



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 303 255**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/26 (2006.01)

A61K 9/32 (2006.01)

A61K 31/395 (2006.01)

A61K 31/4164 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **05749954 .3**

(86) Fecha de presentación : **03.05.2005**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1763339**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **21.03.2007**

(54) Título: **Composiciones farmacéuticas antimicrobianas orales.**

(30) Prioridad: **25.06.2004 IT MI04A1295**

(73) Titular/es: **Cosmo Technologies Ltd.**
2, Duncairn Terrace
Bray, Wicklow, IE

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.08.2008

(72) Inventor/es: **Aiani, Mauro;**
Bozzella, Roberta;
Celasco, Giuseppe y
Villa, Roberto

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.08.2008

(74) Agente:
Gómez-Acebo y Duque de Estrada, Ignacio

ES 2 303 255 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas antimicrobianas orales.

5 Las infecciones intestinales son enfermedades comunes causadas por la colonización del intestino por agentes patógenos extraños de diversos orígenes, o causadas por microorganismos intestinales que estando normalmente presentes se convierten en virulentos.

10 Es sabido que el intestino se divide en dos porciones diferenciadas: la porción proximal, denominada “intestino delgado”, que está formado, en sentido craneocaudal, por el duodeno, el yeyuno y el ileon, y la porción distal, denominada “intestino grueso”, que está formado por el colon y el recto con el ano (Faller A, Scevola G. Anatomia e Fisiología del Corpo Umano (Anatomía y fisiología del cuerpo humano). Vol. I. Ediciones Minerva Medica, Turín, 1973, pág. 235-254).

15 Las dos porciones, el intestino delgado y el intestino grueso, están anatómicamente separadas por completo por la válvula ileocecal que permite el paso del contenido intestinal desde el intestino delgado al intestino grueso pero no al contrario.

20 Además del punto de vista anatómico y estructural, el intestino grueso también es bastante diferente al intestino delgado y, sobre todo, desde el punto de vista funcional (Braga PC. Enteric microflora and its regulation. En Drugs in Gastroenterology. Raven Press, Nueva York, 1991, pág. 501-508).

25 Mientras que el intestino delgado está destinado a la digestión de la mayoría de los alimentos, a la absorción de los mismos, a la producción de vitaminas del complejo B y de vitamina K, al metabolismo de los ácidos biliares y diversos sustancias orgánicas y a la rápida transferencia del bolo alimenticio a las siguientes secciones descendentes, el intestino grueso proporciona la absorción de agua, la digestión de fibras vegetales y la finalización de algunos procesos digestivos iniciados en el intestino delgado.

30 Además, el intestino grueso difiere del intestino delgado por la presencia de una flora bacteriana muy rica, cuyo equilibrio es de una importancia primordial para la regulación del pH del entorno, la movilidad, la producción de gas y de amoníaco, la formación de heces y la producción de metabolitos esenciales para el mantenimiento del buen funcionamiento del intestino grueso.

35 Estas numerosas diferencias entre el intestino delgado y el intestino grueso explican la naturaleza característica de algunas patologías que tienen lugar a expensas del intestino grueso y, en especial, del colon.

40 El colon es la porción del intestino grueso que está colonizado por la mayoría de las cepas bacterianas y que ofrece condiciones de pH, anaerobiosis, humedad y lentitud de tránsito que son especialmente adecuados para que la flora permanente se vuelva potencialmente virulenta o para que se produzca la proliferación y colonización de bacterias patógenas. Por estas razones, el colon es el segmento del intestino más susceptible a la infección; de hecho, las infecciones localizadas en el colon (colitis infecciosa, disentería bacilar, diarrea, colitis seudomembranosa, diverticulitis, etc.) constituyen un capítulo importante e independiente en la monografía sobre gastroenterología (Sorice F., Vullo V. Intossicazioni alimentari e infezioni del tubo digerente. (Intoxicaciones alimentarias e infecciones del tracto intestinal). En Medicina Clínica, Edizioni Medico Scientifiche, Turín, 2002).

45 Además, el aumento de la presión endoluminar, ligado a la producción de gas y asociada con factores locales que predisponen a ello, puede estimular la aparición de divertículos que son susceptibles de infección e inflamación y que están localizados exclusivamente en el colon (Jackson BT. Diverticular disease. En: Inflammatory Bowel Diseases Churchill Livingston, Nueva York, 1997, págs. 443- 447).

