En algunas realizaciones, el agente antibacteriano es un antibiótico descrito en la presente memoria. Los antibióticos y/o los agentes antibacterianos se formulan en una primera composición de dosificación de liberación inmediata.

Como se utiliza en la presente memoria, el término “immediate release (liberación inmediata- IR)” se refiere a la liberación mayor o igual a aproximadamente 50 %, mayor o igual a aproximadamente 60 %, mayor o igual a aproximadamente 70 %, mayor o igual a aproximadamente 80 %, mayor o igual a aproximadamente 90 %, o mayor o igual a aproximadamente 95 % del fármaco en aproximadamente 2 horas, o en otras realizaciones en aproximadamente una hora o menos, tras la administración de la forma de dosificación. Como se utiliza en la presente memoria, el término “composición de liberación inmediata” se refiere a la cápsula reivindicada como se define en la presente memoria que comprende un API. En algunas realizaciones, la composición de liberación inmediata puede comprender opcionalmente un recubrimiento, en donde el recubrimiento opcional funciona para proteger el núcleo de liberación inmediata del contacto con un API distinto, pero sin modificar sustancialmente las propiedades de liberación. Las composiciones de liberación inmediata tienen propiedades de liberación inmediata como se describen en la presente memoria.

En algunas realizaciones, los al menos dos antibióticos se liberan en aproximadamente 1 hora, o en aproximadamente 2 horas de la administración de la composición farmacéutica. En algunas realizaciones, al menos 70 % del al menos un antibiótico se libera entre 5 y 120 min después de la administración oral de la composición.

En algunas realizaciones, la amoxicilina se libera en aproximadamente 1 hora, o en aproximadamente 2 horas de la administración de la composición farmacéutica. En algunas realizaciones, la concentración plasmática media de amoxicilina después de la administración a pacientes sanos es de 2,377 µg/ml a las 0,5 horas, 8,918 µg/ml transcurrida 1 hora, 14,733 µg/ml a las 2 horas, y de 11,253 µg/ml a las 3 horas.

En algunas realizaciones, se libera un promedio de no menos de 80 % de amoxicilina en 60 min a 100 rpm en un aparato de cestas portatubos (900 ml de HCl 0,01 N, a 100 rpm en un aparato de cestas portatubos). En algunas realizaciones, se libera un promedio de 90 %, 96 % y 97 % y de la amoxicilina en un ensayo de disolución in vitro a 20, 30, y 45 minutos, respectivamente.

En algunas realizaciones, la rifabutina se libera antes de aproximadamente 1 hora, o antes de aproximadamente 2 horas después de la administración de la composición farmacéutica. En algunas realizaciones, la concentración plasmática media de rifabutina después de la administración a pacientes sanos es de 5,52 ng/ml a las 0,5 horas, 28,07 ng/ml transcurrida 1 hora, 66,06 ng/ml a las 2 horas, y de 72,49 ng/ml a las 3 horas.

En algunas realizaciones, se libera un promedio de no menos de 75 % de rifabutina en 45 min a 100 rpm en un aparato de cestas portatubos (000 ml de HCl 0,01 N, a 100 rpm en un aparato de cestas portatubos). En algunas realizaciones, se libera un promedio de 95, 97 y 9 % de la rifabutina en un ensayo de disolución in vitro a 20, 30, y 45 minutos, respectivamente.

En algunas realizaciones, los agentes antibióticos pueden incluir, aunque no de forma limitativa, ansamicina, amoxicilina, cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, solvatos de los mismos y cualquier combinación de los anteriores.

En algunas realizaciones, el agente antibiótico puede ser un ansamicina seleccionada del grupo que consiste en rifamicina, rifaximina, rifampicina, rifabutina, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, solvatos de los mismos y cualquier combinación de los anteriores. El antibiótico ansamicina puede comprender rifampicina y/o su derivado semisintético, la rifabutina. De forma más típica, la ansamicina puede ser la rifampicina, rifabutina o una combinación de los mismos.

La rifabutina y la rifampicina inhiben la síntesis de ARN dependiente de ADN bacteriano inhibiendo la ARN polimerasa dependiente de ADN de las bacterias. La rifabutina ha demostrado tener utilidad potencial en el tratamiento de *H. pylori*, dado que no comparten resistencia con la claritromicina.

La resistencia de *H. pylori* a la amoxicilina o a la rifabutina es muy rara. La tasa media de resistencia a rifabutina de *H. pylori* (calculada a partir de 11 estudios que incluyeron 2982 pacientes) fue del 1,3 % en general y del 0,6 % para pacientes sin tratamiento previo de erradicación de *H. pylori*.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede comprender también al menos uno o más agentes antibacterianos o antibióticos adicionales. Por ejemplo, el agente antibiótico o agente antibacteriano puede ser uno de penicilinas, compuestos de bismuto, tetraciclinas, nitroimidazoles, quinolonas, lincosamidas, macrólidos y cefalosporinas, cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, solvatos de los mismos y cualquier combinación de los anteriores.

Ejemplos de la penicilinas incluyen, aunque no de forma limitativa, penicilina G, penicilina V, feneticilina, propicilina, meticilina, oxacilina, nafcilina, ampicilina, amoxicilina, hetacilina, carbenicilina, mezlocilina, temocilina, mecilnam y pivmeciliinam, y cualquier sal farmacéuticamente aceptable de las mismas; solvatos de los mismos, y cualquier combinación de los anteriores.

Ejemplos de compuestos de bismuto incluyen, aunque no de forma limitativa, subcitrate de bismuto, aluminato de bismuto, óxido de bismuto, salicilato de bismuto, subgalato de bismuto, tanato de bismuto, fosfato de bismuto, tribromofenato de bismuto, subcarbonato de bismuto, subnitrate de bismuto, y mezclas, cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, solvatos de los mismos, y cualquier combinación de los anteriores.

Ejemplos de tetraciclinas incluyen, aunque no de forma limitativa, clorhidrato de tetraciclina, oxitetraciclina, doxiciclina, mnetaciclina, clortetraciclina, demecloociclina y minociclina y, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, solvatos de los mismos y cualquier combinación de los anteriores.

Ejemplos de nitroimidazoles incluyen metronidazol, tinidazol, nimorazol, ornidazol y ortanidazol, cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, solvatos de los mismos y cualquier combinación de los anteriores.

Ejemplos de quinolonas incluyen, aunque no de forma limitativa, ciprofloxacino, norfloxacino, enoxacino, lomefloxacino, pefloxacino, amifloxacino, fleroxacino, levofloxacino, nadifloxacino, rufloxacino, esparfloxacino, tosufloxacino y ofloxacino, cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, solvatos de los mismos, y cualquier combinación de los anteriores.

Ejemplos de lincosamidas incluyen, aunque no de forma limitativa, lincomicina y clindamicina, cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, solvatos de los mismos y cualquier combinación de los anteriores.

Los ejemplos de macrólidos incluyen, aunque no de forma limitativa, eritromicina, espiramicina, oleandomicina, triacetiloleandomicina, claritromicina, roxitromicina, iosamicina, kitsamicina, midecamycin, miocamicina, rokitamicina, diritromicina, rosarimicina, fluritromicina y azitromicina, cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, solvatos de los mismos y cualquier combinación de los anteriores.

Ejemplos de cefalosporinas incluyen, aunque no de forma limitativa, cefalexina, ficefalexina, cefalotina, cefazolina, cefroxadina, cefadroxilo, cefatrizina, cefaclor, cefprozilo, cefradina, así como cefalosporinas de segunda y tercera generación tales como cefamandol, cefuroxima, cefuroxima axetilo, cefonicida, ceforanida, cefotiam, cefotaxima, cefmenoxima, cefodizima, ceftizoxima, cefiximina, cefdinir, cefetamet pivoxilo, cefpodoxima proxetilo, ceftibuteno, ceftazidima, ceftoperazona, cefpiramida, cefsulodina, cefepima, cefpiroma y ceftriaxona, y compuestos relacionados tales como oxicefalosporinas, incluyendo latamoxef, y cefamicinas tales como cefoxitina, cefmetazol, cefotetán, cefbuperazona y cefminox, cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, solvatos de los mismos, y cualquier combinación de las anteriores.

En algunas realizaciones, se puede usar rifabutina en combinación con penicilina como un primer antibiótico, y un compuesto de bismuto como un segundo agente antibacteriano. En algunas realizaciones, un segundo agente antibacteriano alternativo puede ser una tetraciclina.

En algunas realizaciones puede utilizarse rifabutina en combinación con amoxicilina; en algunas realizaciones, las al menos dos combinaciones de antibióticos pueden tener actividad sinérgica para producir un efecto antibacteriano sinérgico. En algunas realizaciones, la combinación de los al menos dos antibióticos puede dar

lugar a un post antibiotic effect (efecto sinérgico postantibiótico - PAE) tales como la inhibición o recrecimiento retardado de *H. pylori* después de la exposición a la combinación de antibiótico. Este factor puede permitir la erradicación continuada de las bacterias después de la finalización de la terapia.

## 5 Rifabutinina

La rifabutinina es un derivado de la rifamicina S, que pertenece a la clase de las ansamicinas. Los rifamicinas deben su eficacia antimicobacteriana a su capacidad para penetrar en la pared celular y a su capacidad de formar complejos con la ARN polimerasa dependiente de ADN e inhibirla. Se ha descubierto que la rifabutinina interactúa con, y penetra, las capas exteriores de la envoltura de las micobacterias.

La rifabutinina está indicada para la prevención de la enfermedad diseminada del complejo de *M. avium* (MAC) en pacientes con enfermedad avanzada de VIH (recuento celular de CD4+  $\leq$  200/mm<sup>3</sup> con un diagnóstico que define el SIDA, o recuento celular de CD4+  $\leq$  100/mm<sup>3</sup> sin un diagnóstico que defina el SIDA). Se recomienda administrar 300 mg de rifabutinina una vez al día con o sin comida. Para aquellos pacientes que experimentan náuseas, vómitos u otros trastornos gastrointestinales, puede ser útil dividir la dosis de rifabutinina a la mitad (una cápsula de 150 mg) dos veces al día con alimentos.

Tras la administración oral, al menos 53 % de la dosis de rifabutinina se absorbe rápidamente, alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas en 2 a 4 horas. Una comida rica en grasas ralentiza su velocidad sin influir en el grado de absorción de la rifabutinina procedente de la forma de dosificación de cápsula. La biodisponibilidad absoluta media ( $\pm$ DT) valorada en los pacientes VIH positivos en un ensayo de dosis múltiple fue de 20 % ( $\pm$ 16 %, n=5) el día 1 y de 12 % ( $\pm$ 5 %, n=7) en el día 28. En voluntarios adultos sanos administró una sola dosis oral de 300 mg de rifabutinina, la concentración media ( $\pm$  SD) de la concentración plasmática máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) fue de 375 ( $\pm$ 267) ng/ml (intervalo: 141 a 1033 ng/ml). Los niveles medios mínimos estacionarios de rifabutinina ( $C_p$ ,  $C_{m\acute{i}nss}$ , 24 horas después de la dosis) variaron de 50 a 65 ng/ml en pacientes VIH positivos y en voluntarios normales sanos.

Se ha demostrado la proporcionalidad de dosis farmacocinética a lo largo del intervalo de dosis única de 300 a 900 mg en pacientes VIH positivos con sintomatología temprana y en voluntarios normales sanos a lo largo del intervalo de dosis única de 300 a 600 mg.

La rifabutinina parece estar ampliamente distribuida por el organismo y se ha detectado en todos los tejidos y fluidos corporales examinados. Se han observado concentraciones varias veces mayores que las alcanzadas en el plasma en el parénquima pulmonar, la vesícula biliar y en la pared del intestino delgado. El volumen aparente de distribución en estado estacionario ( $V_{ss}$ ) estimado en pacientes VIH positivos varones con sintomatología temprana tras una administración IV fue grande (8 a 9 l/kg), lo que indica una extensa distribución de la rifabutinina en los tejidos. Aproximadamente 85 % del fármaco se une a proteínas plasmáticas en concentraciones que van de 50 a 1000 ng/ml. La unión es predominantemente a la seroalbúmina humana, es independiente de la concentración y no parece verse influida por una disfunción renal o hepática.

La rifabutinina experimenta un amplio metabolismo oxidativo. De los 5 metabolitos identificados, la 25-O-desacetilrifabutinina y la 31-hidroxi rifabutinina son los más predominantes y muestran una relación metabolito plasmático: área parental bajo la curva de 0,10 para la 25-O-desacetilrifabutinina y 0,07 para el metabolito 31-hidroxi rifabutinina. El metabolito 25-O-desacetilrifabutinina posee actividad antimicobacteriana igual al fármaco parental, y contribuye con hasta un 10 % de la actividad antimicrobiana total. El metabolito 31-hidroxi posee cierta actividad antimicrobiana (1/16 de la del fármaco parental), pero teniendo en cuenta su concentración en plasma, es probable que no contribuya significativamente a la actividad terapéutica de la rifabutinina. La rifabutinina puede inducir su propio metabolismo en dosis múltiples.

El área bajo la curva de concentración plasmática de rifabutinina-tiempo (AUC) tras la administración de dosis múltiples disminuyó 38 %, pero su una semivida terminal permaneció inalterada. El perfil de eliminación plasmático de la rifabutinina es bifásico, con una semivida inicial de aproximadamente 4 horas seguida de una semivida terminal media de 45 ( $\pm$ 17) horas (intervalo: 16 a 69 horas). El aclaramiento sistémico medio en voluntarios adultos sanos tras una única dosis oral fue 0,69 ( $\pm$  0,32) l/hora/kg de (intervalo: 0,46 a 1,34 l/hora/kg). La rifabutinina se excreta principalmente en la orina, principalmente en forma de metabolitos y en menor medida en las heces. El cincuenta y tres por ciento (53 %) de la dosis oral de fármaco marcado con <sup>14</sup>C se recuperó en la orina transcurridos 5 días después de la dosis y el 30 % se recuperó en las heces durante el mismo período. La excreción renal y biliar del fármaco inalterado contribuyen, cada una, en aproximadamente 5 % al aclaramiento sistémico.

Los acontecimientos adversos más comunes, comunicados con mayor frecuencia en pacientes tratados con rifabutinina que en el grupo del placebo fueron: decoloración de la orina, neutropenia, eritema cutáneo, náuseas y/o vómitos, y dolor abdominal.

Sobre la base de la información disponible, los parámetros farmacocinéticos observados tras una dosis única oral de 150 mg de cápsulas de rifabutinina en ayunas se resumen en la Tabla 1:

65

Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos esperados de la rifabutin y su metabolito

Parámetros farmacocinéticos (FC)	Rifabutin	25-O-desacetilrifabutin
$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)*	188	27
$T_{m\acute{a}x}$ (horas)	3	—
$T_{1/2el}$ (horas)	40	—

\*Asumiendo linealidad, para una dosis de 50 mg de rifabutin, la  $C_{m\acute{a}x}$  esperada sería de aproximadamente 63 ng/ml, y de 9 ng/ml para la rifabutin y la 25-O-desacetilrifabutin, respectivamente.

5

## Amoxicilina

La amoxicilina, una penicilina semisintética del grupo de las aminopenicilinas, es un bactericida frente a microorganismos sensibles. Actúa a través de la inhibición de la síntesis del peptidoglicano en la pared celular bacteriana. Esto lleva a la formación de una pared celular defectuosa con una eventual lisis y muerte celular.

10

La amoxicilina se administra por vía oral y dado que es estable en presencia del ácido gástrico, puede administrarse con o sin comida. La duración del tratamiento depende del tipo y severidad de la infección, y este puede durar de 7 a 10 días hasta varias semanas.

15

La amoxicilina se absorbe rápidamente después de una administración oral y es estable en presencia de ácido gástrico. Las concentraciones máximas en suero normalmente se alcanzan en un período de 1 a 2 horas después de la administración oral y son generalmente 2 a 2,5 veces superiores a las obtenidas con una dosis equivalente de ampicilina oral. La concentración plasmática máxima varió de 2,65 a 5,75  $\mu\text{g/ml}$  después de la administración de una dosis única de 250 mg de suspensión reconstituida de gránulos de amoxicilina. La amoxicilina oral posee una mejor biodisponibilidad que la ampicilina oral. La amoxicilina se difunde fácilmente en la mayoría de los tejidos y fluidos corporales, p. ej. fluidos del oído medio, líquido sinovial. La amoxicilina no está muy unida a proteínas. Su semivida de eliminación es de 0,7 a 1,4 horas en pacientes con función renal normal y de 7 a 10 horas en pacientes con función renal comprometida. La amoxicilina se metaboliza parcialmente a metabolitos inactivos y a continuación se excreta rápidamente por la orina. Se excretan pequeñas cantidades de los compuestos por las heces y la bilis.

