(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 798 253**

(51) Int. CI.:

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

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.06.2008 E 11176043 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.03.2020 EP 2420226**

(54) Título: **Composiciones farmacéuticas de rifaximina**

(30) Prioridad:

06.07.2007 IN KO09682007
23.06.2008 EP 08252158

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.12.2020

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

JAHAGIRDAR, HARSHAL ANIL;
KULKARNI, RAJESH y
KULKARNI, SHIRISHKUMAR

(74) Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

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 de rifaximina

Campo de la invención

Esta invención se refiere a composiciones farmacéuticas de rifaximina para controlar la liberación y/o aumentar el tiempo de residencia en el tracto gastrointestinal y a los procedimientos para prepararlas.

Antecedentes de la invención

El antibiótico rifaximina se divulgó originariamente en Italia como la patente IT 1154655. La patente estadounidense n.º 4.341.785 de Marchi *et al.* relacionada divulga derivados de imidazo-rifamicina que tienen utilidad antibacteriana, y el procedimiento relacionado para prepararla. El documento US ‘‘785 también divulga una composición antibacteriana farmacéutica y un método de uso de la misma para tratar enfermedades antibacterianas del tracto gastrointestinal (GIT).

La rifaximina es esencialmente un antibiótico semi-sintético, no sistémico, no absorbible relacionado con la rifamicina. El espectro antimicrobiano (*in vitro*) incluye principalmente bacterias Gram-positivas y Gram-negativas; y tanto aerobias como anaerobias. La rifaximina ha sido autorizada en determinados países para el tratamiento de patologías cuya etiología es en parte o totalmente debida a infecciones agudas y crónicas intestinales sostenidas por bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, con síndromes de diarrea, flora microbiana intestinal alterada, episodios similares a diarrea estival, diarrea del viajero y enterocolitis; profilaxis antes y después de la cirugía de las complicaciones infecciosas en la cirugía gastrointestinal; y terapia para la hiperamonemia como coadyuvante. Se ha encontrado que el fármaco no tiene efectos secundarios significativos.

La rifaximina se comercializa actualmente como comprimidos a la dosificación de 200 mg para diarrea del viajero bajo el nombre de marca “Xifaxan®”.

La administración de fármacos por vía oral es la vía más preferible para tomar medicaciones. Sin embargo, en la administración por vía oral, el vaciamiento del estómago normal o patológico y los movimientos peristálticos intestinales limitan el tiempo durante el cual una forma de dosificación de liberación de fármaco permanece en el tracto gastrointestinal o en el sitio de acción requerido. Como el fármaco está actuando localmente debe permanecer en el sitio de acción/en el GIT durante el periodo de tiempo suficiente. Específicamente, durante estados patológicos tales como diarrea, el movimiento peristáltico del tracto GI aumenta. Por tanto, el tiempo del tránsito GI de formas de dosificación es menor que el normal. De ahí que formas de dosificación convencionales tengan un tiempo de residencia más corto en el sitio de acción requerido y necesiten dosificarse frecuentemente con el fin de ser terapéuticamente eficaces. Un enfoque lógico para resolver este problema y para mejorar los perfiles farmacodinámicos es retener el depósito de fármaco en el sitio de acción, y liberar el fármaco de una forma controlada, durante un periodo de tiempo controlado. Los inventores han desarrollado ahora una forma de dosificación de liberación controlada y/o mucoadhesiva de rifaximina, que sorprendentemente prolonga el tiempo de residencia GI de la rifaximina.

Objetos de la invención

Un objeto de la invención es proporcionar una composición farmacéutica de liberación controlada para su uso en un método para el tratamiento de diarrea del viajero, que comprende un comprimido de múltiples capas en una forma de dosificación una vez al día, en el que al menos una capa comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de rifaximina o sal(es) o enantiómero(s) o polimorfo(s) farmacéuticamente aceptable(s) de la misma, y uno o más agentes de control de la liberación en el que el/los agente(s) de control de la liberación se selecciona(n) del grupo de un polímero de control de la tasa hidrófilo o un polímero de control de la tasa hidrófobo o combinaciones de los mismos, y al menos una capa comprende un polímero bioadhesivo, en el que cada capa incluye uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables tal como se expone en las reivindicaciones.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de rifaximina o sal(es) o enantiómero(s) o polímero(s) farmacéuticamente aceptable(s) de la misma, uno o más agentes de control de la liberación y excipientes farmacéuticamente aceptables, en la que la composición se formula para aumentar el tiempo de residencia de rifaximina en el tracto gastrointestinal.

Otro objeto de la invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprende rifaximina usada para aumentar el cumplimiento del paciente para el tratamiento de diarrea del viajero, encefalopatía hepática, diarrea infecciosa, enfermedad diverticular, profiláctico antibacteriano antes de la cirugía de colon, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Crohn, diarrea asociada a *Clostridium difficile*, sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado, profilaxis de diarrea del viajero, disentería, reservoritis, enfermedad de úlcera péptica, profilaxis quirúrgica y dispepsia gástrica.

Otro objeto de la invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprende rifaximina usada para

aumentar el cumplimiento del paciente para el tratamiento de la diarrea del viajero.

Aún otro objeto de la invención es proporcionar un método para tratar diarrea del viajero inducida por *Klebsiella* que comprende administrar una composición farmacéutica una vez al día que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de rifaximina o sal(es) o enantiómero(s) o polimorfo(s) farmacéuticamente aceptable(s) de la misma, uno o más agentes de control de la liberación y excipientes farmacéuticamente aceptables.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica de rifaximina que comprende: al menos dos entidades en las que una entidad es una de liberación inmediata o liberación rápida y la otra es de liberación controlada.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica de rifaximina que comprende: al menos dos entidades en las que una entidad es liberación controlada y la otra es un bioadhesivo.

Otro objeto de la invención es producir una composición farmacéutica en forma de un comprimido de múltiples capas que comprende, a) al menos una capa que comprende, una cantidad terapéuticamente eficaz de rifaximina o sal(es) o enantiómero(s) o polimorfo(s) farmacéuticamente aceptable(s) de la misma, excipiente(s) farmacéuticamente aceptable(s); en el que dicha capa proporciona una liberación controlada de rifaximina; y b) al menos otra capa que proporciona un mayor tiempo de residencia de la forma de dosificación en el tracto gastrointestinal.

Aún otro objeto de la presente invención es proporcionar una formulación farmacéutica que comprende rifaximina que tiene un perfil de disolución *in vitro*, cuando se mide en un aparato de disolución de paletas tipo II, en tampón fosfato 6,8 con laurilsulfato de sodio (SLS) al 1,5% a aproximadamente 100 rpm, en la que aproximadamente el 70% de la rifaximina se libera en aproximadamente 24 horas.

Otro objeto de la invención es proporcionar una composición farmacéutica una vez al día que comprende rifaximina que tiene un perfil de disolución *in vitro*, cuando se mide en un aparato de disolución de paletas de tipo II, en tampón fosfato 6,8 con SLS al 1,5% a aproximadamente 100 rpm, en la que de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 50% del fármaco se libera en aproximadamente 8 horas, de aproximadamente el 30% a aproximadamente el 70% del fármaco se libera en aproximadamente 12 horas y aproximadamente más del 70% del fármaco se libera en aproximadamente 24 horas.

Aún otro objeto de la invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de rifaximina o sal(es) o enantiómero(s) o polimorfo(s) farmacéuticamente aceptable(s) de la misma, uno o más agentes de control de la liberación y excipientes farmacéuticamente aceptables, en la que la composición está formulada para aumentar el tiempo de residencia de rifaximina en el tracto gastrointestinal que tiene una fuerza adhesiva, medida como una fuerza de desprendimiento, de al menos 100 mN cuando se mide usando un equipo avanzado de medición de fuerza (fabricado por Mecmesin, West Sussex, Inglaterra).

Otro objeto de la invención es proporcionar una composición farmacéutica una vez al día que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de rifaximina o sal(es) o enantiómero(s) o polimorfo(s) farmacéuticamente aceptable(s) de la misma, uno o más agentes de control de la liberación y excipientes farmacéuticamente aceptables que da como resultado la erradicación de al menos el 70% de los patógenos.