50 Actualmente, el tratamiento oral de las infecciones intestinales y, en especial las infecciones de colon, utiliza sustancias que tienen actividad antibacteriana que deben tener características específicas tales como: amplio espectro de actividad sobre bacterias Gram+ y Gram-, resistencia a ambientes muy ácidos, como lo es el ambiente gástrico, actividad antiinfecciosa independiente de la presencia de la biomasa intestinal, permanencia dentro del intestino durante un periodo de tiempo apropiado, buena penetrabilidad dentro de la célula hospedadora infectada y buena tolerabilidad (Braga PC. Interaction of antibiotics on enteric microflora. En: Drugs in Gastroenterology. Raven Press, Nueva York, 1991, págs. 509-517).

60 El tratamiento con agentes antibacterianos administrados en las preparaciones orales empleadas hoy en día tiene, al menos, dos limitaciones. En primer lugar, los agentes antibacterianos, si no se protegen de forma adecuada, pueden perder su eficacia debido a la inactivación enzimática o degradativa que ocurre durante su paso a través del estomago o del intestino delgado.

65 Además, las formas farmacéuticas utilizadas hoy en día, aunque permiten la administración del principio activo a dosis discontinuas, liberan éste demasiado rápido en relación con el tiempo necesario de paso a través del tracto digestivo, de modo que el principio activo lleva a cabo su actividad antiinfecciosa de forma indiscriminada a lo largo de todo el tracto gastrointestinal.

ES 2 303 255 T3

Esto lleva a la desaparición de la flora bacteriana no patógena que se encuentra en el intestino delgado (duodeno, yeyuno e íleon); esta flora, puesto que normalmente no está en la localización de la infección, debe protegerse y no someterse a la acción esterilizante características de las formulaciones utilizadas hoy en día.

5 En este aspecto, es sabido que esta flora bacteriana es importante en procesos biológicos fundamentales como, por ejemplo, la digestión y absorción de componentes nutritivos de los alimentos, la producción y absorción de vitaminas (vitamina K y vitaminas del complejo B), el metabolismo de los ácidos biliares y de las hormonas esteroideas, la activación e inactivación de diversas sustancias y la protección del organismo frente a compuestos xenobióticos (Barga PC, *Ibidem*).

10 En especial, los tratamientos antibacterianos orales habituales para el tratamiento de patologías localizadas en el colon han ofrecido a menudo resultados contradictorios, probablemente debido a una dilución excesiva de los ingredientes activos en la luz intestinal; esta dilución está causada por la liberación prematura del agente antimicrobiano desde la forma farmacéutica que lo contiene que se produce ya en el estómago y en la proximidad inmediata a la
15 válvula pilórica del paciente.

Además, aunque los agentes antimicrobianos utilizados para la desinfección del tracto digestivo a menudo no tienen una tasa metabólica elevada, con el fin de mantener inalteradas las posibilidades terapéuticas relacionadas con la administración de una forma tradicional que contenga agentes antimicrobianos, no deberían darse fenómenos de
20 degradación metabólica para evitar cualquier debilitamiento de la eficacia terapéutica asociada con la presencia del agente antimicrobiano.

Por tanto, en estos casos, para garantizar la eficacia real de la terapia antiinfecciosa, se considera que existe la necesidad de la posibilidad de una forma de administración controlada y específica de sitio.

25 Para la liberación del principio activo antimicrobiano/antiinfeccioso en la proximidad inmediata de la región donde se ha establecido un divertículo o una infección genérica, lleva a la formación de un gradiente de concentración mucho más elevado que en el caso de una forma convencional de administración oral, con el consecuente aumento de la posibilidad de que el agente antimicrobiano consiga penetrar en el interior del divertículo.

30 En esta situación, se atribuye especial importancia a la posibilidad de remisión también de patologías infecciosas que no están muy extendidas pero que tienen una considerable importancia socioepidemiológica, como la disentería bacilar y la colitis seudomembranosa, y también de complicaciones infecciosas en las intervenciones quirúrgicas a expensas del intestino grueso y, en especial, del colon.

35 La rifamicina SV, que se conoce desde los años 60, es un principio activo semisintético derivado de la rifamicina S y que tiene una potente actividad antimicrobiana y/o antiinfecciosa, tanto a nivel local como parenteral. Su actividad también ha sido evaluada *in vitro* a concentraciones mínimas ($\mu\text{g/ml}$) sobre bacterias Gram+, como *Staphylococcus aureus* o *Enterococcus faecalis*, así como a concentraciones más altas sobre bacterias Gram- como *Escherichia coli*,
40 *Salmonella*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae* o *Pseudomonas aeruginosa*.

