



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 339 003**

51 Int. Cl.:  
**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 31/538** (2006.01)  
**A61K 45/06** (2006.01)  
**A61P 31/04** (2006.01)  
**A61K 31/4164** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03749288 .1**  
96 Fecha de presentación : **29.08.2003**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1545453**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.06.2005**

54 Título: **Rifalazil para tratar infecciones por *Clostridium difficile*.**

30 Prioridad: **29.08.2002 US 406873 P**  
**03.02.2003 US 444570 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**14.05.2010**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**14.05.2010**

73 Titular/es: **ActivBiotics Pharma L.L.C.**  
**2881 Peachtree Road, NE, Unit 2204**  
**Atlanta, Georgia 30305, US**

72 Inventor/es: **Eisenstein, Barry**

74 Agente: **Durán Moya, Carlos**

ES 2 339 003 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

Rifalazil para tratar infecciones por *Clostridium difficile*.

**5 Antecedentes de la invención**

La presente invención se refiere al sector de las infecciones bacterianas.

10 *Clostridium (C.) difficile*, una bacteria anaerobia Gram-positiva, es reconocido como el principal agente causante de la colitis (inflamación del colon) y la diarrea asociada a antibióticos que puede producirse después de la toma de antibióticos. La infección por *C. difficile* representa una de las infecciones hospitalarias (nosocomiales) más habituales en todo el mundo. Solamente en los Estados Unidos, causa aproximadamente tres millones de casos de diarrea y colitis al año. Esta bacteria se adquiere principalmente en hospitales e instalaciones de atención a pacientes crónicos después de la terapia con antibióticos, y es la causa más frecuente de brotes de diarrea en pacientes hospitalizados. Una de las principales características de la colitis asociada a *C. difficile* es la inflamación grave en la mucosa colónica asociada con la destrucción de colonocitos.

15 La enfermedad implica inicialmente alteraciones de las bacterias beneficiosas, que se encuentran normalmente en el colon, mediante terapia de antibióticos. Las alteraciones conducen a la colonización por *C. difficile* cuando esta bacteria o sus esporas están presentes en el entorno. En hospitales o residencias de la tercera edad donde *C. difficile* es prevalente y los pacientes reciben frecuentemente antibióticos, la infección por *C. difficile* es muy habitual. Por el contrario, los individuos tratados con antibióticos en régimen de pacientes externos corren un riesgo mucho menor de desarrollar infección por *C. difficile*.

20 Los estudios de laboratorio muestran que, cuando *C. difficile* coloniza el tracto intestinal, libera dos potentes toxinas, la toxina A y la toxina B, que se unen a ciertos receptores en el revestimiento del colon y finalmente causan diarrea e inflamación del intestino grueso o del colon (colitis). Por lo tanto, las toxinas están implicadas en la patogénesis, o desarrollo de la enfermedad.

25 Aunque la infección por *C. difficile* habitualmente responde bien al tratamiento con metronidazol o vancomicina, aproximadamente del 15 al 20% de los pacientes experimentarán reaparición de la diarrea y otros síntomas, semanas o incluso meses después de la interrupción de la terapia inicial. La terapia habitual para la recaída es repetir el tratamiento de 10 a 14 días con metronidazol o vancomicina. Un subconjunto de pacientes sigue sufriendo una recaída en cuanto se interrumpe la administración de antibióticos y esto representa un desafío terapéutico.

30 Por lo tanto, existe una necesidad de métodos mejorados para tratar infecciones por *C. difficile*.

**Características de la invención**

35 La presente invención presenta la utilización de rifalazil para la preparación de una composición farmacéutica para tratar una infección por *Clostridium difficile* o para prevenir una infección por *Clostridium difficile* en un sujeto, en la que debe administrarse rifalazil a dicho sujeto en una cantidad eficaz. La dosificación de rifalazil puede variar entre 0,01 mg y 1000 mg. La dosificación de rifalazil es normalmente de 1 a 1000 mg (idealmente de 1 a 100 mg, más idealmente de 1 a 50 mg, y aún más idealmente de 1 a 25 mg). El rifalazil puede administrarse diariamente (por ejemplo, una vez, dos veces, tres veces o cuatro veces al día) o con menor frecuencia (por ejemplo, una vez cada dos días, una o dos veces a la semana o mensualmente). El rifalazil se administra durante un periodo de tiempo suficiente para tratar al sujeto. El tratamiento puede ser durante de 1 a 31 días, idealmente de 1 a 21 días, de 1 a 14 días o incluso de 1, 3, 5 ó 7 días. Si se desea, el tratamiento puede continuar durante hasta un año o incluso durante toda la vida del sujeto. En un ejemplo, se administra rifalazil a una dosis inicial de entre 5 y 100 mg, seguida por posteriores dosis de entre 1 y 50 mg durante de 3 a 7 días. En la utilización de la presente invención, también puede emplearse una única dosis de rifalazil (por ejemplo, en una dosificación de entre 1 y 100 mg). El rifalazil puede administrarse por vía oral, por vía intravenosa, por vía subcutánea o por vía rectal.