20

25

Se han comunicado los siguientes efectos adversos con el uso de la amoxicilina: náuseas, vómitos, diarrea, anorexia, malestar epigástrico, gastritis, lengua negra vellosa, glositis, estomatitis, reacciones hematológicas asociadas, eritema y aumento moderado de enzimas hepáticas. Sobre la base de la información disponible, los parámetros farmacocinéticos observados tras una dosis única oral de 1000 mg de cápsulas de amoxicilina en ayunas se resumen en la Tabla 2:

30

Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos esperados de la amoxicilina

Parámetros farmacocinéticos (FC)	Amoxicilina
$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	14
$T_{m\acute{a}x}$ (horas)	1,65
$T_{1/2el}$ (horas)	1,15

35 Inhibidores de la bomba de protones

## Omeprazol

El omeprazol es un agente antiulceroso oral. Está indicado en el tratamiento de afecciones donde se requiere una reducción de la secreción de ácido gástrico, tal como: úlcera duodenal; úlcera gástrica; úlceras gástricas y duodenales asociadas a AINE; esofagitis de reflujo; enfermedad sintomática de reflujo gastroesofágico, es decir, acidez y regurgitación; dispepsia; síndrome de Zollinger-Ellison (condición hipersecretora patológica); erradicación de *H. pylori*. La dosis oral habitual recomendada para adultos varía entre 10 y 40 mg diarios.

40

El omeprazol pertenece a una clase de compuestos antisecretores que suprimen la secreción ácida gástrica mediante la inhibición específica del sistema enzimático ATPasa  $\text{H}^+/\text{K}^+$  de la superficie secretora de las células parietales gástricas. Debido a que este sistema enzimático se considera como la bomba de ácido (protones) dentro de la mucosa gástrica, se ha caracterizado al omeprazol como un inhibidor de la bomba de protones, dado que bloquea la etapa final de producción de ácido. Este efecto está relacionado con la dosis y lleva a la inhibición de la secreción de ácido basal y estimulada independientemente del estímulo.

50

El omeprazol se absorbe rápidamente. Tras una dosis oral inicial de omeprazol, se absorbe en el tracto gastrointestinal aproximadamente 35 % del fármaco. La absorción tiene lugar en el intestino delgado y se completa generalmente antes de transcurridas 4 horas. La unión a proteínas plasmáticas del omeprazol es de aproximadamente 95 %.

55

Las concentraciones plasmáticas máximas de omeprazol y al AUC son aproximadamente proporcionales a dosis de hasta 40 mg, pero debido a un efecto de primer paso saturable, se produce una respuesta mayor que lineal en las concentraciones plasmáticas máximas y al AUC aparece con dosis superiores a 40 mg. El efecto antisecretorio del omeprazol es directamente proporcional al AUC; no es dependiente de la concentración plasmática en un momento dado. El omeprazol experimenta un metabolismo de primer paso por el sistema del citocromo P-450, principalmente en el hígado, a través del CYP 2C19 y CYP 3A4. La isozima CYP 2C19, que está implicada en el metabolismo de todos los inhibidores disponibles de la bomba de protones, muestra polimorfismo. Aproximadamente 3 % de la población caucásica y 15-20 % de la población asiática carece de una enzima CYP 2C19 funcional y se denominan personas con capacidad metabolizadora lenta.

La semivida promedio de la etapa terminal de la curva concentración plasmática-tiempo es de aproximadamente 40 minutos. Tras la administración IV y oral de omeprazol, 80 % de la dosis se recupera en forma de metabolitos en la orina. El 20 % restante se excreta por las heces.

La cápsula de omeprazol (como formulación de múltiples unidades) normalmente se vacía gradualmente del estómago al intestino. A diferencia de la cápsula, el comprimido (como formulación de una sola unidad) entrará en el intestino y se disolverá como una unidad. Por tanto, la absorción y el metabolismo de primer paso del comprimido tiene lugar únicamente durante un período muy limitado. Este puede ser uno de los motivos para la diferencia observada en las variables farmacocinéticas de la formulación según las realizaciones de la invención (Tratamiento 1) y de la cápsula de omeprazol (Tratamiento 2).

El omeprazol se tolera bien. La mayoría de las reacciones adversas han sido leves y transitorias y no ha habido una relación consistente con el tratamiento. Se han comunicado las siguientes reacciones adversas en pacientes que reciben cápsulas de omeprazol en situaciones clínicas controladas: diarrea, dolor de cabeza, flatulencia, dolor abdominal, estreñimiento, náuseas y vómitos.

Sobre la base de los datos disponibles, los parámetros farmacocinéticos observados tras una dosis única oral de 40 mg de cápsulas de omeprazol de liberación retardada en ayunas se resumen en la Tabla 3:

Tabla 3. Parámetros farmacocinéticos esperados del omeprazol

Parámetros farmacocinéticos (FC)	Omeprazol
C <sub>máx</sub> (ng/ml)	1050 (CV Inter 55 %)
T <sub>máx</sub> (horas)	1,75
T <sub>½el</sub> (horas)	1

En algunas realizaciones, la composición comprende al menos un inhibidor de la bomba de protones. Los proton pump inhibitors (inhibidores de la bomba de protones - PPI) son inhibidores de la secreción gástrica muy eficaces. El al menos un inhibidor de la bomba de protones puede seleccionarse de uno o una combinación del grupo que incluye omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, ilaprazol, dextanprazol, esomeprazol y rabeprazol, cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y solvatos de los mismos. En algunas realizaciones, el inhibidor de la bomba de protones puede incluir otro agente tal como magnesio, bicarbonato de sodio o sodio.

En algunas realizaciones, el inhibidor de la bomba de protones es el omeprazol. El omeprazol es un inhibidor de la bomba de protones que suprime la secreción de ácido gástrico mediante la inhibición específica de la ATPasa H<sup>+</sup>/ K<sup>+</sup> en las células parietales gástricas. Al actuar específicamente sobre la bomba de protones, el omeprazol bloquea la etapa final de producción de ácido, reduciendo así la acidez gástrica. En algunas realizaciones, el inhibidor de la bomba de protones puede comprender omeprazol y magnesio.

Se entenderá que la estabilidad del PPI, tal como el omeprazol, depende del pH y que el PPI puede degradarse rápidamente en condiciones ácidas, por ejemplo, en el estómago del paciente. Un experto en la técnica apreciará que el omeprazol no sería capaz de inhibir la secreción de ácido gástrico en condiciones de acidez si fuera a actuar sobre el estómago directamente. Además, en estas condiciones de acidez gástrica, se reduciría la eficacia de los antibióticos para erradicar la *H. pylori*.

En algunas realizaciones puede aplicarse un recubrimiento entérico sobre la composición de dosificación del PPI (p. ej., omeprazol) para retrasar su liberación y minimizar la degradación no deseada impidiendo que el núcleo de PPI entre en contacto con las condiciones de pH ácido del estómago. El recubrimiento entérico permite que la absorción del PPI, tal como omeprazol, se produzca en el intestino delgado e inhibe el contacto con la gastrina de la mucosa gástrica.

La composición inhibidora de la bomba de protones se formula para tener un perfil de liberación modificado. Por ejemplo, el inhibidor de la bomba de protones puede formularse para tener un recubrimiento entérico. Como se utiliza en la presente memoria, el término recubrimiento de "liberación modificada" abarca recubrimientos que retrasan la liberación, sostienen la liberación, prolongan la liberación, impiden la liberación, minimizan la liberación y/o de otro modo prolongan la liberación de un fármaco respecto a formulaciones que carecen de dichos recubrimientos, que liberan un fármaco con relativa rapidez

(es decir, composiciones de “liberación inmediata”). El término “liberación modificada” abarca “liberación sostenida”, “liberación prolongada” “liberación retardada” y similares. El término “liberación modificada” se utiliza de forma intercambiable con “liberación controlada” o “liberación retardada”. El término composición de dosificación de “liberación modificada” o “liberación retardada” se refiere en sentido amplio a una forma de dosificación que muestra una o más propiedades de liberación modificadas como se describe en la presente memoria.

El término “retardo” se refiere a un período de tiempo inmediatamente posterior a la administración de la partícula que contiene el fármaco, en donde menos de aproximadamente 10 %, por ejemplo menos de aproximadamente 9 %, menos de aproximadamente 8 %, menos de aproximadamente 7 %, menos de aproximadamente 6 %, menos de aproximadamente 5 %, menos de aproximadamente 4 %, menos de aproximadamente 3 %, menos de aproximadamente 2 %, menos de aproximadamente 1 %, o más sustancialmente aproximadamente 0 % del fármaco se libera de una partícula.

Como se utilizan en la presente memoria, los términos “recubrimiento entérico” o “recubrimiento de liberación retardada”, se usan de forma intercambiable y se refieren a un recubrimiento sensible al pH que es resistente al jugo gástrico (es decir, relativamente insoluble, a los bajos niveles de pH del estómago), y que se disuelve a los niveles de pH más altos del tracto intestinal. El tracto gastrointestinal es responsable de la ingestión, la digestión, la absorción y la eliminación de residuos. El estómago forma parte del tracto gastrointestinal superior. El tracto intestinal, o tracto gastrointestinal inferior, comprende el intestino delgado y el intestino grueso. Entérico se refiere al intestino delgado; el comportamiento entérico se refiere a los recubrimientos que promueven la liberación de la medicación en el intestino delgado. En algunas realizaciones, se alcanza un lapso de tiempo de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 horas mediante el recubrimiento de la partícula con un recubrimiento entérico.

En algunas realizaciones, el inhibidor de la bomba de protones se libera aproximadamente 2 horas o más después de la administración de la composición farmacéutica. En algunas realizaciones, la segunda composición de dosificación de liberación retardada que comprende el PPI tiene al menos una capa exterior que asegura que la liberación del inhibidor de la bomba de protones se retrase de 120 a 240 minutos. En algunas realizaciones, al menos 70 % del PPI se libera entre 120 y 240 min después de la administración oral de la composición.

En algunas realizaciones, el PPI se libera antes de aproximadamente 1 hora, o antes de aproximadamente 2 horas después de la administración de la composición farmacéutica. En algunas realizaciones, la concentración plasmática media de omeprazol después de la administración a pacientes sanos es de 85,80 ng/ml a las 0,5 horas, 612,96 ng/ml transcurrida 1 hora, 827,65 ng/ml a las 2 horas, y de 465,59 ng/ml a las 3 horas.

En algunas realizaciones, se libera un promedio de 0 % de omeprazol en una etapa ácida (pH1), y 90, 90, y 86 % de omeprazol se libera en un ensayo de disolución in vitro a los 20, 30 y 45 minutos después de la etapa ácida, respectivamente. En algunas realizaciones, no más de 10 % de inhibidor de la bomba de protones se libera en una etapa ácida (900 ml de HCl 0,1 N a 100 rpm, 011), y no menos de 75 % del inhibidor de la bomba de protones se libera en un ensayo in vitro de disolución (900 ml de tampón fosfato pH 6,8 a 100 rpm) a los 45 minutos después de la etapa ácida.

En algunas realizaciones, la segunda composición de dosificación de liberación retardada además comprende un agente tamponador en una cantidad suficiente para inhibir o reducir la degradación de al menos parte del inhibidor de la bomba de protones. Agentes reguladores del pH adecuados incluyen, aunque no de forma limitativa, meglumina, bicarbonato de sodio, carbonato de calcio o sulfato de sodio o combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, la segunda composición de dosificación de liberación retardada que comprende el PPI además comprende un agente de retardo. Agentes de retardo adecuados incluyen, aunque no de forma limitativa, monoestearato de glicerilo, diestearato de glicerilo, formas de ácidos acrílicos o acetatos de celulosa o combinaciones de los mismos.

Otros componentes

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas pueden incluir uno o más excipientes, adyuvantes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables generalmente conocidos en la técnica. “Excipientes de comprimidos” como se utiliza en la presente memoria, se refiere a excipientes habituales empleados en la fabricación de minicomprimidos bien a partir de gránulos o por una técnica de compresión directa.

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 o cualquier combinación de los anteriores.

Agglutinantes adecuados incluyen, aunque no de forma limitativa, goma arábiga, gelatina, almidón de maíz, goma tragacanto, alginato de sodio, formas de celulosas, y formas de pirrolidina o de polietilenglicol.

Edulcorantes adecuados incluyen, aunque no de forma limitativa, sacarosa, lactosa, glucosa, aspartamo o sacarina o combinaciones de los mismos.

Agentes disgregadores adecuados incluyen, aunque no de forma limitativa, formas de almidón, formas de celulosas, formas de pirrolidina. Diluyentes adecuados incluyen, aunque no de forma limitativa, lactosa, sorbitol, manitol, dextrosa, caolín, formas de celulosa, formas de almidón, carbonato de calcio, silicato de calcio o fosfato de dicalcio o combinaciones de los mismos.

5 Tensioactivos adecuados incluyen, aunque no de forma limitativa, laurilsulfato de sodio, poloxámero, polietilenglicol o polisorbato o combinaciones de los mismos.

10 Agentes saborizantes adecuados incluyen, aunque no de forma limitativa, aceite de menta, aceite de gaulteria, saborizante de cereza, naranja o frambuesa. 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 o combinaciones de los mismos.

15 Conservantes adecuados incluyen, aunque no de forma limitativa, benzoato de sodio, vitamina E, alfa-tocoferol, ácido ascórbico, metilparabeno, propilparabeno o bisulfito de sodio o combinaciones de los mismos.

Lubricantes adecuados incluyen, aunque no de forma limitativa, estearato de magnesio, ácido esteárico, fumarato de estearilo sódico, oleato de sodio, cloruro sódico o talco o combinaciones de los mismos.

#### 20 Métodos de fabricación

Algunos aspectos de la invención se refieren a un método para formular una composición para el tratamiento de un trastorno asociado a una infección de *H. pylori*. En algunas realizaciones, el método puede incluir las etapas de preparar una primera composición de dosificación de liberación inmediata que comprende al menos dos agentes antibióticos, preparar una segunda composición de dosificación de liberación retardada que comprende al menos un inhibidor de la bomba de protones y preparar un vehículo e introducir dichas primera y segunda composición de dosificación.

25 Las presentes composiciones farmacéuticas pueden prepararse por medios conocidos en la técnica para la preparación de composiciones farmacéuticas que incluyen mezclado, triturado, homogeneización, suspensión, disolución, emulsión, secado, recubrimiento, granulación incluyendo granulación húmeda y seca y donde proceda, mezclar los agentes activos junto con uno o más excipientes, diluyentes, vehículos y adyuvantes.

30 La primera y la segunda composición de dosificación se comprimen en formas de dosificación con pequeñas dimensiones, concretamente, los minicomprimidos. En algunas realizaciones, las formas de dosificación se comprimen en minicomprimidos de aproximadamente 2 mm. Cada forma de dosificación puede recubrirse posteriormente con un recubrimiento protector.

35 En algunas realizaciones, la composición de dosificación de omeprazol puede recubrirse con un recubrimiento exterior y un recubrimiento entérico. En algunas realizaciones, la capa de recubrimiento exterior puede ser Opadry®. En algunas realizaciones, la capa de recubrimiento entérico puede ser Acryl-EZE®. Después del recubrimiento entérico puede aplicarse un recubrimiento transparente Opadry® adicional. Este recubrimiento adicional era para proteger las interacciones del antibiótico p. ej., amoxicilina y rifabutina con la capa de recubrimiento entérico del omeprazol.

40 En algunas realizaciones, las composiciones de dosificación de rifabutina/amoxicilina pueden recubrirse con la solución transparente Opadry®.

45 En algunas realizaciones, las composiciones de dosificación de omeprazol y las composiciones de dosificación de rifabutina/amoxicilina pueden rellenarse en cápsulas de gelatina dura de tamaño 00.

50 Los ingredientes activos de la presente invención se formulan en una cápsula que contiene todas las sustancias farmacéuticas activas. Las composiciones de la presente invención pueden formularse en forma sólida o líquida. Se observa que se prefieren las formulaciones sólidas en vista de la estabilidad mejorada de las formulaciones sólidas en comparación con las formulaciones líquidas y del mejor cumplimiento por parte del paciente.

55 Las presentes composiciones farmacéuticas se formulan en una única forma de dosificación sólida, en concreto, cápsulas. De forma típica, la primera y la segunda composición de dosificación se preparan y se introducen en un vehículo. El vehículo puede constar de soluciones acuosas de agentes gelificantes, tales como proteínas animales que incluyen gelatina, polisacáridos vegetales o sus derivados, tales como carragenanos o formas modificadas de almidón y celulosa.

#### 60 Dosificaciones

Algunos aspectos de la invención contemplan el uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos dos antibióticos y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un inhibidor de la bomba de protones para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de la recurrencia de un trastorno asociado a la infección por *H. pylori* en un paciente. La cápsula reivindicada comprende: (1) una primera composición de dosificación de liberación inmediata que comprende al menos dos antibióticos; (2) una segunda composición de dosificación de liberación retardada que comprende un inhibidor de la bomba de protones y un recubrimiento. El

recubrimiento en la segunda composición de dosificación está diseñado para ser conforme con el perfil de disolución de prueba de dos etapas en un aparato de cesta portatubos:

5 (a) liberación de no más de 10 % de inhibidor de la bomba de protones en 120 min en una etapa ácida que comprende 900 ml de HCl 0,1 N a 100 rpm; y

(b) liberación de no menos de 75 % de inhibidor de la bomba de protones en 45 min en 900 ml de tampón fosfato de pH 6,8 a 100 rpm después de la etapa ácida.

