



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-044012- -00000-0000

Fecha: 2013-03-05 15:12:22  
Tra. 11 PATENTEIYII  
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Eve: 378 FASENACIONALI  
Folios: 53

# Industria y Comercio

## SUPERINTENDENCIA

### SOLICITUD

### PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO: FORMULACIONES FARMACÉUTICAS QUE CONTIENEN RIFAXIMINA, PROCESOS PARA SU OBTENCIÓN Y MÉTODO PARA TRATAR ENFERMEDAD INTESTINAL

51. CLASIFICACION INTRNACIONAL A61K 9/16

71. SOLICITANTE: ALFA WASSERMANN S.P.A.

DOMICILIO: Alanno (Pescara), Italia.

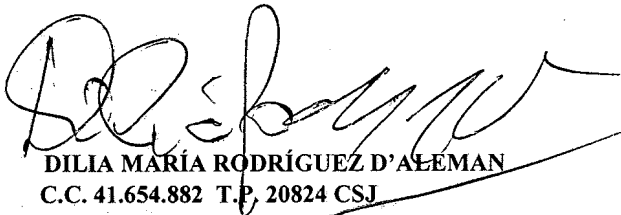
74. APODERADO DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C.

|                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <div>Industria y Comercio</div> <div>SUPERINTENDENCIA</div> | <div>SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO</div> <div><div></div></div> <div>No. 13-044012- -00000-0000</div> <div>Fecha: 2013-03-05 15:12:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR</div> <div>Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI</div> <div>Act. 411 PRESENTACION Folios: 53</div> |
|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES  
SOLICITUD FASE NACIONAL – PCT

|                                                                                                                             |                                                                                                                                               |                                                                                                            |                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                                                                                                                           | TIPO DE SOLICITUD                                                                                                                             | <input checked="" type="checkbox"/> Patente de invención<br><input checked="" type="checkbox"/> Capítulo I | <input type="checkbox"/> Patente de Modelo de Utilidad<br><input type="checkbox"/> Capítulo II |
| 2                                                                                                                           | DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)                                                                                                        |                                                                                                            |                                                                                                |
| Solicitud Internacional No. PCT/IB2011/054133 Fecha 21 de Septiembre de 2011                                                |                                                                                                                                               |                                                                                                            |                                                                                                |
| Publicación Internacional No. WO 2012/038898 A1 Fecha 29 de Marzo de 2012                                                   |                                                                                                                                               |                                                                                                            |                                                                                                |
| 3                                                                                                                           | TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)                                                                                    |                                                                                                            |                                                                                                |
| FORMULACIONES FARMACÉUTICAS QUE CONTIENEN RIFAXIMINA, PROCESOS PARA SU OBTENCIÓN Y MÉTODO PARA TRATAR ENFERMEDAD INTESTINAL |                                                                                                                                               |                                                                                                            |                                                                                                |
| 4                                                                                                                           | CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP) A61K 9/16                                                                                                   |                                                                                                            |                                                                                                |
| 5                                                                                                                           | SOLICITANTE (S) <input type="checkbox"/> Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria |                                                                                                            |                                                                                                |
| APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL                                                                                                    |                                                                                                                                               | NOMBRE                                                                                                     | IDENTIFICACIÓN                                                                                 |
| ALFA WASSERMANN S.P.A.                                                                                                      |                                                                                                                                               |                                                                                                            |                                                                                                |
| 6                                                                                                                           | DATOS DEL SOLICITANTE                                                                                                                         |                                                                                                            |                                                                                                |
| DIRECCIÓN: 1, Via Enrico Fermi I-65020 No. TELÉFONO:                                                                        |                                                                                                                                               |                                                                                                            |                                                                                                |
| CIUDAD: Alanno (Pescara), CORREO ELECTRONICO:                                                                               |                                                                                                                                               |                                                                                                            |                                                                                                |
| PAÍS DE RESIDENCIA: Italia LUGAR DE CONSTITUCIÓN: Italia                                                                    |                                                                                                                                               |                                                                                                            |                                                                                                |
| 7                                                                                                                           | INVENTOR (ES)                                                                                                                                 |                                                                                                            |                                                                                                |
| APELLIDOS                                                                                                                   |                                                                                                                                               | NOMBRES                                                                                                    | NACIONALIDAD                                                                                   |
| 1.GIUSEPPE CLAUDIO,                                                                                                         |                                                                                                                                               | Viscomi                                                                                                    | Italiano                                                                                       |
| 2. PAOLA,                                                                                                                   |                                                                                                                                               | Maffei                                                                                                     | Italiano                                                                                       |
| 3.GIUSEPPE,                                                                                                                 |                                                                                                                                               | Bottoni                                                                                                    | Italiano                                                                                       |
| 4.MARIA,                                                                                                                    |                                                                                                                                               | Grimaldi                                                                                                   | Italiano                                                                                       |
| DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:                                                                                            |                                                                                                                                               |                                                                                                            |                                                                                                |
| 8                                                                                                                           | DATOS INVENTOR (ES)                                                                                                                           |                                                                                                            |                                                                                                |
| DIRECCIÓN                                                                                                                   |                                                                                                                                               | CIUDAD                                                                                                     | PAÍS RESIDENCIA                                                                                |
| 1. 5, Vía Ragazzi Del '99 I-40133,                                                                                          |                                                                                                                                               | Bologna,                                                                                                   | Italia                                                                                         |
| 2. 5, Vía Ragazzi Del '99 I-40133,                                                                                          |                                                                                                                                               | Bologna,                                                                                                   | Italia                                                                                         |
| 3. 5, Vía Ragazzi Del '99 I-40133,                                                                                          |                                                                                                                                               | Bologna,                                                                                                   | Italia                                                                                         |
| 4. 5, Vía Ragazzi Del '99 I-40133,                                                                                          |                                                                                                                                               | Bologna,                                                                                                   | Italia                                                                                         |
| OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)                                                                           |                                                                                                                                               |                                                                                                            |                                                                                                |
| <input type="checkbox"/> Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.               |                                                                                                                                               |                                                                                                            |                                                                                                |
| 9                                                                                                                           | <input type="checkbox"/> REPRESENTANTE LEGAL <input checked="" type="checkbox"/> APODERADO                                                    |                                                                                                            |                                                                                                |
| APELLIDOS                                                                                                                   |                                                                                                                                               | NOMBRES                                                                                                    | IDENTIFICACIÓN                                                                                 |
| RODRIGUEZ D'ALEMAN                                                                                                          |                                                                                                                                               | DILIA MARIA                                                                                                | C.C.41.654.882 T.P.20824 CSJ                                                                   |
| DIRECCIÓN Cra. 11 No. 86 – 53, Piso 6                                                                                       |                                                                                                                                               | No. TELÉFONO 6181088                                                                                       |                                                                                                |
| CIUDAD Bogotá, D.C.                                                                                                         |                                                                                                                                               | CORREO ELECTRÓNICO clarkemodet@clarkemodet.com.co                                                          |                                                                                                |
| PAÍS Colombia                                                                                                               |                                                                                                                                               |                                                                                                            |                                                                                                |
| 10                                                                                                                          | DECLARACIONES DE PRIORIDAD <input checked="" type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO                                                 |                                                                                                            |                                                                                                |
| (33) PAÍS DE ORIGEN                                                                                                         |                                                                                                                                               | CÓDIGO PAÍS                                                                                                | (31) NÚMERO                                                                                    |
| Italia                                                                                                                      |                                                                                                                                               | IT                                                                                                         | BO2010A000567                                                                                  |
| Italia                                                                                                                      |                                                                                                                                               | IT                                                                                                         | BO2010A000638                                                                                  |
| Italia                                                                                                                      |                                                                                                                                               | IT                                                                                                         | BO2011A000012                                                                                  |
|                                                                                                                             |                                                                                                                                               |                                                                                                            | (32) FECHA AAA/MM/DD                                                                           |
|                                                                                                                             |                                                                                                                                               |                                                                                                            | 2010/09/22                                                                                     |
|                                                                                                                             |                                                                                                                                               |                                                                                                            | 2010/10/22                                                                                     |
|                                                                                                                             |                                                                                                                                               |                                                                                                            | 2011/01/19                                                                                     |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 11                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                             |
| Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                             |
| <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                             |
| Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                             |
| 12                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                             |
| Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                             |
| <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                             |
| Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                             |
| 13                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | REDUCCIÓN DE TASAS                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                             |
| Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                             |
| <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                             |
| Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                             |
| Micro, pequeñas y medianas empresas <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                             |
| Universidades públicas o privadas <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                             |
| Entidades sin ánimo de lucro <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                             |
| Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                             |
| 14                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                             |
| Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.                                                                                                                                                                    |                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                             |
| 15                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO                                                        | Nº 13-011003 // 13-021904                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Fecha 05/02/2013 05/03/2013 |
| 16                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | FIRMA DEL APODERADO :                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                             |
| <div><br/>DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN<br/>C.C. 41.654.882 T.P. 20824 CSJ</div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                             |
| 17                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | ANEXOS                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                             |
| Documentación Técnica<br>Solicitud Internacional en castellano                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                               | Documentación Jurídica                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                             |
| 1. <input checked="" type="checkbox"/> Descripción<br>2. <input checked="" type="checkbox"/> Reivindicaciones<br>3. <input type="checkbox"/> Dibujos y/o figuras<br>4. <input checked="" type="checkbox"/> Resumen.<br>5. <input type="checkbox"/> Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.<br>6. <input type="checkbox"/> Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.<br>7. <input type="checkbox"/> Arte final 12 x 12.<br>8. <input type="checkbox"/> Anexo formato digital. |                                                                                               | 9. <input checked="" type="checkbox"/> Poderes, si fuera el caso.<br>10. <input type="checkbox"/> Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.<br>11. <input type="checkbox"/> Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.<br>12. <input type="checkbox"/> Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.<br>13. Reducción de tasas<br>Micro, pequeñas o medianas empresas<br><input type="checkbox"/> Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.<br><input type="checkbox"/> Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.<br>Universidades públicas o privadas<br><input type="checkbox"/> Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación<br>Entidades sin ánimo de lucro<br><input type="checkbox"/> Copia de registro vigente en Cámara de comercio.<br><input type="checkbox"/> Hoja de información complementaria.<br><input type="checkbox"/> Otros, especificar<br>14. <input checked="" type="checkbox"/> Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.<br>15. <input type="checkbox"/> Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.<br>16. <input type="checkbox"/> Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.<br>17. <input checked="" type="checkbox"/> Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10. |                             |

# **FORMULACIONES FARMACÉUTICAS QUE CONTIENEN RIFAXIMINA,** **PROCESOS PARA SU OBTENCIÓN Y MÉTODO DE TRATAMIENTO DE** **ENFERMEDAD INTestinal**

## **Objeto de la Invención**

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

## **Antecedentes de la Divulgación**

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

El término “infecciones de intestino” comprende, por ejemplo, síndromes diarreicos, diarrea del viajero, diarreas causadas por un balance alterado de la flora microbiana intestinal, enteritis. El término enfermedades inflamatorias del intestino también indica, por ejemplo, enfermedad de Crohn y recto-colitis ulcerosa. Otras patologías del intestino comprenden síndromes de intestino irritable (IBS) también llamadas “enfermedad de intestino irritable”, proliferación excesiva de bacterias en el intestino delgado, también llamada “proliferación excesiva de bacterias en el intestino delgado” (SIBO) y síndromes diverticulares.

La etiología de las patologías del intestino antes mencionadas es probablemente atribuible, al menos parcialmente, a agentes patogénicos bacterianos o a alteraciones en la flora bacteriana intestinal. La encefalopatía hepática también es tratada con rifaximina debido a que la patología en sí y sus complicaciones podrían ocurrir por la producción de amoníaco por parte de la microbiota intestinal.

En el caso de enfermedades inflamatorias del intestino, el objetivo de la terapia médica es reducir el estado inflamatorio usando drogas tales como antibióticos, esteroides, 5-aminosalicilatos (5-ASA), inmunosupresores, quimioterapéuticos

000002

específicos y las así llamadas drogas biológicas, tal como por ejemplo infliximab, etanercept, adalimumab, anakirna.

Para este alcance, los antibióticos son ampliamente usados con el objetivo de reducir la carga bacteriana en el lumen intestinal, y por tanto, el estado inflamatorio que involucra, junto con la consiguiente remisión de la sintomatología asociada a este estado patológico (diarrea, dolores de intestino, meteorismo, tenesmo, abscesos, fistulas, etc.)

Las drogas usadas están frecuentemente asociadas con efectos laterales severos y/o reacciones adversas, que también llevan a la suspensión de la terapia. Por tanto, existe la necesidad de tener nuevas drogas disponibles que sean efectivas en el tratamiento de tales patologías y que tengan un perfil de seguridad apropiado que también permita su uso crónico.

Rifaximina es un antibiótico activo contra bacterias gram-positiva y gram-negativa que se ha reportado como no absorbido, como describe Descombe J. y cols. en Int. J. Clin. Pharmacol. Res., 14 (2), 51-56, (1994) y actúa solo localmente en el ducto gastrointestinal. Debido a su actividad antibiótica y local, rifaximina juega un rol relevante en la terapia contra enfermedades infecciosas e inflamatorias del intestino, en ambas fases aguda y crónica.

La rifaximina existe en formas cristalina y amorfa que son descritas, por ejemplo, en Patente US No. 7.045.620 y Solicitud de Patente US con números de publicación US20080262024 y US20090130201, todas las cuales se incorporan como referencia en su totalidad. Las distintas formas de rifaximina están asociadas con distintos niveles de absorción en la sangre. Ver Solicitud de Patente US No. US200801332530, que también se incorpora en su totalidad como referencia.

En el presente, rifaximina está autorizada para el tratamiento de patologías cuya etiología es parcial o completamente referible a enfermedades agudas y crónicas del intestino causadas por bacterias gram-positivas y gram-negativas, tales como síndromes diarreicos, diarrea del viajero, diarreas causadas por un balance alterado de la flora microbiana intestinal tal como diarreas de verano, diarrea del viajero, enterocolitis. Más aun, se usa en la profilaxis pre y post quirúrgica de complicaciones infecciosas en intervenciones quirúrgicas del ducto gastro-entérico, como un coadyuvante en la terapia de hiperamonemias y en la reducción del riesgo de eventos agudos de encefalopatía hepática.