40 La utilización de la presente invención puede emplearse como tratamiento inicial de un sujeto que tiene o que corre el riesgo de desarrollar diarrea bacteriana asociada a antibióticos o una infección por *C. difficile*, o puede emplearse para tratar sujetos para los que el tratamiento inicial (por ejemplo, con metronidazol, vancomicina, rifampicina, rifabutina, rifapentina y rifaximina) no ha conseguido tratar completamente la diarrea bacteriana asociada a antibióticos o una infección por *C. difficile*. La utilización puede emplearse, por ejemplo, cuando el sujeto es colonizado por organismos de *C. difficile* que son resistentes a uno o más de metronidazol, vancomicina, rifampicina, rifabutina, rifapentina y rifaximina.

45 Si se desea, puede administrarse rifalazil con uno o más antibióticos adicionales o con un agente que se une a la toxina A o a la toxina B (por ejemplo, el polímero de unión a toxina no absorbido GT160-246; Patente de Estados Unidos No. 6.270.755). Son ejemplos preferentes de antibióticos adicionales metronidazol, gentamicina, daptomicina, azitromicina, quinupristina, dalfopristina, linezolid, teicoplanina, ciprofloxacina y vancomicina.

50 La presente invención describe la administración de rifalazil y vancomicina simultánea o secuencialmente. Pueden administrarse rifalazil y vancomicina en catorce días uno respecto al otro, o en cinco días, tres días, o en veinticuatro horas uno respecto al otro. Si se desea, rifalazil o vancomicina, o ambos pueden administrarse por vía oral. Las posibles

## ES 2 339 003 T3

dosificaciones para vancomicina pueden variar entre 20 y 2000 mg al día, preferentemente entre 125 y 2000 mg al día, de la forma más preferente entre 500 y 2000 mg al día.

La presente invención también describe un medicamento para tratar a un sujeto que tiene diarrea bacteriana asociada a antibióticos o una infección por *Clostridium (C.) difficile*, o prevenir la enfermedad o la infección en el sujeto. El medicamento comprende rifalazil y vancomicina, lo que puede ser adecuado para administración oral o intravenosa. Las dosificaciones unitarias para rifalazil pueden variar entre 0,01 y 100 mg (por ejemplo, entre 1 y 100 mg, o entre 1 y 50 mg, o entre 1 y 25 mg, o entre 1 y 5 mg), y las dosificaciones unitarias para vancomicina pueden variar entre 125 y 2000 mg, preferentemente entre 500 y 2000 mg.

La presente invención también describe un paquete farmacéutico que comprende (i) rifalazil en una cantidad eficaz para tratar a un sujeto que tiene diarrea bacteriana asociada a antibióticos o una infección por *C. difficile*; y (ii) instrucciones para administrar el rifalazil a un sujeto para tratar o prevenir una infección por *C. difficile*. Idealmente, el rifalazil está en cantidades unitarias de entre 0,01 y 1000 mg (por ejemplo, entre 1 y 100 mg, o entre 1 y 50 mg, o entre 1 y 25 mg, o entre 1 y 5 mg), y está presente en cantidades suficientes para tratar durante, como mínimo, 1, 3, 5, 7, 10, 14, 21 ó 31 días.

El paquete farmacéutico puede comprender además uno o más antibióticos. Los ejemplos del antibiótico adicional incluyen metronidazol, gentamicina, daptomicina, azitromicina, quinupristina, dalfopristina, linezolid, teicoplanina, ciprofloxacina y vancomicina. Las dosificaciones habituales para vancomicina varían entre 20 y 2000 mg, preferentemente entre 125 y 2000 mg.

Los antibióticos adicionales ejemplares que pueden administrarse según las utilizaciones de la presente invención o incluirse en el anterior paquete farmacéutico son  $\beta$ -lactamas tales como penicilinas (por ejemplo, penicilina G, penicilina V, meticilina, oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, nafcilina, ampicilina, amoxicilina, carbenicilina, ticarcilina, mezlocilina, piperacilina, azlocilina y temocilina), cefalosporinas (por ejemplo, cefalotina, cefapirina, cefradina, cefaloridina, cefazolina, cefamandol, cefuroxima, cefalexina, cefprozil, cefaclor, loracarbef, ceftioxima, cefmatozol, cefotaxima, ceftizoxima, ceftriaxona, cefoperazona, ceftazidima, cefixima, cefpodoxima, ceftibuteno, cefdinir, cefpiroma, cefepima, BAL5788 y BAL9141), carbapenemes (por ejemplo, imipenem, ertapenem y meropenem), y monobactamas (por ejemplo, estreptanam); inhibidores de  $\beta$ -lactamasa (por ejemplo, clavulanato, sulbactam y tazobactam); aminoglucósidos (por ejemplo, estreptomina, neomicina, kanamicina, paromicina, gentamicina, tobramicina, amikacina, netilmicina, espectinomicina, sisomicina, dibekalina e isepamicina); tetraciclinas (por ejemplo, tetraciclina, clortetraciclina, demeclociclina, minociclina, oxitetraciclina, metaciclina y doxiciclina); lipopéptidos (por ejemplo, daptomicina); macrólidos (por ejemplo, eritromicina, azitromicina y claritromicina); cetólidos (por ejemplo, telitromicina, ABT-773); lincosamidas (por ejemplo, lincomicina y clindamicina); glucopéptidos (por ejemplo, vancomicina, oritavancina, dalbavancina y teicoplanina); estreptograminas (por ejemplo, quinupristina y dalfopristina); sulfonamidas (por ejemplo, sulfanilamida, ácido para-aminobenzoico, sulfadiazina, sulfisoxazol, sulfametoxazol y sulfatimidina); oxazolidinonas (por ejemplo, linezolid); quinolonas (por ejemplo, ácido nalidíxico, ácido oxolínico, norfloxacina, perfloxacina, enoxacina, ofloxacina, ciprofloxacina, temafloxacina, lomefloxacina, fleroxacina, grepafloxacina, esparfloxacina, trovafloxacina, clinafloxacina, gatifloxacina, moxifloxacina, gemifloxacina y sitafloxacina); rifamicinas (por ejemplo, rifampicina, rifabutina, rifapentina y rifaximina); metronidazol; garenoxacina; ramoplanina; faropenem; polimixina; tigeciclina, AZD2563; y trimetoprima.