Otro objeto de la invención es proporcionar una composición farmacéutica una vez al día que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de rifaximina o sal(es) o enantiómero(s) o polimorfo(s) farmacéuticamente aceptable(s) de la misma, uno o más agentes de control de la liberación y excipientes farmacéuticamente aceptables que da como resultado tiempo para las últimas heces no formadas para población positiva a *E. coli* en el intervalo de aproximadamente 8 a aproximadamente 90 horas.

Otro objeto de la invención es proporcionar una composición farmacéutica una vez al día que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de rifaximina o sal(es) o enantiómero(s) o polimorfo(s) farmacéuticamente aceptable(s) de la misma, uno o más agentes de control de la liberación y excipientes farmacéuticamente aceptables que da como resultado el tiempo para las últimas heces no formadas para la población positiva a *E. coli* en el intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 90 horas.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica de liberación controlada oral para su uso en un método para el tratamiento de diarrea del viajero, que comprende un comprimido de múltiples capas en una forma de dosificación una vez al día, en el que al menos una capa comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de rifaximina o sal(es) o enantiómero(s) o polimorfo(s) farmacéuticamente aceptable(s) de la misma, y uno o más agentes de control de la liberación en el que el/los agente(s) de control de la liberación se selecciona(n) del grupo de un polímero de control de la tasa hidrófilo o un polímero de control de la tasa hidrófobo o combinaciones de los mismos, y al menos una capa comprende un polímero bioadhesivo, en el que cada capa incluye uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables tal como se expone en las reivindicaciones.

La presente invención se refiere adicionalmente a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de rifaximina o sal(es) o enantiómero(s) o polimorfo(s) farmacéuticamente aceptable(s) de la misma, uno o más agentes de control de la liberación y excipientes farmacéuticamente aceptables en la que la composición se formula para aumentar el tiempo de residencia de la rifaximina en el tracto gastrointestinal.

“Cantidad terapéuticamente eficaz” significa la cantidad de agente activo, que detiene o reduce el progreso del estado que se trata o se cura de otro modo completa o parcialmente o actúa paliativamente sobre el estado. Un experto en la técnica puede determinar fácilmente una cantidad tal por experimentación rutinaria y con excesiva carga.

“Liberación controlada” significa un sistema de administración de fármaco que libera el fármaco a una velocidad predeterminada, local o sistémicamente, durante un periodo de tiempo especificado. La liberación controlada puede usarse indistintamente con liberación prolongada, liberación programada, liberación diferida, liberación sostenida, liberación constante y otras formas de dosificación similares.

“Opcional” u “opcionalmente” significa que la circunstancia posteriormente descrita puede o puede no producirse, de manera que la descripción incluye casos en los que la circunstancia se produce y casos en los que no se produce.

Por “farmacéuticamente aceptable” se indica un vehículo que comprende un material que es no biológicamente o de otro modo no deseable.

“Entidades” o “entidad” pueden usarse indistintamente con gránulos, microgránulos, perlas, minicomprimidos y similares.

“Bioadhesión” se define como la capacidad de un material para adherirse a un tejido biológico durante un periodo de tiempo prolongado. La bioadhesión es una solución al problema de tiempo de residencia inadecuado resultante del vaciamiento del estómago y peristalsis intestinal, y del desplazamiento por movimiento ciliar. Las propiedades bioadhesivas de polímeros están afectadas tanto por la naturaleza del polímero como por la naturaleza de los medios de alrededor.

Bioadhesivo y mucoadhesivo pueden usarse indistintamente.

“Aumento del tiempo de residencia” para el fin de la presente invención, el tiempo de residencia es el tiempo requerido para que una forma de dosificación farmacéutica transite por el estómago al recto, es decir, las formas de dosificación farmacéuticas de la invención pueden tener un aumento del tiempo de retención en el estómago y/o intestino delgado y/o grueso, o en el área del tracto gastrointestinal que es el sitio de acción o absorción del fármaco contenido en la forma de dosificación farmacéutica. Por ejemplo, formas de dosificación farmacéuticas de la invención pueden retenerse en el intestino delgado (o una o dos porciones del mismo, seleccionadas del duodeno, el yeyuno y el íleon). Estas formas de dosificación farmacéuticas como un todo pueden incluir un recubrimiento de liberación controlada o bioadhesivo que se aplica a al menos una superficie de la forma de dosificación.

En una realización preferida de la presente invención, el aumento en el tiempo de residencia de la formulación de rifaximina en el tracto gastrointestinal se logra por la bioadhesión, en la que la bioadhesión se logra usando polímeros que tienen afinidad por la mucosa gastrointestinal. Los ejemplos de mucoadhesivos para su uso en las realizaciones divulgadas en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, polímeros naturales, semisintéticos y sintéticos.

Los polímeros naturales incluyen, pero no se limitan a, proteínas (por ejemplo, proteínas hidrófilas) tales como pectina, zeína, zeína modificada, caseína, gelatina, gluten, albúmina de suero o colágeno, quitosano, oligosacáridos y polisacáridos tales como celulosa, dextranos, polisacárido de la semilla del tamarindo, gelano, carragenina, goma xantana, goma arábiga; ácido hialurónico, ácido polihialurónico, ácido algínico, alginato de sodio.

Si el polímero bioadhesivo es un polímero sintético, el polímero sintético se selecciona normalmente de, pero no se limita a, poliamidas, policarbonatos, polialquilenos, polialquilenglicoles, poli(óxidos de alquileno), poli(tereftalatos de alquileno), poli(alcoholes vinílicos), poli(vinil éteres), poli(ésteres vinílicos), poli(haluros de vinilo), polivinilpirrolidona, poliglicolidas, polisiloxanos, poliuretanos, poliestireno, polímeros de ésteres acrílicos y metacrílicos, polilactidas, poli(ácido butírico), poli(ácido valérico), poli(lactida-co-glicolida), polianhídridos, poliortoésteres, poli(ácido fumárico), poli(ácido maleico) y combinaciones y copolímeros o mezclas de los mismos.

Otros polímeros adecuados para su uso en la invención incluyen, pero no se limitan a, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxibutilmetilcelulosa, acetato de celulosa, propionato de celulosa, acetato-butirato de celulosa, acetato-ftalato de celulosa, carboximetilcelulosa, triacetato de celulosa, sal de sodio de sulfato de celulosa, poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de etilo), poli(metacrilato de butilo), poli(metacrilato de isobutilo), poli(metacrilato de hexilo), poli(metacrilato de isodecilo), poli(metacrilato de laurilo), poli(metacrilato de fenilo), poli(acrilato de metilo), poli(acrilato de isopropilo), poli(acrilato de isobutilo), poli(acrilato de octadecilo) polietileno, polipropileno, poli(etilenglicol), poli(óxido de etileno), poli(tereftalato de etileno), poli(acetato de vinilo), poli(cloruro de vinilo), poliestireno, polivinilpirrolidona y polivinilfenol. Polilactidas, poliglicolidas y copolímeros de las

mismas, poli(tereftalato de etileno), poli(ácido butírico), poli(ácido valérico), poli(lactida- cocaprolactona), poli[lactida-co-glicolida], polianhídridos (por ejemplo, poli(anhídrido adípico)), poliortoésteres, combinaciones y copolímeros de los mismos.

Otro grupo de polímeros adecuados para su uso como polímeros bioadhesivos, pero no necesariamente limitado a polímeros que tienen un esqueleto hidrófobo con al menos un grupo hidrófobo colgante del esqueleto. Grupos hidrófobos adecuados son grupos que son generalmente no polares. Los ejemplos de tales grupos hidrófobos incluyen grupos alquilo, alquenilo y alquinilo. Preferentemente, los grupos hidrófobos se seleccionan para no Interferir y en su lugar potenciar la bioadhesividad de los polímeros.

Otro grupo de polímeros adecuados para su uso como polímeros bioadhesivos, pero no necesariamente limitado a polímeros que tienen un esqueleto hidrófobo con al menos un grupo hidrófilo colgante del esqueleto. Los grupos hidrófilos adecuados incluyen grupos que pueden unirse a hidrógeno o unirse electrostáticamente a otro grupo funcional. Los ejemplos de tales grupos hidrófilos incluyen grupos negativamente cargados tales como ácidos carboxílicos, ácido sulfónicos y ácidos fosfónicos, grupos positivamente cargados tales como aminas (protonadas) y grupos polares neutros tales como amidas e iminas.