000003

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

Debido a las aplicaciones antes mencionadas, la poca absorción de rifaximina que está comercialmente disponible en el presente, es una ventaja más debido a que reduce la incidencia de efectos no deseados, tal como por ejemplo, la selección de cepas bacterianas resistentes a antibióticos y el riesgo de posibles interacciones farmacológicas.

La rifaximina está en el presente disponible comercialmente en forma de tabletas o cápsulas que comprenden entre 100 mg y 550 mg, o en preparaciones de uso pediátrico, o en ungüentos para tratamiento de infecciones tópicas.

Los estudios clínicos han mostrado la eficacia de rifaximina en el tratamiento de patologías con alteraciones de la microbiota y de enfermedades inflamatorias del intestino, tal como por ejemplo, síndromes de intestino irritable (IBS), proliferación excesiva de bacterias en el intestino delgado (SIBO) y enfermedad diverticular, enfermedad de Crohn y pouchitis.

La rifaximina administrada con distintos esquemas terapéuticos alcanza dosis de hasta 1.200 mg/día por una duración máxima de cuatro semanas, induciendo mejoras significativas de síntomas de IBS y SIBO como reporta Pimentel M. en *Expert Opin. Investig. Drugs* 2009; 18 (3), 349-358 y Prantera C. y cols. en *Aliment. Pharmacol.* 23,1117-1125, 2006.

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

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

Latella y cols., en *Int. J. Colorectal Dis.*, 2003, 18, 55-62 reportan la eficacia del uso de tabletas de rifaximina disponibles comercialmente para mejorar los síntomas en pacientes afectados por enfermedad diverticular no complicada.

La eficacia terapéutica de rifaximina para tratar encefalopatía hepática se reporta en Bass y cols., *New Eng. J. Med.*, 2010, 362, 1071-1081.

Para mejorar la eficacia terapéutica de rifaximina en el tratamiento de enfermedades inflamatorias de intestino, las composiciones farmacéuticas en la forma de microgránulos con un tamaño menor que 300 micrones y recubiertas en una película gastroresistente, como se describe en IT1362820, han sido propuestas recientemente.

Estos microgránulos satisfacen el requerimiento de liberación del antibiótico en el intestino solamente, y debido a su gran área superficial y la composición del recubrimiento gastroresistente con polímeros que son bioadhesivos sobre la mucosa, aumentan el contacto del principio activo con la mucosa intestinal.

La preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden rifaximina en microgránulos gastrointestinales preferentemente para usar en soluciones acuosas para administración oral se describe en la solicitud internacional WO 2006/094737 y solicitud de patente U.S. no. US 20090011020, donde ambas se incorporan en su totalidad como referencia. También se reporta en WO 2006/094737 que esta preparación puede ser útil en el tratamiento de enfermedades inflamatorias del intestino.

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

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

Cuando se comparan los resultados obtenidos tratando pacientes con tabletas disponibles comercialmente comparado con el tratamiento de pacientes con

000005

microgránulos gastroresistentes para suspensiones acuosas, se debe notar también que en el estudio clínico reportado por Shafran, *Am. J. Gastroenterol.*, 2003, 98 (Suppl), S250 y *Current Medical Research and Opinion* 2005, 21(8), 1165-6, el 27,6% de los pacientes también usaron corticoesteroides como terapia concomitante, mientras que los corticoesteroides fueron excluidos en el estudio realizado por Prantera, *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2006, 23, 1117-1125.

Shafran y cols., *Dig. Dis. Sci.*, 2010, 55(4), 1079-84 también reportan resultados del uso de rifaximina en tabletas de 200 mg tres veces por día en 68 pacientes afectados por enfermedad de Crohn, quienes mantuvieron varias terapias concomitantes incluyendo corticoesteroides, otros antibióticos además de rifaximina, productos llamados biológicos, inmunomoduladores y agentes antidiarreicos para una duración de terapia de entre 0,4 a 134,9 semanas (duración promedio de 16,6 semanas). Este estudio reporta que la remisión clínica de la enfermedad se obtuvo en 65% de los pacientes.

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

WO2006/094737 describe la preparación de microgránulos gastroresistentes de rifaximina y divulga la preparación de composiciones en suspensiones, tabletas y cápsulas. Más aun, describe el uso de formulaciones en microgránulos para suspensiones acuosas para dosis de hasta 1.600 mg/día para pacientes afectados por la enfermedad de Crohn, pero sin reportar acerca de la eficacia y seguridad de dosis mayores y acerca de la duración de la remisión de la enfermedad después del fin del tratamiento.

Más aun, WO2006/094737 describe posibles formas farmacéuticas usando microgránulos, como tabletas, cápsulas, paquetes, y establece que los microgránulos pueden contener polimorfismos  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  y  $\epsilon$  de rifaximina.

La rifaximina también puede existir en forma hidratada y/o solvato. Los solvatos de rifaximina en que la forma de rifaximina está estabilizada por el solvato se describe en WO2008/029208 (también publicado como Solicitud de Patente U. S. No. 20100010028).

Es el objeto de esta invención proporcionar formas farmacéuticas más eficaces para tratar enfermedades inflamatorias susceptibles de tratar con rifaximina.

000006

### Resumen de la Invención

Se ha encontrado sorprendentemente que seleccionando usar tabletas de entre las formas farmacéuticas posibles, y seleccionando de entre todas las formas de rifaximina, usar hidratos o solvatos del polimorfo rifaximina  $\beta$ , se obtiene una forma farmacéutica más eficaz para tratar enfermedades inflamatorias, como se muestra en Tabla 1.

Este resultado inesperado y sorprendente, porque las tabletas, de entre todas las formas farmacéuticas, donde un principio activo es menos rápidamente disponible en el tiempo, y la forma hidrato o solvato del polimorfo rifaximina  $\beta$  de rifaximina es el menos biodisponible y el menos soluble de entre todos las formas polimorfas de rifaximina. La combinación de estos factores hace que la eficacia terapéutica aumentada de las formulaciones de esta invención para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y en particular de la enfermedad de Crohn sea sorprendente e inesperada.

Las tabletas de la invención son manufacturadas preferentemente de manera que la forma hidrato o solvato de rifaximina  $\beta$  se mantiene durante todo el proceso de producción y durante su almacenaje. Más aun, las tabletas obtenidas deben preservar la gastroprotección de los microgránulos; y contienen cantidades variables de formas hidrato o solvato de rifaximina  $\beta$ , solas o en mezcla con otras formas polimorfas o amorfas de rifaximina, también en dosis iguales o mayores que las descritas en WO2006/094737A1, es decir, 1.600 mg/día; tienen un tamaño aceptable; tienen una dureza apropiada para ser fácilmente manejadas en la producción y proceso de empaque sin peligro de quebrarse o desmigajarse; tienen un tiempo de desagregación suficientemente rápido para permitir la liberación del principio activo en el intestino; y tienen un perfil de disolución del principio activo equivalente al obtenido con las suspensiones acuosas de gránulos gastrointestinales descritos en WO2006/094737A1. Más aun, las tabletas de la invención deben ser estables en el tiempo para administrarse fácilmente y que sean aceptables a pacientes para usarse en enfermedades infecciosas e inflamatorias del intestino.

Más aun, aunque rifaximina existe en varias formas polimorfas, enantioméricas hidratadas, solvatadas y amorfas, como se ha descrito por ejemplo en WO2005/044823, WO2006/094662, US2009082558, WO2008/035108, WO2008/155728, WO2009/10873001, Patente U.S. No. 7.045.620, WO2008/029208 (también publicada como Solicitud de Patente U. S. No. 20100010028 y en *Crist. Eng. Comm.*, 2008, 10, 1074-1081 (todas las anteriores se incorporan como referencia en su totalidad) y las diferentes formas que pueden caracterizarse por distintas propiedades físico-químicas y

000007

de biodisponibilidad (ver por ejemplo, Solicitud de Patente U.S. No. 20080132530 que se incorpora como referencia en su totalidad), las preparaciones farmacéuticas de esta invención para usar en tabletas preparadas con microgránulos gastroresistentes que mantienen la forma de rifaximina comprenden, en particular, la forma hidrato o solvato de rifaximina  $\beta$ , sola o mezclada con otras formas de rifaximina. WO2008/029208 (también publicado como Solicitud de Patente de U. S. No. 20100010028 (incorporada como referencia) describe solvatos poliol de rifaximina que estabilizan la forma polimórfica de rifaximina, particularmente la forma  $\beta$ , que también es apropiada para usarse en esta invención. Otros solvatos de rifaximina aparte de los polioles son también apropiados para usarse en esta invención.

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

Más aun, la forma farmacéutica en tabletas que comprende la forma hidrato o solvato de rifaximina  $\beta$ , sola o mezclada con otras formas cristalina o amorfa de rifaximina, en microgránulos gastroresistentes preparados como se describe en WO2006/094737, comprende excipientes extra-ganulares farmacéuticamente aceptables, donde la cantidad total de los excipientes extra-granulares preferentemente no excede el 30% en peso de la tableta. En particular, los excipientes comprenden desintegrantes, tales como por ejemplo carboximetilcelulosa de sodio, también llamada carmelosa, carboximetilcelulosa entrecruzada, también llamada croscarmelosa, o almidón glicolato de sodio y lubricantes, tal como por ejemplo estearato de magnesio o de calcio, sodio estearil fumarato, aceites vegetales hidrogenados, aceites minerales, polietilén glicoles, lauril sulfato de sodio, glicéridos, benzoato de sodio.

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

Las tabletas también pueden contener diluyentes, tal como por ejemplo, celulosa, celulosa microcristalina, fosfato de calcio, almidón, caolín, sulfato de calcio hidratado, carbonato de calcio, lactosa, sacarosa, glucosa, glucanos, xiloglucanos, provisto de que la suma del peso de los excipientes es siempre menor que alrededor del 30% en peso de las tabletas, más particularmente, está comprendido entre 5,0% y 20,0%.

Opcionalmente, las tabletas que comprende microgránulos de rifaximina también pueden estar recubiertos con una película filmógena. No es necesariamente un

000008

recubrimiento gastroresistente e incluso una división de las tabletas mantiene la gastroresistencia.

Una característica deseable y ventajosa de la nueva composición de tabletas gastrointestinales de la invención comprende la forma hidrato o solvato de rifaximina  $\beta$ , sola o en mezcla con otras formas amorfas, hidratadas o cristalina solvatada, es que, en algunas realizaciones, no es necesario que las tabletas contengan excipientes ligantes y/o deslizantes, comúnmente usados en el estado del arte.

Las tabletas que comprenden forma hidrato o solvato de rifaximina  $\beta$ , sola o mezclada con otras formas de rifaximina, son estables por sobre tres años a 25°C y más de seis meses a 40°C, tienen una dureza apropiada, propiedades de friabilidad y desagregación y mantienen sus características gastroresistentes incluso cuando las tabletas son divididas. Con los microgránulos gastroresistentes que contienen forma hidrato o solvato de rifaximina  $\beta$ , sola o mezclada con otras formas de rifaximina, tabletas que contienen distintas cantidades de rifaximina pueden prepararse ya que los microgránulos pueden mezclarse con uno o más excipientes conocidos en el arte hasta alcanzar el peso deseado de la tableta como una alternativa a su posible división.

Las tabletas preparadas con los microgránulos que contienen forma hidrato o solvato de rifaximina  $\beta$ , sola o mezclada con otras formas de rifaximina pueden contener cantidades variables de rifaximina comprendidas entre 100 y 800 mg, inclusive, y son tales que pueden ser administradas de manera útil para indicaciones que requieren altas dosis, y en particular dosis mayores a 1.600 mg/día, en pacientes afectados por enfermedades infecciosas e inflamatorias del intestino, tal como, pero no limitado a, por ejemplo, enfermedad de Crohn, con eficacia terapéutica, seguridad y tolerabilidad demostradas.

Las tabletas preparadas de acuerdo a la presente invención comprenden formas hidrato o solvato de rifaximina  $\beta$ , sola o mezclada con otras formas de rifaximina, en microgránulos gastroresistentes, como los microgránulos descritos en WO2006/094737, mostraron una mayor eficacia terapéutica en el tratamiento de enfermedades inflamatorias de intestino, como por ejemplo enfermedad de Crohn, si se compara con los resultados obtenidos administrando los mismos microgránulos en una solución acuosa.

Como un ejemplo, Tabla 1 reporta los resultados obtenidos del estudio clínico descrito en el Ejemplo 11, donde el porcentaje de pacientes que obtuvieron remisión clínica completa de la enfermedad después de la administración de las tabletas que comprenden formas hidrato o solvato de rifaximina  $\beta$  en microgránulos

000009

gastroresistentes comparado a los pacientes que recibieron una suspensión de los mismos microgránulos preparados como se reporta en el Ejemplo 7 de WO2006/094737.

**Tabla 1**

|                                   | Tabletas de 400 mg<br><u>Rifaximina</u> preparadas de<br>acuerdo al Ejemplo 2<br>( <i>Ejemplo 11 de la presente<br/>invención</i> ) | Microgránulos de Rifaximina en<br>suspensión acuosa ( <i>Ejemplo 7 de<br/>WO2006/094737</i> ) |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dosis /day                        | 1.600 mg                                                                                                                            | 1.600 mg                                                                                      |
| Duración de<br>tratamiento        | 12 semanas                                                                                                                          | 12 semanas                                                                                    |
| Porcentaje de<br>remisión clínica | 62,2%                                                                                                                               | 51,9%                                                                                         |

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

Esta invención proporciona el uso de una composición farmacéutica sólida de una forma hidrato o solvato de rifaximina  $\beta$ , sola o mezclada con otras formas cristalina, hidrato, solvato o amorfa de rifaximina, presente en microgránulos gastroresistentes, para la administración a pacientes en necesidad de ello de una dosis diaria mayor que 2.000 mg por un período de tratamiento mayor que 7 días que no induce la acumulación de rifaximina en el plasma. En un estudio de la presente invención, los pacientes recibieron 1.200 mg de rifaximina preparada de acuerdo al Ejemplo 2 el día 1; 2.400 mg en los días 2, 3, 4, 5, 6; y 1.200 mg el día 7. La concentración en estado estacionario en el plasma se alcanzó al día 3, ya que la concentración en el plasma antes de aplicar la dosis los días 3 y 5 no aumentó al compararse con aquella previo a la dosis del día 7. En una realización de la invención, la composición farmacéutica de rifaximina proporciona un valor de concentración en plasma máxima de rifaximina ( $C_{max}$ ) menor que 7 ng/ml

000010

después de cinco o siete días de tratamiento a una dosificación mayor que 2.000 mg/día. En otra realización el uso de la composición farmacéutica de acuerdo a la invención proporciona un valor de  $AUC_{0-24h}$  que es menor que 48 ng·h/ml después de cinco o siete días de tratamiento a una dosificación mayor que 2.000 mg/día.