Por “una cantidad eficaz” se entiende la cantidad de rifalazil o rifalazil en combinación con uno o más antibióticos adicionales necesaria para dar como resultado la erradicación de *C. difficile* del sujeto, o para prevenir una infección por *C. difficile*, según se determina mediante una prueba de diagnóstico que detecta *C. difficile*. Un ejemplo de una prueba de diagnóstico es la utilización de un inmunoensayo ligado a enzima disponible en el mercado (ELISA; Immunocard; Meridian Diagnostics, Inc., Cincinnati, Ohio) para detectar la presencia de proteína de toxina A de *C. difficile* en extractos del contenido cecal. Otro ejemplo de una prueba de diagnóstico es la utilización de un ensayo de citotoxicidad utilizando células de fibroblastos humanos (Toxi-Titer; Bartels, Inc., Issaquah, WA) para detectar la presencia de toxina B de *C. difficile*. Estos dos ejemplos pueden encontrarse en McVay y Rolfe (Antimicrobial Agents and Chemo. [Agentes Antimicrobianos y Químico.] 44: 2254-2258, 2000). Una “cantidad eficaz” también puede significar la cantidad de rifalazil o rifalazil en combinación con uno o más antibióticos adicionales necesaria para reducir los síntomas de la enfermedad asociada a *C. difficile* en un sujeto o modelo animal. Los síntomas incluyen diarrea, pérdida de peso, letargo, y rizamiento del pelo en modelos animales específicos. Pueden utilizarse ensayos estándar presentes en la técnica para medir los síntomas de enfermedad (para ejemplos de ensayos véase Boon y Beale, Drugs Suppl. 5: 57-63, 1985 y McVay y Rolfe, *supra*). Una “cantidad eficaz” de rifalazil o rifalazil en combinación con uno o más antibióticos adicionales reduce los síntomas de enfermedad asociada a *C. difficile* en un sujeto en un 20%, preferentemente un 30% ó 40%, más preferentemente un 50% ó 60%, y de la forma más preferente un 70%, 80%, 90% o más, en comparación con un sujeto no tratado.

“Rifalazil” significa 3'-hidroxi-5'-(4-isobutil-1-piperazinil) benzoxazinorifamicina, también conocida como KRM-1648 o ABI1648. Los métodos para preparar rifalazil y formulaciones microgranuladas del mismo se describen en las Patentes de Estados Unidos Nos. 4.983.602 y 5.547.683, respectivamente.

“Diarrea bacteriana asociada a antibióticos” significa una afección en la que la terapia con antibióticos altera el equilibrio de la flora microbiana del intestino, permitiendo que crezcan organismos patógenos tales como *C. difficile*. Estos organismos causan la diarrea. La diarrea bacteriana asociada a antibióticos incluye afecciones tales como diarrea asociada a *C. difficile* (CDAD) y colitis pseudomembranosa.

“Colitis pseudomembranosa”, también conocida como enterocolitis o enteritis pseudomembranosa, significa la inflamación de la membrana mucosa tanto del intestino delgado como del grueso con la formación y el paso de material pseudomembranoso (compuesto por fibrina, mucosa, células epiteliales necróticas y leucocitos) en las heces.

5 La expresión “tracto gastrointestinal inferior” significa la parte inferior del intestino delgado (íleon) y el colon.

La expresión “recubrimiento entérico” significa un recubrimiento que rodea a un núcleo, dependiendo la solubilidad del recubrimiento del pH de tal manera que impide sustancialmente la liberación de un fármaco en el estómago, pero permite la liberación del fármaco en algún momento después de que la formulación haya salido del estómago.  
10 La expresión “polímero entérico sensible al pH” significa un polímero cuya solubilidad depende del pH, de modo que es insoluble en el jugo gástrico pero se disuelve en algún momento después de que la formulación haya salido del estómago.

15 Por “sujeto” se entiende cualquier animal de sangre caliente incluyendo, aunque sin limitarse a, un ser humano, vaca, caballo, cerdo, oveja, cabra, ave, ratón, rata, perro, gato, mono, babuino o similares. Lo más preferente es que el sujeto sea un ser humano.

### Descripción detallada de la invención

20 Se ha descubierto que la administración de rifalazil solo o en combinación con uno o más antibióticos adicionales es eficaz para tratar a un sujeto que tiene diarrea bacteriana asociada a antibióticos o una infección por *Clostridium (C.) difficile*.