45 Rifamicina SV, en forma de su sal sódica, se comercializa actualmente con el nombre de Rifocin®, tanto para uso tópico externo como para inyección. En especial, su uso tópico, indicado para el tratamiento local de procesos infecciosos, está limitado al uso externo mediante una solución del principio activo que tiene que diluirse en el momento de su uso.

La solicitud de patente WO01/11077 describe el uso de agentes antimicrobianos, que incluyen el genérico rifamicina, para la preparación de composiciones farmacéuticas que pueden utilizarse en el tratamiento de patologías causadas por un crecimiento bacteriano anómalo (sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado (SBID)) a expensas del intestino delgado. Esas composiciones se formulan de modo que liberan el principio activo rápidamente en la porción proximal del intestino, que es lo mismo que decir únicamente en el intestino delgado (duodeno, yeyuno e íleon).

55 El metronidazol es un agente quimioterapéutico de nitroimidazol que tiene una potente actividad antimicrobiana y un amplio espectro de acción sobre bacterias Gram+ y Gram-. Además, se sabe que el metronidazol tiene una probada actividad antiprotozoaria. (Tray J.W. y col. Metronidazol, en: Goodmen y Gilman's, The Pharmacological Bases of Therapeutics, IX Ed., 1996, pág. 995-998). El tratamiento actual con metronidazol se mantiene con comprimidos (Flagyl®) que contienen 250 mg del principio activo y que se formulan para liberación inmediata.

Ahora se ha encontrado sorprendentemente que la eficacia de principios activos antimicrobianos/antiinfecciosos,
60 como la rifamicina SV, en el tratamiento de infecciones del intestino grueso y, en especial, del colon, puede potenciarse sustancialmente gracias a la eliminación de los efectos no deseados descritos anteriormente (avitaminosis o destrucción de la flora bacteriana no patógena) causados por la liberación prematura de los principios activos en las primeras porciones del tubo digestivo, como el estómago, el duodeno y el yeyuno, y gracias a la protección frente a la inactivación metabólica o enzimática de los principios activos que se produce antes de que éstos alcancen el lugar de la infección.

En especial, la eficacia de rifampicina SV se verificó mediante una evaluación de la CIM (Concentración Inhibitoria Mínima) sobre cepas bacterianas patógenas específicas, como, por ejemplo *Escherichia coli*, *Enterobacter faecalis*,

ES 2 303 255 T3

Proteus vulgaris, Pseudomonas aeruginosa, Salmonella typhi y Enterobacter cloacae, como se muestra a continuación en la Tabla A.

TABLA A

5

Especies bacterianas	CIM ($\mu\text{g/ml}$)
<i>Escherichia coli</i> (ATCC 30218)	400
<i>Enterobacter faecalis</i> (ATCC 29212)	25
<i>Proteus vulgaris</i> (ATCC 13315)	400
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (ATCC 27853)	> 400
<i>Salmonella typhi</i> (ATCC 13331)	> 400
<i>Enterobacter cloacae</i> (ATCC 17446431)	> 400
<i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC 25213)	< 0,4

25 La presente invención, por tanto, se refiere a composiciones farmacéuticas orales que contienen un ingrediente activo con actividad antimicrobiana/antiinfecciosa, como la rifamicina SV, caracterizadas porque se formulan para que liberen los principios activos principalmente en la porción del intestino grueso donde se necesita la acción esterilizante específica, pero dejan inalterada la flora bacteriana no patógena presente en las porciones del intestino delgado que no están afectadas por la infección.

30 En especial, las formulaciones según la presente invención son capaces de liberar el principio activo exclusivamente en el colon asegurando de este modo una eficacia antiinfecciosa localizada y restringida.

35 Por consiguiente, la ventaja de las formulaciones de la invención es la particular especificidad de sitio en el intestino grueso y, en especial, en el colon, lo que permite una concentración mayor del principio activo en la región intestinal distal infectada con una conservación completa de las regiones proximales sanas.

40 Esta ventaja se muestra principalmente durante el tratamiento de situaciones patológicas específicas de la región del colon, como colitis infecciosas, disentería bacilar, enfermedad diverticular y diverticulitis, donde la especificidad de sitio y la tolerabilidad de las formulaciones tienen una función clara sobre la resolución de la patología.