Preferentemente, los grupos hidrófilos se seleccionan para no interferir y en su lugar potenciar la bioadhesividad de los polímeros. En realizaciones de la presente Invención, una composición farmacéutica comprende un agente activo y al menos un polímero hinchable.

Los polímeros hinchables incluyen, pero no se limitan a, un poli(ácido acrílico) reticulado, un poli(óxido de alquileno), un poli(alcohol vinílico), una polivinilpirrolidona; un hidrogel de poliuretano, un polímero de anhídrido maleico tal como un copolímero de anhídrido maleico, un polímero de celulosa, un polisacárido, almidón y polímeros basados en almidón.

Los polímeros pueden modificarse aumentando el número de grupos carboxílicos accesibles durante la biodegradación, o sobre la superficie del polímero. Los polímeros también pueden modificarse por unión de grupos amino al polímero. Los polímeros pueden modificarse usando cualquiera de varias químicas de acoplamiento diferentes disponibles en la técnica para unir covalentemente moléculas de ligando con propiedades bioadhesivas a las moléculas expuestas a la superficie de las microesferas poliméricas.

Las lectinas pueden unirse covalentemente a polímeros para convertirlas en diana específica para la capa de mucina y de células de la mucosa. La unión de cualquier ligando positivamente cargado, tal como la polietilenimina o polilisina, con un polímero puede mejorar la bioadhesión debido a la atracción electrostática de los grupos catiónicos que recubren las perlas a la carga negativa neta del moco. Los mucopolisacáridos y mucoproteínas de la capa de mucina, especialmente los residuos de ácido siálico, son responsables del recubrimiento de carga negativo. Cualquier ligando con una alta afinidad de unión por mucina también podría ligarse covalentemente a la mayoría de los polímeros con la química apropiada, tal como con carbodiimidazol (CDI), y era de esperar que influyera en la unión al intestino. Por ejemplo, anticuerpos policlonales producidos contra componentes de mucina o cualquier mucina intacta, cuando se acoplan covalentemente a un polímero, proporcionarían un aumento de la bioadhesión. Similarmente, anticuerpos dirigidos contra receptores de la superficie celular específicos expuestos sobre la superficie luminal del tracto intestinal aumentarían el tiempo de residencia cuando se acoplaran a polímeros usando la química apropiada. La afinidad del ligando no necesita basarse sólo en la carga electrostática, sino en otros parámetros físicos útiles tales como la solubilidad en mucina o la afinidad específica por grupos hidratos de carbono.

La unión covalente de cualquiera de los componentes naturales de mucina, en forma o bien pura o bien parcialmente purificada, a los polímeros aumenta generalmente la solubilidad del polímero en la capa de mucina. La lista de ligandos útiles incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: ácido siálico, ácido neuramínico, ácido n-acetilneuramínico, ácido n-glicolilneuramínico, ácido 4-acetil-n-acetilneuramínico, ácido diacetil-n-acetilneuramínico, ácido glucurónico, ácido idurónico, galactosa, glucosa, manosa, fructosa, cualquiera de las fracciones parcialmente purificadas preparadas por tratamiento químico de mucina que se produce de manera natural, por ejemplo, mucoproteínas, mucopolisacáridos y complejos de mucopolisacárido-proteína, y anticuerpos inmunorreactivos contra proteínas o estructura de azúcar sobre la superficie de la mucosa.

La unión de poliaminoácidos que contienen grupos laterales de ácido carboxílico colgantes adicionales, tales como ácido poliaspártico y ácido poliglutámico, también puede aumentar la bioadhesividad. Las cadenas de poliamino aumentarían la bioadhesión por medio de enmarañamiento de cadenas en las hebras de mucina, además de por el aumento de la carga carboxílica.

En otra realización, la formulación de la presente invención comprende además agentes solubilizantes definidos como los agentes que ayudan a que el fármaco se solubilice o bien en la formulación o bien en el sitio de absorción o acción. Los agentes solubilizantes incluyen, pero no se limitan a, tensioactivos, ciclodextrina y sus derivados, sustancias lipófilas o cualquier combinación de los mismos.

Los ejemplos no limitativos de tensioactivos incluyen agentes tensioactivos no iónicos solubles en agua o dispersables

en agua, no iónicos semi-polares, aniónicos, catiónicos, anfóteros o de ion bipolar; o cualquier combinación de los mismos.

Otros agentes solubilizantes incluyen, pero no se limitan necesariamente, sustancia de vitamina E y sus derivados; ésteres de alcoholes monohidroxilados tales como citratos de trialquilo, lactonas y ésteres de ácidos grasos de alcoholes inferiores; disolventes que contienen nitrógeno; fosfolípidos; acetatos de glicerol tales como acetina, diacetina y triacetina; ésteres de ácidos grasos de glicerol tales como mono-, di- y triglicéridos y mono- y diglicéridos acetilados; ésteres de propilenglicol; ésteres de etilenglicol; y combinaciones de los mismos.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, diluyentes, lubricantes, deslizantes y agentes tensioactivos.

La cantidad de aditivo empleada dependerá de cuánto agente activo vaya a usarse. Un excipiente puede realizar más de una función.

Los aglutinantes incluyen, pero no se limitan a, almidones tales como almidón de patata, almidón de trigo, almidón de maíz; celulosa microcristalina tal como productos conocidos bajo las marcas registradas Avicel, Filtrak, Heweten o Pharmacel; celulosas tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), etilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio; gomas naturales como goma arábiga, ácido algínico, goma guar; glucosa líquida, dextrina, povidona, jarabe, poli(óxido de etileno), polivinilpirrolidona, poli-N-vinilamida, polietilenglicol, gelatina, polipropilenglicol, tragacanto, combinaciones de los mismos y otros materiales conocidos para un experto en la técnica y mezclas de los mismos.

Pueden usarse cargas o diluyentes que incluyen, pero no se limitan a, azúcar glas, azúcar compresible, dextratos, dextrina, dextrosa, fructosa, lactitol, manitol, sacarosa, almidón, lactosa, xilitol, sorbitol, talco, celulosa microcristalina, carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico o tribásico, sulfato de calcio y similares.

Los lubricantes pueden seleccionarse, pero no se limitan a, de aquellos convencionalmente conocidos en la técnica tales como estearato de Mg, Al o Ca o Zn, polietilenglicol, behenato de glicerilo, aceite mineral, estearilfumarato de sodio, ácido esteárico, aceite vegetal hidrogenado y talco.

Los deslizantes incluyen, pero no se limitan a, dióxido de silicio; trisilicato de magnesio, celulosa en polvo, almidón, talco y fosfato de calcio tribásico, silicato de calcio, silicato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, hidrogel de silicio y otros materiales conocidos para un experto en la técnica.

Las presentes formulaciones pueden contener opcionalmente un agente tensioactivo. El agente preferido es copolímeros que se componen de una cadena hidrófoba central de polioxipropileno (poli(óxido de propileno)) y polioxietileno (poli(óxido de etileno)) que se conoce bien como poloxámero. Sin embargo, también pueden emplearse otros agentes tales como dioctilsulfosuccinato de sodio (DSS), trietanolamina, laurilsulfato de sodio (SLS), polioxietileno-sorbitano y derivados de poloxalcol, sales de amonio cuaternario u otros agentes tensioactivos farmacéuticamente aceptables conocidos para un experto habitual en la técnica.

La formulación farmacéutica según la presente invención es un comprimido de múltiples capas.

