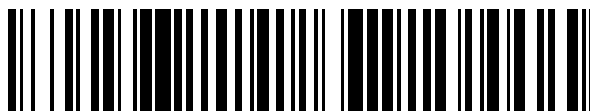


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 929 768**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/437** (2006.01)

**A61K 9/28** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.09.2017 PCT/US2017/054288**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.04.2018 WO18064472**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.09.2017 E 17857495 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.08.2022 EP 3518924**

54 Título: **Formas sólidas de dispersión de rifaximina**

30 Prioridad:

**30.09.2016 US 201662402119 P**

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

**01.12.2022**

73 Titular/es:

**SALIX PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)  
400 Somerset Corporate Boulevard  
Bridgewater, NJ 08807, US**

72 Inventor/es:

**GOLDEN, PAM y  
KABIR, MOHAMMED A.**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 929 768 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

Formas sólidas de dispersión de rifaximina

**Antecedentes**

5 La incidencia de la enfermedad hepática va en aumento y seguirá siendo una carga importante para la salud. La cirrosis es una de las principales causas de gran parte de la enfermedad hepática crónica (CLD, por sus siglas en inglés) en al menos los EE. UU. y es la 12ª causa principal de muerte. Las tasas de mortalidad por complicaciones de la cirrosis utilizando datos de la base de datos Nationwide Inpatient Sample (NIS) de 1998 a 2006 se estimaron en aproximadamente 8%, 18%, 10% y 45% para ascitis, encefalopatía hepática (HE, por sus siglas en inglés), hemorragia por várices y síndrome hepatorenal (HRS, por sus siglas en inglés), respectivamente. Véase, por ejemplo, Mol. Pharm. 2011;8:1573-1581. Asimismo, otros estudios han demostrado que la mortalidad hospitalaria de los pacientes con peritonitis bacteriana espontánea (SBP, por sus siglas en inglés) varía de 10-50%. Véase, por ejemplo, Hepatology, febrero de 1993; 17(2):251-7; J Hepatol, mayo de 2004; 40(5):823-30.

15 El tratamiento de la cirrosis y sus complicaciones se basa en la gravedad de la enfermedad y si se han desarrollado o no complicaciones (es decir, enfermedad descompensada). El desarrollo de hemorragia por várices esofágicas (EVB, por sus siglas en inglés), ascitis, peritonitis bacteriana espontánea (SBP, por sus siglas en inglés), HE o síndrome hepatorenal (HRS, por sus siglas en inglés) tiene un profundo impacto en el pronóstico. A pesar de las terapias médicas actuales para EVB, ascitis, SBP y HE, los pacientes con enfermedad compensada que desarrollan una de estas complicaciones tienen una tasa de supervivencia a cinco años de 20% a 50% (Gastroenterology 1987;93: 234-241; Gastroenterology. 1997;112:463-472). La tasa de supervivencia de los pacientes que desarrollan SBP o HRS es particularmente baja. Para SBP, menos de la mitad sobrevivirá 1 año; la tasa de supervivencia mediana para pacientes con HRS tipo I es inferior a 2 semanas (Gastroenterology. 1993;104:1133-8; Gastroenterology 1993;105: 229-236).

25 El uso de rifaximina para prevenir las complicaciones de la cirrosis está respaldado por múltiples líneas de evidencia clínica y experimental. Por ejemplo, la rifaximina fue aprobada por la FDA de EE. UU. en marzo de 2010 para la reducción del riesgo de HE manifiesta recurrente; se ha demostrado que protege de las recaídas de HE con una disminución de las hospitalizaciones relacionadas con HE y por cualquier causa sin un aumento en la tasa de eventos adversos (EA) o una disminución de la supervivencia (véase, por ejemplo, Conf. Proc. Ing. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. 2013 2184-2187); reduce o mantiene las tasas generales de infección, el uso de antibióticos y otras complicaciones de la cirrosis tales como ascitis (véase Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. anteriormente); y se asoció de forma independiente con una mayor supervivencia y un menor riesgo de desarrollar hemorragia por várices, HE, SBP o HRS (véase, por ejemplo, Journal of Gastroenterology and Hepatology 28(3); Diciembre 2012).

El documento WO 2012/009387 A1 se refiere a nuevas formas de rifaximina que comprenden dispersiones sólidas de rifaximina, métodos para elaborar las mismas y a su uso en preparaciones medicinales y métodos terapéuticos.

El documento AU 2014 202 520 A1 se refiere a composiciones farmacéuticas de rifaximina para controlar la liberación y/o aumentar el tiempo de permanencia en el tracto gastrointestinal y al procedimiento de preparación de las mismas.

35 El documento EP 2 011 486 A1 se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de rifaximina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o enantiómeros o polimorfos, excipiente(s) farmacéuticamente aceptable(s) y agente(s) de control de la liberación.

Dado el valor terapéutico de la rifaximina y el aumento continuo de la enfermedad hepática, permanecen las formulaciones alternativas, el descubrimiento de formulaciones alternativas y los usos de la rifaximina.

**40 Compendio**

Ahora se ha descubierto que ciertas composiciones farmacéuticas que comprenden dispersiones sólidas de rifaximina reducen eficazmente el tiempo de hospitalización y previenen la mortalidad por cualquier causa asociada con complicaciones de la enfermedad hepática. Véanse, por ejemplo, la Figura 3 y la Figura 4.

45 También se ha descubierto que ciertas composiciones farmacéuticas que comprenden dispersiones sólidas de rifaximina reducen el tiempo hasta el desarrollo de ascitis refractaria. Véase, por ejemplo, la Tabla 43.

La presente divulgación proporciona estas composiciones farmacéuticas así como métodos para su fabricación y usos terapéuticos asociados con complicaciones de enfermedades hepáticas. La invención se expone en el conjunto de reivindicaciones adjunto.

**Breve descripción de las figuras**

50 La Figura 1 presenta una estimación de Kaplan-Meier para la distribución del tiempo hasta la hospitalización por cualquiera de las complicaciones de la cirrosis hepática por grupo de tratamiento para una población ITT (intención de tratar) con una formulación que comprende una dispersión sólida de rifaximina.

La Figura 2 presenta una estimación de Kaplan-Meier para la distribución del tiempo hasta la mortalidad por cualquier

causa por grupo de tratamiento para una población ITT con una formulación que comprende dispersión sólida de rifaximina.

5 La Figura 3 presenta una estimación de Kaplan-Meier para la distribución del tiempo hasta la hospitalización por cualquiera de las complicaciones de la cirrosis hepática o la mortalidad por cualquier causa por grupo de tratamiento para la población ITT con una formulación que comprende dispersión sólida de rifaximina.

La Figura 4 presenta una estimación de Kaplan-Meier para la distribución del tiempo hasta la hospitalización por cualquiera de las complicaciones de la cirrosis hepática o la mortalidad por cualquier causa por grupo de tratamiento para la población PP (por protocolo) con una formulación que comprende dispersión sólida de rifaximina.

### Descripción detallada

10 En el presente documento se proporcionan dispersiones sólidas que comprenden rifaximina y acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC-AS). En particular, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica de liberación inmediata según la reivindicación 1.

### Definiciones

15 El término "dispersión sólida" o según se usa en el presente documento se refiere a una dispersión de rifaximina y una matriz de vehículo inerte en forma sólida, es decir, la rifaximina se mezcla homológicamente con un vehículo inerte. La matriz inerte es generalmente hidrófila (p. ej., un polímero como HPMC-AS) y puede ser cristalina o amorfa. Se entenderá que no es necesariamente el método de preparación el que gobierna las propiedades de la dispersión sólida, sino más bien la disposición molecular de los contenidos de la dispersión. Por lo tanto, en ausencia de una expresión para hacerlo, o una incorporación de restricciones de procedimiento, las dispersiones sólidas no deben estar limitadas por el procedimiento con el que se fabrican. Los términos "dispersión sólida", "dispersión sólida soluble" y las abreviaturas "SD" o "SDD" se usan indistintamente y cada uno se refiere a la dispersión sólida de rifaximina divulgada.

25 Según se usan en el presente documento, los términos "sujeto" y "paciente" pueden usarse indistintamente y significan un mamífero que necesita tratamiento, p.ej., animales de compañía (p.ej., perros, gatos y similares), animales de granja (p.ej., vacas, cerdos, caballos, ovejas, cabras y similares) y animales de laboratorio (p.ej., ratas, ratones, cobayos y similares). Normalmente, el sujeto es un ser humano que necesita tratamiento.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de una composición que comprende una dispersión sólida de rifaximina eficaz, tras la administración de una sola dosis o múltiples dosis al sujeto, para proporcionar un beneficio terapéutico al sujeto.