Otra realización de la invención proporciona el uso de la composición farmacéutica de acuerdo a la invención donde  $C_{max}$  se alcanza dentro de menos de 4 horas después de cinco o siete días de tratamiento a una dosificación mayor que 2.000 mg/día. La invención también proporciona para uso una composición farmacéutica sólida que comprende forma hidrato o solvato de rifaximina  $\beta$ , sola o mezclada con otras formas cristalina, hidrato, solvato o amorfa en microgránulos gastroresistentes, caracterizada en que son eficaces a una dosis diaria desde 800 mg a 2.400 mg para el tratamiento de enfermedad infecciosa e inflamatoria intestinal, tal como por ejemplo enfermedad de Crohn, sin terapia concomitante.

En otras realizaciones de la invención, se proporcionan métodos para tratar personas en necesidad de tratamiento que tienen enfermedad infecciosa y/o inflamatoria intestinal, tal como por ejemplo enfermedad de Crohn. En una realización, el método de la invención comprende la administración a pacientes en necesidad de ello, una dosis diaria de una composición farmacéutica sólida que comprende formas hidrato o solvato de rifaximina  $\beta$ , sola o mezclada con otras formas cristalina, hidrato, solvato o amorfas de rifaximina, en microgránulos gastroresistentes, donde la dosificación es mayor que 2.000 mg por día por un período de tratamiento mayor que siete días y no induce acumulación de rifaximina en el plasma. Los métodos de la invención pueden usarse para alcanzar usos adicionales de la invención descrita anteriormente.

Esta invención también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden forma hidrato o solvato de rifaximina  $\beta$ , sola o mezclada con otras formas cristalina, hidrato, solvato o amorfas de rifaximina presente en microgránulos gastrointestinales, para la administración a pacientes en necesidad de ello de una dosis diaria mayor que 2.000 mg por un período de tratamiento mayor que siete días que no induce acumulación de rifaximina en el plasma.

#### **Descripción detallada de las realizaciones**

El objeto de la invención se obtiene a través de composiciones sólidas en la forma de tabletas gastroresistentes preparadas con microgránulos gastroresistentes de un tamaño de 300 micrones o menos, comprendiendo forma hidrato o solvato de rifaximina  $\beta$  y excipientes farmacéuticamente aceptables.

000011

Las composiciones sólidas en la forma de tabletas pueden comprender una cantidad de forma hidrato o solvato de rifaximina  $\beta$ , sola o mezclada con otras formas de rifaximina entre 100 y 800 mg de forma hidrato o solvato de rifaximina  $\beta$ , capaces de prevenir la liberación de rifaximina a valores de pH entre alrededor de 1,5 y alrededor de 4,0 y permitir la liberación de rifaximina a valores de pH comprendidos entre alrededor de 5,0 y alrededor de 7,5.

Las composiciones sólidas de acuerdo a la invención obtenidas con microgránulos gastroresistentes comprendiendo forma hidrato o solvato de rifaximina  $\beta$ , sola o mezclada con otras formas de rifaximina, tiene características inesperadas de eficacia terapéutica y adecuada dureza, desagregación, homogeneidad y estabilidad en el tiempo, también permitiendo la preparación de tabletas divisibles mientras se mantiene su gastroresistencia.

Las composiciones en la forma de tabletas que contienen forma hidrato o solvato de rifaximina  $\beta$ , sola o mezclada con otras formas de rifaximina, en microgránulos gastroresistentes con propiedades bioadhesivas, opcionalmente comprenden excipientes extragranulares aceptables farmacéuticamente en una cantidad tal que no exceden el 30%, preferiblemente 5-20%, en peso de la tableta.

Estos excipientes extragranulares comprenden: desintegrantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, también llamada carmelosa, carboximetilcelulosa entrecruzada, también llamada croscarmelosa, o almidón glicolato de sodio y lubricantes, tal como por ejemplo estearato de magnesio o de calcio, sodio estearil fumarato, aceites vegetales hidrogenados, aceites minerales, polietilén glicoles, lauril sulfato de sodio, glicéridos, benzoato de sodio.

Las tabletas también pueden comprender diluyentes tales como, por ejemplo, celulosa, celulosa microcristalina, fosfato de calcio, almidón, caolín, sulfato de calcio dihidratado, carbonato de calcio, lactosa, sacarosa, glucosa, glucanos, xiloglucanos. Las tabletas también pueden comprender colorantes, agentes saborizantes, anti-oxidantes, edulcorantes.

Un aspecto relevante de la invención es que la suma total de todos los excipientes extragranulares agregados a los microgránulos gastroresistentes, en cualquier razón posible, no exceden el 30% en peso de la tableta, y preferiblemente comprenden entre 5% y 20%.

En otro aspecto de la invención se proporcionan tabletas que comprenden forma hidrato o solvato de rifaximina  $\beta$ , sola o mezclada con otras formas de rifaximina, en microgránulos gastroresistentes, que tienen un tiempo de desagregación suficientemente

000012

largo de manera que la preparación es apropiada para la liberación del principio activo rifaximina en el tracto intestinal. Preferiblemente, el tiempo de desagregación es de al menos 8, 8,5 o 9 minutos.

Otro aspecto de la invención proporciona tabletas que comprenden forma hidrato o solvato de rifaximina  $\beta$ , sola o mezclada con otras formas de rifaximina, en microgránulos gastroresistentes, con una dureza de entre 180 y 215 Newton, de manera que la tableta sea fácilmente manipulada durante la producción y proceso de empaque en ampollas o botellas sin mayores precauciones particulares.

Otro aspecto de la invención son tabletas que comprenden forma hidrato o solvato de rifaximina  $\beta$ , sola o mezclada con otras formas de rifaximina, en microgránulos gastroresistentes, con valores de friabilidad entre 0,0% y 0,1% de manera que la tableta puede ser fácilmente manipulada durante el proceso de producción.

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

Otro aspecto de la invención proporciona composiciones farmacéuticas útiles para tratar/mejorar sujetos afectados por enfermedades de intestino, tales como, pero no limitadas a, patologías infecciosas de intestino causadas por bacterias no entero-invasivas (diarrea del viajero, enteritis, disentería), inflamaciones del intestino tal como por ejemplo, enfermedad de Crohn, recto-colitis ulcerosa, síndromes de intestino irritable (IBS), escasez, proliferación excesiva de bacterias en el intestino delgado (SIBO), síndromes diverticulares; patologías directa o indirectamente derivadas de infecciones del intestino, tal como, por ejemplo, encefalopatía hepática, o usable en profilaxis pre y post quirúrgica de infecciones del intestino.

“Tratar”, “tratamiento”, o “terapia” de una enfermedad o desorden quiere decir enlentecer, detener o revertir la progresión de la enfermedad o desorden, como se evidencia por la reducción o eliminación ya sea de síntomas clínicos o diagnóstico. Estos términos no necesariamente se refieren a cura total. Cualquier alivio de cualquier signo o síntoma no deseado de la enfermedad hasta cualquier nivel o el enlentecimiento del progreso de la enfermedad puede ser considerado tratamiento.

Más aun, tratamiento puede incluir actos que podrían empeorar la sensación de bienestar o apariencia general del paciente. El tratamiento también puede incluir alargar la vida del paciente, incluso si los síntomas no se ven aliviados, las condiciones de la enfermedad no disminuyen, o la sensación de bienestar general del paciente no mejora.

000013

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

Las composiciones de tabletas sólidas de la invención pueden incluirse en kits que comprenden las tabletas obtenidas con microgránulos que comprenden cantidades efectivas terapéuticamente de forma hidrato o solvato de rifaximina  $\beta$ , sola o en asociación con otras formas de rifaximina para el tratamiento de pacientes con enfermedades del intestino e instrucciones para el uso de tales tabletas.

Otro aspecto de la invención es un método para tratar y/o prevenir enfermedades infecciosas e inflamatorias del intestino o para la profilaxis de enfermedades del intestino en una persona en necesidad de ello, comprendiendo administrar una composición farmacéutica en la forma de tabletas que comprenden una forma hidrato o solvato de rifaximina  $\beta$ , sola o en asociación con otras formas de rifaximina, en microgránulos gastroresistentes, donde una o más tabletas son administradas para alcanzar una cantidad terapéuticamente efectiva y donde dicha cantidad terapéuticamente efectiva puede incluir dosis mayores que 1.600 mg por día con eficacia, seguridad y tolerabilidad demostradas. En una realización de la invención la dosificación puede ser hasta e incluyendo 2.400 mg por día. Otras dosis apropiadas para el uso de acuerdo a la invención pueden ser 1.700, 1.800, 1.900, 2.000, 2.100, 2.200 y 2.300 mg por día.

Otro aspecto particular de la invención es un método para tratar a un paciente con una formulación gastroresistente que comprende administrar al paciente en necesidad de ello una formulación farmacéutica que comprende microgránulos que comprenden una cantidad de una forma hidrato o solvato de rifaximina  $\beta$ , sola o en asociación con otras formas de rifaximina, eficaces para la remisión de infecciones y/o inflamaciones del intestino al final del tratamiento con dicha composición farmacéutica. Tales infecciones y/o inflamaciones pueden incluir, pero no se limitan a aquellas seleccionadas entre el grupo de, síndromes de intestino irritable (IBS), enfermedad de Crohn, síndromes de intestino irritable con diarreas incontrolables asociadas (dIBS), encefalopatía hepática, diarreas, diarrea del viajero, colitis ulcerosa, enteritis, proliferación excesiva de bacterias en el intestino delgado, pancreatitis crónica, insuficiencia pancreática, colitis y síndromes diverticulares. El método de acuerdo a la invención también puede usarse para proporcionar un método para profilaxis antibacteriana antes de una intervención quirúrgica. Una ventaja del método de acuerdo a la invención es que al final de la administración por un período de tratamiento que

000014

comprende entre 10 y 20 semanas, no se observan efectos tóxicos para el paciente y hay buena tolerancia.

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

Otro aspecto de la invención es un método para usar las formulaciones de la invención que comprenden forma hidrato o solvato de rifaximina  $\beta$ , sola o en asociación con otras formas de rifaximina en microgránulos gastroresistentes, que comprende administrar a un paciente en necesidad de ello dosis de rifaximina mayores que 1.600 mg/día, incluyendo 2.400 mg/día y dosis entre las mencionadas, para obtener la remisión de la enfermedad en el paciente afectado por enfermedades inflamatorias del intestino y en particular por la enfermedad de Crohn, con valores de proteína C reactiva comprendidos entre 5 y 10 mg/l.

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

La forma hidrato o solvato de rifaximina  $\beta$ , sola o en asociación con otras formas de rifaximina, a una dosificación desde 100 a 800 mg en la forma de tabletas que comprenden rifaximina en microgránulos gastroresistentes pueden administrarse como una dosis una, dos, o tres veces al día; a dos dosis, una, dos o tres veces al día, o a tres dosis, una o dos veces al día; o a cuatro dosis, una o dos veces al día, sin limitación relevante por efectos laterales o interacción con comida u otras drogas que debiesen tomarse concomitantemente.

Una ventaja de la invención es que la administración de tabletas que comprenden forma hidrato o solvato de rifaximina  $\beta$ , sola o en asociación con otras formas de rifaximina, en la forma de microgránulos gastroresistentes puede repetirse a cualquier dosificación por varios ciclos de tratamiento. Tales ciclos de tratamiento pueden proveer para la administración de rifaximina hasta e incluyendo al menos 10 o 20 semanas de tratamiento, o como sea necesario para reducir eliminar síntomas asociados con enfermedad del intestino apropiado para tratamiento con rifaximina tal como se indicó anteriormente, incluyendo la enfermedad de Crohn.

000015

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

Los microgránulos gastroresistentes que comprenden una forma hidrato o solvato de rifaximina  $\beta$ , sola o en asociación con otras formas de rifaximina, pueden prepararse como se describe en Ejemplo 1. El recubrimiento de los microgránulos comprende materiales poliméricos que son preferiblemente insolubles a valores de pH entre alrededor de 1,5 a 4,0 y que son solubles a valores de pH de entre 5,0 y 7,5. En general, el recubrimiento gastroresistente está hecho de cualquier material que es insoluble en el rango de pH entre 1,5 y 4,0 y que es soluble a valores de pH mayores, preferiblemente a valores entre 5,0 y 7,5. Ejemplos de polímeros particulares que son apropiados para usar con esta invención se escogen entre copolímeros de ácido acrílico, tal como copolímero ácido metacrílico-etil acrilato 1:1 y el copolímero ácido metacrílico-metil metacrilato 1:2, ftalato polivinil acetato, ftalato hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato celulosa acetato, comercialmente disponibles, por ejemplo, bajo las marcas comerciales Kollicoat<sup>®</sup>, Eudragit<sup>®</sup>, Aquateric<sup>®</sup>, Acoat<sup>®</sup>.

La cantidad de material gastroresistente que se usa para hacer los microgránulos para usarse con la invención está preferentemente entre 10% y 60%, más preferentemente entre 20% y 40%, si se compara con el peso total del gránulo gastroresistente. El recubrimiento gastroresistente que se aplica sobre el principio activo en microgránulos puede opcionalmente contener plastificantes, diluyentes, antiadherentes, antiaglomerantes, deslizantes, antiespumantes, colorantes y antioxidantes.