La dosificación de rifalazil puede variar entre 0,01 y 1000 mg. La dosificación de rifalazil es normalmente de 1 a 1000 mg (idealmente de 1 a 100 mg, más idealmente de 1 a 50 mg, y aún más idealmente de 1 a 25 mg). El rifalazil puede administrarse diariamente (por ejemplo, una vez, dos veces, tres veces o cuatro veces al día) o con menor frecuencia (por ejemplo, una vez cada dos días, una o dos veces a la semana o mensualmente). La administración de rifalazil puede ser en cualquier medio adecuado que dé como resultado que una cantidad eficaz del compuesto alcance la región diana. El compuesto puede estar contenido, en cualquier cantidad apropiada, en cualquier sustancia portadora adecuada, y generalmente está presente en una cantidad del 1-95% en peso del peso total de la composición. En una realización, la composición se proporciona en una forma de dosificación que es adecuada para administración oral, por ejemplo, un comprimido, cápsula, píldora, polvo, granulado, suspensión, emulsión, solución o gel. Como alternativa, la composición puede formularse para administración intravenosa o rectal. Una formulación intravenosa de rifalazil se describe en la Solicitud de Utilidad de Estados Unidos No. de Serie 10/453.155 (presentada el 3 de junio de 2003). La composición farmacéutica puede formularse generalmente según la práctica farmacéutica convencional (véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy [La Ciencia y Práctica Farmacéutica] (20ª ed.), ed. A. R. Gennaro, 2000, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, y Encyclopedia of Pharmaceutical Technology [Enciclopedia de Tecnología Farmacéutica], eds. J. Swarbrick y J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, Nueva York).  
35

40 Las composiciones farmacéuticas según la presente invención pueden formularse para liberar rifalazil de forma sustancial inmediatamente después de la administración o en cualquier momento o periodo de tiempo predeterminado después de la administración. Los últimos tipos de composiciones se conocen en general como formulaciones de liberación controlada, que incluyen (i) formulaciones que crean una concentración sustancialmente constante del fármaco en el cuerpo durante un periodo de tiempo prolongado; (ii) formulaciones que después de un periodo de espera predeterminado crean una concentración sustancialmente constante del fármaco en el cuerpo durante un periodo de tiempo prolongado; (iii) formulaciones que mantienen la acción del fármaco durante un periodo de tiempo predeterminado manteniendo un nivel de fármaco eficaz relativamente constante en el cuerpo con minimización concomitante de efectos secundarios indeseables asociados con fluctuaciones del nivel en plasma del fármaco activo (patrón cinético en forma de dientes de sierra); (iv) formulaciones que localizan la acción del fármaco mediante, por ejemplo, la colocación espacial de una composición de liberación controlada adyacente al tejido u órgano afectado por la enfermedad o en el mismo; y (v) formulaciones que dirigen la acción del fármaco utilizando portadores o derivados químicos para administrar el fármaco a un tipo de célula diana particular. Las formulaciones de liberación controlada que pueden emplearse en el método de la presente invención incluyen las descritas en las Patentes de Estados Unidos Nos. 5.007.790, 5.525.634, 5.582.837, 5.811.388, 5.849.327, 5.962.024, 5.968.554, 5.972.389, 6.319.518, 6.340.475, 6.488.962 y 6.506.407.  
55

### Formas de dosificación sólidas para utilización oral

60 Las formulaciones para utilización oral incluyen comprimidos que contienen el ingrediente activo (o ingredientes activos) en una mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes o cargas inertes (por ejemplo, sacarosa, sorbitol, azúcar, manitol, celulosa microcristalina, almidones incluyendo almidón de patata, carbonato cálcico, cloruro sódico, lactosa, fosfato cálcico, sulfato cálcico o fosfato sódico); agentes granulantes o disgregantes (por ejemplo, derivados de celulosa incluyendo celulosa microcristalina, almidones incluyendo almidón de patata, croscarmelosa sódica, alginatos o ácido algínico); agentes aglutinantes (por ejemplo, sacarosa, glucosa, sorbitol, goma arábiga, ácido algínico, alginato sódico, gelatina, almidón, almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, aluminosilicato de magnesio, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, polivinilpirrolidona o polietilenglicol); y agentes lubricantes, glidantes, y antiadhesivos (por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de zinc, ácido esteárico, sílices, aceites vegetales hidrogenados  
65

## ES 2 339 003 T3

o talco). Otros excipientes farmacéuticamente aceptables pueden ser colorantes, agentes aromatizantes, plastificantes, humectantes y agentes tamponantes.

5 Los comprimidos pueden ser sin recubrimiento o pueden estar recubiertos mediante técnicas conocidas, opcionalmente para retrasar la disgregación y la absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionando de este modo una acción sostenida durante un periodo más largo. El recubrimiento puede estar adaptado para liberar el fármaco activo en un patrón predeterminado (por ejemplo, para conseguir una formulación de liberación controlada) o puede estar adaptado para no liberar el fármaco activo hasta después del paso por el estómago; esto puede conseguirse por medio de un recubrimiento entérico (por ejemplo, un polímero entérico sensible al pH). Idealmente, una cantidad sustancial del fármaco se libera en el tracto gastrointestinal inferior. El recubrimiento puede ser un recubrimiento de azúcar, un recubrimiento en película (por ejemplo, a base de hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, metilhidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, copolímeros de acrilato, polietilenglicoles y/o polivinilpirrolidona), o un recubrimiento a base de copolímero de ácido metacrílico, acetato ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato ftalato de polivinilo, goma laca shellac y/o etilcelulosa. Además, puede emplearse un material de retardo temporal tal como, por ejemplo, monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo.