30 La "encefalopatía hepática" o "HE" para abreviar se define como un estado mental alterado diagnosticado como HE y definido como un aumento de la puntuación de Conn hasta Grado  $\geq 2$  (es decir, 0 o 1 a  $\geq 2$ ).

35 La "hemorragia por várices esofágicas" o "EVB" para abreviar se define como la aparición de una hemorragia gastrointestinal clínicamente significativa que se define como 1) hemorragia desde una variz esofágica o gástrica en el momento de la endoscopia o 2) la presencia de várices grandes con sangre evidente en el estómago, y ninguna otra causa identificable de hemorragia observada durante la endoscopia, y están presentes al menos uno o más de los siguientes criterios: i) descenso de la hemoglobina de más de 2 g/dl durante las primeras 48 horas posteriores al ingreso hospitalario, ii) requerimiento de transfusión de 2 unidades de sangre o más dentro de las 24 horas posteriores al ingreso hospitalario, iii) presión arterial sistólica de menos de 100 mm Hg, o iv) frecuencia del pulso mayor de 100 latidos/min en el momento del ingreso.

40 La "peritonitis bacteriana espontánea" o "SBP" para abreviar se define como más de 250 células polimorfonucleares (PMN) / mm<sup>3</sup> y/o cultivo monomicrobiano positivo en el líquido ascítico.

45 El "síndrome hepatorenal" (HRS) se define como i) aumento progresivo de la creatinina sérica (> 1,5 mg/dl) sin mejoría después de al menos 2 días con abstinencia de diuréticos y expansión de volumen con albúmina, ii) ausencia de enfermedad renal parenquimatosa, iii) oliguria, iv) ausencia de choque, y v) ausencia de tratamiento actual o reciente (dentro de los 3 meses anteriores a la aleatorización) con fármacos nefrotóxicos.

El "tiempo hasta el desarrollo de ascitis médicamente refractaria" se define como ascitis que ya no puede controlarse de manera eficaz con i) una dieta baja en sodio y dosis máximas de diuréticos (p. ej., hasta 400 mg de espironolactona y 160 mg de furosemida al día) o ii) diuréticos, debido a la incapacidad de tolerar los efectos secundarios de las dosis máximas de diuréticos.

50 En la presente divulgación, cuando un valor numérico se modifica por el término "aproximadamente" también se considera que se divulga el valor numérico exacto.

## Composiciones

- 5 La presente divulgación proporciona una composición farmacéutica de liberación inmediata que comprende de 16% en peso a 18% en peso de rifaximina; de 16% en peso a 18% en peso de HPMC-AS; de 1% en peso a 2% en peso de poloxámero 407; de 8% en peso a 10% en peso de croscarmelosa sódica; de 49% en peso a 51% en peso de celulosa microcristalina; de 0,15% en peso a 0,25% en peso de dióxido de silicio coloidal; y de 0,45% en peso a 0,55% en peso de estearato de magnesio, en donde la cantidad total de rifaximina es 40 mg.
- La presente divulgación proporciona una dispersión sólida, en la que el HPMC-AS está presente en una cantidad de 16% en peso a 18% en peso. En una alternativa, la cantidad de HPMC-AS presente en la dispersión sólida es 16% en peso, 17% en peso o 18% en peso.
- 10 En una realización, la dispersión sólida comprende cantidades iguales de rifaximina y polímero. Así, por ejemplo, la dispersión sólida comprende de 16% en peso a 18% en peso, 16% en peso, 17% en peso o 18% en peso de rifaximina y HPMC-AS.
- 15 La dispersión sólida que comprende rifaximina y HPMC-AS comprende además poloxámero 407 (p. ej., Pluronic® F-127), en donde los componentes restantes y las cantidades presentes en la dispersión sólida son como se describe anteriormente.
- La dispersión sólida que comprende rifaximina y HPMC-AS comprende además poloxámero 407 (p. ej., Pluronic® F-127) en una cantidad de 1% en peso a 2% en peso, 1% en peso o 2% en peso, en donde los componentes restantes y las cantidades presentes en la dispersión sólida son como se describe anteriormente.
- 20 Además, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden la dispersión sólida de cualquiera de las realizaciones anteriores.
- La composición farmacéutica comprende croscarmelosa sódica (carboximetilcelulosa sódica reticulada).
- Las composiciones farmacéuticas comprenden croscarmelosa sódica en una cantidad de 8% a 10% en peso, o 9% en peso, basado en la cantidad total (% en peso) de componentes en la composición farmacéutica, donde los componentes restantes y las cantidades presentes en la composición farmacéutica incluyen y son como se describe anteriormente.
- 25 Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento comprenden además celulosa microcristalina, donde los componentes restantes y las cantidades presentes en la composición farmacéutica incluyen y son como se describe anteriormente.
- 30 Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento comprenden además celulosa microcristalina presente en una cantidad de 49% en peso a 51% en peso, o 50% en peso, basado en la cantidad total (% en peso) de componentes en la composición farmacéutica, donde los componentes restantes y las cantidades presentes en la composición farmacéutica incluyen y son como se describe anteriormente.
- 35 Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento comprenden además dióxido de silicio coloidal, donde los componentes restantes y las cantidades presentes en la composición farmacéutica incluyen y son como se describe anteriormente.
- Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento comprenden además dióxido de silicio coloidal presente en una cantidad de 0,15% en peso a 0,25% en peso, o 0,2% en peso, basado en la cantidad total (% en peso) de componentes en la composición farmacéutica, donde los componentes restantes y las cantidades presentes en la composición farmacéutica incluyen y son como se describe anteriormente.
- 40 Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento comprenden además estearato de magnesio, donde los componentes restantes y las cantidades presentes en la composición farmacéutica incluyen y son como se describe anteriormente.
- 45 Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento comprenden además estearato de magnesio presente en una cantidad de 0,45% en peso a 0,55% en peso, 0,45% en peso, 0,47% en peso o 0,49% en peso, basado en la cantidad total (% en peso) de componentes en la composición farmacéutica, donde los componentes restantes y las cantidades presentes en la composición farmacéutica incluyen y son como se describe anteriormente.
- Preferiblemente, se proporciona una composición farmacéutica en la que el dióxido de silicio coloidal está presente en una cantidad de 0,20% en peso.
- 50 Preferiblemente, se proporciona una composición farmacéutica en la que el estearato de magnesio está presente en una cantidad de 0,50% en peso.
- Preferiblemente, se proporciona una composición farmacéutica en la que la croscarmelosa sódica está presente en una cantidad de 9% en peso.

Preferiblemente, se proporciona una composición farmacéutica en la que la celulosa microcristalina está presente en una cantidad de 51% en peso.

Preferiblemente, se proporciona una composición farmacéutica en la que el dióxido de silicio coloidal está presente en una cantidad de 0,20% en peso.

- 5 Preferiblemente, se proporciona una composición farmacéutica en la que el estearato de magnesio está presente en una cantidad de 0,50% en peso.

Preferiblemente, se proporciona una composición farmacéutica en la que la rifaximina está presente en una cantidad de 17% en peso.

- 10 Preferiblemente, se proporciona una composición farmacéutica en la que el HMPC-AS está presente en una cantidad de 17% en peso.

Se proporciona una composición farmacéutica en la que la cantidad total de rifaximina es de 40 mg.

Preferiblemente, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento están en forma de comprimido.

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento están preferiblemente en forma de comprimido y son de liberación inmediata.

- 15 Preferiblemente, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento están revestidas con una película. Los revestimientos son conocidos por los expertos en la técnica y pueden ser revestimientos de liberación inmediata o de liberación sostenida. Un ejemplo de revestimiento de película es Opadry II Blue 85F90614 de Colorcon®.

- 20 Otras dispersiones sólidas y composiciones farmacéuticas incluidas en la presente divulgación se describen en la sección de Ejemplificación a continuación.

Usos, formulación y administración de formas de dosificación

Según otras realizaciones (no según la invención), la presente divulgación se refiere a un método para usar las dispersiones sólidas divulgadas y sus composiciones farmacéuticas para prevenir complicaciones de la cirrosis hepática como, por ejemplo, en sujetos con descompensación temprana.

- 25 También se proporcionan en el presente documento métodos (no según la invención) para usar las dispersiones sólidas y sus composiciones farmacéuticas para prevenir la mortalidad por cualquier causa, por ejemplo, en sujetos con cirrosis hepática que también pueden tener una descompensación temprana.