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

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

Los agentes de recubrimiento que son útiles en el procedimiento de recubrimiento incluyen, pero no se limitan a, polisacáridos tales como maltodextrina, alquilcelulosas tales como metil o etilcelulosa, hidroxialquilcelulosas (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosas); polivinilpirrolidona, goma arábiga, maíz, sacarosa, gelatina, goma laca, acetato-ftalato de celulosa, lípidos, resinas sintéticas, polímeros acrílicos, Opadry, poli(alcohol vinílico) (PVA), copolímeros de vinilpirrolidona y acetato de vinilo (por ejemplo, comercializados bajo el nombre de marca de Plasdone) y polímeros basados en ácido metacrílico tales como aquellos comercializados bajo el nombre de marca de Eudragit. Éstos pueden aplicarse a partir de sistemas acuosos o no acuosos o combinaciones de sistemas

acuosos y no acuosos según convenga. Pueden incluirse aditivos junto con los formadores de película para obtener películas satisfactorias. Estos aditivos pueden incluir plastificantes tales como ftalato de dibutilo, citrato de trietilo, polietilenglicol (PEG) y similares, agentes antiadherentes tales como talco, ácido esteárico, estearato de magnesio y dióxido de silicio coloidal y similares, tensioactivos tales como polisorbatos y laurilsulfato de sodio, cargas tales como talco, carbonato cálcico precipitado, agentes de pulido tales como cera de abeja, cera carnauba, cera clorada sintética y agentes opacificantes tales como dióxido de titanio y similares. Todos estos excipientes pueden usarse a niveles muy conocidos para los expertos en la técnica.

Las formas de dosificación farmacéuticas de la invención pueden recubrirse por una amplia variedad de métodos. Los métodos adecuados incluyen recubrimiento por compresión, recubrimiento en un lecho fluidizado o una cubeta y recubrimiento por fusión en caliente (extrusión). Tales métodos se conocen bien por aquellos expertos en la técnica.

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

Por tanto, los recubrimientos de polímeros que son susceptibles a escisión enzimática por bacterias colónicas son otro medio de asegurar la liberación al íleon distal y al colon ascendente. Materiales tales como pectinato de calcio pueden aplicarse como recubrimientos a la forma de dosificación y materiales multiparticulados y disgregarse en el tracto gastrointestinal inferior debido a la acción bacteriana. También están disponibles cápsulas de pectinato de calcio para la encapsulación de multipartículas bioadhesivas.

En una realización, el recubrimiento comprende además el fármaco.

En una realización preferida de la presente invención, la formulación farmacéutica es comprimidos de múltiples capas que comprenden una primera, una segunda y/o una tercera capa, en los que cada capa incluye uno o más excipientes.

Los comprimidos de múltiples capas o de gradiente pueden ensamblarse de varias formas diferentes.

En una realización, el comprimido comprende al menos un núcleo sólido y dos capas externas, comprendiendo cada una uno o más polímeros farmacéuticos y/o excipientes farmacéuticos. El núcleo comprende componente activo y polímero de control de la tasa. Las dos capas exteriores son bioadhesivas.

En otra realización, el comprimido comprende al menos un núcleo y dos capas externas, comprendiendo cada una fármaco y uno o más polímeros farmacéuticos y/o excipientes farmacéuticos. Tales comprimidos también pueden usarse para comenzar la liberación de diferentes fármacos en diferentes momentos, mediante la inclusión de diferentes fármacos en capas separadas.

En otra realización, el comprimido de múltiples capas comprende un núcleo y dos capas externas, comprendiendo cada una un fármaco y uno o más polímeros farmacéuticos o excipientes farmacéuticos, en el que al menos un polímero o excipiente es hidrófobo.

En otra realización preferida, la presente invención se refiere a una formulación que comprende un comprimido de múltiples capas en el que al menos una capa consiste en un polímero de control de la liberación y el principio activo y al menos una capa consiste en polímero bioadhesivo, en el que cada capa incluye uno o más excipientes.

En otra realización, la presente invención se refiere a una formulación que comprende un comprimido de múltiples capas en el que al menos una capa consiste en un polímero de control de la liberación y al menos una capa consiste en polímero bioadhesivo, en el que cada capa incluye uno o más excipientes y fármaco.

Los polímeros de control de la liberación pueden ser hidrófilos, hidrófobos o una combinación de los mismos.

El polímero de control de la tasa hidrófilo incluye, pero no se limita a, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, alginato de sodio, carbómero (Carbopol (TM)), goma xantana, goma guar, goma de semilla de algarroba, poli(acetato de vinilo), poli(alcohol vinílico). Preferiblemente, el polímero que controla la velocidad es hidroxipropilmetilcelulosa (grado de viscosidad bajo).

El agente de control de la tasa hidrófobo en la matriz incluye, pero no se limita a, aceite vegetal hidrogenado, pero otros agentes adecuados incluyen grados purificados de cera de abejas; ácidos grasos; alcoholes grasos de cadena larga, tales como alcohol cetílico, alcohol miristílico y alcohol estearílico; glicéridos tales como ésteres de glicerilo de ácidos grasos como monoestearato de glicerilo, diestearato de glicerilo, ésteres de glicerilo de aceite de ricino hidrogenado y similares; aceites tales como aceite mineral y similares, o glicéridos acetilados; etilcelulosa, ácido esteárico, parafina, cera carnauba, talco; y las sales de estearato tales como calcio, magnesio, zinc y otros materiales conocidos por un experto en la técnica.

En realizaciones de la presente invención, una composición farmacéutica comprende un agente activo y al menos un polímero hinchable. Los polímeros hinchables incluyen, pero no se limitan a, un poli(ácido acrílico) reticulado, un poli(óxido de alquileno), un poli(alcohol vinílico), una polivinilpirrolidona; un hidrogel de poliuretano, un polímero de anhídrido maleico, tal como un copolímero de anhídrido maleico, un polímero de celulosa, un polisacárido, almidón y polímeros basados en almidón.

En otra realización de la presente invención, la composición farmacéutica de rifaximina comprende: al menos dos entidades en las que una entidad es una de liberación inmediata o liberación rápida y la otra es de liberación controlada.

En otra realización de la presente invención, la composición farmacéutica de rifaximina comprende: al menos dos entidades en las que una entidad es una de liberación inmediata o liberación rápida y la otra es un bioadhesivo.

En otra realización de la presente invención, la composición farmacéutica de rifaximina comprende: al menos dos entidades en las que una entidad es de liberación controlada y la otra es un bioadhesivo.

La composición farmacéutica de la invención puede formarse por diversos métodos conocidos en la técnica tales como por granulación en seco, granulación en húmedo, granulación por fusión, compresión directa, compresión doble, extrusión-esferonizaclón, estratificación en capas y similares.

En una realización preferida, el procedimiento de preparar la formulación farmacéutica de la invención comprende lo que se describe a continuación:

i) combinar el agente activo y aditivos farmacéuticamente aceptables,

ii) someter la mezcla a precompresión/compactación para formar un comprimido

iii) convertir el comprimido en gránulos y

iv) comprimir los gránulos para formar la forma de dosificación oral sólida.

v) Los gránulos comprimidos se recubren opcionalmente.

La compactación de la combinación para dar el comprimido puede llevarse a cabo usando una técnica de precompresión o compactación por rodillos. La molienda de los gránulos puede llevarse a cabo según métodos de molienda convencionales.

El procedimiento de granulación en húmedo incluye granulación acuosa o no acuosa. El procedimiento de granulación en húmedo comprende la mezcla del principio activo con diluyente(s) y/o polímero de control de la tasa, y granulación de la combinación con la masa de aglutinante para formar la masa en húmedo, seguido de secado y tamizado. El aglutinante puede mezclarse opcionalmente con la masa seca y realizarse la granulación con disolvente acuoso o no acuoso. El disolvente para la granulación no acuosa se selecciona de etanol, alcohol isopropílico y diclorometano.

La rifaximina ha sido autorizada para el tratamiento de diarrea del viajero en adultos y en niños de 12 años de edad y mayores. La rifaximina también se ha evaluado para el tratamiento de encefalopatía hepática, diarrea infecciosa y enfermedad diverticular y como un profiláctico antibacteriano antes de cirugía del colon, dispepsia gástrica producida por bacterias conocidas como *Helicobacter pylori*.

En un aspecto la presente invención incluye un método para aumentar el cumplimiento del paciente para el tratamiento de diarrea del viajero, encefalopatía hepática, diarrea infecciosa, enfermedad diverticular, un profiláctico antibacteriano antes de la cirugía de colon, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Crohn, diarrea asociada con *Clostridium difficile*, sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado, profilaxis de diarrea del viajero, disentería, reservoritis, úlcera péptica, profilaxis quirúrgica y dispepsia gástrica mediante la administración de una forma de dosificación una vez al día que comprende rifaximina.