15 Las composiciones de comprimido sólido pueden incluir un recubrimiento adaptado para proteger a la composición frente a cambios químicos no deseados (por ejemplo, degradación química antes de la liberación del fármaco activo). El recubrimiento puede aplicarse sobre la forma de dosificación sólida de manera similar a la que se describe en la Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, *supra*.

20 Las formulaciones para utilización oral también pueden presentarse como comprimidos masticables, o como cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte (por ejemplo, almidón de patata, lactosa, celulosa microcristalina, carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolín), o como cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva. Pueden prepararse polvos y granulados utilizando los ingredientes mencionados anteriormente en comprimidos y cápsulas de manera convencional utilizando, por ejemplo, un mezclador, un aparato de lecho fluido o un equipo de secado por pulverización.

### 30 *Formas de dosificación oral de liberación controlada*

Pueden construirse composiciones de liberación controlada para utilización oral para liberar el fármaco activo controlando la disolución y/o la difusión del fármaco activo.

35 Puede seguirse cualquiera de varias estrategias para obtener liberación controlada en la que la velocidad de liberación es mayor que la tasa metabólica del compuesto en cuestión. En un ejemplo, se obtiene liberación controlada mediante la selección apropiada de diversos parámetros e ingredientes de formulación, incluyendo, por ejemplo, diversos tipos de composiciones y recubrimientos de liberación controlada. Por lo tanto, el fármaco se formula con excipientes apropiados en una composición farmacéutica que, después de la administración, libera el fármaco de manera controlada. Los ejemplos incluyen composiciones de comprimido o cápsula de unidad simple o múltiple, soluciones oleosas, suspensiones, emulsiones, microcápsulas, microesferas, nanopartículas, parches y liposomas.

40 La liberación controlada por disolución o difusión puede conseguirse mediante el recubrimiento apropiado de una formulación de compuestos en un comprimido, cápsula, píldora o granulado, o incorporando el compuesto en una matriz apropiada. Un recubrimiento de liberación controlada puede incluir una o más de las sustancias de recubrimiento mencionadas anteriormente y/o, por ejemplo, goma laca shellac, cera de abeja, cera Glycowax, cera de ricino, cera de carnauba, alcohol estearílico, monoestearato de glicerilo, diestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerol, etilcelulosa, resinas acrílicas, ácido dl-poliláctico, acetato butirato de celulosa, cloruro de polivinilo, acetato de polivinilo, vinilpirrolidona, polietileno, polimetacrilato, metilmetacrilato, 2-hidroximetacrilato, hidrogeles de metacrilato, 1,3-butilenglicol, metacrilato de etilenglicol y/o polietilenglicoles. En una formulación de matriz de liberación controlada, el material de la matriz también puede incluir, por ejemplo, metilcelulosa hidratada, cera de carnauba y alcohol estearílico, carbopol 934, silicona, triestearato de glicerilo, acrilato de metilo-metacrilato de metilo, cloruro de polivinilo, polietileno y/o fluorocarburo halogenado.

45 También puede utilizarse una composición de liberación controlada que contiene rifalazil en forma de un comprimido o cápsula flotante (es decir, un comprimido o cápsula que, después de la administración oral, flota en la parte superior del contenido gástrico durante cierto periodo de tiempo). Una formulación de comprimido flotante del compuesto o compuestos puede prepararse granulando una mezcla del fármaco o fármacos con excipientes y el 20-75% p/p de hidrocoloides, tales como hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa. Los gránulos obtenidos pueden comprimirse a continuación para formar comprimidos. En contacto con el jugo gástrico, el comprimido forma una barrera de gel sustancialmente impermeable al agua alrededor de su superficie. Esta barrera de gel toma parte en el mantenimiento de una densidad menor de uno, permitiendo de este modo que el comprimido siga flotando en el jugo gástrico.

### 65 *Líquidos para administración oral*

Polvos, polvos dispersables o gránulos adecuados para la preparación de una suspensión acuosa por adición de agua son formas de dosificación convenientes para administración oral de rifalazil. La formulación en forma de una

suspensión proporciona el ingrediente activo en una mezcla con un agente de dispersión o humectante, agente de suspensión, y uno o más conservantes. Son agentes de dispersión o humectantes adecuados, por ejemplo, fosfátidos de origen natural (por ejemplo, lecitina o productos de condensación de óxido de etileno con un ácido graso, un alcohol alifático de cadena larga, o un éster parcial derivado de ácidos grasos) y un hexitol o un anhídrido de hexitol (por ejemplo, estearato de polioxietileno, monooleato de polioxietileno sorbitol, monooleato de polioxietileno sorbitán). Son agentes de suspensión adecuados, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, alginato sódico.

#### Formulaciones y dosificaciones para terapias de combinación

Puede administrarse rifalazil a un sujeto que tiene diarrea bacteriana asociada a antibióticos o una infección por *C. difficile* junto con uno o más antibióticos adicionales. El rifalazil puede administrarse antes, durante o después de la administración de los antibióticos adicionales, o cualquier combinación de los mismos. Si se desea, la administración de rifalazil puede proseguir mientras se está administrando el antibiótico adicional.