- 30 También se proporcionan en el presente documento métodos (no según la invención) para usar las dispersiones sólidas y sus composiciones farmacéuticas para reducir el tiempo hasta la hospitalización que está asociado con complicaciones de una enfermedad hepática (p. ej., complicaciones de la cirrosis hepática) como, por ejemplo, reducir el tiempo hasta la hospitalización por uno o más de encefalopatía hepática (HE), hemorragia por várices esofágicas (EVB), peritonitis bacteriana espontánea (SBP) y síndrome hepatorenal (HRS).

- 35 También se proporcionan en el presente documento métodos (no según la invención) para usar las dispersiones sólidas y sus composiciones farmacéuticas para prevenir la hospitalización asociada con complicaciones de una enfermedad hepática (p. ej., complicaciones de la cirrosis hepática) como, por ejemplo, reducir el tiempo hasta la hospitalización por uno o más de encefalopatía hepática (HE), hemorragia por várices esofágicas (EVB), peritonitis bacteriana espontánea (SBP) y síndrome hepatorenal (HRS).

- 40 También se proporcionan en el presente documento métodos (no según la invención) para usar las dispersiones sólidas y sus composiciones farmacéuticas para reducir el tiempo hasta la mortalidad por cualquier causa que está asociada con complicaciones de una enfermedad hepática (p. ej., complicaciones de la cirrosis hepática) como, por ejemplo, reducir el tiempo hasta la mortalidad por cualquier causa por uno o más de encefalopatía hepática (HE), hemorragia por várices esofágicas (EVB), peritonitis bacteriana espontánea (SBP) y síndrome hepatorenal (HRS).

- 45 También se proporcionan en el presente documento métodos (no según la invención) para usar las dispersiones sólidas y sus composiciones farmacéuticas para prevenir la mortalidad por cualquier causa que está asociada con complicaciones de una enfermedad hepática (p. ej., complicaciones de la cirrosis hepática) como, por ejemplo, reducir el tiempo hasta la mortalidad por cualquier causa por uno o más de encefalopatía hepática (HE), hemorragia por várices esofágicas (EVB), peritonitis bacteriana espontánea (SBP) y síndrome hepatorenal (HRS).

- 50 Además se proporcionan métodos (no según la invención) para usar las dispersiones sólidas y sus composiciones farmacéuticas para reducir el tiempo hasta el desarrollo de ascitis refractaria en, por ejemplo, sujetos que tienen cirrosis hepática descompensada temprana o complicaciones de la cirrosis hepática tales como HE, EVB, SBP o HRS.

Formas de dosificación adecuadas que se pueden usar con las dispersiones sólidas y las composiciones del presente

documento incluyen, entre otras, cápsulas, comprimidos, minicomprimidos, esferas, microesferas, gránulos, granulados y polvo. Las formas de dosificación adecuadas se pueden revestir, por ejemplo, usando un revestimiento entérico. En algunas realizaciones, las dispersiones sólidas y las composiciones se formulan como comprimidos, comprimidos oblongos o cápsulas. En una realización, las dispersiones sólidas y las composiciones se formulan como un comprimido.

Las composiciones proporcionadas se pueden formular de modo que se pueda administrar una dosificación de entre 0,001 y 100 mg/kg de peso corporal/día del inhibidor a un paciente que reciba estas composiciones. También debe entenderse que una dosificación y un régimen de tratamiento específicos para cualquier paciente en particular dependerán de una variedad de factores, que incluyen la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el momento de la administración, la tasa de excreción, la combinación de medicamentos, el juicio del médico responsable y la gravedad de la enfermedad particular que se esté tratando. La cantidad de una dispersión proporcionada en la composición también dependerá del compuesto particular en la composición. En la invención, la cantidad de dosificación de rifaximina en una composición proporcionada es de 40 mg.

### Ejemplificación

#### Preparación general de dispersiones sólidas

Las dispersiones sólidas descritas en el presente documento se pueden preparar mediante una serie de métodos, que incluyen fusión y evaporación del disolvente. Las dispersiones sólidas de la presente invención también se pueden preparar según los procedimientos descritos en: Chiou WL, Riegelman S: "Pharmaceutical applications of solid dispersion systems", *J. Pharm. Sci.* 1971; 60: 1281-1302; Serajuddin ATM: "Solid dispersion of poorly water-soluble drugs: early promises, subsequent problems, and recent breakthroughs", *J. Pharm. Sci.* 1999; 88: 1058-1066; Leuner C, Dressman J: "Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions", *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2000; 50:47-60; y Vasconcelos T, Sarmento B, Costa P: "Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs", *Drug Discovery Today* 2007; 12:1068-1075.

En un aspecto, los componentes, por ejemplo, rifaximina, polímero y metanol, se mezclan y luego se secan por pulverización. Las condiciones ejemplares se resumen en la Tabla 1 posteriormente.

Parámetros ejemplares del procedimiento de secado por pulverización incluyen, por ejemplo:

- Secador por pulverización: por ejemplo, PSD 1;
- Boquilla para uno o varios fluidos: por ejemplo, una boquilla Niro de dos fluidos;
- Orificio de boquilla - 0,1 - 10 mm;
- Temperatura del gas de entrada - 75 - 150±5 grados C;
- Flujo de gas del procedimiento (mmH<sub>2</sub>O) - 20 - 70, preferiblemente 44;
- Presión del gas de atomización - 0,7 - 1 bar;
- Tasa de alimentación - 2 - 7 kg/h;
- Temperatura de salida - 30 - 70 ± 3 grados C;
- Temperatura de la solución - 20 - 50 grados C; y

Después del secado por pulverización, séquese al vacío a 20 - 60 grados C, durante entre aproximadamente 2 y 72 horas.

Tabla 1:

Descripción (a)	Temperatura de entrada (fijo, °C)	Aspirador %	Bomba %	Temperatura de entrada (medida, °C)	Temperatura de salida (medida, °C)	Tasa de pulverización (b) ml/min
(50:50) HPMC-AS: rifaximina, escala de ~10 g	120	95	40-30	120-119	60-45	9.6

(a): proporción aproximada de rifaximina a HPMC-AS, en peso.

(b): los caudales se estiman en la bomba al 30%.

Una fórmula del lote representativa se proporciona en la Tabla 2.

Tabla 2:

## ES 2 929 768 T3

Ingrediente	Función	% p/p	Cantidad teórica (kg/lote)
Rifaximina	Principio activo	47,20	22,18
HPMC-AS	Polímero	47,20	22,18
Poloxámero 407	Tensioactivo	5,60	2,64
Metanol <sup>a</sup>	Disolvente	--	(438,0)
Nitrógeno <sup>b</sup>	Gas de procedimiento	--	--
Peso Teórico Total		100,00	47,00

<sup>a</sup>Eliminado durante el procedimiento de secado; gas de procedimiento para secado y atomización; no incorporado en el producto

### Procedimiento de mezclado/encapsulación

- 5 Los componentes y la composición de comprimidos de 80 mg (no según la invención) y 40 mg (según la invención) de liberación inmediata (según la invención) y de liberación prolongada sostenida (no según la invención) se prueban en la Tabla 3 posterior.

Tabla 3:

Ingrediente	Función	Cantidad teórica (mg/comprimido)			
		IR <sup>*1</sup> - 80 mg	SER <sup>*1</sup> - 80 mg	RI <sup>*2</sup> - 40 mg	SER <sup>*1</sup> - 40 mg
Rifaximina	Principio activo	80	80	40	40
HPMC-AS	Polímero	80	80	40	40
Poloxámero 407	Tensioactivo	9,49	9,49	4,75	4,75
Croscarmelosa sódica	Potenciador de disolución	30,15	11,33	20,74	11,33
Celulosa microcristalina	Carga	25,28	44,10	119,43	128,84
Dióxido de silicio coloidal	Deslizante	0,45	0,45	0,45	0,45
Estearato de magnesio (no bovino)	Lubricante	1,13	1,13	1,13	1,13
Opadry II Blue 85F90614 (revestimiento de PVA)	Revestimiento	11,92	11,92	11,92	11,92
Agua purificada	Disolvente para la solución de recubrimiento	--	--	--	--
Peso Teórico Total		238,42	238,42	238,42	238,42

10 <sup>\*1</sup> no según la invención

<sup>\*2</sup> según la invención

### Datos clínicos

Los siguientes datos se obtuvieron usando las composiciones descritas en la Tabla 3.