La composición farmacéutica de la presente invención contiene, por ejemplo, desde aproximadamente el 0,1% hasta el 90% de rifaximina. Actualmente para la indicación autorizada de diarrea del viajero, la rifaximina se administra en 200 miligramos por vía oral 3 veces al día como forma de dosificación de liberación inmediata durante 3 días en adultos y en niños de 12 años de edad y mayores. La dosis terapéutica varía según el peso corporal y la gravedad de la patología; una dosis diaria entre 20 mg y 2400 mg, preferentemente 200 mg a 2000 mg, administrada en una dosis única o dividida en 2 ó 3 dosis.

En una realización de la presente invención, con el fin de mejorar el cumplimiento del paciente y dirigir la formulación en el intestino, se explora una liberación controlada una vez al día (600 mg) de rifaximina.

Los ejemplos anteriores son realizaciones ilustrativas de la invención y divulgación y son meramente a modo de

ejemplo.

Ejemplos

Ejemplo 1 A) Primera capa

Componentes	% p/p
Rifaximina	30
Hidroxipropilmetilcelulosa HPMC	10
Poloxámero	10
Diluyentes (por ejemplo, manitol o DCP o MCC)	40
Dióxido de silicio coloidal	5
Estearato de magnesio	5

Procedimiento:

(i) Tamizar rifaximina, diluyente, HPMC y poloxámero a través de un tamiz adecuado.

(ii) Combinar en seco (i) en una mezcladora.

(iii) Tamizar dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio a través de un tamiz adecuado.

(iv) Lubricar (ii) con (iii) en una mezcladora.

B) Segunda capa

Componentes	% p/p
HPMC	50
Poli(óxido de etileno) (POE)	35
Dióxido de silicio coloidal	10
Estearato de magnesio	5

i) Tamizar HPMC y POE a través de un tamiz adecuado.

ii) Combinar en seco (i) en una mezcladora.

iii) Tamizar dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio a través de un tamiz adecuado.

iv) Lubricar (ii) con (iii) en una mezcladora.

Las combinaciones de A y B se comprimen luego para dar comprimidos bicapa o comprimido en comprimido o se comprimen individualmente para dar minicomprimidos y se introducen en cápsulas.

El comprimido sin recubrir se recubre luego con película con el 2-3% de aumento de peso con la siguiente composición.

Componentes	% p/p

Hipromelosa	67
Lactosa monohidratada	17
Polietilenglicol	3
Talco	4
Dióxido de titanio	3
Óxido de hierro rojo	3
Óxido de hierro amarillo	3
Agua	c.s.p.

Ejemplo 2

A) Primera capa

Componentes	% p/p
Rifaximina	40
Diluyentes (por ejemplo, manitol o DCP o MCC)	15
HPMC	15
POE	20
Dióxido de silicio coloidal	7
Estearato de magnesio	3
Agua	c.s.p.

Procedimiento:

i) Tamizar rifaximina, diluyente y POE a través de un tamiz específico y mezclar en una mezcladora.

ii) Añadir HPMC al agua con agitación.

iii) Granular (i) con (ii) y secar la masa húmeda en una secadora de lecho fluidizado.

iv) Los gránulos de (iii) se pasan por un tamiz adecuado.

v) Tamizar dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio a través de un tamiz adecuado.

vi) Lubricar (iv) con (v).

B) Segunda capa

Componentes	% p/p
HPMC	50

POE	35
Dióxido de silicio coloidal	10
Estearato de magnesio	5

I) Tamizar HPMC y POE a través de un tamiz adecuado.

ii) Combinar en seco (I) en una mezcladora.

iii) Tamizar dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio a través de un tamiz adecuado.

iv) Lubricar (ii) con (iii) en una mezcladora.

Comprimir tanto A como B para formar el comprimido bicapa o comprimir individualmente para dar minicomprimidos e introducir en cápsulas.

El comprimido sin recubrir se recubre luego entéricamente con el 5-10% de aumento de peso con la siguiente composición.

Composición	% p/p
Eudragit L 100	40
Eudragit S 100	40
TEC	8
Talco	12
IPA	c.s.p.
Agua	c.s.p.

Ejemplo 3

A) Primera capa

Componentes	% p/p
Rifaximina	50
Diluyentes (por ejemplo, manitol o DCP o MCC)	15
HPMC	10
POE	20
Dióxido de silicio coloidal	3
Estearato de magnesio	2
IPA	c.s.p.

Cloruro de metileno	c.s.p.

Procedimiento:

i) Tamizar rifaximina, diluyente y POE a través de un tamiz adecuado y mezclar en una mezcladora.

ii) Añadir HPMC a IPA:cloruro de metileno con agitación.

iii) Granular (i) con (ii) y secar la masa húmeda en una secadora de lecho fluidizado.

iv) Los gránulos de (iii) se pasan por un tamiz adecuado.

v) Tamizar dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio a través de un tamiz específico.

vi) Lubricar (iv) con (v).

B) Segunda capa

Componentes	% p/p
HPMC	50
POE	35
Dióxido de silicio coloidal	10
Estearato de magnesio	5

i) Tamizar HPMC y POE a través de comprimir ambas capas en comprimidos bicapa. Tamiz

ii) Combinar en seco (i) en una mezcladora.

iii) Tamizar dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio a través de un tamiz adecuado.

iv) Lubricar (ii) con (iii) en una mezcladora.

Comprimir tanto A como B para formar el comprimido bicapa o comprimir individualmente para dar minicomprimidos e introducir en cápsulas.

Ejemplo 4 (parte de la divulgación)

Componentes	% p/p
Rifaximina	50
Diluyentes (por ejemplo, manitol o DCP o MCC)	10
HPMC	10
Laurilsulfato de sodio	5
Goma xantana	15
Dióxido de silicio coloidal	5
Estearato de magnesio	5

Procedimiento:

i) Tamizar rifaximina, diluyente, HPMC, SLS y goma xantana a través de un tamiz adecuado.

ii) Combinar en seco (i) en una mezcladora.

iii) Tamizar dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio a través de un tamiz adecuado.

iv) Lubricar (ii) con (iii) en una mezcladora.

v) La combinación se comprime entonces para dar comprimidos.

Ejemplo 5 (parte de la divulgación)

Componentes	% p/p
Rifaximina	50
Diluyentes (por ejemplo, manitol o DCP o MCC)	15
HPMC	15
POE	15
Dióxido de silicio coloidal	3
Estearato de magnesio	3
Agua	c.s.p.

Procedimiento:

i) Tamizar rifaximina, diluyente HPMC, y POE a través de un tamiz adecuado.

ii) Combinar en seco (i) en una mezcladora.

iii) Granular (ii) con agua y secar la masa húmeda en una secadora de lecho fluidizado.

iv) Los gránulos obtenidos en (iii) se tamizan a través de un tamiz adecuado.

v) Tamizar dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio a través de un tamiz adecuado.

vi) Lubricar (iv) con (v).

vii) La combinación de la etapa (vi) se comprime luego para dar comprimidos.

Ejemplo 6 (parte de la divulgación)

Componentes	% p/p
Rifaximina	60
Diluyentes (por ejemplo, manitol o DCP o MCC)	10
HPMC	12

POE	13
Dióxido de silicio coloidal	3
Estearato de magnesio	2
IPA	c.s.p.
Cloruro de metileno	c.s.p.

Procedimiento:

i) Tamizar rifaximina, diluyente, HPMC y POE a través de un tamiz adecuado.

ii) Combinar en seco (i) en una mezcladora.

iii) Granular (ii) con IPA:cloruro de metileno (70:30) y secar la masa seca en una secadora de lecho fluidizado.

iv) Los gránulos obtenidos en (iii) se tamizan a través de un tamiz adecuado.

v) Tamizar dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio a través del tamiz específico.

vi) Lubricar (iv) con (v).

vii) La combinación de la etapa (vi) se comprime entonces para dar comprimidos.