Los componentes que son usados para recubrir los microgránulos, son solubilizados usando solventes orgánicos o se mantienen en una suspensión acuosa. Las soluciones o suspensiones de material de recubrimiento son aplicadas por nebulización sobre polvos o gránulos o microgránulos que se mantienen en movimiento dentro de un recipiente de recubrimiento o en suspensión en el aire en aparatos de lecho fluidizado durante el proceso de aplicación.

Ejemplos de solventes orgánicos no limitantes que pueden usarse para solubilizar el material de recubrimiento son cloruro de metileno, ácido metílico, alcohol isopropílico, trietil acetato y alcohol etílico.

000016

Como una alternativa, el material polimérico gastroresistente puede aplicarse a través de suspensiones acuosas, que es la técnica preferida ya que no requiere el uso de solventes con las preocupaciones de seguridad y toxicológicas relacionadas.

Los microgránulos gastroresistentes pueden también prepararse con otros procesos conocidos en las artes farmacéuticas. Tales técnicas pueden incluir, por ejemplo, granular el principio activo rifaximina junto con diluyentes, deslizantes y ligantes, y someter los microgránulos secos y tamizados a procesos sucesivos de recubrimiento con un recubrimiento gastroresistente.

Otro sistema que puede usarse para la preparación de microgránulos involucra la aplicación de rifaximina por medio de compuestos ligantes seleccionados del grupo consistente de celulosa, derivados de celulosa, almidones, almidón de papa, almidón de maíz, goma sintética, polivinilpirrolidona, carboximetil celulosa de sodio, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, polietilén glicol, gelatina, propilén glicol, ácido algínico, sales de alginatos, azúcares, y combinaciones de los mismos para gránulos de celulosa microcristalina con un diámetro de entre alrededor de 100 y 200 micrones y someter los microgránulos resultantes a procesos sucesivos de recubrimiento con la película gastroresistente.

Se describen preparaciones de las tabletas gastroresistentes de acuerdo a la invención donde formas polimorfas específicas de rifaximina pueden incluirse en los microgránulos gastroresistentes. Los procesos para la preparación de microgránulos gastroresistentes incluye preferiblemente las condiciones particulares, como se describe en Ejemplo 1, incorporando la forma hidrato o solvato de rifaximina  $\beta$ .

La rifaximina  $\beta$  puede prepararse por métodos conocidos en el arte y que se describen por ejemplo en la Patente US No. 7.045.620 y la solicitud de patente US no. US20080262220, donde ambas se incorporan como referencia en su totalidad. Si la forma hidrato o solvato de rifaximina  $\beta$  se prepara desde  $\alpha$  rifaximina, una fuente del polimorfo  $\alpha$  rifaximina es la rifaximina que está actualmente aprobada y se comercializa para uso clínico en Europa y se vende como Normix<sup>®</sup>. Ejemplos de solvatos de rifaximina  $\beta$  que también son apropiados para usar con la invención se describen en WO2008/029208 (también publicada como solicitud de patente U. S. No. 20100010028 (incorporada aquí como referencia)) que describe solvatos poliol de rifaximina que estabilizan la forma polimórfica de rifaximina, particularmente la  $\beta$ . Otros solvatos de rifaximina aparte de polioles son también apropiados para usarse con esta invención.

Los microgránulos gastroresistentes tienen propiedades bioadhesivas, lo que significa que pueden adherirse a la mucosa.

000017

Ejemplos de polímeros y oligómeros o sus mezclas que pueden incluirse en los microgránulos son pectinas, zeinas, caseína, gelatina, albúmina, colágeno, quitosano, oligosacáridos y polisacáridos tales como, por ejemplo, celulosa, dextrano, polisacáridos de semillas de tamarindo, goma xantana, goma arábica, ácido hialurónico, ácido algínico, alginato de sodio.

Cuando el bioadhesivo es un polímero sintético, el polímero se escoge entre poliamidas, policarbonatos, polialquilenos, glicoles de polialquileno, óxidos de polialquileno, tereftalatos de polialquileno, polivinil alcohol, polivinil éteres, polivinil ésteres, polivinil pirrolidona, polisiloxano, poliuretanos, poliestirenos, polímeros de ácido acrílico y ésteres de metacrilato, copolímero de ácido metacrílico-etil acrilato, poliactidos, ácidos polibarbítúricos, polianhídridos, poliortoésteres, y mezclas de los mismos. Otros polímeros útiles son metil celulosa, etil celulosa, hidroxil propil celulosa, hidroxil butil metilcelulosa, acetato de celulosa, propionato de celulosa, acetato butirato de celulosa, carboxi metil celulosa, triacetato de celulosa, sal de sodio sulfato de celulosa, polimetil metacrilato, poli-isopropil metacrilato, poli-isobutil acrilato, poli(octodecil acrilato), polipropileno, polietilén glicol, óxido de polietileno, tereftalato de polietileno, polivinil acetato, polivinil cloruro, poliestireno, polivinil pirrolidona, polivinil fenol y mezclas de los mismos.

Otro grupo de polímeros útiles para obtener la bioadhesividad son polímeros que tienen grupos ramificados que comprenden al menos un grupo hidrofóbico unido, donde los grupos hidrofóbicos son generalmente grupos no polares. Ejemplos no limitantes de tales grupos hidrofóbicos incluyen grupos alquilo, alquenilo y alquinilo. Preferiblemente, los grupos hidrofóbicos se escogen para aumentar la bioadhesividad de los polímeros. Otros polímeros caracterizados por ramificación hidrofóbica con al menos un grupo hidrofílico, tal como ácidos carboxílicos, ácidos sulfónicos y ácidos fosfónicos, aminas neutras y cargadas positivamente, amidas e iminas, donde los grupos hidrofílicos son tales que aumentan la bioadhesividad del polímero.

De acuerdo al método preferido, la mezcla que contiene los compuestos apropiada para formar el recubrimiento se prepara suspendiendo los variados componentes en agua desmineralizada y por homogenización de la suspensión acuosa con un sistema de agitación de alta velocidad, preferiblemente un homogenizador Ultra Turrax, de manera de obtener una suspensión homogénea que contiene entre 15% y 30% de partículas sólidas. La aplicación de los recubrimientos gastroresistentes a las formas farmacéuticas puede llevarse a cabo por medio de recipientes de recubrimiento o por tecnología de

recubrimiento en lecho fluidizado, por ejemplo, operando bajo las condiciones reportadas en la Tabla 2 del Ejemplo 1, usando los excipientes listados en Tabla 3.

Para la producción de las tabletas, se pueden agregar excipientes extragranulares farmacéuticamente aceptables a los microgránulos gastroresistentes en una cantidad en peso preferiblemente menor al 30% y más preferiblemente entre 5% y 20%, comparado al peso total de la tableta terminada.

Los excipientes extragranulares comprenden desintegrantes, que se pueden escoger entre carboxi metil celulosa de sodio, también llamada carmelosa de sodio, carboxi metil celulosa de sodio entrecruzada, también llamada croscarmelosa, polivinil pirrolidona, también llamada povidona, polivinil polipirrolidona entrecruzada, también llamada crospovidona, almidón, almidón pre-gelatinizado, silicio y lubricantes seleccionados entre estearato de magnesio o de calcio, estearil fumarato de sodio, aceites vegetales hidrogenados, aceites minerales, polietilén glicoles, lauril sulfato de sodio, glicéridos, benzoato de sodio.

Las tabletas de la invención también pueden comprender diluyentes escogidos entre, por ejemplo, celulosa, celulosa microcristalina, fosfato de calcio, almidón, caolín, sulfato de calcio dihidratado, carbonato de calcio, lactosa, sacarosa, glucosa, sorbitol y manitol. Colorantes, agentes saborizantes, anti-oxidantes, y edulcorantes también pueden opcionalmente agregarse a las formulaciones de tabletas.

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

La mezcla que comprende microgránulos de forma hidrato o solvato de rifaximina  $\beta$ , sola o mezclada con otras formas de rifaximina, desintegrantes, lubricantes y, opcionalmente, diluyentes, colorantes, anti-oxidantes y edulcorantes, se coloca en una maquina compresora, conocida en el arte, provista de moldes apropiados para preparar tabletas con la forma y tamaño deseados.

Las composiciones en la forma de tabletas pueden recubrirse con una mezcla que constituye el recubrimiento, donde el recubrimiento comprende, por ejemplo, talco, derivados de celulosa, anti-oxidantes, sales, colorantes, agentes saborizantes.

De acuerdo a una realización preferida de la invención, la cantidad de desintegrantes contenido en las tabletas varía entre alrededor de 3% y 8% en peso; la cantidad de lubricantes varía entre alrededor de 2% y 3% en peso, y la cantidad de diluyentes varía entre alrededor de 0% y 10% en peso de la tableta.

Como se ha establecido anteriormente, las tabletas pueden formularse para contener cantidades variables de forma hidrato o solvato de rifaximina  $\beta$  o en asociación

con otras formas de rifaximina de acuerdo a la cantidad de rifaximina incorporada contenida en los microgránulos.

Los Ejemplos 2-9 describen varias composiciones útiles para la preparación de tabletas que comprenden microgránulos gastroresistentes que comprenden forma hidrato o solvato de rifaximina  $\beta$ , caracterizada en que tienen una cantidad por peso de excipientes extragranulares menor que 20% del peso de la tableta.

El Ejemplo 2 describe la preparación de tabletas donde un desagregante tal como por ejemplo, croscarmelosa de sodio, y un lubricante tal como, por ejemplo, estearato de magnesio, y un diluyente tal como, por ejemplo, celulosa microcristalina se agregan a los microgránulos gastroresistentes que comprenden rifaximina, preparada como se describe en el Ejemplo 1, donde la suma de los componentes es menor que 10% en peso de la tableta. La preparación de las tabletas obtenidas no modifica la forma polimorfa de rifaximina contenida en los microgránulos gastroresistentes preparados de acuerdo al Ejemplo 1.

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

En esta realización particular de la invención, las tabletas gastroresistentes obtenidas están caracterizadas por el hecho de que mantienen la forma de rifaximina contenida en los microgránulos gastroresistentes, tienen un valor de dureza de 198 Newton, un tiempo de desagregación de 8,5 minutos y no son friables.

El Ejemplo 3 describe la preparación de tabletas donde un desagregante, en este ejemplo, almidón glicolato de sodio, y un lubricante, en este ejemplo, estearato de magnesio, se agregan a los microgránulos gastroresistentes que comprenden rifaximina, preparada como en el Ejemplo 1, donde la suma de los dos componentes es menor que 7% en peso de la tableta.

El Ejemplo 4 describe la preparación de tabletas donde un desagregante, en este ejemplo, almidón glicolato de sodio, un lubricante, en este ejemplo estearato de magnesio y un diluyente, en este ejemplo, celulosa microcristalina, se agregan a los microgránulos gastroresistentes que comprenden rifaximina, preparada como en el Ejemplo 1, donde la suma de los componentes es menor que 6% en peso de la tableta.

El Ejemplo 5 describe la preparación de tabletas que comprenden rifaximina, en microgránulos, preparada de acuerdo al Ejemplo 1, donde se agregan un desagregante,

000020

en este ejemplo, almidón glicolato de sodio y un lubricante, en este ejemplo, estearato de magnesio, a microgránulos gastroresistentes que comprenden una mayor cantidad de rifaximina que la presente en el Ejemplo 3, donde la suma de los dos componentes es menor que 7% en peso de la tableta.

El Ejemplo 6 describe la preparación de tabletas donde se agregan un desagregante, en este ejemplo, almidón glicolato de sodio, un lubricante, en este ejemplo estearato de magnesio, y un diluyente, en este ejemplo celulosa microcristalina, a microgránulos gastroresistentes que comprenden rifaximina preparada como se indica en Ejemplo 1, donde la suma de excipientes extragranulares es menor que 12% en peso de la tableta.

El Ejemplo 7 describe la preparación de tabletas donde se agregan un desagregante, en este ejemplo almidón glicolato de sodio, y un lubricante, en este ejemplo, estearato de magnesio, y una mezcla de diluyentes basados en celulosa microcristalina, a microgránulos gastroresistentes que comprenden rifaximina preparada como se indica en Ejemplo 1, donde la suma de los componentes excipientes extragranulares es menor que 16% en peso de la tableta.

El Ejemplo 8 describe la preparación de tabletas donde se agregan un desagregante, en este ejemplo almidón glicolato de sodio, y un lubricante, en este ejemplo, estearato de magnesio, y una mezcla de diluyentes basados en celulosa microcristalina, a microgránulos gastroresistentes que comprenden rifaximina preparada como se indica en Ejemplo 1, donde la suma de los componentes excipientes extragranulares es menor que 17% en peso de la tableta.

El Ejemplo 9 describe la preparación de tabletas donde se agregan un desintegrante, en este ejemplo croscarmelosa de sodio, un lubricante, en este ejemplo estearato de magnesio, y un diluyente, en este ejemplo celulosa microcristalina, a microgránulos gastroresistentes que comprenden rifaximina preparada como se indica en Ejemplo 1, donde la suma de los componentes de excipientes extragranulares es menor que 12% en peso de la tableta.

Las tabletas pueden obtenerse en formas de manera que puedan dividirse en formas de dosificación menores, tal como por ejemplo, dos, tres o cuatro partes, donde la división permite otra variabilidad de dosificación sin perder la gastroresistencia.

Las tabletas de la invención son estables por un período mayor que 12 meses a temperaturas de entre 25°C y 30°C y por un período mayor a 6 meses a 40°C.

La determinación de la seguridad de rifaximina en la composición en forma de tabletas preparadas de acuerdo al Ejemplo 2 se ha evaluado como se describe en el

000021

Ejemplo 10, donde 18 voluntarios sanos recibieron una dosis mayor que 1.000 mg diarios de rifaximina por administración de tabletas de rifaximina antes y después de las comidas. Los resultados obtenidos muestran que no se han reportado resultados adversos relacionados con la administración de la droga u otras contraindicaciones respecto de su uso.