- 15 Se efectuó una evaluación de estudio de Fase 2, aleatorizado, doblemente enmascarado, controlado con placebo, paralelo y multicéntrico de la eficacia (prevención de hospitalización por complicaciones de cirrosis hepática o mortalidad por cualquier causa en sujetos con descompensación temprana) y la seguridad de los comprimidos de SSD de rifaximina en sujetos con cirrosis hepática descompensada temprana. Se inscribieron en el estudio sujetos con ascitis documentada que no habían experimentado previamente SBP, EVB o HRS. Los sujetos completaron un período de selección de 1 a 21 días, un período de tratamiento de 24 semanas y un período de seguimiento de 2 semanas.
- 20 Aproximadamente 420 sujetos que completaron con éxito el Período de Selección fueron aleatorizados en una asignación 1:1:1:1:1 a 1 de 6 grupos de tratamiento y entraron al período de tratamiento. Todos los tratamientos se administraron una vez al día a la hora de acostarse. Las determinaciones de eficacia y seguridad se realizaron durante las visitas a la clínica en el día 1 (valor de referencia), las semanas 2, 4, 8, 12, 16, 20 y 24 (final del tratamiento [EOT]).
- 25 Todos los sujetos completaron una visita de fin de estudio (EOS) en la semana 26 (o terminación anticipada si corresponde) para las determinaciones de seguridad finales.

### Criterios de inclusión

Un sujeto era elegible para su inclusión en este estudio si cumplía con todos los siguientes criterios:

1. El sujeto tenía  $\geq 18$  años de edad.
2. El sujeto era hombre o mujer.

Las mujeres en edad fértil (reproductiva) debían tener una prueba de embarazo en suero negativa en la selección y debían aceptar usar un método anticonceptivo aceptable durante su participación en el estudio. Métodos anticonceptivos aceptables incluían métodos de doble barrera (preservativo con jalea espermicida o un diafragma con espermicida), métodos hormonales (p. ej., anticonceptivos orales, parches o acetato de medroxiprogesterona) o un dispositivo intrauterino (DIU) con una tasa de falla documentada de menos de 1% al año. La abstinencia o la(s) pareja(s) con una vasectomía podría considerarse un método anticonceptivo aceptable a discreción del investigador. Nota: Las mujeres que habían sido esterilizadas quirúrgicamente (p. ej., histerectomía o ligadura de trompas bilateral) o que eran posmenopáusicas (cese total de la menstruación durante  $> 1$  año) no se consideraban "mujeres en edad fértil".

3. El sujeto tenía un diagnóstico de cirrosis hepática y ascitis documentada, ya sea mediante un estudio de diagnóstico por imagen o un examen físico (Nota: los sujetos con ascitis de grado 1 estaban permitidos en el estudio), pero aún no había experimentado ninguna de las siguientes complicaciones de la cirrosis:

- EVB - hemorragia gastrointestinal clínicamente significativa
- SBP: más de 250 células polimorfonucleares (PMN)/mm<sup>3</sup> y/o cultivo monomicrobiano positivo en líquido ascítico
- Insuficiencia renal en presencia de ascitis - aumento de la creatinina sérica de 0,5 mg/dl (hasta más de 1,5 mg/dl), con ascitis documentada en el examen físico, el diagnóstico por imagen y/o admitido con diuréticos para el tratamiento de la ascitis
- Desarrollo de ascitis médicamente refractaria.

4. El sujeto tenía una puntuación MELD de  $\geq 12$ , una puntuación MELDNa de  $\geq 12$  o una clasificación Child-Pugh B (puntuación = 7-9).

5. El sujeto era capaz de comprender los requisitos del estudio y estaba dispuesto a cumplir con todos los procedimientos del estudio.

6. El sujeto entendía el idioma del formulario de consentimiento informado y era capaz y estaba dispuesto a firmar el formulario de consentimiento informado.

7. Si corresponde, el sujeto tenía un familiar cercano u otro contacto personal que pudiera brindar supervisión continua al sujeto y estaba disponible para el sujeto durante la realización del ensayo.

#### Criterios de exclusión

Un sujeto no era elegible para su inclusión en este estudio si se aplicaba alguno de los siguientes criterios:

1. El sujeto tenía antecedentes de un trastorno psiquiátrico mayor, incluida depresión mayor no controlada o psicosis controlada o no controlada en los últimos 24 meses antes de firmar el consentimiento informado (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4<sup>a</sup>) que, en opinión del investigador, impidiera la finalización del estudio, interfiriera con el análisis de los resultados del estudio o afectara negativamente a la participación del sujeto en el estudio.

2. El sujeto tenía antecedentes de abuso de alcohol o abuso de sustancias en los últimos 3 meses antes de firmar el consentimiento informado (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4<sup>a</sup>).

3. El sujeto tenía colangitis esclerosante primaria documentada (Nota: los sujetos con cirrosis biliar primaria se permitieron en el estudio).

4. El sujeto se había sometido a una ligadura de várices profiláctica dentro de las 2 semanas previas a la selección o tenía programado someterse a una ligadura de várices profiláctica durante el estudio (Nota: los sujetos con ligadura de várices profiláctica previa podían participar en el estudio).

5. El sujeto había sido diagnosticado de una infección para la cual actualmente está tomando antibióticos orales o parenterales.

6. El sujeto tenía hipovolemia significativa o cualquier anomalía electrolítica que pudiera afectar a la función mental (p. ej., sodio sérico  $< 125$  meq/l, calcio sérico  $> 10$  mg/dl).

7. El sujeto tenía hipopotasemia grave según se define por una concentración sérica de potasio  $< 2,5$  meq/l.

8. El sujeto estaba anémico, según se define por una concentración de hemoglobina de  $\leq 8$  g/dl.

9. El sujeto tenía insuficiencia renal con una creatinina de  $\geq 1,5$  mg/dl.

Nota: Las pruebas de laboratorio relacionadas con los criterios de inclusión/exclusión podrían repetirse una vez, antes de considerar al sujeto como un fallo de selección (dado que todos los demás criterios de inclusión/exclusión se cumplen o no se cumplen, respectivamente) a discreción del investigador.

10. El sujeto mostraba presencia de obstrucción intestinal o tiene enteropatía inflamatoria.

11. El sujeto tenía diabetes tipo 1 o tipo 2 que, según la opinión del investigador, estaba mal controlada o había tenido una HbA1c  $> 12\%$  en los últimos 3 meses antes de la selección o en la visita de selección.

12. El sujeto tenía antecedentes de trastornos convulsivos.

13. El sujeto tenía una enfermedad cardiovascular o pulmonar inestable, clasificada por un empeoramiento de la condición de la enfermedad que requirió un cambio en el tratamiento o atención médica dentro de los 30 días posteriores a la aleatorización.

14. El sujeto tenía una neoplasia activa en los últimos 5 años (excepciones: carcinomas de células basales de la piel o, si era mujer, carcinoma de cuello uterino in situ que había sido extirpado quirúrgicamente).

15. El sujeto tenía carcinoma hepatocelular (HCC). Nota: la concentración de alfafetoproteína (AFP) se midió en la selección. Si la AFP era superior a 200 ng/ml, el sujeto se excluía de la participación en el estudio. Si la AFP estaba por encima del límite superior de la normalidad y  $\leq 200$  ng/ml, había que utilizar técnicas transversales de diagnóstico por imagen o ecografía para descartar el HCC.

16. El sujeto tenía alguna condición o circunstancia que afectaba negativamente al sujeto o podía causar el incumplimiento del tratamiento o las visitas, podía afectar a la interpretación de los datos clínicos o podía contraindicar de otro modo la participación del sujeto en el estudio.

17. Si era mujer, la sujeto estaba embarazada o en riesgo de embarazo, o estaba amamantando.

18. Varicela, herpes zoster u otra infección viral grave conocida dentro de las 6 semanas posteriores a la aleatorización.

19. Infección conocida por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

20. El sujeto tenía una prueba de heces positiva para *Yersinia enterocolitica*, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella*, *Shigella*, huevos y parásitos, y/o *Clostridium difficile*.

NOTA: Los resultados de las pruebas de heces debían confirmarse como negativos antes de la aleatorización.

21. El sujeto tenía antecedentes de infección tuberculosa y/o había recibido tratamiento para una infección tuberculosa. Si el sujeto tenía una prueba cutánea previa positiva para el antígeno de la tuberculosis, entonces debía tener una radiografía de tórax negativa actual para ser elegible y no podía haber recibido un tratamiento anterior.

22. El sujeto era un empleado del centro que estaba directamente involucrado en la gestión, administración o apoyo de este estudio o era un familiar inmediato del mismo.