Ejemplo 7 (parte de la divulgación)

Componentes	% p/p
Rifaximina	50
Diluyentes (por ejemplo, manitol o DCP o MCC)	15
HPMC	10
POE	15
Dióxido de silicio coloidal	5
Estearato de magnesio	5

Procedimiento:

i) Tamizar rifaximina, diluyente, HPMC y POE a través de un tamiz adecuado.

ii) Combinar en seco (i) en una mezcladora.

iii) Tamizar dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio a través de un tamiz adecuado.

iv) Añadir la mitad de la cantidad de (iii) a (ii) y mezclar en una mezcladora.

v) Compactar la combinación de (iv) usando un compactador de rodillos a una presión.

vi) Tamizar (v) a través de un tamiz adecuado para obtener gránulos.

vii) Mezclar la cantidad restante de (iii) y (vi) en una mezcladora.

viii) La combinación de (vii) se comprime para dar comprimidos.

Ejemplo 8

A) Primera y tercera capa

Componentes	% p/p
HPMC	40
Goma xantana	20
Carbopol	25
Dióxido de silicio coloidal	10
Estearato de magnesio	5

Procedimiento:

i) Tamizar HPMC, goma xantana y Carbopol a través de un tamiz adecuado.

ii) Combinar en seco (i) en una mezcladora.

iii) Tamizar dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio a través de un tamiz adecuado.

iv) Lubricar (ii) con (iii) en una mezcladora.

B) Capa intermedia

Componentes	% p/p
Rifaximina	40
Diluyentes (por ejemplo, manitol o DCP o MCC)	30
HPMC	15
Poloxámero	5
Dióxido de silicio coloidal	5
Estearato de magnesio	5

i) Tamizar rifaximina, diluyente, HPMC, SLS y goma xantana a través de un tamiz adecuado

ii) Combinar en seco (i) en una mezcladora.

iii) Tamizar dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio a través de un tamiz adecuado.

iv) Lubricar (ii) con (iii) en una mezcladora.

Las combinaciones de A y B se comprimen para dar comprimidos de tres capas.

Ejemplo 9

A) Primera y tercera capa

Componentes	% p/p
HPMC	40
Goma xantana	20
Carbopol	25
Dióxido de silicio coloidal	10
Estearato de magnesio	5

Procedimiento:

i) Tamizar HPMC, goma xantana y Carbopol a través de un tamiz adecuado.

ii) Combinar en seco (i) en una mezcladora.

iii) Tamizar dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio través de un tamiz específico.

iv) Lubricar (ii) con (iii) en una mezcladora.

B) Capa intermedia

Componentes	% p/p
Rifaximina	50
Diluyentes (por ejemplo, manitol o DCP o MCC)	15
HPMC	10
POE	15
Dióxido de silicio coloidal	7
Estearato de magnesio	3
Agua	c.s.p.

i) Tamizar rifaximina, diluyente y POE a través de un tamiz adecuado.

ii) Combinar en seco (i) en una mezcladora.

iii) Mezclar HPMC en agua con agitación.

iii) Granular (ii) con (iii) y secar la masa húmeda en una secadora de lecho fluidizado.

iv) Los gránulos obtenidos en (iii) se tamizan a través de un tamiz adecuado.

v) Tamizar dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio a través de un tamiz adecuado.

vi) Lubricar (iv) con (v).

vii) La combinación de A y B se comprime luego para dar un comprimido de tres capas.

Ejemplo 10

A) Primera y tercera capa

Componentes	% p/p
HPMC	40
Goma xantana	20
Carbopol	25
Dióxido de silicio coloidal	10
Estearato de magnesio	5

Procedimiento:

i) Tamizar HPMC, goma xantana y Carbopol a través de un tamiz adecuado.

ii) Combinar en seco (i) en una mezcladora.

iii) Tamizar dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio a través de un tamiz adecuado.

iv) Lubricar (ii) con (iii) en una mezcladora.

B) Capa intermedia

Componentes	% p/p
Rifaximina	40
Diluyentes (por ejemplo, manitol o DCP o MCC)	20
HPMC	20
POE	15
Dióxido de silicio coloidal	3
Estearato de magnesio	2
IPA	c.s.p.
Cloruro de metileno	c.s.p.

i) Tamizar rifaximina, diluyente y POE a través de un tamiz adecuado

ii) Combinar en seco (i) en una mezcladora.

iii) Mezclar HPMC en IPA:cloruro de metileno con agitación.

iv) Granular (ii) con (iii) y secar la masa húmeda en una secadora de lecho fluidizado.

v) Los gránulos obtenidos en (iii) se tamizan a través de un tamiz adecuado.

vi) Tamizar dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio a través de un tamiz adecuado.

vii) Lubricar (iv) con (v).

La combinación de A y B se comprime entonces para dar un comprimido de tres capas.

Ejemplo 11 (parte de la divulgación)

Componentes	% p/p
Rifaximina	30
Goma xantana	30
Agua	c.s.p.
Cloruro de calcio	10

Agua	c.s.p.
Alginato de sodio	25
Estearato de magnesio	5

Procedimiento:

i) Se suspende alginato de sodio en agua y se suspendió rifaximina en esta disolución coloidal.

ii) Se disuelve cloruro de calcio en agua y se reserva.

iii) Añadir la etapa (i) en la etapa (ii) gota a gota para hacer perlas con agitación, filtrar adicionalmente la disolución para separar las perlas y secar las perlas.

iv) Mezclar las perlas secadas con goma xantana y alginato de sodio.

v) Lubricar las perlas de la etapa (iv) con estearato de magnesio e introducir en cápsulas o sobres o introducir en agua con agentes edulcorantes y aromatizantes como polvo para suspensión.

Ejemplo 12 (parte de la divulgación)

Componentes	% p/p
Rifaximina	40
Diluyentes (por ejemplo, manitol o DCP o MCC)	30
CMC de sodio	15
IPA	c.s.p.
POE	10
Estearato de magnesio	5

Procedimiento:

i) Tamizar rifaximina, diluyente, CMC de sodio y POE a través de un tamiz adecuado.

ii) Granular la combinación de la etapa (i) con IPA.

iii) Secar los gránulos de la etapa (ii) y tamizar a través de un tamiz adecuado.

iv) Lubricar los gránulos de la etapa (iii) con estearato de magnesio.

v) Los gránulos bioadhesivos de la etapa (iv) pueden comprimirse adicionalmente para dar comprimidos usando diluyentes y lubricantes adecuados o introducirse en cápsulas o sobres o introducirse en una botella con agentes edulcorantes y saborizantes como polvo para suspensión.

Ejemplo 13 (parte de la divulgación)

Componentes	% p/p
Rifaximina	50
Celulosa microcristalina (CCM)	20
POE	18
HPMC	10
IPA	c.s.p.
Estearato de magnesio	2

Procedimiento:

Esferonización

i) Tamizar MCC, rifaximina, POE y HPMC a través de un tamiz adecuado.

ii) La etapa (i) se mezcla con IPA.

iii) La masa húmeda de la etapa (ii) se pasa a través de la prensa extrusora y se esferoniza para obtener microgránulos redondos.

Extrusión de fusión en caliente

i) Tamizar MCC, rifaximina, POE y HPMC a través de un tamiz adecuado.

ii) La etapa (i) se mezcla a fondo y se calienta a 70ºC.

iii) La masa blanda así obtenida se extruye a través de una prensa extrusora y se esferoniza para obtener microgránulos.

Los microgránulos pueden introducirse en cápsulas, sobres o botellas en agua con agentes edulcorantes y saborizantes en forma de polvo para suspensión o comprimirse para dar comprimidos.

Ejemplo 14 (parte de la divulgación)

Componentes	% p/p
Rifaximina	20
Diluyentes (por ejemplo, manitol o DCP o MCC)	30
Goma xantana	15
Poloxámero	10
Alginato de sodio	15
Dióxido de silicio coloidal	5
Estearato de magnesio	5

Procedimiento:

i) Se tamizan rifaximina, diluyentes, goma xantana, poloxámero y alginato de sodio a través de un tamiz adecuado.

ii) La etapa (i) se combina en seco en una mezcladora.

iii) Los lubricantes se tamizan a través de un tamiz específico y se mezclan con la etapa (ii).

iv) La combinación de la etapa (iii) se comprime luego para dar minicomprimidos.

v) Estos minicomprimidos pueden introducirse en cápsulas.