La seguridad de rifaximina en la composición en la forma de tabletas que comprenden rifaximina, preparada de acuerdo al Ejemplo 2, en microgránulos gastroresistentes ha sido evaluada también en pacientes afectados por enfermedad inflamatoria del intestino, por ejemplo enfermedad de Crohn. En particular, como se describe en el Ejemplo 10, a 18 pacientes en ayuno con enfermedad de Crohn activa se les administró una dosificación mayor que 1.000 mg/día de tabletas de rifaximina preparadas de acuerdo al Ejemplo 2. Los resultados obtenidos muestran que no hubo eventos adversos relacionados con la administración de la droga u ni otras contraindicaciones a su uso han sido reportadas.

El Ejemplo 11 describe una prueba clínica, donde 402 pacientes afectados con inflamación intestinal con un valor CDAI (Índice de Actividad de Enfermedad de Crohn, o Crohn's Diseases Activity Index) de entre 220 y 400 fueron tratados con la composición de la invención en forma de tabletas que comprenden rifaximina, preparada de acuerdo al Ejemplo 2, en comparación a un placebo por un período de tiempo de 12 semanas.

Los pacientes de la prueba clínica se dividieron en cuatro grupos:

Grupo A: se administró a los pacientes una tableta de 400 mg rifaximina preparada de acuerdo al Ejemplo 2, comprendida en microgránulos gastroresistentes 2 veces por día para una dosis total de 800 mg de rifaximina;

Grupo B: se administró a los pacientes dos tabletas de 400 mg rifaximina preparada de acuerdo al Ejemplo 2, comprendida en microgránulos gastroresistentes 2 veces por día para una dosis total de 1.600 mg de rifaximina;

Grupo C: se administró a los pacientes tres tabletas de 400 mg rifaximina preparada de acuerdo al Ejemplo 2, comprendida en microgránulos gastroresistentes 2 veces por día para una dosis total de 2.400 mg de rifaximina;

Grupo D: a 99 pacientes se les administró tres tabletas placebo 2 veces al día.

Todos los pacientes mantuvieron sus terapias concomitantes, si estaban siguiéndolas antes del inicio de la prueba clínica.

La Tabla 13 reporta los resultados de una prueba clínica en pacientes con enfermedad de Crohn, a quienes la nueva composición en forma de tabletas, descrita en

el Ejemplo 2, fue administrada en una dosificación diaria de desde 800 mg/día a 2.400 mg/día y placebo.

De los resultados reportados en la Tabla 13, las tabletas que comprenden microgránulos gastroresistentes de rifaximina preparada de acuerdo al Ejemplo 2, son más eficaces que el placebo. Como se puede observar en la Tabla 13, comparado al placebo: un mayor porcentaje de los pacientes tuvieron remisión clínica al final del tratamiento; un mayor porcentaje de los pacientes tuvieron una respuesta clínica al final del tratamiento; un mayor porcentaje de los pacientes mantuvieron la respuesta clínica después de 12 semanas después del fin del tratamiento; el número de días para obtener la remisión clínica se redujo; y el porcentaje de pacientes que no respondieron al tratamiento clínico también se redujo.

La evaluación de los eventos adversos y reacciones adversas en pacientes tratados con tabletas que comprenden microgránulos gastroresistentes de rifaximina preparada de acuerdo al Ejemplo 2 en comparación con los pacientes que recibieron el placebo se describe en la Tabla 14. La evaluación muestra que no hay ninguna diferencia en el número y severidad de los eventos adversos entre varias dosificaciones de rifaximina en comparación al placebo. Estos resultados confirman que las tabletas que comprenden rifaximina gastroresistente a una dosificación desde 800 mg/día a 2.400 mg/día son seguras.

El Ejemplo 12 describe la remisión clínica de enfermedad de Crohn en pacientes con valores de proteína C reactiva mayores que 5mg/l administrada a altas dosificaciones diarias de tabletas que comprenden microgránulos gastroresistentes de rifaximina preparada de acuerdo al Ejemplo 2. La Tabla 15 reporta un mayor porcentaje de pacientes que obtuvieron remisión clínica al final del tratamiento para pacientes a los que se administró una dosificación mayor que 1-600 mg/día comparado con pacientes a los que se administró placebo o dosificaciones menores que 1.600 mg/día.

El Ejemplo 13 describe la evaluación de acumulación de rifaximina en el plasma después de repetidas administraciones de tabletas gastroresistentes que comprenden rifaximina preparada de acuerdo al Ejemplo 2, a 12 pacientes afectados por enfermedad de Crohn de manera leve a moderada.

La rifaximina preparada de acuerdo al Ejemplo 2 en la forma de tabletas gastroresistentes, fue administrada a pacientes en una cantidad correspondiente a 1.200 mg el día 1; 1.200 mg dos veces al día, para una dosificación total equivalente de 2.400 mg/día los días 2, 3, 4, 5, 6; y 1.200 mg el día 7, para una dosificación total de 14.400 mg de rifaximina en siete días.

000023

Los valores de concentración en plasma de rifaximina al momento de pre-dosis los días tercero y quinto fueron comparables a la concentración en plasma al momento de pre-dosis del séptimo día, demostrando que se alcanzó el estado estacionario en la concentración de rifaximina en el plasma.

Las concentraciones en plasma de rifaximina fueron analizadas antes de la administración de la primera dosificación y hasta 24 horas siguiendo la administración de la dosificación durante el primer día de tratamiento y hasta 48 horas después de la última dosis durante el séptimo día de tratamiento. Las concentraciones de plasma también fueron determinadas antes de la administración de la dosificación en el tercer y quinto días.

Los parámetros farmacocinéticos fueron determinados, tales como la concentración máxima alcanzada en plasma ( $C_{max}$ ), el área bajo la curva de las concentraciones de plasma ( $AUC_{last}$ ) y el tiempo para alcanzar la máxima concentración ( $T_{max}$ ).

La Tabla reporta los valores de  $C_{max}$ ,  $AUC_{last}$  y  $T_{max}$  después de la administración de rifaximina el primer y séptimo día. Los resultados muestran que la rifaximina se absorbe pobremente en pacientes afectados por enfermedad de Crohn leve a moderada, e incluso siguiendo repetidas administraciones de rifaximina preparadas de acuerdo al Ejemplo 2 a altas dosificaciones no se acumula en el plasma.

El Ejemplo 14 describe la eficacia de rifaximina en la forma de tabletas gastroresistentes en pacientes afectados por enfermedad de Crohn moderada activa sin tratamiento concomitante, quienes han sido tratados con una dosificación de rifaximina preparada de acuerdo al Ejemplo 2 equivalente a 800, 1.600 y 2.400 mg/día.

Los pacientes son divididos en cuatro grupos donde:

Grupo A: han sido tratados con una tableta de 400 mg de rifaximina preparada de acuerdo al Ejemplo 2, administrada 2 veces al día para una dosificación total equivalente a 800 mg/día;

Grupo B: han sido tratados con dos tabletas de 400 mg de rifaximina preparada de acuerdo al Ejemplo 2, administrada 2 veces al día para una dosificación total equivalente a 1.600 mg/día;

Grupo C: han sido tratados con tres tabletas de 400 mg de rifaximina preparada de acuerdo al Ejemplo 2, administrada 2 veces al día para una dosificación total equivalente a 2.400 mg/día;

Grupo D: han sido tratados con tabletas gastroresistentes sin rifaximina (placebo).

000024

La Tabla 17 muestra los resultados donde los pacientes tratados con tabletas gastrointestinales de rifaximina han obtenido una remisión clínica mayor que pacientes tratados con placebo. Particularmente, el grupo de pacientes tratado con una dosificación de rifaximina preparada de acuerdo al Ejemplo 2 equivalente a 1.600 mg/día muestran una diferencia significativa estadísticamente en la tasa de remisión clínica comparado con el placebo.

La colitis ulcerativa y la enfermedad de Crohn están asociadas con un riesgo mayor de cáncer colorectal (CRC). El estrés oxidativo debido a la inflamación crónica asociada con la Enfermedad Inflamatoria de Intestino puede ser una de las causas de CRC en pacientes IBD como describió Eaden y cols. *n Gut*, 2001, 48, 526-35 y Roessner en *Pathol. Res. Pract.* 2008, 204, 511-24.

La examinación de contenido fecal es una aproximación no invasiva para monitorear la exposición de la mucosa intestinal a sustancias mutagénicas y genotóxicas.

La electroforesis en gel de célula única (Ensayo Cometa) ha sido exitosamente empleada en estudios de intervención nutricional para monitorear el daño a DNA en líneas celulares de carcinoma intestinal, como lo describe por ejemplo Venturi y cols. en *Carcinogenesis* 1997, 18, 2353-9 y Klinder en *Nutr. Cancer* 2007, 57, 158-67. El Ejemplo 15 describe el efecto del tratamiento con rifaximina en genotoxicidad en agua fecal y daño al DNA a través de Ensayo Cometa y demuestra que en pacientes que han recibido la rifaximina preparada de acuerdo al Ejemplo 2, muestran una significativa reducción de rompimiento de hebras inducido por agua fecal.

Los siguientes Ejemplos describen la preparación de tabletas gastrointestinales que comprenden rifaximina preparada de acuerdo al Ejemplo 2 y su uso en el tratamiento de enfermedad inflamatoria del intestino y deben considerarse una ilustración de la invención sin limitarla.

### **Ejemplo 1**

#### **Preparación de Rifaximina en microgránulos gastroresistentes**

En un aparato de lecho fluido, Glatt GPC 30, con un sistema Wurster de 18 pulgadas (45,72 cm) con un chorro de pulverización de 1,8 mm, se cargaron 25.000 g de polvo de rifaximina y 125 g de Aerosil como fluidizador. Contemporáneamente se preparó una suspensión en un mezclador bajo agitación, usando 48.107 g de agua desmineralizada, 9.281g de copolímero de ácido metacrílico etilacrilato comercializado bajo la marca comercial KOLLICOAT® MAE 100 P, 1.392 g de 1,2 propandiol, 2.475 g

000025

de talco, 557 g de dióxido de titanio FU y 62 g de óxido de hierro E 172. Los componentes sólidos de la suspensión fueron homogéneamente mezclados en agua desmineralizada con un homogenizador de alta velocidad (Ultra Turrax). La suspensión preparada fue cargada en el aparato tipo Wurster con una bomba peristáltica y nebulizado, a una presión de entre 1,0 y 1,5 bar, a través de la boquilla de 1,8 mm sobre la mezcla del polvo de rifaximina y Aerosil 200 mantenido en suspensión en el lecho fluido por un flujo de aire tibio.

Las condiciones aplicadas se describen en la Tabla 2:

Tabla 2

| Parámetros de Proceso                              | Fase pre-calentamiento | Aplicación de solución de recubrimiento | Secado   |
|----------------------------------------------------|------------------------|-----------------------------------------|----------|
| Flujo de aire en la entrada (m <sup>3</sup> /hora) | 400 ± 100              | 550 ± 100                               | 350 ± 50 |
| Temperatura de aire en la entrada (°C)             | 60 ± 2                 | 60 ± 10                                 | 70 ± 2   |
| Temperatura del producto (°C)                      | 32                     | 25 - 27                                 | 30 ± 2   |
| Presión del jet (bar) (fase inicial)               |                        | 1-1.5 ± 0.1                             |          |
| Velocidad del jet (g/min)                          |                        | 150 - 200                               |          |

Los microgránulos obtenidos fueron sometidos a análisis de granulometría por tecnología de dispersión de luz usando un aparato Malvern Mastersizer 2000 que resulta en que más del 91% de los microgránulos tienen una dimensión menor que 300 micrones.

La composición de los microgránulos que comprenden rifaximina son descritos en la Tabla 3.

Tabla 3

| Composición                                                            | Cantidad (gramos) | Cantidad (%) |
|------------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------|
| Rifaximina                                                             | 25000             | 64,3         |
| Silicio (Aerosil ® 200)                                                | 125               | 0,3          |
| Copolímero ácido metacrílico metilmetacrilato 1:1(Kollicoat® MAE 100P) | 9281              | 23,9         |
| 1,2 propandiol                                                         | 1392              | 3,6          |
| Talco                                                                  | 2475              | 6,4          |
| Dióxido de titanio FU                                                  | 557               | 1,4          |
| Óxido de hierro E172                                                   | 62                | 0,2          |

Los microgránulos obtenidos fueron analizados bajo difracción de rayos X. Los difractogramas muestran que la rifaximina tiene picos característicos de la forma  $\beta$ , como fue identificado en Crist. Eng. Comm. 10, 1074-1081 (2008).

**Ejemplo 2**

**Preparación de tabletas que comprenden rifaximina en microgránulos gastroresistentes – Composición 1 –**

Los microgránulos que comprenden rifaximina preparados como se describe en el Ejemplo 1, fueron mezclados con croscarmelosa (Ac-Di-Sol ®) y celulosa microcristalina (Avicel PH 102®) previamente tamizada a través de un tamiz de malla de 0,8 mm. El estearato de magnesio fue agregado a la mezcla resultante. La composición resultante se describe en la Tabla 4.

Tabla 4

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

000027

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

Las tabletas fueron entonces recubiertas usando una película recubrimiento de talco, hidroxipropil metilcelulosa, sal sódica de EDTA, 1,2-propandiol, óxido de hierro E172. Las tabletas fueron calentadas a la temperatura en el rango entre 41°C y 43°C a través de un flujo de aire tibio y la película de recubrimiento se pulverizó sobre las tabletas.

La composición total de las tabletas que contienen 400 mg de rifaximina como se describe en la Tabla 5, al peso final de 626 mg de microgránulos corresponde a un peso de tableta total de 709 mg.

La composición farmacéutica donde la rifaximina está en forma de tabletas, puede contener distintas cantidades de rifaximina desde 100 mg a 800 mg agregando a los microgránulos, que contienen la correspondiente cantidad deseada de rifaximina, una mayor o menor cantidad de diluyentes, agentes desintegrantes y lubricantes.