10 Las dosificaciones de la ansamicina y el otro u otros antibióticos o agentes antimicrobianos en los métodos de la invención son según sus intervalos de dosificación generalmente conocidos y seguros. Por ejemplo, las dosificaciones para los agentes antimicrobianos son bien conocidas por los profesionales médicos, al igual que las dosis adecuadas de rifabutina cuando se administra para el tratamiento de la tuberculosis o de una infección compleja de *Mycobacterium avium*. Por tanto, la primera composición de dosificación de liberación inmediata que comprende, por ejemplo, el o los antibióticos pueden comprender rifabutina en el intervalo de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 2000 mg, de forma más típica aproximadamente 150 mg, y/o amoxicilina, en el intervalo de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 5000 mg, de forma más típica aproximadamente 3000 mg en algunas realizaciones, y la primera composición de dosificación de liberación inmediata comprende 50 mg de rifabutina. En algunas realizaciones, la dosificación diaria puede comprender 3000 mg de amoxicilina, 35000 mg de amoxicilina o más. En algunas realizaciones, la dosificación diaria puede comprender 150 mg de rifabutina, 200 mg de rifabutina, 250 mg de rifabutina, 300 mg de rifabutina o una dosificación de rifabutina más alta. Para la tetraciclina, la dosificación diaria típica puede estar en el intervalo de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 4000 mg, a aproximadamente 1500 mg. Para el bismuto, la dosificación diaria típica está en el intervalo de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 2000 mg, de forma más típica de aproximadamente 300 mg. Las dosis de los PPI en la composición y métodos de la invención son según los intervalos de dosificación generalmente conocidos y seguros. Por ejemplo, la segunda composición de dosificación puede comprender omeprazol en el intervalo de aproximadamente 10 a 20 mg, 10 a 40 mg, 10 a aproximadamente 250 mg, de forma más típica aproximadamente 120 mg. Las composiciones de la presente invención comprenden un PPI en una cantidad eficaz y por lo menos un antibiótico en una cantidad eficaz para lograr un efecto farmacológico o una mejora terapéutica, preferentemente, sin efectos secundarios adversos indebidos. Una mejora terapéutica incluye, aunque no de forma limitativa: mejoría o eliminación de los síntomas asociadas a infección con *H. pylori* y aumento del pH gástrico, erradicación de *H. pylori* según defina un único resultado negativo de UBT (prueba de respiración de urea marcada con <sup>13</sup>C), ausencia de síntomas o síntomas mínimos de dispepsia, y/o erradicación de la gastritis y de las úlceras gástricas.

#### Métodos de tratamiento

35 Algunos aspectos de la invención proporcionan cápsulas para su uso en el tratamiento y/o prevención de la recurrencia de un trastorno asociado con la infección de *Helicobacter pylori* en un paciente que requiere dicho tratamiento y/o prevención.

40 Como se utiliza en la presente memoria, el término "paciente" incluye tanto a seres humanos como a animales no humanos.

45 Puede tratarse a diversos pacientes según los métodos de la presente invención. En muchas realizaciones los pacientes son "mamíferos", este término se utiliza en sentido amplio para describir organismos que están dentro de la clase de los mamíferos, incluyendo los órdenes carnívoros (p. ej., perros y gatos), roedores (p. ej., ratones, cobayas y ratas), y primates (p. ej., humanos, chimpancés, y monos). En muchas realizaciones, los pacientes son humanos. Aunque la presente invención puede utilizarse para el tratamiento de un paciente humano, debe entenderse que los métodos de la presente invención también pueden llevarse a cabo en otros animales tales como, aunque no de forma limitativa, ratones, ratas, perros, gatos, ganado y caballos, etc. Por tanto, se entenderá que es adecuado cualquier paciente que necesite tratamiento según la presente invención.

50 Como se utiliza en la presente memoria, el término "tratamiento" significa que se logra al menos una mejora de los síntomas o riesgos asociados con un trastorno o afección (p. ej., un trastorno gastrointestinal asociado a una infección por *H. pylori*) que afecta al sujeto, donde mejora se usa en un sentido amplio para referirse a al menos una reducción en la magnitud de un parámetro, p. ej., un síntoma o riesgo, asociado con la afección que se está tratando. Como tal, el tratamiento también incluye situaciones en donde la condición, o al menos los síntomas asociados con la misma, se inhiben completamente, por ejemplo, se evita que sucedan o se produzcan, p. ej. finalizado, de modo que el paciente ya no sufre la condición o al menos los síntomas que caracterizan a la condición. "Tratamiento" incluye también la prevención de un episodio de recurrencia en un paciente, o si se produjera el episodio de recurrencia, el término "tratamiento" es como anteriormente. El tratamiento comprende de forma típica la erradicación de *Helicobacter pylori* en el paciente.

60 En algunas realizaciones, el método de tratamiento comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una cápsula que comprende (1) una primera composición de dosificación de liberación inmediata en forma de minicomprimidos, comprendiendo la primera composición de dosificación de liberación inmediata al menos dos antibióticos; y (2) una segunda composición de dosificación de liberación retardada en forma de minicomprimidos, comprendiendo la segunda composición de dosificación de liberación retardada un inhibidor de

65

la bomba de protones y un recubrimiento. El recubrimiento en la segunda composición de dosificación está diseñado para ser conforme con el perfil de disolución de prueba de dos etapas en un aparato de cesta portatubos:

5 (a) liberación de no más de 10 % de inhibidor de la bomba de protones en 120 min en una etapa ácida que comprende 900 ml de HCl 0,1 N a 100 rpm; y

(b) liberación de no menos de 75 % de inhibidor de la bomba de protones en 45 min en 900 ml de tampón fosfato de pH 6,8 a 100 rpm después de la etapa ácida.

10 En algunas realizaciones, la capa exterior que encapsula la segunda composición de dosificación de liberación retardada y opcionalmente la primera composición de dosificación de liberación inmediata, la capa exterior que encapsula la primera composición de dosificación de liberación inmediata y la segunda composición de dosificación de liberación retardada, permite la liberación de más de 70 % de los agentes antibióticos en fluidos fisiológicos estándar simulados antes de transcurridos 60 minutos, y permiten el retardo de la liberación del inhibidor de la bomba de protones en fluidos fisiológicos estándar simulados de dos horas y la posterior liberación de más de 70 % del inhibidor de la boba de protones en fluidos fisiológicos estándar simulados antes de transcurridos 60 minutos.

20 Las presentes composiciones pueden administrarse diariamente. De forma alternativa, las presentes composiciones pueden administrarse dos veces al día. En otra realización, las presentes composiciones pueden administrarse tres veces al día. En algunas realizaciones, una dosis que comprende 50 mg rifabutina, 1000 mg de amoxicilina y 40 mg de omeprazol se administra tres veces al día. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende 12,5 mg de rifabutina o derivado de la misma o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de la misma, 250 mg de amoxicilina o sales farmacéuticamente aceptables de la misma o solvatos de la misma y 10 mg de omeprazol o derivados del mismo o sales farmacéuticamente aceptables del mismo o solvatos del mismo.

25 En otra realización adicional, las presentes composiciones pueden administrarse a partir de lo siguiente: cada 3 horas, cada 4 horas, cada 5 horas, cada 6 horas, cada 7 horas, cada 8 horas, cada 9 horas, cada 10 horas, cada 11 horas o cada 12 horas. La administración de dichos antibióticos pueden ser durante un período de 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 8 semanas o más. Debe apreciarse que el período de tratamiento puede continuar durante 3 meses, 4, meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses o 1 año o más.

En algunas realizaciones, las presentes composiciones farmacéuticas pueden administrarse como sigue:

35 Tabla 4.

<b>Régimen de dosificación</b>	4 cápsulas <sup>1</sup> tid (cada 8 h)
<b>Dosis diaria total</b>	Amoxicilina 3000 mg Omeprazol 120 mg Rifabutina 150 mg
<b>Días de tratamiento</b>	14

<sup>1</sup> Cada cápsula contiene 250 mg de amoxicilina, 10 mg de omeprazol (liberación prolongada), y 12,5 mg de rifabutina

40 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede comprender hasta 3500 mg de amoxicilina y hasta 300 mg de rifabutina. En otras realizaciones, la composición farmacéutica puede comprender hasta 4500 mg de amoxicilina y hasta 300 mg de rifabutina.

45 Además, los pacientes adecuados para el tratamiento según los aspectos y métodos de la invención incluyen a quienes han padecido previamente o no una condición o trastorno, a quienes se ha determinado previamente que están en riesgo de sufrir una condición o trastorno, y aquellos a quienes se ha diagnosticado inicialmente o identificado como afectado por, o que experimenta, una condición o trastorno.

50 Los siguientes ejemplos se presentan para proporcionar al experto en la técnica una descripción completa y una descripción de cómo los métodos y compuestos reivindicados en la presente memoria se realizan, hacen, y evalúan, y están previstos para ser puramente ilustrativos de la invención y no pretenden limitar el ámbito de lo que los inventores consideran su invención.

Ejemplos

55 Ejemplo 1 - Formulación de composiciones de dosificación

Se desarrollaron y probaron una serie de formulaciones que comprenden rifabutina, amoxicilina y omeprazol para comparar las propiedades de la presente composición con distintas formulaciones que tienen API iguales o similares.

60

La presente formulación a continuación en la memoria comprende una cápsula exterior que aloja al menos dos o más composiciones de dosificación. Las composiciones de dosificación contienen, de forma típica, al menos un ingrediente activo de la formulación. Como tal, un tipo de composición de dosificación incluye omeprazol. Otro tipo de composición de dosificación puede incluir al menos dos agentes antibióticos, tales como rifabutina o amoxicilina.

En la presente realización ilustrativa, la rifabutina y la amoxicilina se formulan juntas en una única composición de dosificación que de aquí en adelante reciben el nombre de composición de dosificación de amoxicilina/rifabutina. Seguidamente se envasan juntas una o más composiciones de dosificación de amoxicilina/rifabutina junto con una o más composiciones de dosificación de omeprazol en una cápsula exterior. En una segunda realización ilustrativa, la rifabutina y la amoxicilina se formulan por separado en una sola composición de dosificación, de aquí en adelante mencionada como la composición de dosificación de amoxicilina y rifabutina. A continuación se envasan juntas una o más composiciones de dosificación de amoxicilina junto con una o más composiciones de dosificación de rifabutina con uno o más composiciones de dosificación de omeprazol en una cápsula exterior.

La amoxicilina en la presente formulación está en una dosificación alta con relación a los otros ingredientes. Por ejemplo, la relación de amoxicilina a rifabutina puede ser de entre aproximadamente 10:1 a 40:1 y la relación amoxicilina puede ser de aproximadamente 20:1 a aproximadamente 40:1.

Estudios iniciales para comparar la presente formulación con rifabutina, amoxicilina y omeprazol en forma de comprimido unitario descubrieron que incluir en un comprimido los tres ingredientes farmacéuticos activos no era óptimo debido a una muy mala compactabilidad de los agentes en forma de comprimido. La alta dosificación de amoxicilina no permitió la adición de excipientes adicionales para mejorar la compactabilidad del comprimido. Además, las formulaciones iniciales en las que los tres ingredientes farmacéuticos activos se incluyeron en un comprimido en una forma de dosis única no mostraron niveles de omeprazol o únicamente niveles bajos de omeprazol cuando el omeprazol se sometió a disolución en una primera etapa ácida (HCl 0,1 N, pH de aproximadamente 1) y luego en un tampón fosfato, pH 6,8 (a una rampa de 45 min. a 200 rpm).

Además, es importante en cualquier formulación que se impida que el omeprazol se degrade en el estómago y, que en vez de ello, este ingrediente activo tenga un perfil de liberación retardada. En algunas realizaciones, la formulación de omeprazol puede estar diseñada de modo que una vez ingerida, el ingrediente activo se disuelva en el intestino más que en el estómago. Sin embargo, la estabilidad del omeprazol es una función del pH y el omeprazol se degrada rápidamente en ambientes ácidos. Sin embargo, recubrir el omeprazol en un comprimido unitario puede tener el efecto perjudicial de retardar la liberación de los agentes antibióticos que se requiere se liberen inmediatamente. Además, como se ha mencionado anteriormente, una forma de comprimido de los tres API mostró esta mala compactabilidad.

En contraste con el requisito de liberación retardada del PPI, se requiere una liberación gástrica inmediata de los agentes antibióticos para asegurar la absorción gástrica. Se cree que el mecanismo de acción de los antibióticos, en el caso para *H. pylori*, es local, en el lugar de infección en el tejido gástrico y sistémico, incluyendo a través de la recaptación de los antibióticos por el tejido gástrico de la sangre.

Preferiblemente más de 70 % de los agentes antibióticos se libera en T = 5 a 120 minutos, mientras que más de 70 % de los PPI (p. ej. omeprazol) se libera en T = 120 a 240 minutos para asegurar la eficacia terapéutica.

En la presente memoria se proporcionan formulaciones individuales que comprenden una cápsula que tiene los ingredientes activos comprimidos por separado en composiciones de dosificación individuales. En este sentido, la composición de dosificación de omeprazol debe asegurar una liberación retardada de este ingrediente activo, mientras que la composición de dosificación que comprende el(los) antibiótico(s) debe asegurar una liberación inmediata.

#### Ejemplo 2 - Composición de dosificación de omeprazol

Las composiciones de dosificación de omeprazol se recubrieron seguidamente con un recubrimiento exterior y un recubrimiento entérico. La formulación de núcleo de minicomprimidos de omeprazol se recubrió con 1-20 % de Opadry® Clear, 5-50 % de Acryl-Eze y 1-20 % de Opadry® Clear.

#### Recubrimiento

Para el recubrimiento exterior se preparó una solución transparente de Opadry® disolviendo polvo de Opadry® en agua purificada (5 % p/p). El polvo se añadió gradualmente al vórtice, evitando la flotación en polvo sobre la superficie del líquido. Esta mezcla se mezcló cuidadosamente durante 40-45 minutos para obtener una solución transparente.

Se pesó polvo de Acryl-EZE y se añadió a 20 % p/p al centro del vórtice líquido de agua purificada en una corriente continua lenta, evitando la formación de grumos y manteniendo un vórtex. La agitación continuó durante 30 minutos. La dispersión de Acryl-EZE se hizo pasar a través de un tamiz de 250 µm antes del proceso de recubrimiento y se agitó continuamente durante el proceso de recubrimiento.

Durante el proceso de recubrimiento, la presión de atomización del aire fue de 1,4-1,5 bar y el caudal de aire fue de 50-100 m<sup>3</sup>/h ajustado para obtener una buena fluidificación. La velocidad de rociado de líquido fue de 5-6 g/min. La

temperatura de entrada fue de 50-55 °C y la temperatura de salida de 28-44 °C. Durante el proceso de recubrimiento entérico, las temperaturas de entrada y de salida se redujeron a 32-38 °C y a 25-28 °C, respectivamente. El calentamiento se mantuvo durante otros 5 minutos después de ambas etapas de recubrimiento como fases de secado final. Después del recubrimiento entérico se aplicó el recubrimiento Opadry® clear adicional. Este recubrimiento adicional era para proteger las interacciones de los antibióticos, p. ej., amoxicilina y rifabutina, con la capa de recubrimiento entérico del omeprazol.

En algunas realizaciones, la composición de dosificación del inhibidor de la bomba de protones comprende un subrecubrimiento o capa protectora interior (p. ej. Opadry® clear), un recubrimiento entérico (p. ej. Acryl-EZE), y un recubrimiento final o capa protectora exterior (p. ej. Opadry® clear). En algunas realizaciones, el subrecubrimiento o capa protectora interior se aplicó para proteger el inhibidor de la bomba de protones del recubrimiento entérico. En algunas realizaciones, el recubrimiento final o la capa protectora exterior pueden proteger la primera composición de dosificación (es decir, los antibióticos) del recubrimiento entérico. El recubrimiento diferente puede rociarse sobre la composición de dosificación. Por ejemplo, la primera composición de dosificación del omeprazol puede rociarse con Opadry® clear hasta que se alcanza una ganancia de peso del subrecubrimiento de 10 % y posteriormente se seca. A continuación, la composición recubierta con el subrecubrimiento puede rociarse con Acryl-Eze hasta obtener una ganancia de peso del recubrimiento entérico de 10 % y posteriormente se seca. La composición con recubrimiento entérico puede recibir un recubrimiento posterior final con Opadry® clear hasta que se alcance una ganancia de peso del subrecubrimiento de 5 %, y posteriormente se seca.

Ejemplo 3 - Formulaciones de composición de dosificación de amoxicilina trihidrato y rifabutina

Preparación de las formulaciones de dosificación de rifabutina/amoxicilina

Los núcleos de dosificación de rifabutina/amoxicilina se prepararon por granulación en húmedo y consistían en amoxicilina trihidrato, rifabutina, almidón y estearato de magnesio. La Tabla 5 muestra la formulación de la composición de dosificación de amoxicilina/rifabutina.