Ejemplo 15

A) Primera capa

Componentes	% p/p
Rifaximina	90
Hidroxipropilmetilcelulosa HPMC	5
Dióxido de silicio coloidal	3
Estearato de magnesio	2

Procedimiento:

i) Tamizar rifaximina y HPMC a través de un tamiz adecuado.

ii) Combinar en seco (i) en una mezcladora.

iii) Tamizar dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio a través de un tamiz adecuado.

iv) Lubricar (ii) con (iii) en una mezcladora.

B) Segunda capa

Componentes	% p/p
HPMC	49
Poli(óxido de etileno) (POE)	49
Dióxido de silicio coloidal	1
Estearato de magnesio	1

i) Tamizar HPMC y POE a través de un tamiz adecuado.

ii) Combinar en seco (i) en una mezcladora.

iii) Tamizar dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio a través de un tamiz adecuado.

iv) Lubricar (ii) con (iii) en una mezcladora.

Las combinaciones de A y B se comprimen para dar comprimidos bicapa o comprimido en comprimido.

Ejemplo 16

A) Primera capa

Componentes	% p/p
Rifaximina	50
Diluyentes (por ejemplo, manitol o DCP o MCC)	15
Hidroxipropilmetilcelulosa HPMC	15
POE	15
Dióxido de silicio coloidal	3
Estearato de magnesio	2
Agua	c.s.p.

Procedimiento:

i) Tamizar rifaximina, diluyente y POE a través de un tamiz específico y mezclar en una mezcladora.

ii) Añadir HPMC a agua con agitación.

iii) Granular (i) con (ii) y secar la masa húmeda en una secadora de lecho fluidizado.

iv) Los gránulos de (iii) pasaron a través de un tamiz adecuado.

v) Tamizar dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio a través de un tamiz adecuado.

vi) Lubricar (iv) con (v).

B) Segunda capa

Componentes	% p/p
HPMC	81,5
POE	16
Dióxido de silicio coloidal	1,5
Estearato de magnesio	1

i) Tamizar HPMC y POE a través de un tamiz adecuado

ii) Combinar en seco (i) en una mezcladora.

iii) Tamizar dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio a través de un tamiz adecuado.

iv) Lubricar (ii) con (iii) en una mezcladora.

Comprimir tanto A como B para formar un comprimido bicapa.

Ejemplo 17

A) Primera capa

Componentes	% p/p
Rifaximina	50
Diluyentes (por ejemplo, manitol o DCP o MCC)	15
Hidroxipropilmetilcelulosa HPMC	10
POE	20
Dióxido de silicio coloidal	3
Estearato de magnesio	2
IPA	c.s.p.
Cloruro de metileno	c.s.p.

Procedimiento:

i) Tamizar rifaximina, diluyente y POE a través de un tamiz adecuado y mezclar en una mezcladora.

ii) Añadir HPMC a IPA:cloruro de metileno con agitación.

iii) Granular (i) con (ii) y secar la masa húmeda en una secadora de lecho fluidizado.

iv) Los gránulos de (iii) pasaron a través de un tamiz adecuado.

v) Tamizar dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio a través de un tamiz específico.

vi) Lubricar (iv) con (v).

B) Segunda capa

Componentes	% p/p
HPMC	49
POE	49
Dióxido de silicio coloidal	1
Estearato de magnesio	1

i) Tamizar HPMC y POE a través de un tamiz adecuado.

ii) Combinar en seco (i) en una mezcladora.

iii) Tamizar dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio a través de un tamiz adecuado.

iv) Lubricar (ii) con (iii) en una mezcladora.

Comprimir tanto A como B para formar un comprimido bicapa.

Ejemplo 18 (parte de la divulgación)

Componentes	% p/p
Rifaximina	40
Diluyentes (por ejemplo, manitol o DCP o MCC)	17
HPMC	20
Laurilsulfato de sodio	5
Goma xantana	15
Dióxido de silicio coloidal	2
Estearato de magnesio	1

Procedimiento:

i) Tamizar rifaximina, diluyente, HPMC, SLS y goma xantana a través de un tamiz adecuado.

ii) Combinar en seco (i) en una mezcladora.

iii) Tamizar dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio a través de un tamiz adecuado.

iv) Lubricar (ii) con (iii) en una mezcladora.

v) La combinación se comprime entonces para dar comprimidos.

HPMC = Hidroxipropilmetilcelulosa

POE = Poli(óxido de etileno)

DCP = Fosfato de dicalcio

MCC = Celulosa microcristalina

MA 1 = Copolímero de ácido metacrílico L 100

MA2 = Copolímero de ácido metacrílico S 100

IPA = Alcohol isopropílico

DISOLUCIÓN

Las formulaciones de la invención tienen una tasa de liberación *in vitro* prolongada. El ensayo *in vitro* usado para medir la tasa de liberación del agente activo de una formulación de la invención fue del siguiente modo. Una disolución de 900 ml de un tampón fosfato a pH 6, 8, SLS al 1,5 %, se dispuso en un aparato que podía agitarse. El aparato usado en la presente invención es el aparato de disolución de paletas tipo II, y se hizo girar a una velocidad de 100 rpm. La formulación de comprimido se dispuso en el aparato y la disolución se midió periódicamente. Los estudios de disolución *in vitro* del ejemplo 3 son de forma que aproximadamente del 20% al 50% de fármaco se libera en aproximadamente 8 h, aproximadamente del 30% a aproximadamente el 70% de fármaco se libera en aproximadamente 12 h y aproximadamente más del 70% de fármaco se libera en aproximadamente 24 h.

DETERMINACIÓN DE LA BIOADHESIÓN

La bioadhesión se determinó mediante el método tensiométrico. Para la determinación se usó un equipo de calibre de fuerza avanzado (fabricado por Mecmesin, West Sussex, Inglaterra). Se tomó tejido intestinal de oveja recientemente cortado y se almacenó en una disolución de Tyrode a 4ºC hasta que se usó para el experimento. El tejido se cortó en trozos (3x4 cm) y se montó sobre el portaobjetos de vidrio y se ajustó con un hilo. Se dispusieron 0,5 ml de solución salina tamponada con fosfato (PBS) sobre el tejido. El comprimido bioadhesivo de la presente invención se dispuso sobre este tejido y otros 0,5 ml de PBS se dispusieron sobre el comprimido. Un portaobjetos de vidrio con un peso de 10 g se dispuso sobre el comprimido y se dejó que se hidratara durante 10 min, 30 min, 60 min y 840 min. Al intervalo de tiempo específico, el comprimido hidratado junto con el portaobjetos se montó sobre una platina del aparato de bioadhesión. Entonces, la sonda se bajó a una velocidad fija de 0,2 mm/s y el portaobjetos superior se unió al gancho de la sonda por medio de un hilo. La fuerza de desprendimiento pico se consideró la fuerza bioadhesiva como es evidente en la gráfica que se proporciona en la figura 1. La fuerza requerida para separar el comprimido del sustrato biológico se registró en mN.

TRATAMIENTO DE DIARREA DEL VIAJERO

Se llevó a cabo un ensayo clínico piloto comparativo, multicentro, de etiqueta abierta, aleatorizado usando la preparación medicinal que contenía comprimido de liberación sostenida que contenía 600 g de rifaximina, administrada una vez al día como prueba y la forma de dosificación comercialmente comercializada que contenía 200 mg de rifaximina administrada tres veces al día (Xifaxan®) como referencia. El estudio se diseñó para demostrar la eficacia clínica similar en comparación con Xifaxan®.

E. coli es el patógeno de referencia con suficientes números para determinar la eficacia clínica similar en comparación con Xifaxan®.

El criterio de valoración primario de eficacia fue el tiempo hasta las últimas heces amorfas (TUHA) y el criterio de valoración secundario fue la erradicación del patógeno. La terapia se tomó durante 3 días. La población con intención de tratar (IDT) se definió como todos los sujetos aleatorizados al tratamiento.

Un total de 66 pacientes se aleatorizaron para recibir el tratamiento en estudio. De éstos, 33 se aleatorizaron para recibir rifaximina ER y 31 para recibir Xifaxan®. En el grupo de rifaximina, 20 de los 33 pacientes dieron positivo para *E. coli*. En el grupo de Xifaxan®, 14 de los 31 dieron positivo para *E. coli*.