000028

Tabla 5

| Composición                                                          | Peso (mg) | % (p/p) |
|----------------------------------------------------------------------|-----------|---------|
| <b>Microgránulos</b>                                                 |           |         |
| Rifaximina                                                           | 400,0     | 56,4    |
| Silicio anhidro coloidal<br>(Aerosil® 200 Pharma)                    | 2,0       | 0,3     |
| Copolímero ácido metacrílico etil acrilato<br>( Kollicoat® MAE100 P) | 148,5     | 20,9    |
| 1,2-propandiol                                                       | 22,3      | 3,1     |
| Talco                                                                | 39,6      | 5,6     |
| Dióxido de titanio                                                   | 9,9       | 1,4     |
| <b>Tableta</b>                                                       |           |         |
| Croscarmelosa de sodio (AcDiSol®)                                    | 34,5      | 4,9     |
| Celulosa microcristalina<br>(Avicel PH 101®)                         | 24,0      | 3,4     |
| Estearato de magnesio                                                | 8,6       | 1,2     |
| <b>Película recubrimiento</b>                                        |           |         |
| Hidroxipropil metilcelulosa                                          | 14,1      | 2,0     |
| Dióxido de titanio                                                   | 4,1       | 0,6     |
| 1,2- propandiol                                                      | 0,1       | 0,01    |
| EDTA                                                                 | 1,4       | 0,2     |
| Óxido de hierro E172                                                 | 0,4       | 0,06    |

El análisis de las tabletas resultantes por difracción de rayos X mostró que la forma de rifaximina se mantiene sin cambios.

El tiempo de desintegración de las tabletas se ha obtenido midiendo la desintegración de 8 tabletas en 800 ml de agua desmineralizada a una temperatura de 37 °C ± 1°C en un desagregador.

El valor promedio corresponde a 8,5 minutos.

El valor de friabilidad de las tabletas fue obtenido como se describe en la *European Pharmacopea* Ed. 6.6. página 5.100. Diez tabletas fueron colocadas en un cilindro plástico donde fueron expuestas a rotación y choques repetidos. Después de diez minutos, las tabletas fueron pesadas. El valor de la pérdida de peso fue expresado como porcentaje. La pérdida de peso es 0,1%.

000029

La dureza de las tabletas fue determinada como se describe en *European Pharmacopea* Ed. 6.0. página 279. Diez tabletas fueron colocadas en un aparato tal como un ERWEKA TBH-320D. El valor promedio de dureza obtenido fue de 198 Newtons.

### **Ejemplo 3**

#### **Preparación de tabletas que comprenden rifaximina en microgránulos gastroresistentes – Composición 2 –**

La mezcla para preparar tabletas gastroresistentes fue obtenida mezclando 65,15 g de microgránulos gastroresistentes de rifaximina preparados como se describe en el Ejemplo 1, conteniendo 40 g de rifaximina, y 4,15 g de almidón glicolato de sodio previamente tamizado en un tamiz de malla de 0,8 mm. A la mezcla resultante se agregó 0,7 g de estearato de magnesio. La composición se reporta en la Tabla 6.

**Tabla 6**

| Composición                                                                    | Cantidad<br>(g) | Composición %<br>(p/p) |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------------|
| Microgránulos gastroresistentes de rifaximina preparada de acuerdo a Ejemplo 1 | 65,15           | 93,1%                  |
| Almidón glicolato de sodio (Explotab <sup>®</sup> )                            | 4,15            | 5,9%                   |
| Estearato de magnesio                                                          | 0,7             | 1%                     |

La mezcla resultante se coloca en una máquina tableteadora tal como una Killian descrita en el Ejemplo 2.

### **Ejemplo 4**

#### **Preparación de tabletas que comprenden rifaximina en microgránulos gastroresistentes – Composición 3 –**

La mezcla para la preparación de tabletas gastroresistentes fue obtenida mezclando 297,78 g de microgránulos gastroresistentes de rifaximina preparados como se describe en el Ejemplo 1 y conteniendo 180,47 g of rifaximina, 11,28 de almidón glicolato de sodio, 4,51 g de celulosa microcristalina (Avicel PH 120<sup>®</sup>) previamente tamizada en un tamiz de malla de 0,8 mm. El estearato de magnesio (2,26 g) se agrega a la mezcla resultante. La composición se describe en la Tabla 7.

**Tabla 7**

000030

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

La mezcla resultante fue colocada en un aparato tableteadora tal como una Killian como se describe en el Ejemplo 2.

**Ejemplo 5**

**Preparación de tabletas que comprenden rifaximina en microgránulos gastroresistentes – Composición 4 –**

La mezcla para la preparación de tabletas gastroresistentes fue obtenida mezclando 297,78 g de microgránulos gastroresistentes de rifaximina preparados como se describe en el Ejemplo 1 y conteniendo 180,47 g of rifaximina, y 18,86 g de almidón glicolato de sodio previamente tamizado en un tamiz de malla de 0,8 mm. El estearato de magnesio (1,35 g) se agrega a la mezcla resultante. La composición se reporta en la Tabla 8.

**Tabla 8**

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

La mezcla resultante fue colocada en un aparato tableteadora tal como una Killian como se describe en el Ejemplo 2.

**Ejemplo 6**

**Preparación de tabletas que comprenden rifaximina en microgránulos gastroresistentes – Composición 5 –**

La mezcla para la preparación de tabletas gastroresistentes fue obtenida mezclando 231,0 g de microgránulos gastroresistentes de rifaximina preparados como se describe en el Ejemplo 1 y conteniendo 139,3 g of rifaximina, 15,6 de almidón glicolato de sodio, y 13 g de celulosa microcristalina (Avicel PH 120®) previamente tamizado en un tamiz de malla de 0,8 mm. El estearato de magnesio (1,0 g) se agrega a la mezcla resultante. La composición se reporta en la Tabla 9.

**Tabla 9**

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

La mezcla resultante fue tableteada usando un aparato de tableteo tal como Killian, descrito en el Ejemplo 2.

**Ejemplo 7**

**Preparación de tabletas que comprenden rifaximina en microgránulos gastroresistentes – Composición 6 –**

La mezcla para la preparación de tabletas gastroresistentes fue obtenida mezclando 207,9 g de microgránulos gastroresistentes de rifaximina preparados como se describe en el Ejemplo 1, conteniendo 117,3 g de rifaximina, 14,1 g de almidón glicolato de sodio, una mezcla de celulosa microcristalina, compuesta de 11,7 g de Avicel PH 102® y 12,3 g de Avicel PH101® previamente tamizado en un tamiz de malla de 0,8 mm y 1,0 g de estearato de magnesio se agrega a la mezcla resultante. La composición se reporta en la Tabla 10.

Tabla 10

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

La mezcla resultante fue tableteada usando un aparato de tableteo tal como Killian, descrito en el Ejemplo 2.

**Ejemplo 8**

**Preparación de tabletas que comprenden rifaximina en microgránulos gastroresistentes – Composición 7 –**

La mezcla para preparar tabletas gastroresistentes fue obtenida mezclando 207,9 g de microgránulos gastroresistentes de rifaximina preparados como se describe en el Ejemplo 1, conteniendo 117,3 g de rifaximina, 14,1 g of de almidón glicolato de sodio y una mezcla de celulosa microcristalina, compuesta de 11,7 g de Avicel PH 102® y 12,3 de Avicel PH 101® previamente tamizado en un tamiz de malla de 0,8 mm. 2,15 g de estearato de magnesio fueron agregados a la mezcla resultante. La composición se reporta en la Tabla 11.

Tabla 11

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

La mezcla resultante fue tableteada usando un aparato de tableteo tal como Killian, descrito en el Ejemplo 2.

**Ejemplo 9**

**Preparación de tabletas que comprenden rifaximina en microgránulos gastroresistentes – Composición 8 –**

La mezcla para preparar tabletas gastroresistentes fue obtenida mezclando 200,9 g de microgránulos gastroresistentes de rifaximina preparados como se describe en el Ejemplo 1 y conteniendo 113,3 g de rifaximina, 11,3 g de croscarmelosa de sodio (Ac-Di-Sol<sup>®</sup>.) y 11,3 g de celulosa microcristalina (Avicel PH 101<sup>®</sup>) previamente tamizado en un tamiz de malla de 0,8 mm. 2,30 g de estearato de magnesio fueron agregados a la mezcla resultante. La composición se reporta en la Tabla 12.

**Tabla 12**

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

**Ejemplo 10**

**Determinación de la seguridad de las tabletas que comprenden microgránulos que contienen rifaximina en voluntarios sanos y en pacientes afectados por la enfermedad de Crohn**

000034

La seguridad de la composición fue determinada evaluando antes y después de la administración de la droga, la incidencia de efectos adversos, parámetros vitales tal como presión sanguínea, ritmo cardíaco, temperatura corporal, evaluaciones instrumentales tales como electrocardiograma y análisis de laboratorio, tal como análisis de sangre y de orina.

Tres tabletas que comprenden 400 mg de rifaximina, obtenidas de acuerdo al Ejemplo 2 para una cantidad total de 1.200 mg/día de rifaximina se administraron bajo condiciones de ayuno y alimentados a 18 voluntarios sanos (9 hombres 9 mujeres) en un estudio cruzado con intervalo de 8 días entre administración en condición de ayuno y alimentados.

Cuatro eventos adversos fueron reportados en el estudio. En todos los casos fueron dolor de cabeza de grado moderado a leve no relacionado con la administración de la droga.

No se mostró alteración respecto de parámetros vitales tal como presión sanguínea, ritmo cardíaco y análisis bioquímicos de sangre y orina después de la administración de la droga.

La seguridad de la composición farmacéutica en las tabletas de acuerdo al Ejemplo 2, ha sido evaluada en pacientes afectados por enfermedad inflamatoria del intestino, como por ejemplo, enfermedad de Crohn.

A 18 pacientes afectados por enfermedad de Crohn moderada activa se les administró 3 tabletas de rifaximina de 400 mg obtenidas de acuerdo al Ejemplo 2 para una cantidad total de 1.200 mg/ día.

La seguridad fue determinada antes y después de la administración de la medicina midiendo la incidencia de efectos adversos sobre parámetros vitales tal como presión sanguínea, ritmo cardíaco, temperatura corporal, y evaluaciones instrumentales tal como análisis de electrocardiograma y análisis de laboratorio tal como análisis de sangre y orina.

Sólo un evento adverso (anemia) fue registrado durante el estudio, que fue juzgado por los investigadores como sin relación con la droga.

No se mostró alteración con respecto a los análisis bioquímicos de sangre y orina después de la administración de la droga. Además, no fue observada una variación significativa en los parámetros vitales.

De todos estos resultados, la medicina preparada de acuerdo al Ejemplo 2 es bien tolerada.

000035

**Ejemplo 11****Tratamiento de pacientes con enfermedad de Crohn con tabletas que comprenden rifaximina en microgránulos gastroresistentes**

La composición en la forma de tabletas que comprenden microgránulos gastroresistentes de rifaximina preparada de acuerdo al Ejemplo 2 fue administrada en una prueba multicentro aleatoria doble-ciego versus placebo en pacientes afectados por la enfermedad de Crohn.

410 pacientes afectados por enfermedad de Crohn activa leve a moderada con un valor CDAI entre 220 y 400 fueron registrados en la prueba. Ocho pacientes no recibieron ningún tratamiento.

El punto final primario de la prueba clínica fue representado por la eficacia de rifaximina para inducir la remisión clínica, definida como un valor CDAI menor que 150.

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

La falla del tratamiento bien definida como ausencia o disminución de los valores de CDAI en 100 puntos durante el tratamiento; o una necesidad de cirugía o medicina de rescate o un aumento en la dosis de terapia concomitante. Los pacientes fueron divididos en cuatro grupos:

Grupo A: a 101 pacientes se les administró una tableta de 400 mg de rifaximina preparada de acuerdo al Ejemplo 2 comprendida en microgránulos gastroresistentes y dos tabletas placebo dos veces al día para una dosis total de 800 mg de rifaximina;

Grupo B: a 104 pacientes se les administró dos tabletas de 400 mg de rifaximina preparada de acuerdo al Ejemplo 2 comprendida en microgránulos gastroresistentes y una tableta de placebo dos veces al día para una dosis total de 1.600 mg de rifaximina;

Grupo C: a 98 pacientes se les administró tres tabletas de 400 mg de rifaximina preparada de acuerdo al Ejemplo 2 comprendida en microgránulos gastroresistentes dos veces al día para una dosis total de 2.400 mg de rifaximina;

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

Todos los pacientes fueron tratados por un período de 12 semanas. Durante el tiempo de la prueba clínica los pacientes podrían continuar recibiendo terapia concomitante tal como 5-ASA y/o inmunosupresores (azatioprina, metotrexato, 6-

000036

mercaptopurina, etc.) solo si eran administradas a una dosis estable a lo largo de tres meses antes del inicio de la prueba clínica y por todo el período de la prueba clínica.

Al final del tratamiento, los pacientes que obtuvieron una remisión clínica con la terapia fueron monitoreados por un período adicional de 12 semanas de manera de determinar la extensión de la remisión después de la suspensión del tratamiento.

Los perfiles de seguridad del tratamiento administrado fueron evaluados a través del análisis de eventos adversos; análisis de laboratorio de sangre y orina y signos vitales tales como presión sanguínea, temperatura y ritmo cardíaco. Los resultados de la prueba clínica reportados en la Tabla 13 muestran que las tabletas, preparadas de acuerdo al Ejemplo 2 y que comprenden microgránulos gastroresistentes de rifaximina obtenida en el Ejemplo 1, a una dosificación diaria de 800 mg/día a 2.400 mg/día son más eficaces que el placebo en términos de remisión clínica, respuesta clínica, y tasa de falla del tratamiento y el porcentaje de pacientes que mantuvieron la remisión por las 12 semanas siguientes al final del tratamiento. Más aun, el tiempo medio para la remisión fue de 47 días para pacientes que recibieron placebo, 35 días para los pacientes que recibieron Rifaximina-EIR 400 mg dos veces al día, 27 días para aquellos que recibieron Rifaximina-EIR 800 mg dos veces al día y 38 días con Rifaximina-EIR 1.200 mg dos veces al día.