Tabla 5:

Elemento	Descripción	Fórmula por cápsula (porcentaje en peso)
1	Amoxicilina trihidrato	50-90 %
2	Rifabutina	1-15 %
3	Almidón pregelatinizado,	3-25 %
4	Agua purificada	10-40 %
5	Estearato de magnesio	0,1-2,0 %

La compresión se llevó a cabo utilizando punzones de 2 mm.

Recubrimiento

En algunas realizaciones, las composiciones de dosificación de rifabutina/amoxicilina pueden recubrirse con solución de Opadry® clear en un proceso similar al descrito en el Ejemplo 2.

Cápsulas

La composición de dosificación del omeprazol y la composición de dosificación de rifabutina/amoxicilina se rellenaron en cápsulas de envoltura de gelatina dura.

Ejemplo 4 - Propiedades de la composición farmacéutica

En la Tabla 6 y en la Tabla 7 se muestran los resultados analíticos de la amoxicilina y sustancias relacionadas en condiciones aceleradas presentes en la formulación de la presente invención.

Los resultados analíticos de la rifabutina y sustancias relacionadas en condiciones aceleradas en la presente formulación de la presente invención se muestran en la Tabla 8 y en la Tabla 9.

Los resultados analíticos del omeprazol y sustancias relacionadas en la presente formulación de la presente invención se muestran en la Tabla 10 y en la Tabla 11 en condiciones aceleradas.

“Sustancias relacionadas” como se denominan en la presente memoria significa cualquier variante del ingrediente farmacéutico activo resultante de un cambio molecular o químico o físico en la sustancia farmacológica producido durante la fabricación y/o el almacenamiento de la forma de dosificación por efecto de la luz, temperatura, pH, agua, o por reacción con un excipiente y/o el sistema de cierre del recipiente inmediato, que puede tener o no un efecto perjudicial sobre la seguridad y la eficacia del producto farmacológico.

Tabla 6: Resultados analíticos de la amoxicilina

<b>Sustancia activa</b>		Amoxicilina	
<b>Formulación</b>		Minicomprimido	
<b>Concentración de dosis (amoxicilina)</b>		250 mg	
<b>Condiciones de almacenamiento</b>		40 °C / 75 % HR	
<b>Ensayo</b> (% de contenido nominal)	T=0	88,2 %	
<i>Rev.:</i> <i>Límite de la USP para cápsulas</i> <i>90-120 %</i>		(n=2: 88,4 88,1)	
<b>Sustancias relacionadas</b> <i>Rev.:</i> <i>Límites de la USP para el API</i> <i>Impureza A: 0,5 % Individual</i> <i>especificada o no: 1,0 %</i> <i>Total de 5,0 %</i>	T=0	Total: 3,47 % área Mayor impureza: 0,84 % área @ RRT 4,57	
	T=1 mes	Total: 5,08 % área Mayor impureza: 1,36 % área @ RRT 4,57	
<b>Disolución</b> 900 ml de agua 75 rpm A 30 minutos aumento gradual a 200 rpm (n=2) <i>Rev.:</i> <i>Límite de la USP para cápsulas</i> <i>NLT 80 % Q en 60 min. a 100</i> <i>RPM, aparato I</i>	T=0	<b>Tiempo (min.)</b>	<b>% LC</b>
		30	48 (58, 37, 47)
	T=1 mes	45	81 (86, 70, 86)
		Aparato: paletas	
	T=0	<b>Tiempo (min.)</b>	<b>% LC</b>
		30	59 (66, 65, 48)
	T=1 mes	45	88 (92, 85, 87)
		Aparato: paletas	
<b>Uniformidad del contenido</b> (% de contenido nominal) <i>Rev.:</i> <i>USP&lt; 905 &gt;límite L1 ≤ 15</i>	T=0	<b>Muestra</b>	<b>% LC</b>
		1	95,7
		2	94,4
		3	106,4
		4	88,8
		5	94,2
		6	100,9
		7	109,4
		8	102,5
		9	94,3
		10	89,9
		Promedio	97,7
		% RSD	7,0
		Mínimo	88,8
Máximo	109,4		
VA (L1)	17		

5 Tabla 7: Sustancias relacionadas con la amoxicilina

Amoxicilina minicomprimido 250 mg		<b>API amoxicilina</b>	<b>L143 01045</b> Amoxicilina minicomprimido 250 mg	<b>API amoxicilina</b>
<b>T=0</b>		<b>T = 1 mes</b>		
<b>RRT</b>	<b>% área</b>	<b>% área</b>	<b>% área</b>	<b>% área</b>
0,24	0,24	0,25	0,23	0,24
0,27	<0,05	<0,05	<0,05	0,02
0,31	ND	ND	<0,05	0,00
0,40	ND	ND	<0,05	0,01
0,47	ND	<0,05	<0,05	0,04

ES 2 744 406 T3

0,54	0,17	0,10	0,15	0,11
0,68	<0,05	0,27	0,06	0,01
0,75	0,43	<0,05	0,54	0,37
0,84	<0,05	<0,05	<0,05	0,01
2,02	<0,05	0,22	<0,05	0,03
3,21	0,22	ND	0,17	0,23
3,32	<0,05	ND	ND	0,02
3,47	<0,05	ND	0,10	0,01
3,67	0,34	0,31	<b>0,60</b>	0,34
4,38	0,36	0,33	<b>0,71</b>	0,36
4,57	0,84	0,07	<b>1,36</b>	0,62
4,59	ND	0,16	ND	ND
4,95	ND	<0,05	ND	ND
5,02	ND	<0,05	ND	ND
5,06	ND	<0,05	ND	ND
5,22	ND	<0,05	<b>0,15</b>	0,07
5,56	ND	0,09	<b>0,72</b>	0,46
5,66	0,10	0,42	<b>0,28</b>	0,05
5,71	0,78	<0,05	<b>0,23</b>	<b>ND</b>
<b>Total</b>	<b>3,47</b>	<b>2,21</b>	<b>5,08</b>	<b>3,01</b>

Tabla 8: Resultados analíticos de la rifabutinina

<b>Sustancia activa</b>		Rifabutinina	
<b>Formulación</b>		Minicomprimido	
<b>Concentración de dosis (rifabutinina)</b>		12,5 mg	
<b>Condiciones de almacenamiento</b>		40 °C / 75 % HR	
<b>Ensayo</b> <i>Límite de la USP para cápsulas 90-110 %</i>	T=0	64,4 % (n=2: 66,5, (62,3))	
	T=1 mes	71,0 % (n=2: 73,2, (68,8))	
<b>Sustancias relacionadas</b> <i>Límites de la USP para cápsulas Individual no especificado: 0,5 % Individual especificado: 1,0 % Total 4,5 %</i>	T=0	Total: 1,21 % área Mayor impureza: 0,28 % área @ RRT 0,15	
	T=1 mes	Total: 2,09 % área Mayor impureza: 0,44 % área @ RRT 0,49	
<b>Disolución</b> 900 ml de HCl 0,01 N 100 rpm A 30 minutos aumento gradual a 200 rpm (n=2) <i>Límite de la USP para cápsulas NLT 75 % (Q) en 45 min. a 100 RPM, aparato I</i>	T=0	<b>Tiempo (min.)</b>	<b>% LC</b>
		30	83 (85, 80, 85)
	T=1 mes	<b>Tiempo (min.)</b>	<b>% LC</b>
		30	77 (71, 69, 91)
<b>Uniformidad del contenido</b> (% de contenido nominal) <i>Rev.: USP &lt; 905 &gt; límite L1 ≤ 15</i>	T=0	Muestra	<b>% LC</b>
		1	80,5
		2	77,8
		3	61,1

			4	91,7
			5	68,9
			6	73,5
			7	85,7
			8	77,5
			9	79,2
			10	80,0
			Promedio	77,6
			% RSD	10,9
			Mínimo	61,1
			Máximo	91,7
			VA (L1)	41

ND = no detectado

VA = valor de aceptación

Tabla 9: Sustancias relacionadas con la rifabutin

5

Rifabutin minicomprimido 12,5 mg		API rifabutin	Rifabutin minicomprimido 12,5 mg	Rifabutin API
T=0		T=1 mes		
RRT	% área	% área	% área	% área
0,17	0,28	0,02	ND	ND
0,25	ND	ND	0,14	0,05
0,48	0,15	ND	0,44	0,13
0,55	ND	0,04	0,21	ND
0,59	0,12	0,13	0,16	0,07
0,61	ND	ND	0,15	0,64
0,66	ND	0,02	0,05	ND
0,71	0,10	0,11	0,12	ND
0,75	ND	0,02	ND	0,05
0,77	ND	0,02	ND	ND
0,78	ND	0,02	ND	ND
0,80	0,05	0,06	ND	0,14
0,85	ND	0,03	ND	0,05
0,89	ND	0,02	ND	0,05
0,95	0,11	0,10	0,22	0,30
0,96	0,10	0,11	0,16	0,15
1,05	ND	ND	ND	0,09
1,12	0,09	0,09	0,11	0,13
1,17	0,20	0,25	0,25	0,16
1,21	ND	0,04	0,08	0,10
1,25	ND	0,05	ND	ND
<b>Total</b>	<b>1,21</b>	<b>1,13</b>	<b>2,09</b>	<b>2,11</b>

ES 2 744 406 T3

En algunas realizaciones se libera un promedio de no menos de 80 % de amoxicilina en 60 min a 100 rpm en un aparato de cestas portatubos (900 ml de HCl 0,01 N, a 100 rpm en un aparato de cestas portatubos). En algunas realizaciones, se libera un promedio de 90 %, 96 % y 97 % de la amoxicilina en un ensayo de disolución in vitro a los 20, 30, y 45 minutos, respectivamente.

5 En algunas realizaciones, la uniformidad del contenido de amoxicilina tiene un promedio de 102,1 % LC, con un % de RSD de 2,1 y un valor de aceptación de 6 y un valor de aceptación VA (L1) de 15.

10 En algunas realizaciones, se libera un promedio de no menos de 75 % de rifabutina en 45 min a 100 rpm en un aparato de cestas portatubos (900 ml de HCl 0,01 N, a 100 rpm en un aparato de cestas portatubos). En algunas realizaciones, se libera un promedio de 95, 97 y 98 % de la rifabutina en un ensayo de disolución in vitro a 20, 30, y 45 minutos, respectivamente.

15 En algunas realizaciones, la uniformidad del contenido de rifabutina tiene un promedio de 96,6 % con un % de RSD de 3,0 y un valor de aceptación 9 y un valor de aceptación VA (L1) de 25.

Tabla 10: Resultados analíticos del omeprazol

<b>Sustancia activa</b>		Omeprazol		
<b>Formulación</b>		Minicomprimido		
<b>Concentración de dosis (omeprazol)</b>		10 mg		
<b>Condiciones de almacenamiento</b>		40 °C / 75 % HR		
<b>Ensayo</b> (% de contenido nominal) Límite de la USP para cápsulas 90-110 %	T=0	89,8 % (n=2: 86,3, 93,2)		
	T=1 mes	84,9 % (n=2:76,5, 93,3)		
<b>Sustancias relacionadas</b>  Límites de la USP para cápsulas Individual especificado o no: 0,5 % Total 2,0 %	T=0	Total: 4,22 % área Mayor impureza: 1,98 % área @RRT 0,39		
	T=1 mes	Total: 4,9 % área Mayor impureza: 1,73 % área @ RRT 0,38		
<b>Disolución</b> Límite de la USP para cápsulas de liberación retardada, ensayo 2 Etapa ácida: 900 ml de HCl 0,1 N, 100 rpm Aparato I NMT 10 % en 120 min, Etapa de tampón: 900 ml de tampón fosfato pH 6,8, 100 rpm, aparato I @ aumento gradual de 45 minutos hasta 200 rpm NLT 75Q en 45 min	T=0	<b>Tiempo (min.)</b>	<b>% LC</b>	
		Etapa ácida		
		120	Ningún pico	
		Etapa de tampón		
		30	82 (87, 81, 78)	
		45	82 (87, 81, 78)	
		60	81 (85, 80, 77)	
		Aparato: paletas		
		<b>Tiempo (min.)</b>	<b>% LC</b>	
		Etapa ácida		
		120	Ningún pico	
		Etapa de tampón		
		30	75 (92, 65, 68)	
		45	74 (92, 63, 67)	
60	73 (91, 63, 66)			
Aparato: paletas				
<b>Uniformidad del contenido</b> (% de contenido nominal)  Corealis - 14301-C	T=0	<b>Muestra</b>	<b>% LC</b>	
		1	71,8	
		2	76,0	
		3	95,7	
		4	61,9	

omeprazol Rev.: USP< 905 >límite L1 ≤ 15	5	82,5
	6	76,1
	7	64,3
	8	67,6
	9	66,4
	10	69,2
	Promedio	73,2
	% RSD	13,8
	Mínimo	61,9
	Máximo	95,7
	VA (L1)	50

ND = no detectado

Tabla 11: Sustancias relacionadas con el omeprazol

Omeprazol minicomprimido 10 mg		API omeprazol	Omeprazol minicomprimido 10 mg	API omeprazol
T=0		T=1 mes		
RRT	% área	% área	% área	% área
0,39	1,98	ND	1,73	0,92
			0,51	
0,43	0,73	0,03	0,53	0,03
0,48	0,28	ND	0,31	
0,52	0,65	ND	0,66	0,03
0,55	0,08	0,02	0,18	0,02
0,60	0,16	0,02	0,21	0,18
0,73	ND	<0,01	0,19	
0,78	0,05	0,02	0,10	0,06
0,81	0,05	<0,01	0,22	
1,13	0,10	0,02	0,08	0,05
1,35	0,09	0,08		
1,54	0,05	0,05		
2,72				0,04
3,71			0,21	0,39
3,74				0,24
3,83				0,50
<b>Total</b>	<b>4,22</b>	<b>0,24</b>	<b>4,92</b>	<b>2,46</b>

5 En algunas realizaciones, se libera un promedio de 0 % de omeprazol en una etapa ácida (pH1), y 90, 90, y 86 % de omeprazol se libera en un ensayo de disolución in vitro a los 20, 30 y 45 minutos después de la etapa ácida, respectivamente. En algunas realizaciones, no más de 10 % del inhibidor de la bomba de protones se libera en una etapa ácida (900 ml de HCl 0,1 N a 100 rpm, pH 1), y no menos de 75 % del inhibidor de la bomba de protones se libera en un ensayo in vitro de disolución (900 ml de tampón fosfato pH 6,8 a 100 rpm) a los 45 minutos después de la etapa ácida.

10 En algunas realizaciones la uniformidad del contenido de omeprazol tiene un promedio de 101,9 % LC, con un % de RSD de 1,9 y un valor de aceptación de 5 y un valor de aceptación VA (L1) de 15.

Ejemplo 5 - Estabilidad de omeprazol, amoxicilina y rifabutina

Tabla 12 - Sustancias relacionadas de omeprazol en condiciones a largo plazo

Especificación	Tiempo: 0	3 meses	6 meses																												
Compuesto relacionado con el omeprazol F&G no más de 0,5 %	Ningún pico detectado	Ningún pico detectado	Ningún pico detectado																												
5-metoxi-1H-benzimidazol-2-tiol no más de 0,5 %	0,1 % (a 0,92 RRT)	0,1 % (a 0,92 RRT)	0,1 % (a 0,91 RRT)																												
Otra impureza individual NMD 0,5 %	<table border="1"> <thead> <tr> <th>RRT</th> <th>% p/p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0,58</td> <td>0,1</td> </tr> <tr> <td>1,09</td> <td>0,1</td> </tr> <tr> <td>1,13</td> <td>0,1</td> </tr> <tr> <td>1,88</td> <td>0,1</td> </tr> </tbody> </table>	RRT	% p/p	0,58	0,1	1,09	0,1	1,13	0,1	1,88	0,1	<table border="1"> <thead> <tr> <th>RRT</th> <th>% p/p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1,09</td> <td>&lt;0,1</td> </tr> </tbody> </table>	RRT	% p/p	1,09	<0,1	<table border="1"> <thead> <tr> <th>RRT</th> <th>% p/p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0,41</td> <td>&lt;0,1</td> </tr> <tr> <td>0,43</td> <td>&lt;0,1</td> </tr> <tr> <td>0,56</td> <td>&lt;0,1</td> </tr> <tr> <td>0,79</td> <td>&lt;0,1</td> </tr> <tr> <td>1,10</td> <td>0,1</td> </tr> <tr> <td>1,34</td> <td>&lt;0,1</td> </tr> </tbody> </table>	RRT	% p/p	0,41	<0,1	0,43	<0,1	0,56	<0,1	0,79	<0,1	1,10	0,1	1,34	<0,1
RRT	% p/p																														
0,58	0,1																														
1,09	0,1																														
1,13	0,1																														
1,88	0,1																														
RRT	% p/p																														
1,09	<0,1																														
RRT	% p/p																														
0,41	<0,1																														
0,43	<0,1																														
0,56	<0,1																														
0,79	<0,1																														
1,10	0,1																														
1,34	<0,1																														
Total impurezas NMT 2,0 %	0,5 %	0,1 %	0,3 %																												

5 Los datos de estabilidad indicaron que el omeprazol, la amoxicilina y la rifabutina son estables en condiciones estándar de temperatura y humedad. No hubo descomposición del omeprazol en condiciones estándar como se indica en la Tabla 12. En el tiempo, 0, 3 meses y 6 meses y no se detectaron picos en el análisis de las muestras mediante HPLC correspondientes al micocomprimido de omeprazol, y otras impurezas relacionadas se mantuvieron a 0,1 % a lo largo del análisis, muy por debajo del límite de 2 % exigido.