Los antibióticos ejemplares que pueden administrarse en las utilidades de la presente invención son  $\beta$ -lactamas tales como penicilinas (por ejemplo, penicilina G, penicilina V, meticilina, oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, nafcilina, ampicilina, amoxicilina, carbenicilina, ticarcilina, mezlocilina, piperacilina, azlocilina y temocilina), cefalosporinas (por ejemplo, cefalotina, cefapirina, cefradina, cefaloridina, cefazolina, cefamandol, cefuroxima, cefalexina, cefprozil, cefaclor, loracarbef, cefoxitina, cefmazonol, cefotaxima, ceftizoxima, ceftriaxona, cefoperazona, ceftazidima, cefixima, cefpodoxima, ceftibuteno, cefdinir, cefpiroma, cefepima, BAL5788 y BAL9141), carbapenemes (por ejemplo, imipenem, ertapenem y meropenem), y monobactamas (por ejemplo, astreonam); inhibidores de  $\beta$ -lactamasa (por ejemplo, clavulanato, sulbactam y tazobactam); aminoglucósidos (por ejemplo, estreptomina, neomicina, kanamicina, paromicina, gentamicina, tobramicina, amikacina, netilmicina, espectinomicina, sisomicina, dibekalina e isepamicina); tetraciclinas (por ejemplo, tetraciclina, clortetraciclina, demeclociclina, minociclina, oxitetraciclina, metaciclina y doxiciclina); lipopéptidos (por ejemplo, daptomicina); macrólidos (por ejemplo, eritromicina, azitromicina y claritromicina); cetólidos (por ejemplo, telitromicina, ABT-773); lincosamidas (por ejemplo, lincomicina y clindamicina); glucopéptidos (por ejemplo, vancomicina, oritavancina, dalbavancina y teicoplanina); estreptograminas (por ejemplo, quinupristina y dalfopristina); sulfonamidas (por ejemplo, sulfanilamida, ácido para-aminobenzoico, sulfadiazina, sulfisoxazol, sulfametoxazol y sulfalidina); oxazolidinonas (por ejemplo, linezolid); quinolonas (por ejemplo, ácido nalidíxico, ácido oxolínico, norfloxacin, perfloxacin, enoxacin, ofloxacin, ciprofloxacina, temafloxacina, lomefloxacina, fleroxacin, grepafloxacina, esparfloxacina, trovafloxacina, clinafloxacina, gatifloxacina, moxifloxacina, gemifloxacina y sitafloxacina); rifamicinas (por ejemplo, rifampicina, rifabutina, rifapentina y rifaximina); metronidazol; garenoxacin; ramoplanina; faropenem; polimixina; tigeciclina, AZD2563; y trimetoprima.

Estos antibióticos pueden utilizarse en los intervalos de dosis y formulaciones que se conocen y se utilizan actualmente para estos agentes. Pueden emplearse diferentes concentraciones dependiendo del estado clínico del sujeto, el objetivo de la terapia (tratamiento o profilaxis), la duración prevista y la gravedad de la infección por *C. difficile*. Consideraciones adicionales en la selección de la dosis incluyen el tipo de infección, la edad del sujeto (por ejemplo, pediátrica, adulta o geriátrica), estado de salud general y comorbidez. La determinación de las concentraciones que se deben emplear está al alcance del farmacéutico, químico farmacéutico o facultativo médico. Dosificaciones y frecuencias habituales se proporcionan, por ejemplo, en el Merck Manual of Diagnosis & Therapy [Manual de Diagnóstico y Terapia de Merck] (17ª Ed. MH Beers y otros, Merck & Co.) y Physicians' Desk Reference [Vademecum de Referencia para Médicos] 2003 (57ª Ed. Medical Economics Staff y otros, Medical Economics Co., 2002).

En un ejemplo se administra rifalazil en combinación con vancomicina. El rifalazil o la vancomicina o ambos pueden administrarse diariamente (por ejemplo, una vez, dos veces, tres veces o cuatro veces al día) o con menor frecuencia (por ejemplo, una vez cada dos días, una vez cada tres días, una o dos veces a la semana o mensualmente). Las dosificaciones diarias habituales para vancomicina varían entre 20 mg y 2 g, preferentemente 125 mg y 2 g o 500 mg y 2 g, pero puede administrarse en cualquier cantidad mayor tolerada, según sea necesario. Las dosificaciones diarias de vancomicina pueden distribuirse en una hasta cuatro dosis. Las dosificaciones diarias orales ejemplares incluyen de 500 mg a 2 g distribuidos en una hasta cuatro dosis para sujetos adultos y 40 mg/kg distribuidos en una hasta cuatro dosis para sujetos pediátricos. La administración intravenosa puede realizarse como una inyección en embolada de una vez por periodo de 24 horas, o durante cualquier subconjunto de tiempo en el periodo de 24 horas (por ejemplo, media hora, una hora, dos horas, cuatro horas, hasta 24 horas).

Para la terapia de combinación, el rifalazil y el antibiótico adicional pueden administrarse simultánea o secuencialmente. Para la administración secuencial, el rifalazil puede administrarse antes, durante o después de la administración del antibiótico adicional, o cualquier combinación de los mismos. En un ejemplo, se administra vancomicina durante cinco días y se administra rifalazil como una única dosis el sexto día. En otro ejemplo, se administran vancomicina y rifalazil simultáneamente el día uno, seguido por la administración de vancomicina durante seis días adicionales. Estos ejemplos se proporcionan para ilustrar dos potenciales combinaciones para terapia secuencial.