23. El sujeto tenía antecedentes de hipersensibilidad a los agentes antimicrobianos rifaximina, rifampicina, rifamicina o cualquiera de los componentes de la SSD de rifaximina.

24. El sujeto usaba cualquier producto o dispositivo de investigación, o participaba en otro estudio de investigación dentro de los 30 días anteriores a la aleatorización.

25. El sujeto tenía un evento manifiesto de HE documentado (puntuación de Conn  $\geq 2$ ) que no se había resuelto dentro de los 30 días posteriores a la visita 1 (selección).

#### Tratamientos administrados

Había 6 grupos de tratamiento como se enumeran a continuación. Los componentes de la composición se presentan anteriormente en la Tabla 3. Todos los tratamientos debían administrarse por vía oral qhs (a la hora de acostarse). La duración del tratamiento fue de 24 semanas.

Tratamiento A: SSD de rifaximina 40 mg qhs (comprimido IR (liberación inmediata))

Tratamiento B: SSD de rifaximina 80 mg qhs (comprimido IR)

Tratamiento C: SSD de rifaximina 40 mg qhs (comprimido SER (liberación prolongada sostenida))

Tratamiento D: SSD de rifaximina 80 mg qhs (comprimido SER)

Tratamiento E: SSD de rifaximina 80 mg qhs (comprimido IR) + rifaximina 80 mg qhs (comprimido SER)

Tratamiento F: Placebo qhs

5 Criterios de valoración primarios de la eficacia

Durante el período de tratamiento de 24 semanas, el criterio principal de valoración de la eficacia del estudio fue el tiempo hasta:

- Mortalidad por cualquier causa, u
- Hospitalización que se asociaba con 1 de las siguientes complicaciones de la enfermedad hepática:
  - 10 ◦ HE: estado mental alterado diagnosticado como HE y definido como un aumento de la puntuación de Conn hasta un grado  $\geq 2$  (es decir, 0 o 1 a  $\geq 2$ ).
  - EVB: la aparición de una hemorragia gastrointestinal clínicamente significativa se definió como:
    - 15 ▪ Hemorragia desde una variz esofágica o gástrica en el momento de la endoscopia, o
    - La presencia de várices grandes con sangre evidente en el estómago y ninguna otra causa identificable de hemorragia observada durante la endoscopia.
    - 15 ▪ Además, tenía que estar presente 1 o más de los siguientes criterios:
      - 20 • Descenso de la hemoglobina superior a 2 g/dl durante las primeras 48 horas posteriores al ingreso hospitalario,
      - Necesidad de transfusión de 2 unidades de sangre o más dentro de las 24 horas posteriores al ingreso en el hospital,
      - Una presión arterial sistólica de menos de 100 mm Hg, o
      - Pulso superior a 100 latidos/min en el momento del ingreso.

Nota: Los criterios de Baveno IV también se usaron para definir mejor los eventos de hemorragia por várices.

- SBP - superior a 250 células PMN/mm<sup>3</sup> y/o cultivo monomicrobiano positivo en el líquido ascítico.
- 25 ◦ HRS se definió como:
  - Aumento progresivo de la creatinina sérica (> 1,5 mg/dl) sin mejoría después de al menos 2 días con abstinencia de diuréticos y expansión de volumen con albúmina;
  - Ausencia de enfermedad renal parenquimatosa;
  - Oliguria;
  - 30 ▪ Ausencia de choque; y
  - Ningún tratamiento actual o reciente (dentro de los 3 meses anteriores a la aleatorización) con medicamentos nefrotóxicos.

Criterios de valoración secundarios clave de la eficacia

35 Los criterios de valoración secundarios clave de la eficacia de este estudio fueron la tasa de hospitalización general para cada uno de los componentes individuales del criterio de valoración primario o la mortalidad por cualquier causa durante el período de tratamiento de 24 semanas.

Otros criterios de valoración secundarios

Otros criterios de valoración secundarios de este estudio fueron los siguientes:

- 40 • Tiempo hasta la primera hospitalización o mortalidad por cualquier causa para cada componente individual del criterio de valoración primario.
- Tasa de hospitalización por cualquier causa durante el período de tratamiento de 24 semanas.

- Mortalidad por cirrosis hepática durante el período de tratamiento de 24 semanas.
  - Tiempo hasta el desarrollo de ascitis médicamente refractaria, definida como ascitis que ya no puede ser tratada de manera eficaz por:
    - Una dieta baja en sodio y dosis máximas de diuréticos (hasta 400 mg de espironolactona y 160 mg de furosemida al día), o
    - Diuréticos, por la incapacidad de tolerar los efectos secundarios de las dosis máximas de diuréticos.
  - Hospitalizaciones durante el período de tratamiento de 24 semanas por todas las demás infecciones.
  - Hospitalización como resultado de una lesión renal aguda (AKI) que no era atribuible a HRS y se definió por una reducción rápida (en menos de 48 horas) de la función renal como lo demuestra:
    - Un aumento de la creatinina sérica (bien con un aumento absoluto de la creatinina sérica de  $\geq 0,3$  mg/d ( $\geq 26,4$   $\mu\text{mol/}$  ) o bien un aumento porcentual de la creatinina sérica de  $\geq 50\%$ ), y
    - Una reducción en la diuresis (definida como  $< 0,5$  ml/kg/h durante más de 6 horas).
  - Cambio en los índices de resultados de salud (Cuestionario de Enfermedad Hepática Crónica (CLDQ\_, escala de - calificación de síntomas gastrointestinales (GSRS), inventario de carga del cuidador (CBI), escala de somnolencia de Epworth (ESS)) en las semanas 4, 8, 12, 16, 20 y 24.
  - Farmacocinética de rifaximina y 25-desacetil-rifaximina que evalúa los efectos sobre factores que incluyen insuficiencia hepática, insuficiencia renal y medicamentos concomitantes.
  - Se evaluó la frecuencia crítica de parpadeo (CFF) para cada sujeto. La CFF se evaluó utilizando un instrumento de CFF especializado.
  - Cambios desde el valor de referencia en las concentraciones de amoníaco en sangre en las semanas 2, 4, 8, 12, 16, 20 y 24.
  - Cambio desde el valor de referencia en la puntuación MELD (modelo para la enfermedad hepática en etapa terminal) y MELDNa (modelo para la enfermedad hepática en etapa terminal-Na) en las semanas 2, 4, 8, 12, 16, 20 y 24.
  - Cambio desde el valor inicial en la puntuación de Child-Pugh en las semanas 2, 4, 8, 12, 16, 20 y 24.
- 25 Mediciones de la concentración de fármacos
- Los datos de concentración de rifaximina y metabolitos se recopilaron según el diseño de muestreo farmacocinético de la población completa recomendado en la Guidance for Industry: Population Pharmacokinetics.
- Disposición de los sujetos
- Un total de 518 sujetos fueron aleatorizados en el estudio, de los cuales 408 (78,8%) completaron el estudio:
- 64 sujetos en el grupo de 40 mg qhs IR,
  - 63 sujetos en el grupo de 80 mg qhs IR,
  - 68 sujetos en el grupo 40 mg qhs SER,
  - 68 sujetos en el grupo 40 mg qhs SER, 7
  - 2 sujetos en el grupo 80 mg qhs SER,
  - 66 sujetos en el grupo combinado IR/SER y
  - 75 sujetos del grupo del placebo.
- En total, 109 (21,0%) sujetos interrumpieron prematuramente el estudio, observándose el mayor número de interrupciones en el grupo de 80 mg qhs IR (30,4%). La razón más común de la interrupción prematura presentada en el estudio fue "retiro por parte del sujeto"; esto representaba la interrupción prematura de 44 (8,5%) de todos los sujetos que fueron aleatorizados. A esto le siguió la "muerte", que representaba la interrupción prematura de 21 (4,1%) de todos los sujetos aleatorizados. De todos los grupos de tratamiento, el grupo de 80 mg qhs IR experimentó la mayor cantidad de interrupciones prematuras del estudio (28 sujetos en total), con "retiro por parte del sujeto" presentado como la razón más común de interrupción prematura (n = 9).

Conjuntos de datos analizados

Se analizaron dos conjuntos de datos: población ITT y poblaciones PP.

- La población ITT se definió como todos los sujetos aleatorizados que tomaban al menos 1 dosis del fármaco del estudio.
- 5 • La población PP se definió como todos los sujetos de la población ITT con la excepción de aquellos que no cumplieran con los criterios de inclusión 3 o 4, o cumplieran con el criterio de exclusión 1.
- La población de seguridad incluía todos los sujetos aleatorizados que tomaban al menos 1 dosis del fármaco del estudio.