Ejemplo 6 - Estudio farmacocinético in vivo

15 Se llevó a cabo un estudio cruzado en un único centro, aleatorio, de dosis simple o múltiple, abierto, de 2 períodos, 2 secuencias, en varones y mujeres voluntarios.

20 Estudio cruzado abierto de 2 grupos de Fase I para evaluar la biodisponibilidad relativa de la composición farmacéutica, también en la presente memoria como formulación de ensayo (rifabutina/amoxicilina/omeprazol 12,5 mg/ 250 mg /10 mg), las cápsulas se administraron 3 veces al día, cada 8 horas, en comparación con la administración concomitante de los tres componentes de la sustancia farmacológica en voluntarios sanos en ayunas (Tabla 13). La formulación de ensayo (Tratamiento 1) se analizó en comparación con la farmacocinética de los fármacos de referencia rifabutina, amoxicilina y omeprazol administrados de forma concomitante (Tratamiento 2) en ayunas.

25 Tratamiento 1: Se administraron 4 cápsulas de formulación de ensayo amoxicilina, rifabutina, omeprazol de 250 mg/12,5 mg/10 mg (ensayo) tres veces al día, por la mañana, tarde y noche, a intervalos de 8 horas, para una dosis oral diaria total de 3000 mg / 150 mg / 120 mg.

30 Tratamiento 2: Se tomaron 1 cápsula de Mycobutin® 150 mg (Referencia 1), 2 cápsulas de amoxicilina 500 mg (Referencia 2) y 1 cápsula de liberación retardada Prilosec® 40 mg (Referencia 3) de forma concomitante administradas cada una de ellas tres veces al día, por la mañana, tarde y noche, a intervalos de 8 horas, para una dosis oral diaria total de 150 mg de rifabutina / 3000 mg de amoxicilina / 120 mg de omeprazol.

Tabla 13.

Tratamiento:	Tratamiento-1		Tratamiento-2	
Código de fármaco:	Ensayo	Referencia-1	Referencia-2	Referencia-3
Formulación:	Amoxicilina, rifabutina, omeprazol Cápsula de 250 mg / 12,5 mg / 10 mg	Cápsula de Mycobutin® 150 mg	Cápsula de amoxicilina 500 mg	Cápsula de liberación retardada Prilosec® 40 mg
Contenido medido:				
Amoxicilina:	248,6 mg / cápsula	-	N/VA	
Rifabutina:	12,1 mg / cápsula	N/VA	-	
Omeprazol:	10,0 mg / cápsula	-	-	N/VA

Diagnóstico y criterios principales de inclusión:

5 Se incluyeron en el estudio voluntarios de ambos sexos, no fumadores o antiguos fumadores, de al menos 18 años de edad con un índice de masa corporal mayor o igual a 18,50 e inferior a 30,00 kg/m<sup>2</sup>. Los sujetos estaban sanos tal como se determinó mediante la historia médica, un examen físico completo (incluyendo signos vitales), electrocardiograma (ECG) y las pruebas clínicas de laboratorio habituales (bioquímica general (incluido bicarbonato), hematología, análisis de orina) incluyendo al Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) negativo, pruebas para hepatitis B y C así como detección negativa de alcohol y de drogas en la orina y prueba de embarazo en suero cualitativa de beta Human Chorionic Gonadotropin (Gonadotropina coriónica humana - HCG) negativa (para mujeres). También se llevó a cabo la genotipificación del gen CYP 2C19.

Cantidad de pacientes (previstos y analizados):

15 Previstos para su inclusión: 16

Incluidos: 16

Salen: 1

20 Analizados: 15

Considerados en el análisis farmacocinético y estadístico de:

25 Rifabutina y 25-O-desacetilrifabutina: 15 (El paciente n° 016 se incluyó en el análisis de C<sub>máx</sub>, T<sub>máx</sub>, C<sub>24</sub> y AUC<sub>0-24</sub> únicamente)

Amoxicilina: 15

30 Omperazol: 15

Considerado en el análisis de seguridad: 16

Producto de prueba, dosis y modo de administración

35 Forma de dosificación/vía de administración: Cápsula oral

Régimen: Dosis única de 4 x 12,5 mg de rifabutina / 250 mg de amoxicilina /10 mg de omeprazol administrada tres veces al día, por la mañana, tarde y noche, a intervalos de 8 horas, para una dosis oral diaria total de 150 mg de rifabutina / 3000 mg de amoxicilina /120 mg de omeprazol.

40 Referencia 1 Producto, dosis y modo de administración:

Nombre: Mycobutin®

45 Forma de dosificación/vía de administración: Cápsula / Oral

Régimen: Dosis única de 150 mg, 1 x 150 mg) administrada una vez por la mañana, para una dosis oral diaria total de 150 mg.

50 Referencia 2 Producto, dosis y modo de administración:

Nombre: Amoxicilina

Forma de dosificación/vía de administración: Cápsula / Oral

55 Régimen: Dosis única de 1000 mg (2 x 500 mg) administrada tres veces al día, por la mañana, tarde y noche, a intervalos de 8 horas, para una dosis oral diaria total de 3000 mg.

Referencia 3 Producto, dosis y modo de administración:

60 Nombre: Prilosec®

Forma de dosificación/vía de administración: Cápsulas de liberación retardada, oral

65 Régimen: Dosis única de 40 mg (1 x 40 mg), administrada tres veces al día, por la mañana, tarde y noche, a intervalos de 8 horas, para una dosis oral diaria total de 120 mg

Tratamientos:

5 *Tratamiento 1:* Se administraron 4 cápsulas de la formulación del ensayo tres veces al día, por la mañana, tarde y noche, a intervalos de 8 horas, para una dosis oral diaria total de 150 mg de rifabutina / 3000 mg de amoxicilina /120 mg de omeprazol)

10 *Tratamiento 2:* El fármaco Referencia 1 (rifabutina) se administró una vez por la mañana junto con 2 cápsulas del fármaco Referencia 2 (amoxicilina) y 1 cápsula del fármaco Referencia 3 (omeprazol). Cada fármaco de referencia se administró tres veces al día, por la mañana, tarde y noche, a intervalos de 8 horas, para una dosis oral diaria total de 150 mg de rifabutina / 3000 mg de amoxicilina /120 mg de omeprazol).

Duración del tratamiento:

15 Se administraron dosis orales únicas y múltiples en ayunas en cada periodo del estudio. Las administraciones de fármaco se separaron por un periodo de lavado de 14 días naturales.

Puntos de toma de muestras de sangre:

20 Para cada tratamiento en cada periodo del estudio, se recogieron 78 muestras de sangre en 26 ocasiones. La primera muestra de sangre se recogió antes de la primera administración de fármaco (mañana) mientras que las otras se recogieron 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8 (antes de la 2ª dosis de la tarde), 8,5, 9, 10, 11, 12, 14, 16 (antes de la 3ª dosis de la noche), 16,5, 17, 18, 19, 20, 22, 24, 32, 48, 56 y 72 horas después de la administración de la mañana.

25 Criterios de evaluación

Métodos analíticos:

30 Las concentraciones en plasma humano de rifabutina, 25-O-desacetilrifabutina, amoxicilina y omeprazol se midieron mediante HPLC con detección MS/MS.

Los intervalos de ensayo fueron los siguientes:

Rifabutina:	2,00 ng/ml a 800,00 ng/ml
25-O-desacetilrifabutina:	0,200 ng/ml a 100,000 ng/ml
Amoxicilina:	0,200 µg/ml a 40,000 µg/ml
Omeprazol	5,00 ng/ml a 2500,00 ng/ml

35 Seguridad:

La seguridad se evaluó mediante la evaluación de acontecimientos adversos y evaluaciones estándar de laboratorio.

40 Modelo matemático y métodos estadísticos de parámetros farmacocinéticos

Iban a evaluarse la farmacocinética de la rifabutina, 25-O- desacetilrifabutina, amoxicilina y omeprazol. Parámetros principales de absorción y de disposición utilizando un enfoque no compartimental con un supuesto de fase terminal logarítmica-lineal. Regla Trapezoidal para estimar el área bajo la curva. Los parámetros farmacocinéticos para este estudio iban a ser  $C_{m\acute{a}x}$ ,  $T_{m\acute{a}x}$ ,  $C_{min}$ ,  $C_{24}$ ,  $C_{ult}$ ,  $T_{ult}$ ,  $AUC_{0-24}$ ,  $AUC_{\infty}$ ,  $K_{el}$  y  $T_{1/2el}$ .

45 Análisis estadístico de  $T_{m\acute{a}x}$  basado en un enfoque no paramétrico. Análisis estadístico de todos los demás parámetros farmacocinéticos basados en un modelo ANOVA paramétrico. Intervalo de confianza bilateral de 90 % de la relación de medias geométricas de mínimos cuadrados obtenida de los parámetros farmacocinéticos con transformación logarítmica.

50  $C_{min}$ : Concentración plasmática mínima observada después de la primera administración (mañana) de fármaco (ng/ml)

$C_{m\acute{a}x}$ : Concentración plasmática máxima observada (ng/ml)

55  $C_{24}$ : Concentración plasmática observada a las 24 horas (ng/ml)

$C_{ult}$ : Última concentración plasmática cuantificable observada (ng/ml)

60  $T_{m\acute{a}x}$ : Tiempo de la concentración plasmática máxima observada; se aparece en más de un punto temporal,  $T_{m\acute{a}x}$  se define como el primer punto temporal con este valor (horas)

$T_{ult}$ : Tiempo de la última concentración plasmática observada (horas)

$T_{LQC}$ : Tiempo de la última concentración plasmática cuantificable observada (en horas)

$AUC_{24}$  ( $AUC_{0-24}$ ): Área acumulada bajo la curva de concentración en plasma frente al tiempo calculada de 0 a  $T_{LQC}$  (ng.h/ml)

5  $AUG_{\infty}$  ( $AUC_{0-\infty}$ ): Área bajo la curva de concentración en plasma frente al tiempo extrapolada a infinito, calculada como  $AUC_T \hat{C}_{LQC}/\lambda_z$ , donde  $\hat{C}_{LQC}$  es la concentración estimada en el tiempo  $T_{LQC}$  (ng.h/ml)

10  $T_{LIN}$ : Punto temporal donde comienza la fase de eliminación logarítmica-lineal

$K_{el}$  ( $\lambda_z$ ): Constante de velocidad de eliminación aparente, estimados mediante regresión lineal de la parte lineal terminal de la curva del logaritmo de concentración frente al tiempo ( $h^{-1}$ )

15  $T_{1/2el}$ : Semivida de eliminación final de vida, calculada como  $\ln(2)/\lambda_z$ , (en horas).

Modelo ANOVA:

- factores fijos: secuencia, periodo, tratamiento

20 - factor aleatorio: paciente (anidado dentro de la secuencia)

Seguridad:

Estadística descriptiva.

25 Resultados farmacocinéticos:

30 Se llevó a cabo un estudio comparativo cruzado abierto, bidireccional en un solo centro, aleatorio, de dosis únicas o múltiples, de biodisponibilidad, en ayunas en 16 sujetos sanos de ambos sexos. La velocidad y el grado de absorción de rifabutina, 25-O- desacetilrifabutina, amoxicilina y omeprazol se midieron y compararon tras la administración de la formulación de ensayo de combinación fija (Tratamiento 1; 4 cápsulas, administradas tres veces al día, por la mañana, tarde y noche, a intervalos de 8 horas) en comparación con la farmacocinética de la rifabutina (Referencia 1), amoxicilina (Referencia 2) y omeprazol (Referencia 3) administrados de forma concomitante (tratamiento 2; Referencia 1 se administra una vez por la mañana + 2 cápsulas de Referencia 2 y 1 cápsula de Referencia 3 cada una de ellas administrada tres veces al día, por la mañana, tarde y noche, a intervalos de 8 horas). Entre los cuatro analitos examinados, únicamente la biodisponibilidad relativa de amoxicilina en las dos formulaciones fue equivalente en condiciones de ayuno. En las tablas de resumen que siguen se presentan los resultados procedentes de los datos medidos basados en 15 pacientes.

40 Resultados de seguridad:

Siete (7) (43,8 %) de los 16 sujetos incluidos en este estudio experimentaron un total de 11 acontecimientos adversos.

45 Tres (3) sujetos (18,8 %) comunicaron 4 acontecimientos adversos (3 Grupos sistémicos distintos y 4 Términos preferentes distintos) tras la administración de la formulación de ensayo tid y 6 sujetos (40,0 %) comunicaron 7 acontecimientos adversos (4 Grupos sistémicos distintos y 4 Términos preferentes distintos) tras la administración de micobutina qd + amoxicilina tid + Prilosec tid.

50 Los acontecimientos adversos comunicados durante este estudio fueron todos de severidad leve. Durante el estudio no se observaron acontecimientos adversos moderados o severos.

Durante este estudio no se comunicaron acontecimientos adversos graves o muertes.

Ningún acontecimiento adverso requirió el uso de medicamentos después de la primera dosificación.

55 (1) Un sujeto (6,3 %) abandonó el estudio por motivos de seguridad:

El sujeto n° 007 fue retirado por el médico antes del periodo de dosificación 2 tras los acontecimientos adversos de aumento de la alanina aminotransferasa y del aumento leve de la aspartato aminotransferasa.

60 Resultados

65 Los resultados de los parámetros farmacocinéticos para la rifabutina se muestran en la Tabla 14 y en la Tabla 15. La Fig. 1 muestra el perfil lineal de la media para la rifabutina en el tratamiento 1 utilizando la formulación de ensayo de la presente descripción y en el tratamiento 2 utilizando la administración concomitante de los tres API según algunas realizaciones. La Fig. 2 muestra el perfil logarítmico de la media para rifabutina en el tratamiento 1

utilizando la formulación de ensayo de la presente descripción y en el tratamiento 2 utilizando la administración concomitante de los tres API según algunas realizaciones.

Tabla 14 - Resumen de resultados de los parámetros farmacocinéticos - Rifabutina - Ensayo frente a referencia

5

Parámetro	Ensayo tres veces al día		REFERENCIA Micobutina qd + Amoxicilina tid + Prilosec tid	
	Media	C.V. (%)	Media	C.V. (%)
C <sub>máx</sub> (ng/mL)	87,58	24,3	247,64	32,6
ln (C <sub>máx</sub> )	4,4467	5,2	5,4553	6,7
C <sub>min</sub>	4,23	87,7	4,28	84,0
ln (C <sub>min</sub> )	1,6602	31,8	1,8628	14,9
C <sub>24</sub> (ng/mL)	60,58	30,4	23,57	32,7
ln(C <sub>24</sub> )	4,0579	7,9	3,1039	11,6
C <sub>ult</sub> (ng/mL)	9,84	39,4	8,70	44,6
ln (C <sub>ult</sub> )	2,2,100	18,7	2,0607	23,5
T <sub>máx</sub> (horas)*	16,50	41,3	3,00	20,3
T <sub>ult</sub> (horas)*	72,00	0,0	72,00	0,5
AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/nlL)	1323,84	23,2	1999,25	27,4
ln (AUC <sub>0-24</sub> )	7,1646	3,1	7,5579	4,3
AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/nlL)	2734,95	27,9	3184,56	34,7
ln (AUC <sub>0-∞</sub> )	7,8775	3,6	8,0049	4,7
λ <sub>z</sub> (horas <sup>-1</sup> )	0,0257	29,7	0,0194	31,2
T <sub>semi</sub> (horas)	29,10	26,9	39,33	32,3

\* se presenta la mediana

Tabla 15 - Rifabutina

Parámetro	C.V. intrapaciente (%)	Media geométrica de mínimos cuadrados*		Relación (%)	Límites de confianza a 90 % (%)	
		Ensayo tres veces al día	REFERENCIA Micobutina qd + Amoxicilina tid +		Inferior	Superior
C <sub>máx</sub>	20,9	85,03	234,48	36,26	3L72	41,46
C <sub>min</sub>	44,5	5,27	6,44	81,80	57,01	117,37
C <sub>24</sub>	17,7	57,44	22,30	257,60	229,95	288,58
C <sub>ult</sub>	17,9	9,12	7,85	116,10	103,01	130,85
AUC <sub>0-24</sub>	16,4	1289,39	1919,26	67,18	60,44	74,68
AUC <sub>0-∞</sub>	15,3	2637,37	2995,46	88,05	79,46	97,56

10 \* las unidades son ng/ml para C<sub>máx</sub>, C<sub>min</sub>, C<sub>24</sub>, C<sub>ult</sub> y ng.h/ml para AUC<sub>0-24</sub> y AUC<sub>0-∞</sub>

En algunos aspectos de la invención, la composición farmacéutica comprende: (1) una primera composición de dosificación de liberación inmediata que comprende un primer antibiótico y al menos un segundo antibiótico, en donde el primer antibiótico es rifabutina o derivados del mismo y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, en donde el primer núcleo de dosificación comprende 12,5 mg de rifabutina y proporciona, cuando se administraba a una dosis de 50 mg tres veces al día a un ser humano en ayunas, un perfil in vivo en plasma con (a) una C<sub>máx</sub> media de 87 ng/ml; (b) una media geométrica de mínimos cuadrados de 85 ng/ml; (c) una AUC<sub>0-24</sub> media de 1320 ng.g/ml; y (c) un T<sub>máx</sub> medio de 16,50 h basado en una administración de dosis tres veces al día; (2) una segunda composición de dosificación de liberación retardada que comprende un inhibidor de la bomba de protones y un recubrimiento; y (3) una capa externa que encapsula la primera composición de dosificación y la segunda composición de dosificación.