Los resultados de TUHA se presentan en la tabla 1, la tabla 2 y la tabla 3 para IDT, pacientes positivos para *E. coli* y erradicación de *E. coli*, respectivamente. TUHA se midió en horas.

Tabla 1: TUHA media para la población IDT

	Rifaximina ER 600 mg una vez al día	Xifaxan® 200 mg tres veces al día
	Media (h)	Media (h)
Sitio 1	58,81 (n = 19)	60,56 (n =19)
Sitio 2	34,90 (n = 14)	34,35 (n = 12)

El tiempo hasta las últimas heces amorfas para población con intención de tratar oscila desde aproximadamente 8 hasta aproximadamente 90 h, preferentemente desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 85 h.

Tabla 2: TUHA media para población positiva para *E. coli*

	Rifaximina ER 600 mg una vez al día	Xifaxan® 200 mg tres veces al día
	Media (h)	Media (h)
Sitio 1	60,52 (n = 14)	60,52 (n = 6)
Sitio 2	44,16 (n =6)	37,54 (n = 8)

El tiempo hasta las últimas heces amorfas para la población positiva para *E. coli* oscila desde aproximadamente 20 hasta aproximadamente 90 h, preferentemente de aproximadamente 25 a aproximadamente 85 h.

Tabla 3: Erradicación microbiológica después del tratamiento

	Rifaximina ER 600 mg una vez al día	Xifaxan® 200 mg tres veces al día
Sitio 1	100 % (n = 14)	100 % (n = 6)
Sitio 2	83,33* %(n = 6)	100 % (n = 8)

* Al final del tratamiento, un paciente todavía dio positivo para *E coli.*

Basándose en los resultados anteriores, puede establecerse que la rifaximina ER aumentará el cumplimiento del paciente ya que es de eficacia similar al Xifaxan®, pero tiene que administrarse una vez al día en comparación con Xifaxan®, que se administra tres veces al día.

Además, se ha encontrado sorprendentemente que la rifaximina ER 600 mg administrada una vez al día también fue eficaz en el tratamiento de diarrea del viajero producida por *Klebsiella*.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica de liberación controlada oral para su uso en un método para el tratamiento de la diarrea del viajero, que comprende un comprimido de múltiples capas en una forma de dosificación una vez al día, en el que al menos una capa comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de rifaximina o sal(es) o enantiómero(s) o polimorfo(s) farmacéuticamente aceptable(s) de la misma, y uno o más agentes de control de la liberación en el que el/los agente(s) de control de la liberación se selecciona(n) del grupo de un polímero de control de la tasa hidrófilo o un polímero de control de la tasa hidrófobo o combinaciones de los mismos, y al menos una capa comprende un polímero bioadhesivo, en el que cada capa incluye uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

2. Composición farmacéutica de liberación controlada oral para su uso según la reivindicación 1, en la que la composición se formula para aumentar el tiempo de residencia de la rifaximina en el tracto gastrointestinal.

3. Composición farmacéutica de liberación controlada oral para su uso según la reivindicación 2, en la que el aumento en el tiempo de residencia de la formulación de rifaximina en el tracto gastrointestinal se logra por bioadhesión.

4. Composición farmacéutica de liberación controlada oral para su uso según la reivindicación 3, en la que la bioadhesión se logra con polímeros que tienen afinidad por la mucosa gastrointestinal seleccionados de un grupo que comprende pectina, zeína, zeína modificada, caseína, gelatina, gluten, albúmina de suero, colágeno, quitosano, oligosacáridos y polisacáridos tales como celulosa; dextranos, polisacárido de la semilla del tamarindo, gelano, carragenina; ácido hialurónico, ácido polihialurónico, ácido algínico, alginato de sodio; goma xantana, goma arábiga; poliamidas, policarbonatos, polialquilenos, polialquilenglicoles, poli(óxidos de alquileno), poli(tereftalatos de alquileno), poli(alcoholes vinílicos), poli(vinil éteres), poli(ésteres vinílicos), poli(haluros de vinilo), polivinilpirrolidona, poliglicolidas, polisiloxanos, poliuretanos, poliestireno, polímeros de ésteres acrílicos y metacrílicos, polilactidas, poli(ácido butírico), poli(ácido valérico), poli(lactida-co-glicolida), polianhídridos, poliortoésteres, poli(ácido fumárico), poli(ácido maleico), polímeros que tienen un esqueleto hidrófobo con al menos un grupo hidrófilo colgante del esqueleto, polímeros que tienen un esqueleto hidrófobo con al menos un grupo hidrófobo colgante del esqueleto, y combinaciones y copolímeros o mezclas de los mismos.

5. Composición farmacéutica de liberación controlada oral para su uso según la reivindicación 1, en la que el agente de control de la liberación se selecciona del grupo que comprende hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio; goma xantana, goma guar, goma de semilla de algarroba; alginato de sodio; carbómero (Carbopol(TM)); poli(acetato de vinilo), poli(alcohol vinílico).

6. Composición farmacéutica de liberación controlada oral para su uso según la reivindicación 1, en la que los excipientes farmacéuticamente aceptables se seleccionan del grupo que comprende aglutinantes, diluyentes, lubricantes, tensioactivos o deslizantes.

7. Composición farmacéutica de liberación controlada oral para su uso según la reivindicación 1, se usa para el tratamiento de diarrea del viajero producida por *E. coli*.

8. Composición farmacéutica de liberación controlada oral para su uso según la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento de diarrea del viajero inducida por *Klebsiella*.

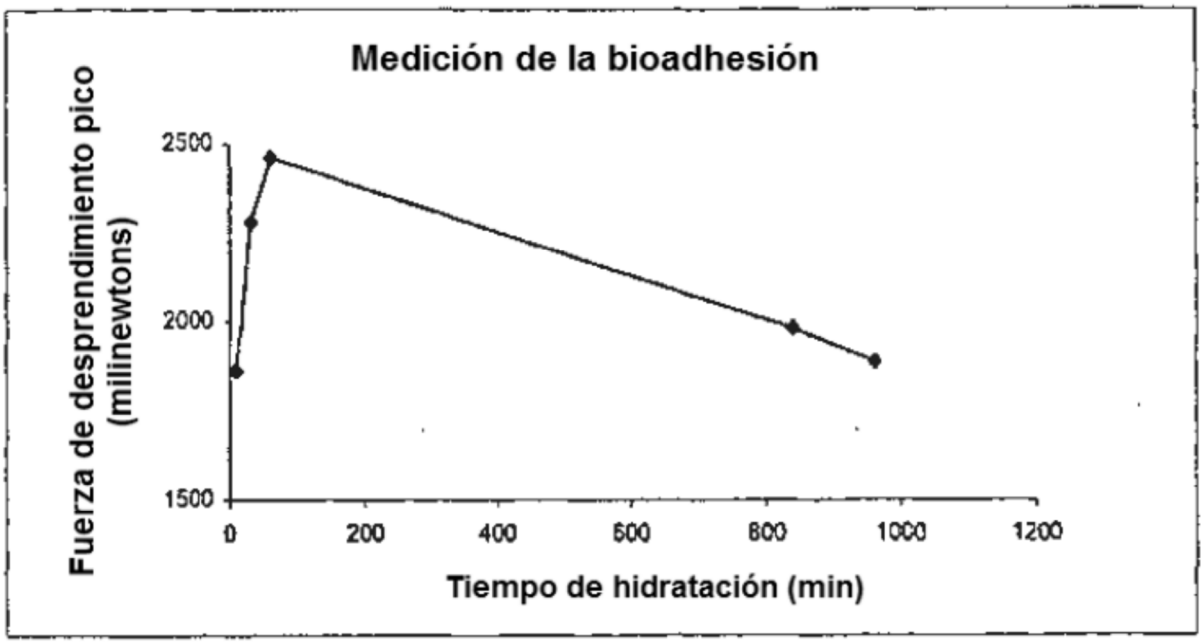
Medición de la bioadhesión
Fuerza de desprendimiento pico (milinewtons)
2500
2000
1500
0
200
400
600
800
1000
1200
Tiempo de hidratación (min)

Figura 1