Los análisis de las características iniciales y la eficacia se realizaron en la población ITT. Los análisis de eficacia primarios también se realizaron en la población PP como un análisis de sensibilidad.

#### 10 Análisis de eficacia

El criterio de valoración primario de eficacia fue el tiempo hasta la mortalidad u hospitalización por cualquier causa que se asociaba con una de las siguientes complicaciones de la enfermedad hepática: HE, EVB, SBP o HRS durante el período de tratamiento de 24 semanas en la población ITT.

15 El análisis primario del tiempo hasta la hospitalización por cualquiera de las complicaciones de la cirrosis hepática o la mortalidad por cualquier causa especificada para el criterio de valoración primario utilizaba una prueba de rango logarítmico estratificado por región de análisis (prueba bilateral con un nivel de significación de 0,05).

También se realizaron comparaciones de grupos de tratamiento por pares (cada uno de los grupos de SSD de rifaximina frente al placebo) utilizando la prueba de rango logarítmico.

20 Además, se usaron los métodos de Kaplan-Meier para estimar la proporción de sujetos que experimentaban hospitalización por alguna de las complicaciones de la cirrosis hepática o mortalidad por cualquier causa en los días 28, 56, 84, 112, 140 y 168 para cada grupo de tratamiento.

Otros análisis del criterio de valoración primario de la eficacia incluyen análisis de sensibilidad (análisis del criterio de valoración primario de la eficacia usando la población PP) y análisis de subgrupos preespecificados.

25 Tiempo hasta la hospitalización por cualquiera de las complicaciones de la cirrosis hepática o mortalidad por cualquier causa

El criterio de valoración primario de la eficacia fue el tiempo hasta la mortalidad por cualquier causa o la hospitalización que estaba asociada a una de las siguientes complicaciones de la enfermedad hepática: HE, EVB, SBP o HRS durante el período de tratamiento de 24 semanas. Se contactó con los sujetos que terminaron antes de tiempo por razones distintas a la muerte aproximadamente 24 semanas después de la aleatorización para determinar si experimentaron el criterio de valoración primario. En el caso de la muerte de un sujeto, se contactó con el cuidador del sujeto (si corresponde).

30

El tiempo hasta la hospitalización por cualquiera de las complicaciones de la cirrosis hepática o la mortalidad por cualquier causa se definió como la duración entre la fecha de la primera dosis del fármaco del estudio y la fecha de la primera hospitalización por cualquiera de las complicaciones de la cirrosis hepática o la mortalidad por cualquier causa.

35 Los sujetos que completaron todo el período de tratamiento de 24 semanas sin morir o cumplir con la definición de complicaciones de la cirrosis hepática de HE, EVB, SBP o HRS fueron censurados en la fecha de la visita final (fecha del último contacto). Los sujetos que interrumpieron prematuramente antes del final del período de tratamiento de 24 semanas por razones distintas a la muerte fueron contactados mensualmente a través de una llamada telefónica de seguimiento para obtener información sobre las complicaciones de la cirrosis, la hospitalización o la muerte. Los

40 sujetos que no cumplieran el criterio de valoración primario fueron censurados en la fecha del último contacto.

#### Análisis primario de la eficacia

El análisis primario no demostró una diferencia estadísticamente significativa general en el tiempo hasta la hospitalización por ninguna de las complicaciones de la cirrosis hepática o la mortalidad por cualquier causa hasta las 45 24 semanas en ningún grupo. El efecto general de la comparación de tratamientos para cualquiera de los tratamientos con SSD de rifaximina frente al placebo no era estadísticamente significativo (rango logarítmico estratificado  $p = 0,8062$ ) (Tabla 4). La Figura 1 presenta una estimación de Kaplan-Meier para la distribución del tiempo hasta la hospitalización por cualquiera de las complicaciones de la cirrosis hepática por grupo de tratamiento para la población ITT. Según las estimaciones de Kaplan-Meier, el grupo de tratamiento con 80 mg qhs SER presentó la tasa de supervivencia más alta de todos los grupos de tratamiento y el grupo de tratamiento combinado IR/SER tuvo la tasa de supervivencia más baja; sin embargo, este efecto no era estadísticamente significativo (rango logarítmico  $p = 0,2262$ ). La Figura 2 presenta una estimación de Kaplan-Meier para la distribución del tiempo hasta la mortalidad por cualquier causa por grupo de tratamiento para la población ITT. Según las estimaciones de Kaplan-Meier, el grupo del placebo presentó la tasa de supervivencia más alta seguido del grupo de tratamiento con 80 mg qhs SER y el grupo

50

de tratamiento combinado de IR/SER tenía la tasa de supervivencia más baja; sin embargo, este efecto no era estadísticamente significativo (rango logarítmico  $p = 0,7573$ ). La Figura 3 presenta una estimación de Kaplan-Meier para la distribución del tiempo hasta la hospitalización por cualquiera de las complicaciones de la cirrosis hepática o la mortalidad por cualquier causa por grupo de tratamiento para la población ITT. Según las estimaciones de Kaplan-Meier, el grupo de tratamiento con 80 mg qhs SER presentó la tasa de supervivencia más alta y el grupo de tratamiento combinado IR/SER tuvo la tasa de supervivencia más baja; este efecto era estadísticamente significativo (rango logarítmico  $p = 0,0420$ ).

#### Análisis de apoyo basado en la población PP

Los resultados del análisis primario de la eficacia basado en la población PP no eran consecuentes con las comparaciones por pares basadas en la población ITT (Tabla 4). El análisis primario de la población PP demostró una diferencia estadísticamente significativa en el tiempo hasta la hospitalización por cualquiera de las complicaciones de la cirrosis hepática o la mortalidad por cualquier causa hasta las 24 semanas que estaba a favor del grupo de tratamiento con 80 mg qhs SER frente al placebo (rango logarítmico estratificado  $p = 0,0464$ ). No se observaron otras comparaciones por pares estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento con principio activo restantes y el placebo (Tabla 5). El efecto general de la comparación de tratamientos para cualquiera de los tratamientos con SSD de rifaximina frente al placebo no era estadísticamente significativo (rango logarítmico estratificado  $p = 0,9879$ ). La Figura 4 presenta una estimación de Kaplan-Meier para la distribución del tiempo hasta la hospitalización por cualquiera de las complicaciones de la cirrosis hepática o la mortalidad por cualquier causa por grupo de tratamiento para la población PP. Según las estimaciones de Kaplan-Meier, el grupo de tratamiento con 80 mg qhs SER presentó la tasa de supervivencia más alta y el grupo de tratamiento combinado IR/SER tuvo la tasa de supervivencia más baja; este efecto era estadísticamente significativo (rango logarítmico  $p = 0,0182$ ).

Tabla 4: Tiempo hasta la hospitalización por cualquiera de las complicaciones de la cirrosis hepática o la mortalidad por cualquier causa hasta las 24 semanas - Población ITT

	Nº de Sujetos	Nº de eventos	Censurados		Valor $p^2$
			< Semana 24	Semana 24 <sup>1</sup>	
Comparación general de tratamientos <sup>3</sup>					
Cualquier tratamiento con SSD de rifaximina	422	50 (11,8%)	31 (7,3%)	341 (80,8%)	0,8062
Placebo	94	10 (10,6%)	11 (11,7%)	73 (77,7%)	
Comparaciones por pares (frente a placebo) <sup>3</sup>					
Tratamiento A: SSD de rifaximina 40 mg qhs (comprimido IR)	78	7 (9,0%)	5 (6,4%)	66 (84,6%)	0,6316
Tratamiento B: SSD de rifaximina 80 mg qhs (comprimido IR)	91	15 (16,5%)	9 (9,9%)	67 (73,6%)	0,2283
Tratamiento C: SSD de rifaximina 40 mg qhs (Comprimido SER)	84	9 (10,7%)	7(8,3%)	68 (81,0%)	0,9666
Tratamiento D: SSD de rifaximina 80 mg qhs (Comprimido SER)	89	4 (4,5%)	6 (6,7%)	79 (88,8%)	0,0991
Tratamiento E: SSD de rifaximina 80 mg qhs (comprimido IR) y SSD de rifaximina 80 mg qhs (comprimido SER)	80	15(18,8%)	4(5,0%)	61(76,3%)	0,1792

IR = liberación inmediata; ITT = intención de tratar; qhs = una vez al día a la hora de acostarse; SER = liberación prolongada sostenida; SSD = dispersión sólida soluble.