En algunos aspectos de la invención, la composición farmacéutica comprende: (1) una primera composición de dosificación de liberación inmediata que comprende un primer antibiótico y al menos un segundo antibiótico, en donde el primer antibiótico es rifabutina o derivados del mismo y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de

los mismos, en donde el primer núcleo de dosificación comprende 12,5 mg de rifabutin y proporciona, cuando se administraba a una dosis de 50 mg tres veces al día a un ser humano en ayunas, un perfil in vivo en plasma con (a) una  $C_{m\acute{a}x}$  media de 60 ng/ml a 113 ng/ml; (b) una media geométrica de mínimos cuadrados de 55 ng/ml a 110 ng/ml; (c) una  $AUC_{0-24}$  media en un intervalo de 800 ng.h/ml a 1850 ng.h/ml; y (c) un  $T_{m\acute{a}x}$  medio en un intervalo de 14 h a 119 h basada en una administración de dosis tres veces al día; (2) una segunda composición de dosificación de liberación retardada que comprende un inhibidor de la bomba de protones y un recubrimiento; y (3) una capa externa que encapsula la primera composición de dosificación y la segunda composición de dosificación.

En algunos aspectos de la invención, la composición farmacéutica comprende: (1) una primera composición de dosificación de liberación inmediata que comprende un primer antibiótico y al menos un segundo antibiótico, en donde el primer antibiótico es rifabutin o derivados del mismo y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, en donde el primer núcleo de dosificación comprende 12,5 mg de rifabutin y proporciona, cuando se administraba a una dosis de 50 mg tres veces al día a un ser humano en ayunas, un perfil in vivo en plasma con (a) una relación  $C_{m\acute{a}x}$  a  $C_{min}$  inferior a 57,8; y (b) un  $T_{m\acute{a}x}$  medio de 16,50 h basada en una administración de dosis tres veces al día; (2) una segunda composición de dosificación de liberación retardada que comprende un inhibidor de la bomba de protones y un recubrimiento; y (3) una capa externa que encapsula la primera composición de dosificación y la segunda composición de dosificación.

Los resultados de los parámetros farmacocinéticos para la 25-O-desacetilrifabutin se muestran en la Tabla 16 y en la Tabla 17.

Tabla 16 - Resumen de resultados de los parámetros farmacocinéticos - 25-O-desacetilrifabutin - Ensayo frente a referencia

Parámetro	Ensayo tres veces al día		REFERENCIA (Micobutina qd + Amoxicilina tid + Prilosec tid)	
	Media	C.V. (%)	Media	C.V. (%)
$C_{m\acute{a}x}$ (ng/mL)	7,469	24,2	23,350	36,3
$\ln(C_{m\acute{a}x})$	1,9823	12,6	3,0866	12,2
$C_{min}$	0,171	125,3	0,158	119,4
$\ln(C_{min})$	-1,0789	-39,2	-1,1209	-25,3
$C_{24}$ (ng/mL)	5,470	37,1	2,673	53,6
$\ln(C_{24})$	1,6289	24,7	0,8642	57,6
$C_{ult}$ (ng/mL)	0,759	48,1	0,703	56,8
$\ln(C_{ult})$	-0,3910	-129,9	-0,5054	-115,1
$T_{m\acute{a}x}$ (horas) *	4,00	85,4	3,03	14,8
$T_{ult}$ (horas) *	72,00	0,0	72,00	0,5
$AUC_{0-24}$ (ng·h/mL)	117,449	28,0	200,653	40,1
$\ln(AUC_{0-24})$	4,7273	6,2	5,2215	8,2
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	244,043	32,8	299,347	45,7
$\ln(AUC_{0-\infty})$	5,4436	6,4	5,6015	8,5
$\lambda_z$ (horas <sup>-1</sup> )	0,0286	46,3	0,0283	36,4
$T_{semi}$ (horas)	30,79	65,5	28,08	41,7

\* se presenta la mediana

Tabla 17 - 25-O-desacetilrifabutin

Parámetro	C.V. intrapaciente (%)	Media geométrica de mínimos cuadrados*		Relación (%)	Límites de confianza a 90 % (%)	
		Ensayo tres veces al día	REFERENCIA Micobutina qd + Amoxicilina tid + Prilosec tid		Inferior	Superior
$C_{m\acute{a}x}$	20,4	7,275	22,090	32,93	28,90	37,53
$C_{min}$	13,1	0,340	0,308	110,62	85,53	143,07

C <sub>24</sub>	21,9	5,098	2,385	213,77	185,82	245,93
C <sub>ult</sub>	20,4	0,673	0,605	111,15	97,51	126,70
AUC <sub>0-24</sub>	19,0	113,493	186,627	60,81	53,81	68,73
AUC <sub>0-∞</sub>	18,6	231,271	270,837	85,39	75,39	96,72

\* las unidades son ng/mL para C<sub>máx</sub>, C<sub>min</sub>, C<sub>24</sub>, C<sub>ult</sub> y ng.h/mL para AUC<sub>0-24</sub> y AUC<sub>0-∞</sub>

Los resultados de los parámetros farmacocinéticos para la amoxicilina se muestran en la Tabla 18 y en la Tabla 19. La Fig. 3 muestra el perfil lineal de la media para amoxicilina en el tratamiento 1 utilizando la formulación de ensayo de la presente descripción y en el tratamiento 2 utilizando la administración concomitante de los tres API según algunas realizaciones. La Fig. 4 muestra el perfil logarítmico de la media para amoxicilina en el tratamiento 1 utilizando la formulación de ensayo de la presente descripción y en el tratamiento 2 utilizando la administración concomitante de los API según algunas realizaciones.

10 Tabla 18 - Resumen de resultados de los parámetros farmacocinéticos - Amoxicilina - Ensayo frente a referencia

Parámetro	Ensayo tres veces al día		REFERENCIA Micobutina qd + Amoxicilina tid + Prilosec tid	
	Media	C.V. (%)	Media	C.V. (%)
C <sub>máx</sub> (µg/mL)	15,855	21,1	15,005	27,0
ln (C <sub>máx</sub> )	2,7415	8,1	2,6749	10,0
C <sub>24</sub> (µg/mL)	3,711	68,6	2,737	56,2
ln(C <sub>24</sub> )	1,0798	67,9	0,8363	76,9
C <sub>ult</sub> (µg/mL)	3,101	66,8	2,201	56,2
ln (C <sub>ult</sub> )	0,8838	88,7	0,5978	117,2
T <sub>máx</sub> (horas) *	2,00	115,1	2,00	99,0
T <sub>ult</sub> (horas) *	24,00	8,4	24,00	11,2
AUC <sub>0-24</sub> (µg·h/mL)	145,788	20,5	137,610	22,5
ln (AUC <sub>0-24</sub> )	4,9633	4,0	4,9003	4,7
AUC <sub>0-∞</sub> (µg·h/mL)	167,144	26,9	149,455	23,1
ln (AUC <sub>0-∞</sub> )	5,0876	5,0	4,9801	5,0
λz (horas <sup>-1</sup> )	0,3132	44,3	0,3451	43,5
T <sub>semi</sub> (horas)	2,96	77,4	2,40	47,8

\* se presenta la mediana

15 Tabla 19 - Amoxicilina

Parámetro	C.V. intrapaciente (%)	Media geométrica de mínimos cuadrados*		Relación (%)	Límites de confianza a 90 % (%)	
		Ensayo tres veces al día	REFERENCIA (Micobutina qd + Amoxicilina tid + Prilosec tid)		Inferior	Superior
C <sub>máx</sub>	12,3	15,545	14,472	107,41	99,22	116,29
C <sub>24</sub>	44,5	2,905	2,281	127,33	96,68	167,72
C <sub>ult</sub>	51,0	2,355	1,780	132,33	96,91	180,70
AUC <sub>0-24</sub>	6,0	142,931	134,250	106,47	102,42	110,68
AUC <sub>0-∞</sub>	9,1	161,456	145,287	111,13	104,75	117,89

\* las unidades son ng/mL para C<sub>máx</sub>, C<sub>24</sub>, C<sub>ult</sub> y µg.h/mL para AUC<sub>0-24</sub> y AUC<sub>0-∞</sub>

Los resultados de los parámetros farmacocinéticos para el omeprazol se muestran en la Tabla 20 y en la Tabla 21. La Fig. 5 muestra el perfil lineal de la media para el omeprazol en el tratamiento 1 utilizando la formulación de ensayo de la presente descripción y en el tratamiento 2 utilizando la administración concomitante de los tres API según algunas realizaciones. La Fig. 6 muestra el perfil logarítmico de la media para el omeprazol en el tratamiento 1 utilizando la formulación de ensayo de la presente descripción y en el tratamiento 2 utilizando la administración concomitante de los tres API según algunas realizaciones.

Tabla 20 - Resumen de resultados de los parámetros farmacocinéticos - Omeprazol - Ensayo frente a referencia

Parámetro	Ensayo tres veces al día		REFERENCIA Micobutina qd + Amoxicilina tid + Prilosec tid	
	Media	C.V. (%)	Media	C.V. (%)
C <sub>máx</sub> (µg/mL)	1280,92	40,5	1294,99	27,5
ln (C <sub>máx</sub> )	7,0647	6,7	7,1291	4,0
C <sub>24</sub> (µg/mL)	89,01	69,6	129,11	76,6
ln(C <sub>24</sub> )	4,1788	22,7	4,5537	23,5
C <sub>ult</sub> (µg/mL)	89,01	69,6	80,98	103,2
ln (C <sub>ult</sub> )	4,1788	22,7	3,6551	38,8
T <sub>máx</sub> (horas) *	2,00	105,3	12,00	55,4
T <sub>ult</sub> (horas) *	24,00	0,1	24,00	30,0
AUC <sub>0-24</sub> (µg·h/mL)	7161,15	49,3	10128,37	36,0
ln (AUC <sub>0-24</sub> )	8,7449	6,4	9,1587	4,1
AUC <sub>0-∞</sub> (µg·h/mL)	7718,73	46,1	10964,00	33,8
ln (AUC <sub>0-∞</sub> )	8,8382	5,9	9,2449	3,9
λ <sub>z</sub> (horas <sup>-1</sup> )	0,4820	20,7	0,4151	34,4
T <sub>semi</sub> (horas)	1,49	19,6	2,10	72,1

\* se presenta la mediana

5

Tabla 21- Omeprazol

Parámetro	C.V. intrapaciente (%)	Media geométrica de mínimos cuadrados*		Relación (%)	Límites de confianza a 90 % (%)	
		Ensayo tres veces al día	REFERENCIA Micobutina qd + Amoxicilina tid + Prilosec tid		Inferior	Superior
C <sub>máx</sub>	31,7	1174,85	1243,98	94,44	77,28	115,41
C <sub>24</sub>	77,5	66,72	90,86	73,43	46,33	116,39
C <sub>ult</sub>	136,2	66,72	37,24	179,15	92,23	347,95
AUC <sub>0-24</sub>	23,6	6344,13	9478,27	66,93	57,57	77,82
AUC <sub>0-∞</sub>	21,7	7143,42	10395,80	68,71	59,39	79,50

\* las unidades son ng/mL para C<sub>máx</sub>, C<sub>24</sub>, C<sub>ult</sub> y ng.h/mL para AUC<sub>0-24</sub> y AUC<sub>0-∞</sub>

10 Conclusiones:

Rifabutin y 25-O-desacetilrifabutin

15 La media de las concentraciones mínimas observadas y de las últimas concentraciones observables de rifabutin y 25-O-desacetilrifabutin fue similar para ambos tratamientos. A pesar de la dosis de 150 mg de rifabutin administrada a lo largo de 24 horas para ambos tratamientos, el grado de absorción de la rifabutin fue 1,5 veces mayor cuando se administró en forma de una única cápsula de 150 mg con respecto a como parte de la formulación de ensayo tres veces al día, y las concentraciones medias de rifabutin y 25-O-desacetilrifabutin 24 horas después de la administración tid de la formulación de ensayo fue más del doble de las concentraciones de rifabutin y de 25-O-desacetilrifabutin observadas

después de la administración concomitante de las formulaciones de referencia. Dado el diseño del estudio y el régimen de dosificación, se esperaba una relación de 1/3 de las medias geométricas de mínimos cuadrados para la  $C_{m\acute{a}x}$  y una velocidad de absorción más rápida entre la formulación de ensayo tid y micobutina qd + amoxicilina tid + prilosec tid.

- 5 Los resultados presentados en la presente memoria muestran que la biodisponibilidad relativa entre la formulación de ensayo tid y las formulaciones de referencia administradas de forma concomitante (micobutina qd + amoxicilina tid + prilosec tid) no eran comparables. Tanto para la rifabutina como para su metabolito, la relación de medias geométricas de mínimos cuadrados de formulación de ensayo tid a micobutina qd + amoxicilina tid + prilosec tid y el intervalo de confianza al 90 % correspondiente para la  $C_{m\acute{a}x}$ ,  $AUC_{0-24}$  y  $AUC_{0-\infty}$  estaban todas fuera del intervalo  
10 previamente especificado de 80,00 to 125,00 %. Para la rifabutina, la relación de  $C_{m\acute{a}x}$  a  $C_{min}$  fue de 20,70 para la formulación de ensayo tid comparado con 57,86 para micobutina qd + amoxicilina tid + prilosec tid.

#### Amoxicilina

- 15 Aunque las últimas concentraciones plasmáticas medias observables y las observadas a 24 horas fueron ligeramente elevadas para la formulación de ensayo tid en comparación con la amoxicilina cuando se administra de forma concomitante con los productos de referencia, la velocidad y grado de absorción de la amoxicilina fueron comparables (Figs. 3-4).
- 20 Los resultados presentados en la presente memoria muestran que la biodisponibilidad relativa entre la formulación de ensayo tid y las formulaciones de referencia administradas de forma concomitante (micobutina qd + amoxicilina tid + prilosec tid) no eran comparables para la amoxicilina. La relación de medias geométricas de mínimos cuadrados de formulación de ensayo tid a micobutina qd + amoxicilina tid + prilosec tid y el intervalo de confianza al 90 % correspondiente para  $C_{m\acute{a}x}$ , y  $AUC_{0-24}$  y  $AUC_{0-\infty}$  estuvieron todos dentro del intervalo  
25 previamente especificado de 80,00 a 125,00 %.

#### Omeprazol

- 30 Aunque las  $C_{m\acute{a}x}$  medias para el omeprazol son similares para ambos tratamientos, la velocidad y grado de absorción no lo son. Los resultados presentados en la presente memoria muestran que la biodisponibilidad relativa entre la formulación de ensayo tid y las formulaciones de referencia administradas de forma concomitante (micobutina qd + amoxicilina tid + prilosec tid) no eran comparables para el omeprazol. La relación de medias geométricas de mínimos cuadrados de formulación de ensayo tid a micobutina qd + amoxicilina tid + prilosec tid y el correspondiente límite superior de confianza a 90 % para la  $C_{m\acute{a}x}$  estuvieron dentro del intervalo previamente especificado de 80,00 a 125,00 %; sin embargo, el límite inferior de confianza a 90 % para la  $C_{m\acute{a}x}$  y la relación de medias geométricas de mínimos cuadrados y el intervalo de confianza al 90 % correspondiente para  $AUC_{0-24}$  y  $AUC_{0-\infty}$  estaban fuera del intervalo previamente especificado.

- 35 Por lo tanto, se considera que las cápsulas de la formulación de ensayo de combinación fija (Rifabutina / Amoxicilina / Omeprazol 12,5/250/10 mg) no tiene una biodisponibilidad comparable con cuando se administran de forma concomitante las formulaciones de referencia (cápsula de Mycobutin® 150 mg, Pharmacia & Upjohn Company, división americana de Pfizer Inc, EE. UU. + cápsula de amoxicilina 500 mg, Teva Canada Limited, Canadá, + cápsula de liberación retardada Prilosec® de 40 mg, Merck Sharp & Dohme Corp., filial de Merck & Co., Inc EE. UU.) en ayunas.

- 40 El objetivo secundario fue evaluar la seguridad de la formulación combinada en voluntarios sanos. Todos los 11 acontecimientos adversos comunicados durante este estudio fueron de severidad leve. Menos sujetos que recibían la formulación de ensayo experimentaron al menos un acontecimiento adverso en comparación con las formulaciones de referencia administradas de forma concomitante. Durante este estudio no se comunicaron acontecimientos adversos graves o muertes. Uno (1) sujeto (6,3 %) abandonó el estudio por motivos de seguridad (decisión del investigador) tras la administración de la formulación de ensayo tid. Globalmente, ambos  
45 tratamientos fueron de forma general seguros y bien tolerados por los pacientes incluidos en este estudio.