Tabla 13

|                                                                                         | Placebo           | Rifaximina<br>(Tabletas<br>Ejemplo 2)<br>800 mg/día | Rifaximina<br>(Tabletas<br>Ejemplo 2)<br>1.600 mg/ día | Rifaximina<br>(Tabletas<br>Ejemplo 2)<br>2.400 mg/ día | Rifaximina<br>(Tabletas<br>Ejemplo 2)<br>Dosis<br>acumuladas |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Remisión clínica al<br>final del tratamiento<br>(EOT)                                   | 42,6%<br>(43/101) | 53,8%<br>(56/104)                                   | 62,2% *<br>(61/98)                                     | 47,5%<br>(47/99)                                       | 54,5%*<br>(164/301)                                          |
| Respuesta clínica EOT                                                                   | 55,9%<br>(52/93)  | 62,8%<br>(59/94)                                    | 72,0% *<br>(67/93)                                     | 57,5%<br>(50/87)                                       | 64,2%<br>(176/274)                                           |
| Mantención de<br>remisión clínica<br>después de 12 semanas<br>del final del tratamiento | 28,6%<br>(28/98)  | 38,2%<br>(39/102)                                   | 44,9% *<br>(40/89)                                     | 31,9%<br>(30/94)                                       | 38,2%<br>(109/285)                                           |

|                                         | Placebo           | Rifaximina<br>(Tabletas<br>Ejemplo 2)<br>800 mg/día | Rifaximina<br>(Tabletas<br>Ejemplo 2)<br>1.600 mg/ día | Rifaximina<br>(Tabletas<br>Ejemplo 2)<br>2.400 mg/ día | Rifaximina<br>(Tabletas<br>Ejemplo 2)<br>Dosis<br>acumuladas |
|-----------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Tiempo para obtener<br>remisión clínica | 47 días           | 35 días                                             | 27 días                                                | 38 días                                                | 33 días                                                      |
| Tasa de fallo del<br>tratamiento        | 44,6%<br>(45/101) | 38,5%<br>(40/104)                                   | 25,5%*<br>(25/98)                                      | 38,4%<br>(38/99)                                       | 34,2%<br>(103/301)                                           |

(\*) p <0,05

La incidencia en conjunto de eventos adversos reportados durante el período de tratamiento y el seguimiento se resumen en la Tabla 14. La incidencia de eventos adversos y reacciones adversas causadas por la administración de tabletas que comprenden rifaximina en microgránulos gastroresistentes en una dosificación diaria desde 800 mg/día a 2.400 mg/día es comparable al placebo. No hubo diferencias significativas entre los grupos de estudio.

Tabla 14

|                                        | Placebo | Rifaximina<br>(Tabletas<br>Ejemplo 2)<br>800 mg/día | Rifaximina<br>(Tabletas<br>Ejemplo 2)<br>1.600 mg/ día | Rifaximina<br>(Tabletas<br>Ejemplo 2)<br>2.400 mg/ día |
|----------------------------------------|---------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| % pacientes con<br>eventos adversos    | 45      | 35                                                  | 38                                                     | 45                                                     |
| % pacientes con<br>reacciones adversas | 13      | 9                                                   | 8                                                      | 18                                                     |

**Ejemplo 12**

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

El porcentaje de pacientes afectados por la enfermedad de Crohn con las características de acuerdo al Ejemplo 11 y con valores de proteína C reactiva en línea

basal entre 5mg/l y 10 mg/l, después de la administración de tabletas que comprenden rifaximina obtenida de acuerdo al Ejemplo 2, fueron evaluados.

Los resultados clínicos reportados en la Tabla 15 demuestran que la dosificación de 2.400 mg/día de rifaximina es más eficaz en inducir la remisión clínica.

Tabla 15

|                                                                                                   | Placebo | Rifaximina<br>(Tabletas<br>Ejemplo 2)<br>800 mg/día | Rifaximina<br>(Tabletas<br>Ejemplo 2)<br>1.600 mg/ día | Rifaximina<br>(Tabletas<br>Ejemplo 2)<br>2.400 mg/ día | Rifaximina<br>(Tabletas<br>Ejemplo 2)<br>Dosis<br>acumuladas |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Remisión clínica<br>EOT en pacientes<br>con CPR entre 5 y<br>10 mg/l                              | 43,8%   | 54,5%                                               | 66,7% *                                                | 68,8%                                                  | 64,3%*                                                       |
| Remisión clínica<br>EOT en pacientes<br>con CPR > 5 mg/l                                          | 36,5%   | 47,1%                                               | 62,0%                                                  | 46,8%                                                  | 52,0%                                                        |
| Remisión clínica<br>en pacientes con<br>diagnóstico<br>reciente de CD                             | 51,0%   | 61,2%                                               | 75,6%                                                  | 58,7%                                                  | 65,0%                                                        |
| Remisión clínica<br>EOT en pacientes<br>con CD<br>localizada en íleo-<br>intestino e<br>intestino | 36,8%   | 52,2%                                               | 56,3%                                                  | 42,4%                                                  | 50,5%                                                        |

000040

**Ejemplo 13**

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

La composición en forma de tabletas que comprenden microgránulos gastroresistentes de rifaximina, preparada de acuerdo al Ejemplo 2, fue administrada con dosis repetidas a 12 pacientes con edades entre 18 y 75, afectados por enfermedad de Crohn activa leve a moderada, localizada en el íleo y/o intestino, para evaluar la acumulación de rifaximina en el plasma.

Las tabletas gastroresistentes que comprenden rifaximina preparadas de acuerdo al Ejemplo 2 fueron administradas a pacientes, con dosificaciones de 1.200 mg el día 1; 1.200 mg dos veces al día (mañana y tarde), para una dosis equivalente de 2.400 mg/día, los días 2, 3, 4, 5, 6; y 1.200 mg el día 7, para una dosificación total de 14.400 mg de rifaximina en siete días.

Las concentraciones de rifaximina en plasma fueron determinadas:

El primer día antes y a 1, 2, 4, 8, 12 y 24 horas después de la primera administración;

El tercer día antes de la primera administración;

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

Los siguientes parámetros farmacocinéticos fueron determinados: la concentración máxima plasmática de rifaximina ( $C_{max}$ ), el área bajo la curva de las concentraciones de rifaximina plasmática versus el tiempo desde 0 a 24 horas ( $AUC_{0-24h}$ ) y el tiempo para alcanzar la máxima concentración plasmática ( $T_{max}$ ).

Las concentraciones plasmáticas de rifaximina antes de la dosis del día 3 y día 5 fueron comparables a la concentración en plasma antes de la dosis del día 7, demostrando que el estado estacionario en las concentraciones en plasma de rifaximina fue alcanzado en el día 3.

La determinación de rifaximina fue realizada a través de análisis HPLC acoplado con un espectrómetro de masas.

Los resultados son reportados en la Tabla 16.

**Tabla 16**

|  | $C_{max}$ (ng/ml) | $AUC_{0-24h}$ | $T_{max}$ |
|--|-------------------|---------------|-----------|
|--|-------------------|---------------|-----------|

000041

|                                                                                                                                                                                                       |     |      |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|------|-----|
| Día 1, condición de ayuno<br><br>Administración de rifaximina a 12<br>pacientes afectados con enfermedad de<br>Crohn activa leve a moderada<br><br>Dosis: 1.200 mg                                    | 7,8 | 34,6 | 1,5 |
| Día 7, condición ayuno<br><br>Administración de rifaximina a 12<br>pacientes afectados con enfermedad de<br>Crohn activa leve a moderada<br><br>Dosis: dosis repetida de 1.200 mg dos veces<br>al día | 6,1 | 41,8 | 3,1 |

Pt 007/007 discontinuó tempranamente al Día 1 debido a AE no relacionado con el estudio de la droga; Pt 011/010 fue excluido del análisis debido a una desviación mayor del protocolo (rifaximina en muestras pre-dosis)

**Ejemplo 14**

**Evaluación de la eficacia de rifaximina en la forma de tabletas gastrointestinales en pacientes afectados por enfermedad de Crohn aguda a moderada sin ningún tratamiento concomitante**

La eficacia de rifaximina en la forma de tabletas gastroresistentes preparadas de acuerdo al Ejemplo 2, administradas en dosis diarias de 800, 1.600 y 2.400 mg/día, fue determinada en pacientes afectados por enfermedad de Crohn activa moderada que no recibieron ningún tratamiento concomitante, tal como inmunosupresores y/o 5-aminosalicilatos, en los tres meses previos al tratamiento y durante el período de tratamiento con rifaximina.

Los pacientes fueron divididos en cuatro grupos donde:

Grupo A: han sido tratados con una tableta de 400 mg de rifaximina preparada de acuerdo al Ejemplo 2, administrada dos veces al día para una dosificación total equivalente a 800 mg/día;

Grupo B: han sido tratados con dos tabletas de 400 mg de rifaximina preparada de acuerdo al Ejemplo 2, administradas dos veces al día, para una dosis total equivalente a 1.600 mg/día;

Grupo C: han sido tratados con tres tabletas de 400 mg de rifaximina preparada de acuerdo al Ejemplo 2, administradas dos veces al día, para una dosis total equivalente a 2.400 mg/día;

Grupo D: han sido tratados solo con placebo.

Los resultados son reportados en la Tabla 17.

Tabla 17

|   | Placebo | Rifaximina<br>(Tabletas Ejemplo 2<br>800 mg /día | Rifaximina<br>(Tabletas Ejemplo 2)<br>1.600 mg / día | Rifaximina<br>(Tabletas Ejemplo 2)<br>2.400 mg/ día |
|---|---------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| N | 8/27    | 13/27                                            | 17/28                                                | 18/34                                               |
| % | 29,6    | 48,1                                             | 60,7                                                 | 52,9                                                |
| P | -       | 0,1628                                           | 0,0206                                               | 0,0674                                              |

**Ejemplo 15**

**Evaluación del efecto del tratamiento de rifaximina en genotoxicidad del agua fecal y daño a DNA a través de ensayo Cometa**

El efecto del tratamiento con rifaximina en genotoxicidad y daño de DNA por agua fecal fue evaluado a través de ensayo Cometa, quiebre de hebra simple. El ensayo de Electroforesis en Gel de Célula Única (Single Cell Gel Electrophoresis, o ensayo Cometa) es una técnica sensible para la detección de daño de DNA. Involucra la encapsulación de células en una suspensión de agarosa de bajo punto de fusión, lisis celular en condiciones neutras o alcalinas, y electroforesis de las células lisadas suspendidas. Esto se sigue por un análisis visual marcando el DNA y calculando la fluorescencia para determinar el grado de daño en DNA.

Once pacientes con enfermedad de Crohn activa con un CDAI comprendido entre 150 y 400, fueron tratados con 800 mg de rifaximina en tabletas, preparada de acuerdo al Ejemplo 2, tres veces al día correspondiente a una cantidad total de rifaximina de 2.400 mg/día por 7 días.

Muestras fecales han sido colectadas de los pacientes antes y después del tratamiento con rifaximina y se extrajo el agua fecal.

Fibroblastos inmortalizados de rata fueron expuestos a muestras de agua fecal a una concentración del 1% en peso, colectada antes y después de siete días de tratamiento con rifaximina.

Brevemente, suspensiones celulares ( $1,0 \times 10^5$  células/100 µl) en MEM fueron incubadas en tubos Eppendorf por 30 minutos a 37°C en la presencia de muestras de agua

fecal (1%). Las células fueron entonces transferidas a hielo y la viabilidad se evaluó antes y después de la incubación por medio de exclusión de azul triptano. El tratamiento con 100 mM H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> o PBS fue usado como controles positivo y negativo, respectivamente. Las células fueron centrifugadas a 4°C a 100 g por 5 min, el sobrenadante fue descartado y las células resuspendidas en agarosa de bajo punto de fusión ( $1,0 \times 10^4$  células/100 µl de agarosa de bajo punto de fusión en PBS al 0,5%) e inmediatamente pipeteadas sobre portaobjeto recubierto con agarosa (1,5% en PBS con 5mM EDTA). Las células fueron entonces cubiertas con una capa de agarosa (0,5% en PBS) y se permitió su solidificación brevemente. Los portaobjetos fueron sumergidos en una solución de lisis enfriada con hielo (2,5M NaCl, 100mM EDTA, 10mM Tris, 1% Sarkosyl, 10% dimetil sulfóxido y 1% Triton X-100 (pH 10,0)) por 60 min a 4°C. Fueron entonces colocadas sobre una bandeja electroforética con un tampón alcalino (0,3 N NaOH, 1mM EDTA) y se permitió su equilibrio por 20 minutos a temperatura ambiente antes de realizar la electroforesis a 300 mA por 20 minutos en el mismo tampón. Los portaobjetos fueron entonces lavados, teñidos por 5 min con 2 mg/ml de bromuro de etidio (EB) y analizado con un microscopio de fluorescencia Eclipse E600 (Nikon Corporation, Tokyo, Japan). Las imágenes fueron capturadas con una cámara acoplada con un computador y fueron analizadas usando el software Image-Pro Plus 4.1. Esto también fue usado para determinar la relación entre la migración de material genético nuclear, o “cabeza” del cometa, y la “cola” resultante. El daño al DNA es expresado como “momento de cola” que toma en consideración tanto la cantidad de DNA presente en la cola como el grado de migración del material genético (largo de la cola). El momento de cola fue definido como:  $TM = I * L$ , donde  $I$  es la cantidad fraccional de DNA en la cola del cometa y  $L$  es el grado total de la cola del cometa desde el centro de la cabeza del cometa al final de la cola. El valor de momento de cola para controles negativos con PBS, fue establecido como 100. Todos los experimentos fueron realizados en triplicado y los resultados expresados como %  $\pm$  DE comparado con el control negativo. El valor de control positivo (100 mM peróxido de hidrógeno) fue  $420 \pm 92$  y los datos individuales son reportados en la Tabla 1.