45 Una aplicación ventajosa adicional de las formulaciones de la invención es su uso durante la preparación de intervenciones quirúrgicas en el intestino grueso, en anastomosis ileocálicas y en la esterilización de la flora del colon productora de amoníaco para prevenir y/o tratar las hiperamoniamias. En estos casos mencionados en último lugar, la especificidad de sitio del tratamiento y la consecuente concentración de la actividad del principio activo puede llevar a la resolución significativa de casos que podrían suponer en otras circunstancias complicaciones importantes.

50 En las formulaciones de la invención, las sustancias que tienen actividad antimicrobiana/antiinfecciosa están contenidas en una cantidad del 10 al 90% en peso; en particular, la rifamicina SV está contenida en una cantidad del 20% al 60% en peso.

55 Las formulaciones orales de la invención se seleccionan entre comprimidos, cápsulas, granulados y/o microgranulados.

Una realización preferida de la presente invención comprende un sistema para la liberación controlada que se caracteriza por la presencia de una primera matriz amfífila a la que se incorpora el principio activo y que, a su vez, está disperso en una segunda matriz lipídica. La forma obtenida de este modo se dispersa de nuevo a su vez en una tercera matriz hidrófila antes de obtener la forma farmacéutica oral final.

60 La matriz lipídica de la presente invención está representada por sustancias que tienen un punto de fusión inferior a 90°C, como, por ejemplo, cera de abeja, cera de carnaúba, ácido esteárico, estearina y similares; la matriz anfífila esta representada por sustancias seleccionadas de, por ejemplo, fosfolípidos, ceramidas, esfingomielinas, lecitinas, copolímeros en bloque de alquilo, sales de ácidos de alquilo sulfatados, alquilo polioxietileno, derivados de sorbitán y similares, mientras que la matriz hidrófila está representada generalmente por sustancias poliméricas o copoliméricas entrecruzadas o lineales, que se conocen como hidrogeles, es decir, sustancias capaces de aumentar su masa y su peso debido a los grupos polares presentes en las cadenas principales o laterales del polímero cuando entran en contacto con moléculas de agua.

ES 2 303 255 T3

En especial, la matriz hidrófila se corresponde con sustancias seleccionadas, por ejemplo, entre derivados de celulosa, como hidroxialquilcelulosas, alquilcelulosas, carboxialquilcelulosas y sus sales o derivados, alcoholes de polivinilo, derivados carboxivinilo, derivados de polisacáridos de naturaleza aniónica o catiónica, como por ejemplo, ácido hiduronico, ácido glucurónico o glucosaminas, pectinas y/o sus derivados.

5 En esta realización preferida, las matrices se dispersan una en otra en sucesión junto con el principio activo, de modo que da lugar a la formación de una estructura homogénea responsable de la liberación específica de sitio.

10 En una realización adicional de la presente invención, los comprimidos obtenidos se someten finalmente a un proceso de recubrimiento usando sustancias gastrorresistentes como, por ejemplo, polímero de ácidos acrílicos y metacrílicos (Eudragit) y/o derivados de ftalato de celulosa.

15 Los sistemas adecuados de liberación controlada y/o programada para la presente invención se describen en los documentos EP 1183014, GB 2245492 y EP 572942.

15 Los ejemplos siguientes describen la invención en detalle sin limitar de ninguna forma el contenido de la misma.

Ejemplo 1

20 Se mezclan 200 g de rifamicina SV con 5 g de ácido esteárico, 7 g de cera de carnaúba, 8 g de dioctil sulfosuccinato sódico, 100 g de lactosa y 10 g de edetato sódico y se granula con una solución que contiene 25 g de polivinilpirrolidona de baja viscosidad en 0,2 litros de agua purificada. Cuando el granulado se ha secado, se mezcla con 100 g de carboximetilcelulosa sódica, 25 g de sílice, 5 g de palmitoestearato de glicerol y 10 mg de talco antes de someterse a comprensión hasta el peso unitario de 495 mg/comprimido. Los núcleos obtenidos de este modo se recubren a continuación con una dispersión hidroalcohólica de ésteres de ácido acrílico y metacrílico, dióxido de titanio, talco y citrato trietílico, lo que confiere al producto resistencia a la desintegración en un ambiente muy ácido, similar al ambiente del estómago y del intestino delgado. La disolución de los comprimidos es prácticamente nula en condiciones de pH inferior a 7 y es progresiva en un tampón entérico a pH 7,2 con las siguientes cuotas de porcentajes:

- 30 - menos del 20% después de una hora de permanencia,
- menos del 50% después de 3 horas de permanencia,
35 - más del 70% después de 8 horas de permanencia.