- 50 Debe señalarse que la  $C_{m\acute{a}x}$  de la rifabutina, cuando se administra a una dosis pulsada de 50 mg tres veces al día, tiene una  $C_{m\acute{a}x}$  inicial más baja que la rifabutina administrada en una dosis única diaria de 150 mg, teniendo por tanto un perfil de seguridad superior. Los efectos adversos de la rifabutina son bien conocidos y debe administrarse a  
55 pacientes con VIH a una dosificación menor debido a sus efectos secundarios. La dosis pulsada de 50 mg cada 8 horas puede evitar una  $C_{m\acute{a}x}$  elevada en el plasma de los pacientes, pudiendo dar lugar a una mejor seguridad y perfil farmacocinético. De forma adicional, la dosificación pulsada de 50 mg tiene una AUC para 48 horas más consistente y una  $C_{min}$  más alta a las 48 horas (Tratamiento 1, Fig. 2) lo que es ventajoso en comparación con una dosis única de 150 mg dada en una administración concomitante de los API por separado (Tratamiento 2, Fig. 2).

- 60 En algunas realizaciones, la rifabutina administrada en dosis pulsada de 50 mg tres veces al día puede ampliar la duración del post-antibiotic effect (efecto posterior al antibiótico - PAE) en comparación con una dosis única de 150 mg. Este efecto puede ser ventajoso para la erradicación de bacterias intracelulares durmientes y que pueden activarse después de la finalización del tratamiento. El efecto postantibiótico extendido puede erradicar la  
65 reserva remanente de bacterias durmientes. Esta actividad antibacteriana intracelular de acción prolongada

puede explicar la eficacia clínica intracelular de la rifabutina. En algunas realizaciones, la actividad de la rifabutina cuando se administra en dosis pulsadas diarias de 50 mg puede estar relacionada con su efecto postantibiótico.

Ejemplo 7: Estudio clínico

5 Se lleva a cabo un estudio aleatorizado, doble ciego controlado por placebo de la formulación de ensayo en pacientes adultos que comunican incomodidad epigástrica seleccionados y que se detectan como positivos para la infección por *H. pylori* mediante la UBT <sup>13</sup>C y mediante la prueba de antígenos fecales. No se espera que el grupo del placebo proporcione una medida de eficacia comparativa relevante, dado que se sabe que la eficacia del placebo sobre la erradicación de *H. pylori* se aproxima al 0 % (FDA Guidance to Industry on *H. pylori*- 2009). El grupo de placebo pretende proporcionar únicamente una medida de seguridad comparativa.

15 El ensayo se lleva a cabo en hasta 12 centros. Una vez obtenido el consentimiento informado y en el momento de una selección positiva e inclusión en el estudio, los pacientes elegibles se aleatorizan en una proporción 1:2 entre un grupo de placebo (n=30) y el grupo activo (formulación de ensayo) (n=60). Los pacientes reciben la formulación de ensayo durante 14 días consecutivos. Se determina la erradicación de la infección por *H. pylori* sobre la base de las pruebas de UBT <sup>13</sup>C realizadas entre 28 y 35 días después de finalizado el tratamiento.

20 Los pacientes pasan a ser no ciegos al finalizar el análisis mediante la UBT <sup>13</sup>C.

Los fracasos en la erradicación (UBT <sup>13</sup>C positiva) en el grupo activo de medicamento del estudio se someterán a una endoscopia superior con toma de muestras para cultivos y ensayos de sensibilidad (a rifabutina, amoxicilina, claritromicina y metronidazol).

25 Las cápsulas de formulación de ensayo y las de placebo del presente estudio se han formulado para que sean idénticas en apariencia.

Evaluaciones de eficacia

30 Prueba del aliento con urea <sup>13</sup>C

35 La UBT <sup>13</sup>C (BreathTek®, Otsuka America Pharmaceutical Inc.) se lleva a cabo en la selección y en las visitas de seguimiento (visita 4 y visita 8) si procede. Se utiliza para verificar el estado de *H. pylori* antes de la administración de la formulación de ensayo y para determinar si *H. pylori* se ha erradicado con éxito. Se pidió a los pacientes no tomar alimentos sólidos desde al menos 1 hora antes de su visita. No deben haber tomado antibióticos en las 4 semanas previas a la selección y desde el fin del tratamiento, ni preparaciones con inhibidores de la bomba de protones o con bismuto en las dos semanas previas a la evaluación post-tratamiento ni antagonistas del receptor H2 la noche anterior (UBT <sup>13</sup>C). Se presentan procedimientos paso a paso en el prospecto del envase de BreathTek® (proporcionado en el manual de laboratorio).

40 Endoscopia

45 En los pacientes que se sometan a una endoscopia superior se realizarán 2 biopsias, una para el antro y otra para el cuerpo. Se recogerán, se pondrán en el medio de transporte proporcionado y se enviarán para su cultivo y para los estudios de sensibilidad a antibióticos, como se detalla en el manual de laboratorio. Se utilizarán para ayudar en la determinación de la resistencia a antibióticos y de los posibles efectos sobre la eficacia del tratamiento con la formulación de ensayo. Las pruebas de susceptibilidad a antibióticos se llevarán a cabo en el Baylor College of Medicine utilizando la metodología de dilución en agar

50 Evaluaciones farmacocinéticas

55 Se recogen muestras de sangre para determinar las concentraciones inicial y mínima en plasma de amoxicilina, omeprazol, rifabutina, y 25-O-desacetilrifabutina. Debe hacerse todo lo posible para asegurarse de que las dosis de formulación de ensayo o de placebo se administran con una diferencia de 8 horas separadas el día anterior y el día de la toma de muestras de farmacocinética.

El tiempo de la toma de muestras de sangre se determina en relación al inicio de la administración de dosis (es decir, hora al comenzar la administración de la primera cápsula).

60 Las muestras de plasma se analizan utilizando metodología validada. La concentración plasmática mínima observada (C<sub>min</sub> de cada analito en los días 8 y 15 se determina mediante inspección y comparada con los valores iniciales C<sub>0</sub>).

Determinación del tamaño muestral

65 Se ha demostrado que la eficacia de cualquier combinación de dos de los tres componentes de API de la formulación de ensayo que se muestra no es mayor de 70 %. Se espera que el nuevo régimen sea al menos 10 %

más eficaz que el estándar de terapia que utiliza claritromicina o metronidazol y amoxicilina e PPI. El objetivo de eficacia de la formulación de ensayo es igual o superior a 90 % (ITT: Intención de tratar).

El diseño del estudio se basa en las siguientes especificaciones:

- La probabilidad unilateral de un resultado de falso positivo que concluya que la probabilidad de éxito es  $\geq 90$  % cuando de hecho es de únicamente  $\leq 70$  %) es de 0,025,
- La potencia (es decir, la probabilidad de concluir que la probabilidad de éxito es  $\geq 90$  % cuando en realidad es del 90 %) es de 0,9.

Utilizando estas especificaciones se requiere la inclusión de 42 pacientes en el grupo activo del estudio.

Análisis estadísticos

Criterio de valoración principal

El criterio de valoración principal de eficacia en este estudio es la erradicación de *H. pylori* entre los pacientes aleatorizados al tratamiento activo, documentado por los resultados de la prueba UBT <sup>13</sup>C en la visita de cura del ensayo (visita 4). Los pacientes que se aleatorizan al tratamiento activo se evalúan para la prueba de cura en la Visita 4.

Los pacientes con resultados de prueba negativos se consideran éxitos del tratamiento. Los sujetos que fueron positivos para la infección por *H. pylori*, aquellos con resultados indeterminados, no valorables o ausentes, o aquellos que no completen la prueba de la visita de cura se consideran fracasos del tratamiento. Se hace todo lo posible para obtener datos de la prueba de la visita de cura para cada paciente que recibe tratamiento aleatorio.

La hipótesis estadística que el tratamiento activo es eficaz en al menos 70 % de los casos se comprobará frente a la hipótesis alternativa de que el tratamiento activo es eficaz en menos de 70 % de los casos utilizando una prueba Z de una sola muestra. Esta hipótesis se evaluará utilizando la población ITT. Se está probando una hipótesis similar utilizando la población por protocolo, como análisis de sensibilidad.

Criterios de valoración secundarios

Los criterios de valoración secundarios son los siguientes:

1. La aparición y la gravedad de los acontecimientos adversos se resumen por período de aleatorización y periodo de tratamiento, utilizando la población de seguridad.
2. Los perfiles farmacocinéticos de la amoxicilina, del omeprazol, de la rifabutina y del metabolito de la rifabutina 25-O-desacetilrifabutina se resumen con respecto al tiempo.

Se incluirán en el estudio un total de 90 pacientes. Todos los pacientes inscritos son positivos a *H. pylori* y a la prueba de antígeno fecal antes de la inscripción. El medicamento del estudio se administrará durante 14 días antes y después del tratamiento. El estado de *H. pylori* se valorará mediante UBT al menos 4 semanas después del completado del tratamiento. La erradicación debe considerarse exitosa en caso de una prueba de UBT negativa. Todos los pacientes se tratarán con la formulación de ensayo (rifabutina [150 mg al día], omeprazol [120 mg al día] y amoxicilina [3 gramos al día]) o placebo durante 14 días. Los investigadores documentaron la tolerancia del fármaco, el cumplimiento y las pruebas clínicas de laboratorio durante y después del tratamiento. Las tasas de erradicación de intención de tratar tienen como objetivo ser de 70 % o mayor, 80 % o mayor, 84 % o mayor, 90 % o mayor. En algunas realizaciones, las tasas de erradicación de intención de tratar tienen como objetivo estar entre 70 % y 80 %, entre 70 % y 84 %, 84 % o mayor, entre 84 % y 90 %, 90 % o mayor. En algunas realizaciones, el tratamiento del paciente durante 14 días con la composición farmacéutica presenta una tasa superior a 80 %. En algunas realizaciones, el tratamiento del paciente durante 14 días con la composición farmacéutica presenta una tasa superior a 84 %. En algunas realizaciones, el tratamiento del paciente durante 14 días con la composición farmacéutica presenta una tasa de 90 % o mayor. En algunas realizaciones, el tratamiento del paciente durante 7 días con la composición farmacéutica presenta una tasa de 70 % o mayor. En algunas realizaciones, el tratamiento del paciente durante 7 días con la composición farmacéutica presenta una tasa superior a 60 %. En algunas realizaciones, el tratamiento del paciente durante 10 días con la composición farmacéutica presenta una tasa superior a 70 %. En algunas realizaciones, el tratamiento del paciente durante 10 días con la composición farmacéutica presenta una tasa superior a 80 %.

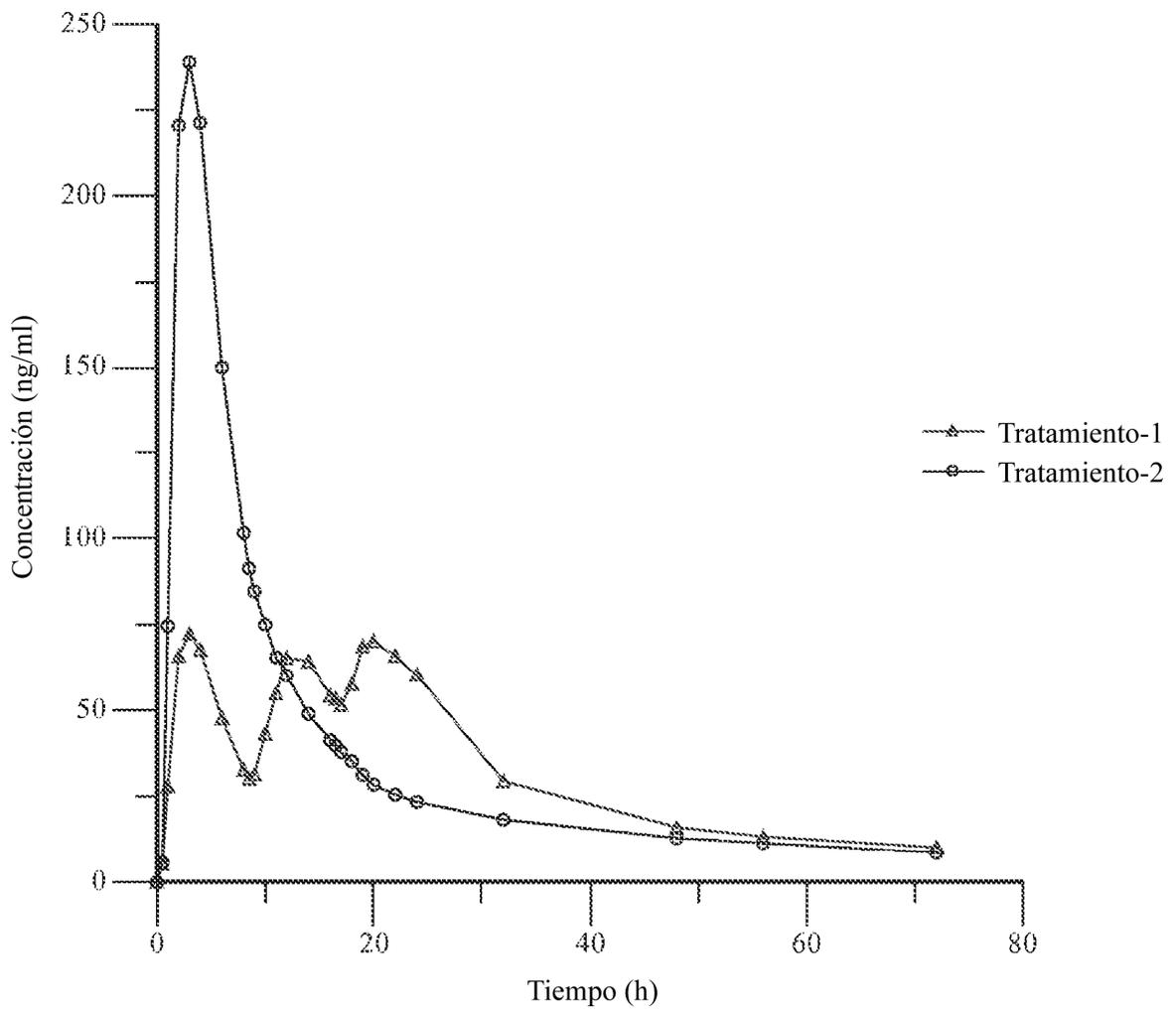
Los expertos en la técnica apreciarán que pueden realizarse numerosas variaciones y/o modificaciones a las realizaciones descritas anteriormente, sin abandonar el ámbito general amplio de la presente descripción. Por lo tanto, las presentes realizaciones se consideran en todos los sentidos como ilustrativas y no restrictivas.