Para la terapia de combinación, la dosificación y la frecuencia de administración de cada componente de la combinación pueden controlarse independientemente. Por ejemplo, uno de los compuestos (es decir, rifalazil o el antibiótico adicional) pueden administrarse tres veces al día, mientras que el segundo compuesto puede administrarse una vez al día. Los compuestos también pueden formularse juntos de modo que una administración administre ambos compuestos. En una realización particularmente preferente, se administra rifalazil por vía oral o por vía intravenosa, mientras que el antibiótico adicional se administra por vía oral. En otra realización preferente, tanto rifalazil como el antibiótico adicional (por ejemplo, vancomicina) se administran por vía oral.

Los siguientes ejemplos se muestran para ilustrar la presente invención.

**Ejemplos**

5 Ejemplo 1

*Modelos animales de enfermedad asociada a C. difficile*

10 Pueden determinarse dosificaciones y formulaciones óptimas de rifalazil solo, o en combinación con un segundo fármaco, utilizando modelos animales estándar conocidos en la técnica. Un ejemplo de un modelo animal para enfermedad asociada a *C. difficile* es el hámster Golden Syrian. Para determinar el régimen de dosificación óptimo de rifalazil, se inyecta a hámsters Golden Syrian por vía subcutánea con fosfato de clindamicina (10 mg/kg) seguido, 24 horas después, por introducción mediante sonda nasogástrica de 10<sup>5</sup> unidades formadoras de colonias (UFC) de *C. difficile*. El tratamiento con antibióticos se administra a continuación por vía oral, por vía intravenosa o por vía intraperitoneal, simultáneamente o 24 horas después de la administración de *C. difficile*. Se monitoriza a los animales para controlar la supervivencia, variaciones de peso, identificación de toxinas de *C. difficile* en el contenido cecal, y daño histológico al apéndice en comparación con animales tratados con un protocolo profiláctico que utiliza métodos estándar conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Anton P. M. y otros, No. ID del Resumen. 102471, No. ID de Publicación T1741, presentado en el American Gastroenterological Association Meeting [Congreso de la Asociación Gastroenterológica Americana], 17-22 de mayo de 2003; Anton P. M. y otros, Gastroenterology [Gastroenterología] 124: A558, 2003).

Ejemplo 2

*Concentración inhibidora mínima de rifalazil (ABI1648) para 32 cepas de C. difficile*

25 Se determinó la concentración inhibidora mínima (CIM) de rifalazil para 32 cepas de *C. difficile*. Todos los aislados de *C. difficile* se recogieron en hospitales de los Estados Unidos de 1987 a 1992. Se determinaron las CIM mediante dilución en agar utilizando la metodología definida por el NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards, Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria, Approved Standard M11-A5 [Comité Nacional para Estándares de Laboratorio Clínico, Métodos para Ensayo de Susceptibilidad Antimicrobiana de Bacterias Anaerobias, Estándar Aprobado M11-A5], Quinta Ed., 2001). Se probaron rifalazil y metronidazol en un intervalo de concentración de once diluciones dobles.

35 Se prepararon paneles de ensayo de dilución en agar el día del ensayo. Se fundió agar que contenía vitamina K y hemina y se enfrió hasta 50°C y se añadió 1 ml de suplemento sanguíneo en ese momento. Se añadieron concentraciones preparadas de cada agente antimicrobiano al tubo de agar apropiado y se mezclaron minuciosamente. La mezcla de agar se vertió en placas de Petri redondas y se dejó solidificar; a continuación, las placas se introdujeron en una incubadora a 35-37°C durante 30 minutos para permitir que el exceso de humedad en la superficie del agar se evapore.

40 Para el ensayo de susceptibilidad a dilución en agar, se descongelaron aislados congelados a -70°C y se subcultivaron dos veces en agar Brucella, con incubación a 35°C en CO<sub>2</sub> al 4-7% durante 48-72 horas después de cada subcultivo. Se preparó una suspensión bacteriana en caldo Brucella y se ajustó a la densidad de un estándar de McFarland de 0,5. Se inocularon placas de agar con concentraciones apropiadas de agentes antimicrobianos con 1-2 µl de suspensión bacteriana (10<sup>5</sup> UFC por mancha). Después de la inoculación, se invirtieron las placas y se incubaron a 35-37°C en un entorno anaerobio. Las placas se leyeron después de 48 horas de incubación y se determinaron las CIM.

45 Se compararon las CIM para rifalazil con CIM para metronidazol que también se determinaron para las 31 cepas de *C. difficile*. Estos resultados se muestran en la Tabla 1.