Ejemplo 2

40 Se mezclan 500 g de rifamicina con 10 g de ácido esteárico, 10 g de cera de abeja, 10 g de dodecil sulfato sódico, 200 g de manitol y 10 g de edetato sódico y se granula con una solución que contiene 50 g de hidroxipropilcelulosa en 0,5 litros de agua. Cuando el granulado se ha secado, se mezcla con 150 g de hidroxipropilmétilecelulosa sódica, 25 g de sílice, 5 g de palmitoestearato de glicerol y 10 mg de talco antes de someterlo a comprensión hasta el peso por unidad de 490 mg/comprimido. Los núcleos obtenidos de este modo se recubren a continuación con una dispersión acuosa de ésteres de ácido acrílico y metacrílico, óxido de hierro, talco y citrato trietílico, lo que confiere al producto resistencia a la desintegración en un entorno muy ácido, similar al entorno del estómago y del intestino delgado. La disolución de los comprimidos es prácticamente nula en condiciones de pH inferior a 7 y es progresiva en un tampón entérico a pH 7,2 con las siguientes cuotas de porcentajes:

- 50 - menos del 30% después de una hora de permanencia,
- menos del 60% después de 3 horas de permanencia,
- más del 80% después de 8 horas de permanencia.

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Composiciones farmacéuticas orales de liberación controlada y/o retardada que contienen rifamicina SV asociada con uno o más excipientes farmacológicamente aceptables, en las que la liberación controlada y/o retardada se consigue mediante una estructura de matriz múltiple que comprende:
- 5 a) una matriz anfifílica a la que se incorpora el principio activo;
 - 10 b) una matriz lipofílica que está formada por sustancias que tienen un punto de fusión inferior a 90°C y en la que se dispersa a);
 - 15 c) una matriz hidrófila,
- 15 **caracterizada** porque la liberación controlada y/o retardada del principio activo se produce en el intestino grueso.
2. Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 1, en las que la liberación del principio activo se produce en el colon.
- 20 3. Composiciones farmacéuticas según las reivindicaciones precedentes, en las que la rifamicina SV está presente a una cantidad del 10% al 90% en peso.
4. Composiciones farmacéuticas según las reivindicaciones precedentes en las que la rifamicina SV está presente en una cantidad del 20% al 60% en peso.
- 25 5. Composiciones farmacéuticas según las reivindicaciones precedentes, en las que la matriz anfifílica se selecciona entre lecitina, monooleato de sorbitán polioxietilenoado, dodecil sulfato sódico, dioctil sulfosuccinato sódico y/o copolímeros en bloque de etileno y/o propileno.
- 30 6. Composiciones farmacéuticas según las reivindicaciones precedentes en las que la matriz lipófila se selecciona entre ácido esteárico, cera de abeja, cera de carnauba, ácido palmítico y/o ésteres de palmitoestearato.
- 35 7. Composiciones farmacéuticas según las reivindicaciones precedentes en las que la matriz hidrófila se selecciona entre hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, hidroxietilcelulosa, polímeros de carboxivinilo, alcohol polivinílico, polímero de vinilo, ácido algínico y sus sales y/o polímeros de polisacáridos.
8. Composiciones farmacéuticas según las reivindicaciones precedentes, que comprenden un recubrimiento gastroprotector.
- 40 9. Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 9, en las que el recubrimiento gastroprotector se selecciona entre ésteres de ácido acrílico y metacrílico y/o acetato ftalato de celulosa.
10. Composiciones farmacéuticas según las reivindicaciones precedentes para el tratamiento de patologías del intestino grueso.
- 45 11. Composiciones farmacéuticas según las reivindicaciones precedentes para el tratamiento de patologías de colon.
12. Composiciones farmacéuticas según las reivindicaciones precedentes para el tratamiento de colitis infecciosas, disentería bacilar, colitis seudomembranosa, diarrea del viajero, enfermedad diverticular y/o diverticulitis.
- 50 13. Composiciones farmacéuticas según las reivindicaciones precedentes para el tratamiento de preparación de intervenciones quirúrgicas de colon y/o como tratamiento de apoyo en el tratamiento de la amoniacemia o hiperamoniamia.

55

60

65