## REIVINDICACIONES

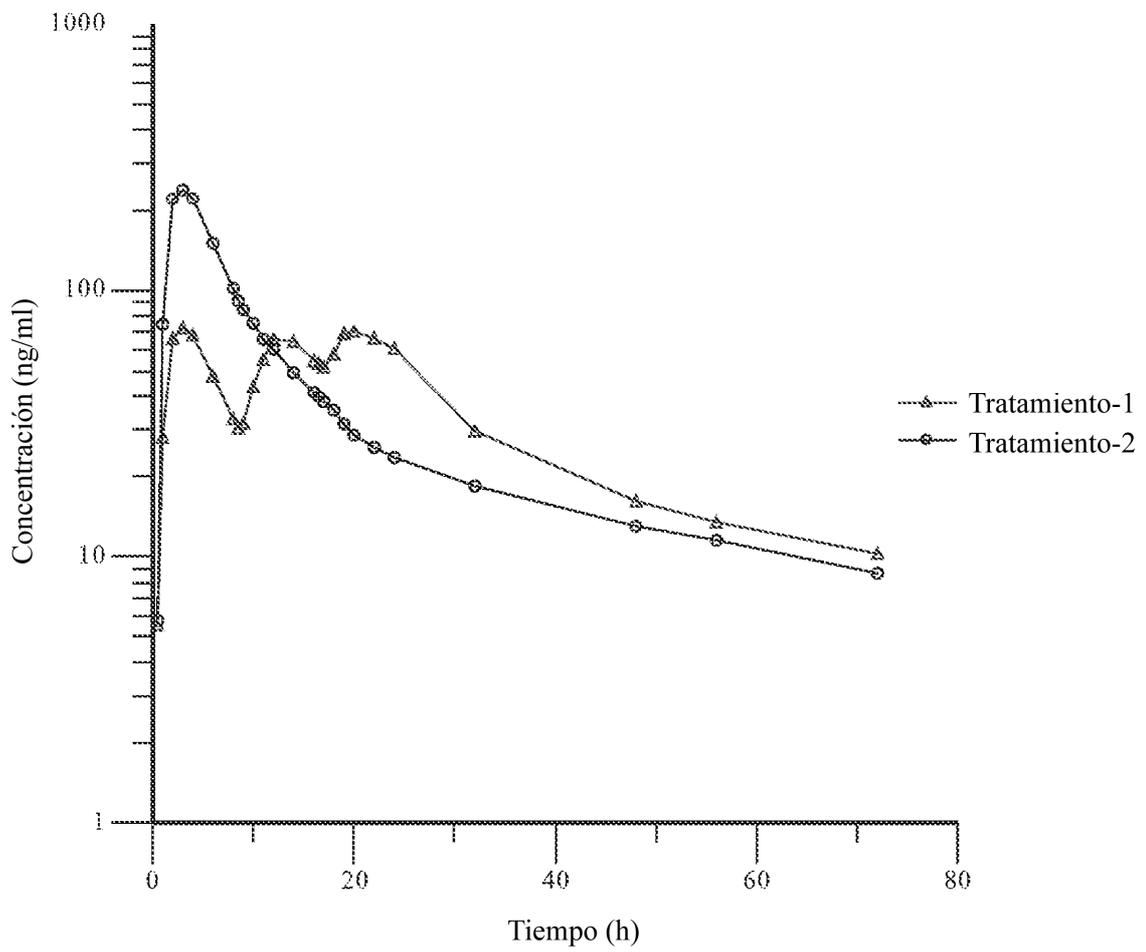
1. Una cápsula, que comprende:
  - 5 (1) una primera composición de dosificación de liberación inmediata en forma de minicomprimidos, comprendiendo la primera composición de dosificación de liberación inmediata al menos dos antibióticos; y
  - 10 (2) una segunda composición de dosificación de liberación retardada en forma de minicomprimidos, comprendiendo la segunda composición de dosificación de liberación retardada un inhibidor de la bomba de protones y un recubrimiento, en donde, cuando se prueba en un aparato de cesta portatubos, el recubrimiento de la segunda composición de dosificación de liberación retardada está suficientemente diseñada para satisfacer el perfil de disolución de dos etapas en un aparato de cesta portatubos:
    - 15 (a) liberación de no más de 10 % en peso de inhibidor de la bomba de protones en 120 min en una etapa ácida que comprende 900 ml de HCl 0,1 N a 100 rpm; y
    - (b) liberación de no menos de 75 % en peso de inhibidor de la bomba de protones en 45 min en 900 ml de tampón fosfato de pH 6,8 a 100 rpm después de la ácida.
- 20 2. La cápsula de la reivindicación 1 en donde el recubrimiento en la segunda composición de dosificación retarda la liberación del inhibidor de la bomba de protones de 120 a al menos 240 minutos después de la administración oral.
- 25 3. La cápsula según la reivindicación 1 en donde la primera composición de dosificación comprende amoxicilina y ansamicina, o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de las mismas.
4. La cápsula de la reivindicación 3 en donde la ansamicina comprende rifampicina, rifabutina, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de las mismas o combinaciones de las mismas.
- 30 5. La cápsula de la reivindicación 1 en donde la segunda composición de dosificación es una de omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, ilaprazol, dexlansoprazol, esomeprazol o rabeprazol, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos o combinaciones de los mismos.
- 35 6. La cápsula de la reivindicación 1 en donde la segunda composición de dosificación comprende un agente de retardo.
7. La cápsula de la reivindicación 6, en donde el agente de retardo es uno de alginato de sodio, monoestearato de glicerilo, diestearato de glicerilo, ácidos acrílicos, celulosas o combinaciones de los mismos.
- 40 8. La cápsula de la reivindicación 1 en donde se liberan al menos 70 % en peso de los al menos dos antibióticos entre 5 y 120 minutos después de la administración oral; y se libera al menos 70 % en peso del inhibidor de protones entre 120 y 240 min después de la administración oral.
- 45 9. La cápsula de la reivindicación 1 que comprende rifabutina, amoxicilina y omeprazol.
10. La cápsula de la reivindicación 9, en donde la relación de amoxicilina a rifabutina es de 10 a 40 en peso.
11. La cápsula de la reivindicación 9, en donde la relación de amoxicilina a omeprazol es de 20 a 40 en peso.
- 50 12. La cápsula de la reivindicación 1, la primera y segunda composiciones de dosificación comprenden además una carga, un disgregante, un aglutinante, un tensioactivo, un agente alcalinizante, un lubricante o combinaciones de los mismos.
- 55 13. La cápsula de la reivindicación 12, en donde la carga es una de lactosa, celulosa, almidón, fosfatos de calcio, carbonato de calcio, azúcar, o combinaciones de los mismos.
14. La cápsula de la reivindicación 12 o de la reivindicación 13, en donde el disgregante es uno de croscarmelosa sódica, carboximetilcelulosa, almidón glicolato sódico, crospovidona o combinaciones de los mismos.
- 60 15. La cápsula de una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, en donde el aglutinante es uno de almidón, celulosa, polivinilpirrolidona, goma xantano, ácido alginico, agar o combinaciones de los mismos.
- 65 16. La cápsula de una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 15, en donde el tensioactivo es uno de laurilsulfato de sodio, polioxietilen- polioxipropilenglicol, polietilenglicol, poplipropilenglicol, polivinilcaprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol, hidroxistearato de macroglicol o combinaciones de los mismos.

17. La cápsula de una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 16, en donde el agente alcalinizante es uno de meglumina, carbonato de calcio, sulfato sódico, bicarbonato sódico o combinaciones de los mismos.
- 5 18. La cápsula de una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 17, en donde el lubricante es uno de estearato de magnesio, dióxido de silicio, talco, ácido esteárico, estearil fumarato de sodio, behenato de glicerilo o combinaciones de los mismos.
- 10 19. La cápsula de la reivindicación 1 en donde la primera composición de dosificación comprende 250 mg de amoxicilina y 12,5 mg de rifabutina o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos y en donde la segunda composición de dosificación comprende 10 mg de omeprazol o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos.
- 15 20. La cápsula de la reivindicación 1, en donde la segunda composición de dosificación comprende una capa protectora exterior, un recubrimiento entérico y una capa protectora interior.
- 20 21. La cápsula de la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de *H. pylori* en un hospedador, en donde la cápsula se administra a un hospedador tres veces al día.
22. La cápsula de la reivindicación 21 en donde se administran diariamente 3000 mg de amoxicilina, 120 mg de omeprazol y 150 mg de rifabutina.
23. La cápsula de la reivindicación 21 en donde se administran diariamente hasta 4500 mg de amoxicilina y hasta 300 mg de rifabutina.

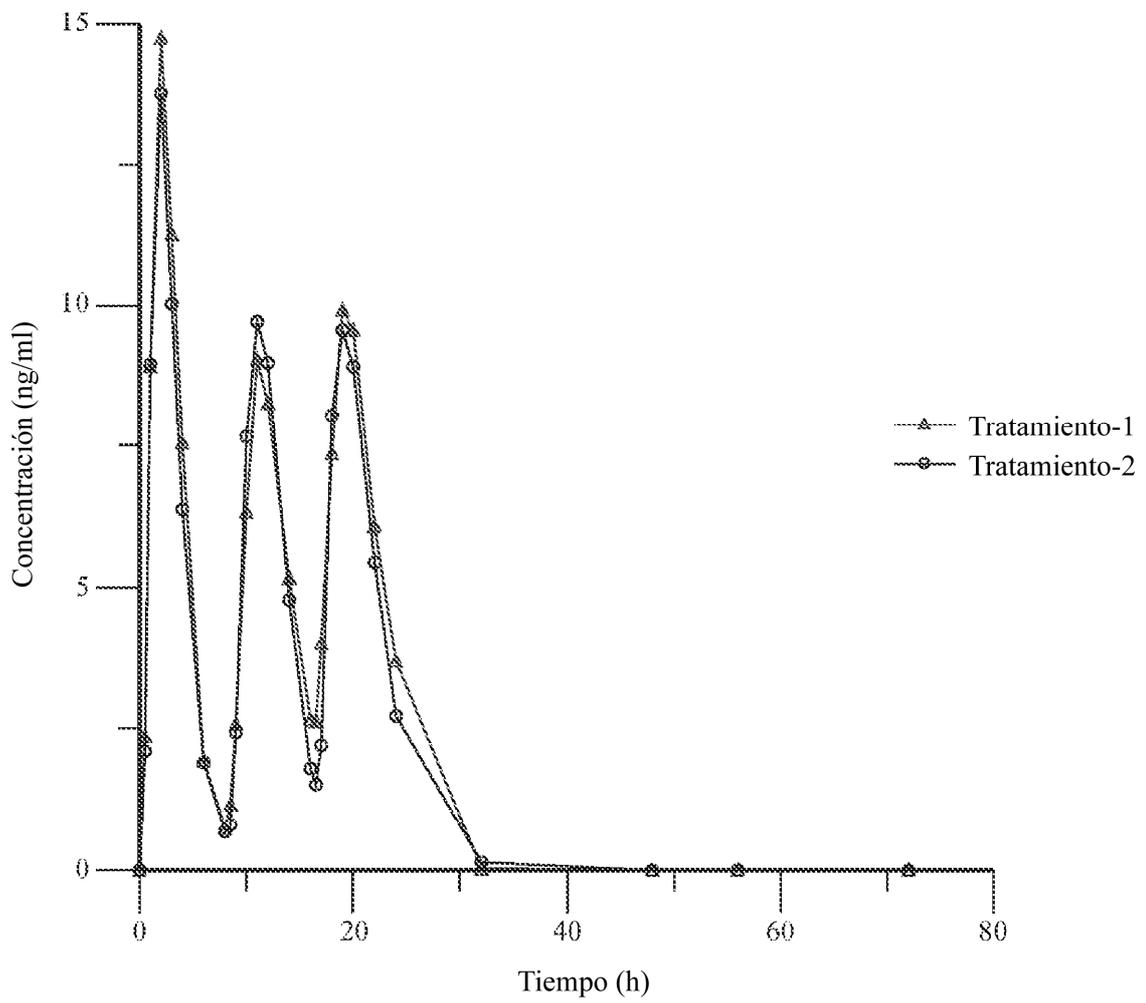
**FIGURA 1**



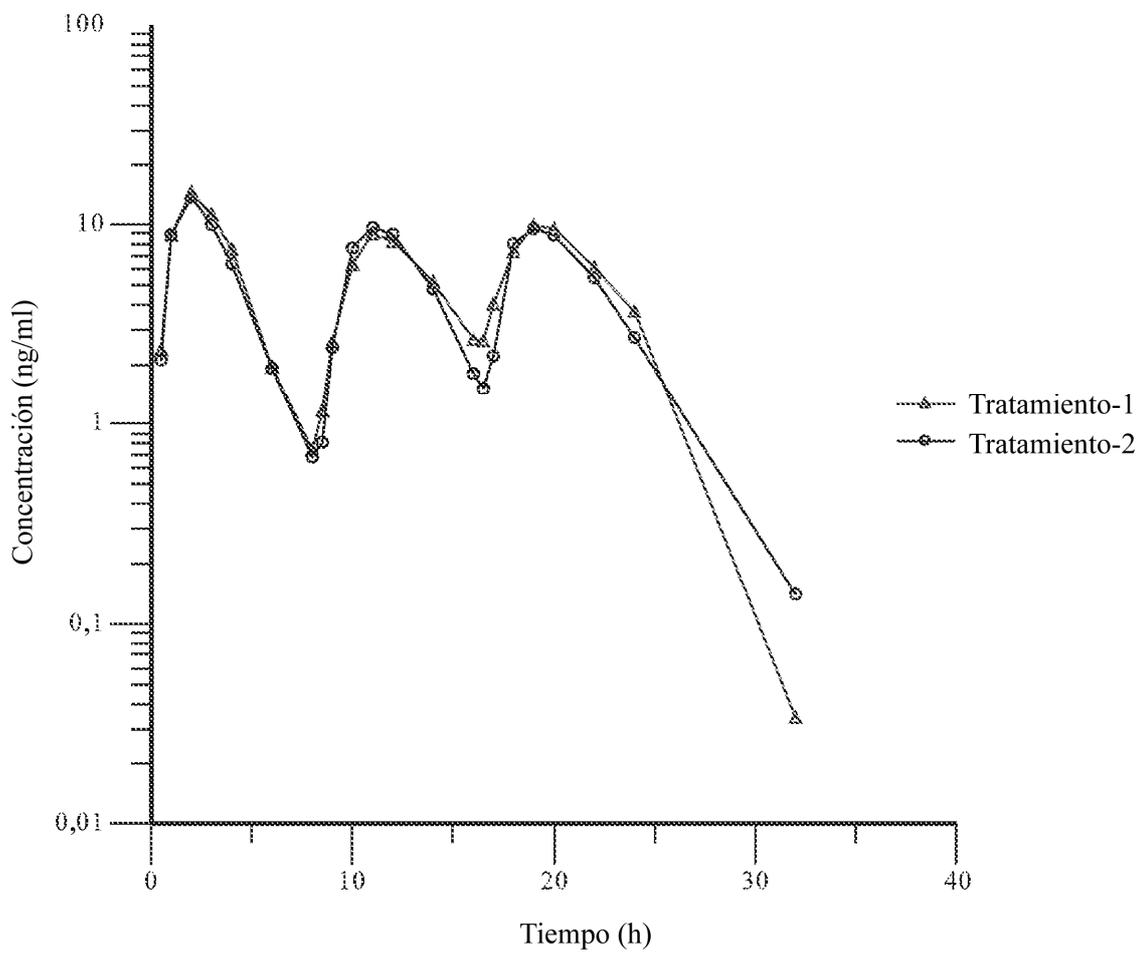
**FIGURA 2**



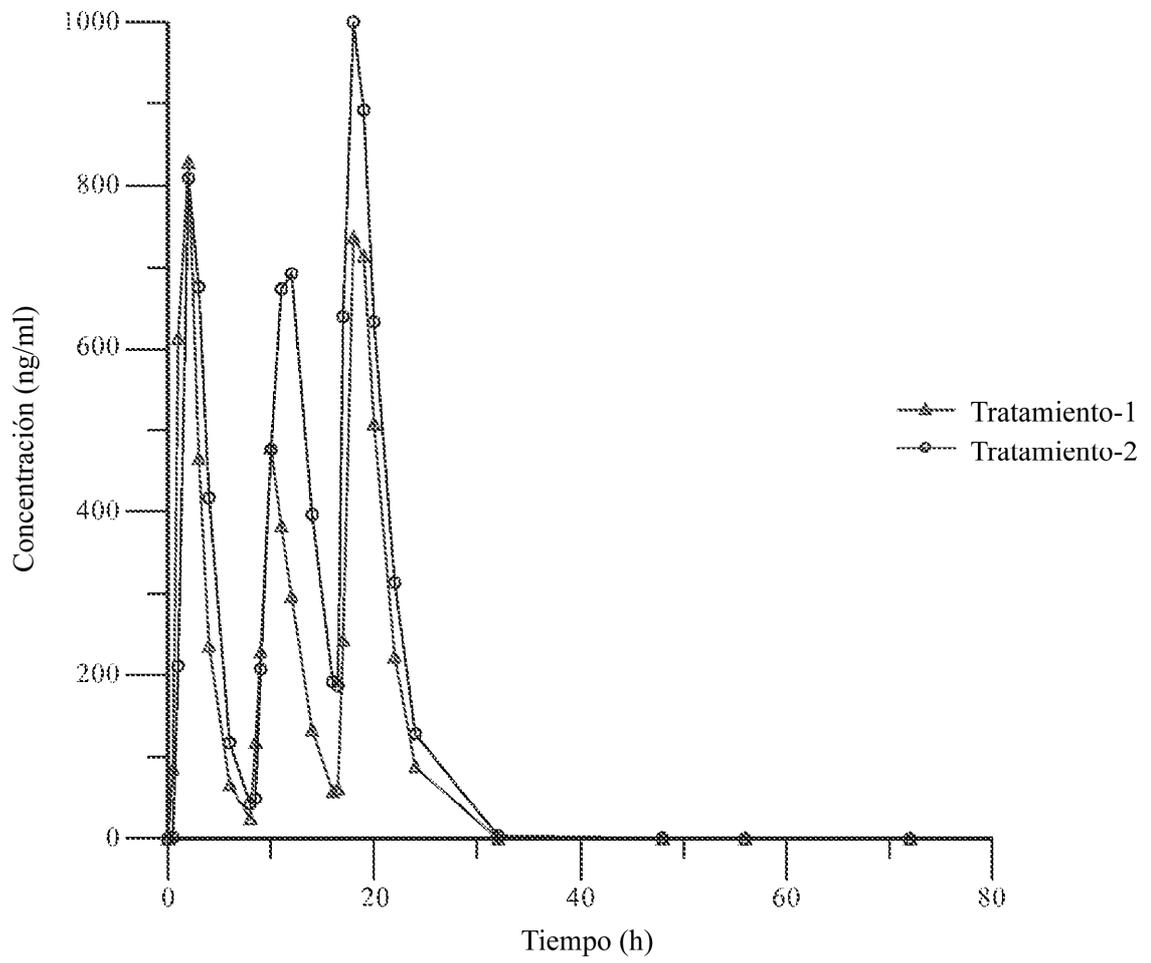
**FIGURA 3**



**FIGURA 4**



**FIGURA 5**



**FIGURA 6**