<sup>1</sup>Número de sujetos censurados en la semana 24 (el sujeto no experimentaba un evento y se inscribió en el estudio en la semana 24).

<sup>2</sup>El valor de  $p$  se obtuvo utilizando una prueba de rango logarítmico estratificado.

<sup>3</sup>Estratificado por región de análisis (los centros de estudio se agrupan en 2 regiones, centros en Estados Unidos y centros en Rusia)

Tabla 5: Tiempo hasta la hospitalización por cualquiera de las complicaciones de la cirrosis hepática o la mortalidad por cualquier causa hasta 24 semanas - Población PP

	Nº de sujetos	Nº de eventos	Censurados		Valor p <sup>3</sup>
			< Semana 24	Semana 24 <sup>2</sup>	
Comparación general de tratamientos <sup>4</sup>					
Cualquier tratamiento con SSD de rifaximina	403	46 (11,4%)	31 (7,7%)	326 (80,9%)	0,9879
Placebo	90	10 (11,1%)	10 (11,1%)	70 (77,8%)	
Comparaciones por pares (frente a placebo) <sup>4</sup>					
Tratamiento A: SSD de rifaximina 40 mg qhs (comprimido IR)	72	5 (6,9%)	5 (6,9%)	62 (86,1%)	0,3116
Tratamiento B: SSD de rifaximina 80 mg qhs (comprimido IR)	88	15 (17,0%)	9 (10,2%)	64 (72,7%)	0,2247
Tratamiento C: SSD de rifaximina 40 mg qhs (comprimido SER)	81	9 (11,1%)	7 (8,6%)	65 (80,2%)	0,9641
Tratamiento D: SSD de rifaximina 80 mg qhs (comprimido SER)	85	3 (3,5%)	6 (7,1%)	76 (89,4%)	0,0464
Tratamiento E: SSD de rifaximina 80 mg qhs (comprimido IR) y SSD de rifaximina 80 mg qhs (comprimido SER)	77	14 (18,2%)	4 (5,2%)	59 (76,6%)	0,2523

5 IR = liberación inmediata; ITT = intención de tratar; PP = por protocolo; qhs = una vez al día a la hora de acostarse; SER = liberación prolongada sostenida; SSD = dispersión sólida soluble.

<sup>1</sup>Todos los sujetos de la población ITT excepto aquellos que fallaron en los criterios de inclusión 3, 4 o cumplieron el criterio de exclusión 1.

10 <sup>2</sup>Número de sujetos censurados en la semana 24 (el sujeto no experimentaba un evento y se inscribió en el estudio en la Semana 24.

<sup>3</sup>El valor de p se obtuvo usando una prueba de rango logarítmico estratificado.

15 <sup>4</sup>Estratificado por región de análisis (los centros de estudio se agrupan en 2 regiones, centros en Estados Unidos y centros en Rusia).

Análisis de subgrupos preespecificados del criterio de valoración primario de la eficacia

Categoría MELD de referencia

20 Se evaluó la influencia de la categoría MELD de referencia de un sujeto en el análisis primario de la eficacia. Los subgrupos MELD de referencia se clasificaron como puntuaciones MELD de  $\leq 10$ , 11 a 18, 19 a 24 o  $\geq 25$ . Ninguna de las comparaciones por pares frente al placebo era estadísticamente significativa en ninguno de los subgrupos. El efecto general de comparación de tratamientos para cualquiera de los tratamientos con SSD con rifaximina frente al placebo no era estadísticamente significativo (puntuación MELD de  $\leq 10$ : rango logarítmico estratificado  $p = 0,8486$ ; puntuación MELD: rango logarítmico estratificado de 11 a 18  $p = 0,7937$ ; puntuación MELD de 19 a 24: rango logarítmico estratificado  $p = 0,3154$  y puntuación MELD de  $\geq 25$ : rango logarítmico estratificado  $p =$  no aplicable [1 evento de 1 sujeto]).

Categoría MELDNa de referencia

30 Se evaluó la influencia de la categoría MELDNa de referencia de un sujeto en el análisis primario de la eficacia. Los subgrupos MELDNa de referencia se clasificaron como puntuaciones MELDNa de  $\leq 10$ , 11 a 18, 19 a 24 o  $\geq 25$ . Ninguna de las comparaciones por pares frente al placebo era estadísticamente significativa en ninguno de los subgrupos. El efecto general de comparación de tratamientos para cualquiera de los tratamientos con SSD de rifaximina frente al placebo no era estadísticamente significativo (puntuación MELDNa de  $\leq 10$ : rango logarítmico estratificado  $p = 0,3200$ ; puntuación MELDNa: rango logarítmico estratificado de 11 a 18  $p = 0,9368$ ; puntuación MELDNa de 19 a 24: rango logarítmico estratificado  $p = 0,2608$  y puntuación MELDNa de  $\geq 25$ : rango logarítmico estratificado  $p =$  no aplicable (3 eventos de 4 sujetos)).

35 Clasificación de Child-Pugh de referencia

5 Se evaluó la influencia de la clasificación Child-Pugh de referencia de un sujeto en el análisis primario de la eficacia. Los subgrupos de la clasificación de Child-Pugh de referencia se clasificaron como Clase A, Clase B o Clase C. Ninguna de las comparaciones de tratamientos por pares frente al placebo era estadísticamente significativa en ninguno de los subgrupos. El efecto general de la comparación de tratamientos para cualquiera de los tratamientos con SSD de rifaximina frente al placebo no era estadísticamente significativo (Clase A: rango logarítmico estratificado  $p =$  no aplicable (cero eventos); Clase B: rango logarítmico estratificado  $p = 0,7942$  y Clase C: rango logarítmico estratificado  $p = 0,7942$  y Clase C: rango logarítmico  $p = 0,9516$ ).

Puntuación de Conn de referencia

10 Se evaluó la influencia de la puntuación de Conn de referencia de un sujeto en el análisis primario de la eficacia. Los subgrupos de puntuación de Conn de referencia se clasificaron como 0, 1 o 2. La Tabla 6 presenta el análisis del criterio de valoración primario de la eficacia según la puntuación de Conn de referencia. De acuerdo con los resultados de la población PP, se observó una diferencia estadísticamente significativa en el tiempo hasta la hospitalización por cualquiera de las complicaciones de la cirrosis hepática o la mortalidad por cualquier causa dentro del subgrupo 0 de puntuación de Conn y estaba a favor del grupo de tratamiento 80 mg qhs SER frente al placebo (rango logarítmico estratificado  $p = 0,0460$ ). Esta significación estadística no era evidente dentro de los subgrupos 1 o 2 de puntuación de Conn (aunque el subgrupo 2 tenía 1 evento de 2 sujetos).

15 El efecto general de comparación de tratamientos para cualquiera de los tratamientos con SSD de rifaximina frente al placebo no era estadísticamente significativo para ningún subgrupo (puntuación de Conn 0: rango logarítmico estratificado  $p = 0,8915$ ; puntuación de Conn 1: rango logarítmico estratificado  $p = 0,8251$ ; puntuación de Conn 2: no aplicable [1 evento de 2 sujetos]).

20 Tabla 6: Análisis del criterio de valoración primario de la eficacia: tiempo hasta la hospitalización por cualquiera de las complicaciones de la cirrosis hepática o la mortalidad por cualquier causa según la puntuación de Conn de referencia hasta 24 semanas (día 170) - Población ITT

	Nº de Sujetos	Nº de eventos	Censurados		Valor $p^2$
			< Semana 24	Semana 24 <sup>1</sup>	
Puntuación de Conn: 0					
Comparación general de tratamientos <sup>3</sup>					
Cualquier tratamiento con SSD de rifaximina	260	34 (13,1%)	20 (7,7%)	206 (79,2%)	0,8915
Placebo	57	7 (12,3%)	6 (10,5%)	44 (77,2%)	
Comparaciones por pares (frente al placebo) <sup>3</sup>					
Tratamiento A: SSD de rifaximina 40 mg qhs (comprimido IR)	48	7 (14,6%)	3 (6,3%)	38 (79,2%)	0,7477
Tratamiento B: SSD de rifaximina 80 mg qhs (comprimido IR)	55	11 (20,0%)	7 (12,7%)	37 (67,3%)	0,2297
Tratamiento C: SSD de rifaximina 40 mg qhs (comprimido SER)	53	4 (7,5%)	5 (9,4%)	44 (83,0%)	0,4007
Tratamiento D: SSD de rifaximina 80 mg qhs (comprimido SER)	48	1 (2,1%)	4 (8,3%)	43 (89,6%)	0,0460
Tratamiento E: SSD de rifaximina 80 mg qhs (comprimido IR) y SSD de rifaximina 80 mg qhs (comprimido SER)	56	11 (19,6%)	1 (1,8%)	44 (78,6%)	0,3340
Puntuación de Conn: 1					
Comparación general de tratamientos <sup>3</sup>					
Cualquier tratamiento con SSD de rifaximina	160	15 (9,4%)	11 (6,9%)	134 (83,8%)	0,8251
Placebo	37	3 (8,1%)	5 (13,5%)	29 (78,4%)	
Comparaciones por pares (frente a placebo) <sup>3</sup>					
Tratamiento A: SSD de rifaximina 40 mg qhs (comprimido IR)	30	0	2 (6,7%)	28 (93,3%)	0,0941
Tratamiento B: SSD de rifaximina 80 mg qhs (comprimido IR)	36	4 (11,1%)	2 (5,6%)	30(83,3%)	0,7015
Puntuación de Conn 1 Comparaciones por pares (frente al					