En siete pacientes (Pacientes No. 1, 2, 3, 4, 6, 10) se observó una significativa reducción de quiebre de hebras de DNA inducida por agua fecal después del tratamiento con rifaximina. No fueron observadas diferencias en paciente 5 y 11 debido a que no fue observada genotoxicidad antes del tratamiento (valor inicial similar al control negativo), mientras que los otros dos pacientes (8, 9) la rifaximina no indujo ninguna reducción del quiebre de hebras de DNA inducido por agua fecal: los valores fueron altos al día 0 y día 7, al final del tratamiento.

**Evaluación de quiebre de hebras de DNA inducido por muestras de agua fecal  
colectadas antes y después de siete días de tratamiento con rifaximina**

**Control Negativo** 100

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

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

### **Reivindicaciones**

1. Composición farmacéutica en la forma de tabletas CARACTERIZADA porque comprenden

i) microgránulos gastrointestinales que contienen rifaximina  $\beta$  sola o en una mezcla con otras formas cristalina, hidrato, solvato o amorfa de rifaximina, en una cantidad entre 100 y 800 mg,

ii) excipientes extragranulares aceptables farmacéuticamente, y opcionalmente

iii) un recubrimiento formador de película

donde la cantidad total de excipientes extragranulares contenidos en la tableta no excede el 30% en peso de la tableta.

2. La composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 1, CARACTERIZADA porque la cantidad total de excipientes extragranulares está comprendida entre 5,0% y 20,0% en peso de la tableta.

3. La composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 1 o 2, CARACTERIZADA porque los excipientes extragranulares comprenden desintegrantes, lubricantes y, opcionalmente, diluyentes.

4. La composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 3, CARACTERIZADA porque los excipientes extra-granulares comprenden uno o más:

- desintegrantes, seleccionados entre carboximetilcelulosa de sodio (carmelosa de sodio), carboximetilcelulosa de sodio entrecruzada (croscarmelosa de sodio), polivinilpirrolidona (povidona), polivinilpirrolidona entrecruzada (crospovidona), almidón glicolato de sodio, almidón carboximetil de sodio, almidón pregelatinizado, silicio;

-lubricantes, seleccionados desde estearato de magnesio o de calcio, estearil fumarato de sodio, aceites vegetales hidrogenados, aceites minerales, polietilén glicol, lauril sulfato de sodio, glicéridos, benzoato de sodio, y, opcionalmente,

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

5. La composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, CARACTERIZADA porque comprende agentes colorantes, agentes edulcorantes y/o agentes antioxidantes.

000046

6. La composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, CARACTERIZADA porque la cantidad de desintegrantes varía entre 3,0% y 8,0% en peso, la cantidad de lubricantes varía entre 0,3% y 2,0% en peso y la cantidad de diluyentes varía entre 0,0% y 10,0%, cada uno referido al peso total de la tableta sin recubrimiento.
7. La composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, CARACTERIZADA porque se usa en el tratamiento de enfermedad infecciosa y/o inflamatoria del intestino.
8. La composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 7, CARACTERIZADA porque la enfermedad infecciosa y/o inflamatoria se selecciona entre síndromes diarreicos, diarrea del viajero, diarreas causadas por un equilibrio alterado de la flora bacteriana intestinal, enfermedad de Crohn, enteritis, recto-colitis ulcerativa, síndrome de colon irritable, proliferación excesiva de bacterias en el intestino delgado, enfermedad diverticular, hiperamonemia, profilaxis anti-bacteriana pre y post cirugía, encefalopatía hepática, enfermedad de estrés de articulaciones, colitis intersticial, peritonitis bacteriana, infecciones inducidas por uso crónico de inhibidores de bomba de protones.
9. Uso de la composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 8 en el tratamiento de la enfermedad de Crohn, CARACTERIZADO porque el tratamiento para la remisión clínica comprende la administración de una cantidad de rifaximina entre 800 mg y 2.400 mg diarios.
10. El uso de la composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 9 para el tratamiento de la enfermedad de Crohn, CARACTERIZADO porque el período de tratamiento para la remisión clínica comprende un período de tratamiento de doce semanas.
11. El uso de la composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 9 o 10 para el tratamiento de la enfermedad de Crohn, CARACTERIZADO porque el paciente es uno que tiene valores de proteína C reactiva mayores que 5 mg/ml.
12. El uso de la composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 9 o 10 para el tratamiento de la enfermedad de Crohn, CARACTERIZADO porque el paciente es uno que tiene valores de proteína C reactiva entre alrededor de 5mg/ml y 10 mg/ml.
13. El uso de la composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 9 o 10 para el tratamiento de la enfermedad de Crohn,

000047

CARACTERIZADO porque el paciente es uno que ha tenido un diagnóstico reciente de la enfermedad.

14. El uso de la composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 9 o 10 para el tratamiento de la enfermedad de Crohn, CARACTERIZADO porque el paciente es uno que tiene la enfermedad localizada en el íleon y colon.

15. El uso de la composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 9 a 14, CARACTERIZADO porque es en monoterapia.

000048

**RESUMEN****FORMULACIONES FARMACÉUTICAS QUE CONTIENEN RIFAXIMINA,  
PROCESOS PARA SU OBTENCIÓN Y MÉTODO PARA TRATAR  
ENFERMEDAD INTESTINAL**

El objetivo de la invención se refiere a tabletas gastroresistentes que contienen rifaximina, obtenidas por medios de microgránulos gastrointestinales caracterizada en que inhiben la liberación de rifaximina a valores de pH de entre 1,5 y 4,0, y permiten su liberación a valores de pH de entre 5,0 y 7,5, el proceso de su obtención y su uso en el tratamiento y prevención de enfermedades directa o indirectamente derivadas de enfermedades inflamatorias del intestino.

000049

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
29 March 2012 (29.03.2012)

(10) International Publication Number  
**WO 2012/038898 A1**

PCT

(51) International Patent Classification:  
A61K 9/16 (2006.01) A61K 31/44 (2006.01)  
A61K 9/20 (2006.01)

(21) International Application Number:  
PCT/IB2011/054133

(22) International Filing Date:  
21 September 2011 (21.09.2011)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
BO2010A000567 22 September 2010 (22.09.2010) IT  
BO2010A000638 22 October 2010 (22.10.2010) IT  
BO2011A000012 19 January 2011 (19.01.2011) IT

(71) Applicant (for all designated States except US): ALFA  
WASSERMANN S.P.A. [IT/IT]; 1, Via Enrico Fermi,  
Alanno, I-65020 Pescara (IT).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): GIUSEPPE CLAU-  
DIO, Viscomi [IT/IT]; 5, Via Ragazzi Del '99, I-40133  
Bologna (IT). PAOLA, Maffei [IT/IT]; 5, Via Ragazzi  
Del '99, I-40133 Bologna (IT). GIUSEPPE, Bottoni  
[IT/IT]; 5, Via Ragazzi Del '99, I-40133 Bologna (IT).  
MARIA, Grimaldi [IT/IT]; 5, Via Ragazzi Del '99,  
I-40133 Bologna (IT).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every  
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,  
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,  
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,  
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,  
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,  
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,  
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,  
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU,  
RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ,  
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA,  
ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every  
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,  
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,  
ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,  
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,  
LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK,  
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,  
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: PHARMACEUTICAL FORMULATIONS CONTAINING RIFAXIMIN, PROCESSES FOR THEIR OBTAINMENT  
AND METHOD OF TREATING INTESTINAL DISEASE

(57) Abstract: The object of the invention concerns gastroresistant tablets containing rifaximin, obtained by means of gastroresis-  
tant microgranules characterized in that they inhibit the rifaximin release at pH values between 1.5 and 4.0, and they allow its re-  
lease at pH values between 5.0 and 7.5, the processes for their obtainment and their use in the treatment and the prevention of dis-  
eases directly or indirectly deriving from inflammatory bowel diseases.

WO 2012/038898 A1

000050

A-2-45



# COLOMBIA

Carrera 11 N° 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 ·Fax: (57 1) 6350824·Email: info@clarkemodet.com.co

## PODER

## POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

I (we), the undersigned **MR. ANDREA GOLINELLI**

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de

legal representative(s) of **ALFA WASSERMANN S.p.A.**

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

an organization existing under the laws of **ITALY**

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en

and in present execution of its business activity, domiciled at  
**1, VIA ENRICO FERMI, 65020 ALANNO (PESCARA), ITALY**

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de **DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN**, con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to **DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN**, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

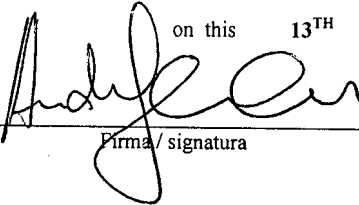
- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 5) To register domain names before the competent entity.
- 6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related objet and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
- 7) To ratify or not the officious agency.
- 8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitutions.

Dado y firmado en

Granted and signed at **BOLOGNA**

a los días de

on this **13<sup>TH</sup>** day of **JULY** of **2012**

  
Firma / signature

000051

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
NIT : 800.176.089-2  
- / -

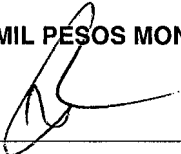
|                                                                                                                                      |                       |                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------|
| <br><b>Industria y Comercio</b><br>SUPERINTENDENCIA | <b>RECIBO DE CAJA</b> | <b>No. 13 - 0011003</b>                    |
|                                                                                                                                      |                       | Bogotá D.C., Febrero 05 de 2013 - 09:03:55 |

|                            |                |
|----------------------------|----------------|
| RECIBIDO DE : CLARKE MODET | NI 830.008.643 |
|----------------------------|----------------|

|                          |                 |           |           |            |               |
|--------------------------|-----------------|-----------|-----------|------------|---------------|
| *** Soporte del Pago *** |                 |           |           |            |               |
| TIPO PAGO                | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PAGO | VR. PAGO      |
| CONSIGNACION             | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 545480751 | 04/02/2013 | 12.500.000.00 |

|                           |                         |                                            |                             |
|---------------------------|-------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------|
| *** Conceptos Pagados *** |                         |                                            |                             |
| CANT.                     | RENTISTICO              | CONCEPTO                                   | Vr. UNIDITARIO Vr. CONCEPTO |
| 1                         | 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN | 500.000.00 500.000.00       |
|                           |                         |                                            | \$500.000.00                |
| =====                     |                         |                                            |                             |

SON: \*\*QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE\*\*

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



**No. 13-044012- -00000-0000**

|                            |                        |
|----------------------------|------------------------|
| Fecha: 2013-03-05 15:12:22 | Dep. 2020 DIR.NUEVASCR |
| Tra. 11 PATENTEIYII        | Eve: 378 FASENACIONALI |
| Act. 411 PRESENTACION      | Folios: 53             |

000052

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
NIT : 800.176.089-2  
- / -

|                                                                                                                                      |                       |                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------|
| <br><b>Industria y Comercio</b><br>SUPERINTENDENCIA | <b>RECIBO DE CAJA</b> | <b>No. 13 - 0021904</b>                  |
|                                                                                                                                      |                       | Bogotá D.C., Marzo 05 de 2013 - 09:14:51 |

|                            |           |                |            |            |            |
|----------------------------|-----------|----------------|------------|------------|------------|
| RECIBIDO DE : CLARKE MODET |           | NI 830.008.643 |            |            |            |
| *** Soporte del Pago ***   |           |                |            |            |            |
| TIPO PAGO                  | BANCO     | CUENTA         | No. PAGO   | FECHA PAGO | VR. PAGO   |
| RECIBO DE CA               | 999999999 | 10075          | 01/02/2013 |            | 175.000.00 |

|                           |             |                                                                 |               |              |
|---------------------------|-------------|-----------------------------------------------------------------|---------------|--------------|
| *** Conceptos Pagados *** |             |                                                                 |               |              |
| CANT.                     | RENTISTICO  | CONCEPTO                                                        | Vr. UNDITARIO | Vr. CONCEPTO |
| 5 50005-01-01             | SOLICITUDES | 1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA<br>ADICIONAL A LAS 10 INIC | 30.000.00     | 150.000.00   |
|                           |             |                                                                 |               | \$150.000.00 |
| =====                     |             |                                                                 |               |              |

SON: \*\*CIENTO CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE\*\*

Responsable:   
\*\*\*\*\*\_  
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
  
**No. 13-044012- -00000-0000**  
Fecha: 2013-03-05 15:12:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 53

000053



No. 13-044012-00000-0000

Fecha: 2013-03-05 15:12:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 53

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE

|                                   |                                                                                     |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/>          | Indicación que se solicita una patente.                                             |
| <input type="checkbox"/>          | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud   |
| <input type="checkbox"/>          | Descripción de la invención                                                         |
| <input type="checkbox"/>          | Dibujos de ser estos pertinentes                                                    |
| <input type="checkbox"/>          | Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento) |
| Completa <input type="checkbox"/> | Incompleta <input type="checkbox"/>                                                 |

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

|                                              |                                                                                                                         |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/>          | Indicación que se solicita una PCT                                                                                      |
| <input checked="" type="checkbox"/>          | Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen) |
| <input checked="" type="checkbox"/>          | Dibujos de ser estos pertinentes                                                                                        |
| <input checked="" type="checkbox"/>          | Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)                                     |
| Completa <input checked="" type="checkbox"/> | Incompleta <input type="checkbox"/>                                                                                     |

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

|                                   |                                                                                                           |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/>          | Indicación que se solicita Diseño industrial                                                              |
| <input type="checkbox"/>          | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud                         |
| <input type="checkbox"/>          | Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño |
| <input type="checkbox"/>          | Comprobante de pago de las tasas establecidas                                                             |
| Completa <input type="checkbox"/> | Incompleta <input type="checkbox"/>                                                                       |

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

|                                   |                                                                                   |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/>          | Indicación que se solicita un esquema de trazado                                  |
| <input type="checkbox"/>          | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud |
| <input type="checkbox"/>          | Representación gráfica de un esquema de trazado                                   |
| <input type="checkbox"/>          | Comprobante de pago de las tasas establecidas                                     |
| Completa <input type="checkbox"/> | Incompleta <input type="checkbox"/>                                               |