TABLA 1

*CIM (µg/ml) para rifalazil y metronidazol en 31 cepas de C. difficile*

50

55

60

65

No. de muestra	ID del Organismo	Metronidazol	ABI1648	Identidad
QC	<i>B. frag</i> 25285	1	0,03*	NA
QC	<i>B. theta</i> 29741	2	0,03	NA
1	<i>C. difficile</i> 18	0,5	0,001	Diferente
2	<i>C. difficile</i> 22	0,5	0,001	Diferente
3	<i>C. difficile</i> 28	0,5	0,002	Diferente
4	<i>C. difficile</i> 40	0,5	0,001	Diferente
5	<i>C. difficile</i> 44	0,5	0,001	Diferente

## ES 2 339 003 T3

No. de muestra	ID del Organismo	Metronidazol	ABI1648	Identidad
6	<i>C. difficile</i> 50	0,5	0,002	Diferente
7	<i>C. difficile</i> 60	0,5	0,002	No tipificable
8	<i>C. difficile</i> 70	0,25	0,001	No tipificable
9	<i>C. difficile</i> 80	0,5	>0,5	Diferente
10	<i>C. difficile</i> 101	0,5	0,004	Diferente
11	<i>C. difficile</i> 107	0,5	0,001	Diferente
12	<i>C. difficile</i> 113	0,5	0,004	Diferente
13	<i>C. difficile</i> 116	0,25	0,002	No tipificable
14	<i>C. difficile</i> 143	0,5	$\leq 0,0005$	Diferente
15	<i>C. difficile</i> 146	0,5	0,001	Diferente
16	<i>C. difficile</i> 154	0,25	$\leq 0,0005$	No tipificable
17	<i>C. difficile</i> 166	0,5	0,001	Diferente
18	<i>C. difficile</i> 199	0,25	$\leq 0,0005$	Diferente
19	<i>C. difficile</i> 65C	0,5	0,002	No tipificable
20	<i>C. difficile</i> 5-5-03	0,5	0,002	No tipificable
21	<i>C. difficile</i> 6-5-03	0,5	0,002	Diferente
22	<i>C. difficile</i> 7-5-03	0,25	0,002	Diferente
23	<i>C. difficile</i> 11-5-03	0,5	0,001	No tipificable
24	<i>C. difficile</i> 13-5-03	0,5	$\leq 0,0005$	Diferente
25	<i>C. difficile</i> 14-5-03	0,5	0,001	No tipificable
26	<i>C. difficile</i> 16-5-03	0,5	0,008	Diferente
27	<i>C. difficile</i> 17-5-03	0,25	0,002	Diferente
28	<i>C. difficile</i> 19-5-03	0,5	0,002	Diferente
29	<i>C. difficile</i> 22-5-03	0,25	0,001	Diferente
30	<i>C. difficile</i> 29-5-03	0,5	>0,5	Diferente
31	QC <i>C. diff</i> ATCC 43255	0,5	0,002	Diferente

\*Debe observarse que Fujii y otros, (Antimicrob. Agents Chemother. 38: 1118-1122, 1994) obtuvieron un valor de 1,0 para este organismo, un valor que difiere del descrito en la Tabla 1.

## ES 2 339 003 T3

Estos datos demuestran que el rifalazil era mucho más eficaz que el metronidazol contra casi todas las 31 cepas de *C. difficile*. Las CIM para rifalazil estaban en el intervalo de 0,0005 a 0,5  $\mu\text{g/ml}$  mientras que las CIM para metronidazol estaban en el intervalo de 0,25 a 0,5  $\mu\text{g/ml}$ . Además, se realizaron análisis de identidad de estas cepas, cuando era posible, y éstos indican que las cepas de *C. difficile* ensayadas no eran idénticas.

5

Las cepas 80 y 29-5-30 parecían ser menos susceptibles a metronidazol y rifalazil y, por lo tanto, indican la necesidad del tratamiento de combinación descrito en este documento para el tratamiento eficaz de algunas cepas de *C. difficile*.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

## ES 2 339 003 T3

### REIVINDICACIONES

- 5 1. Utilización de rifalazil para la preparación de una composición farmacéutica para tratar una infección por *Clostridium difficile* o prevenir una infección por *Clostridium difficile* en un sujeto, en la que debe administrarse rifalazil a dicho sujeto en una cantidad eficaz.
2. Utilización, según la reivindicación 1, en la que dicho rifalazil debe administrarse en una cantidad entre 1 y 1000 mg/día, preferentemente entre 1 y 100 mg/día, más preferentemente entre 5 y 25 mg/día.
- 10 3. Utilización, según las reivindicaciones 1 ó 2, en la que dicho rifalazil debe administrarse durante de uno a catorce días, preferentemente de tres a siete días.
- 15 4. Utilización, según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que dicho rifalazil debe administrarse como una única dosis.
5. Utilización, según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que dicho rifalazil debe administrarse a una dosis inicial de entre 5 y 100 mg, seguida por posteriores dosis de entre 1 y 50 mg durante de tres a siete días.
- 20 6. Utilización, según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que dicha infección por *Clostridium difficile* comprende una cepa de *Clostridium difficile* que es resistente a uno o más antibióticos seleccionados entre vancomicina; rifamicinas, por ejemplo, rifampicina, rifabutina, rifapentina, rifaximina; y metronidazol.
- 25 7. Utilización, según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que dicho rifalazil debe administrarse por vía oral, por vía intravenosa, por vía subcutánea o por vía rectal.
8. Utilización, según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que dicha composición farmacéutica debe administrarse a dicho sujeto en combinación con un agente que se une a la toxina A o a la toxina B de *Clostridium difficile*.
- 30 9. Utilización, según las reivindicaciones 1-8, en la que dicha composición farmacéutica debe administrarse a dicho sujeto en combinación con un segundo antibiótico.
- 35 10. Utilización, según la reivindicación 9, en la que dicho segundo antibiótico es metronidazol.

35

40

45

50

55

60

65