	Nº de Sujetos	Nº de eventos	Censurados		Valor p <sup>2</sup>
			< Semana 24	Semana 24 <sup>1</sup>	
placebo) <sup>3</sup> , Continuación					
Tratamiento C: SSD de rifaximina 40 mg qhs (SER Comprimido)	31	5 (16,1%)	2 (6,5%)	24 (77,4%)	0,3467
Tratamiento D: SSD de rifaximina 80 mg qhs (comprimido SER)	39	2 (5,1%)	2 (5,1%)	35 (89,7%)	0,5204
Tratamiento E: SSD de rifaximina 80 mg qhs (comprimido IR) y SSD de rifaximina 80 mg qhs (comprimido SER)	24	4 (16,7%)	3 (12,5%)	17 (70,8%)	0,3075
Puntuación de Conn: 2					
Comparación general de tratamientos <sup>3</sup>					
Cualquier tratamiento con SSD de rifaximina	2	1 (50,0%)	0	1 (50,0%)	
Comparaciones por pares (frente a placebo) <sup>3</sup>					
Tratamiento D: SSD de rifaximina 80 mg qhs (comprimido SER)	2	1 (50,0%)	0	1 (50,0%)	

IR = liberación inmediata; ITT = intención de tratar; qhs = una vez al día a la hora de acostarse; SER = liberación prolongada sostenida; SSD = dispersión sólida soluble.

5 <sup>1</sup>Número de sujetos censurados en la semana 24 (el sujeto no experimentaba un evento y se inscribía en el estudio en la semana 24).

<sup>2</sup>El valor de p se obtuvo utilizando una prueba de rango logarítmico estratificado.

10 <sup>3</sup>Estratificado por región de análisis (los centros de estudio se agrupan en 2 regiones, centros en Estados Unidos y centros en Rusia)

#### Tiempo desde el primer diagnóstico de cirrosis hepática

15 Se evaluó la influencia del tiempo de un sujeto desde el primer diagnóstico de cirrosis hepática en el análisis primario de la eficacia. El tiempo transcurrido desde el primer diagnóstico de los subgrupos de cirrosis hepática se clasificó como < 947 días o ≥ 947 días. La Tabla 7 presenta el análisis del criterio de valoración primario de la eficacia por tiempo desde los primeros diagnósticos de cirrosis hepática. Se observó una diferencia casi estadísticamente significativa en el tiempo hasta la hospitalización por cualquiera de las complicaciones de la cirrosis hepática o la mortalidad por cualquier causa dentro del subgrupo de ≥ 947 días y, al igual que las poblaciones PP y de puntuación de Conn de referencia 0, estaba a favor del grupo de tratamiento con 80 mg qhs SER frente al placebo (rango logarítmico estratificado p = 0,0517). El efecto general de la comparación de tratamientos para cualquiera de los  
20 tratamientos con SSD de rifaximina frente al placebo no era estadísticamente significativo (tiempo desde el primer diagnóstico de cirrosis hepática: < 947 días rango logarítmico estratificado p = 0,3961; tiempo desde el primer diagnóstico de cirrosis hepática: ≥ 947 días rango logarítmico estratificado p = 0,5689).

25 Tabla 7: Análisis del criterio de valoración primario de la eficacia: tiempo hasta la hospitalización por cualquiera de las complicaciones de la cirrosis hepática o la mortalidad por cualquier causa por tiempo clasificado desde el primer diagnóstico de cirrosis hepática hasta 24 semanas (día 170) - Población ITT

	Nº de Sujetos	Nº de eventos	Censurados		valor p <sup>2</sup>
			< Semana 24	Semana 24 <sup>1</sup>	
< 947 Días					
Comparación general de tratamientos <sup>3</sup>					
Cualquier tratamiento con SSD de rifaximina	206	32 (15,5%)	14 (6,8%)	160 (77,7%)	0,3961
Placebo	50	5 (10,0%)	7 (14,0%)	38 (76,0%)	
Comparaciones por pares (frente al placebo) <sup>3</sup>					
Tratamiento A: SSD de rifaximina 40 mg qhs (comprimido IR)	43	3 (7,0%)	3 (7,0%)	37 (86,0%)	0,4929

	Nº de Sujetos	Nº de eventos	Censurados		valor p <sup>2</sup>
			< Semana 24	Semana 24 <sup>1</sup>	
Tratamiento B: SSD de rifaximina 80 mg qhs (comprimido IR)	41	8 (19,5%)	7 (17,1%)	26 (63,4%)	0,2329
Tratamiento C: SSD de rifaximina 40 mg qhs (SER Comprimido)	46	8 (17,4%)	2 (4,3%)	36 (78,3%)	0,3436
Tratamiento D: SSD de rifaximina 80 mg qhs (comprimido SER)	34	3 (8,8%)	1 (2,9%)	30 (88,2%)	0,7582
Tratamiento E: SSD de rifaximina 80 mg qhs (comprimido IR) y SSD de rifaximina 80 mg qhs (comprimido SER)	42	10 (23,8%)	1 (2,4%)	31 (73,8%)	0,1237

	Censurados			Censurados	
	Nº de Sujetos	Nº de eventos		Nº de Sujetos	Nº de eventos
≥ 947 Días					
Comparación general de tratamientos <sup>3</sup>					
Cualquier tratamiento con SSD de rifaximina	215	18 (8,4%)	16 (7,4%)	181 (84,2%)	0,5689
Placebo	44	5 (11,4%)	4 (9,1%)	35 (79,5%)	
Comparaciones por pares (frente a placebo) <sup>3</sup>					
Tratamiento A: SSD de rifaximina 40 mg qhs (comprimido IR)	34	4 (11,8%)	1 (2,9%)	29 (85,3%)	0,9598
Tratamiento B: SSD de rifaximina 80 mg qhs (comprimido IR)	50	7 (14,0%)	2 (4,0%)	41 (82,0%)	0,6094
Tratamiento C: SSD de rifaximina 40 mg qhs (SER Comprimido)	38	1 (2,6%)	5 (13,2%)	32 (84,2%)	0,1523
Tratamiento D: SSD de rifaximina 80 mg qhs (comprimido SER)	55	1 (1,8%)	5 (9,1%)	49 (89,1%)	0,0517
Tratamiento E: SSD de rifaximina 80 mg qhs (comprimido IR) y SSD de rifaximina 80 mg qhs (comprimido SER)	38	5 (13,2%)	3 (7,9%)	30 (78,9%)	0,8519

IR = liberación inmediata; ITT = intención de tratar; qhs = una vez al día a la hora de acostarse; SER = liberación prolongada sostenida; SSD = dispersión sólida soluble.

5 <sup>1</sup>Número de sujetos censurados en la semana 24 (el sujeto no experimentó un evento y se inscribió en el estudio en la semana 24).

<sup>2</sup>El valor de p se obtuvo utilizando una prueba de rango logarítmico estratificado.

10 <sup>3</sup>Estratificado por región de análisis (los centros de estudio se agrupan en 2 regiones, centros en Estados Unidos y centros en Rusia).

Tiempo hasta el desarrollo de ascitis médicamente refractaria hasta la semana 24 (día 170)

El análisis del tiempo hasta el desarrollo de ascitis médicamente refractaria hasta la semana 24 (día 170) se presenta en la Tabla 8.

15 Se observó una diferencia estadísticamente significativa en el tiempo hasta el desarrollo de ascitis médicamente refractaria hasta la semana 24 a favor del grupo de tratamiento con 40 mg qhs IR frente al placebo (rango logarítmico estratificado p = 0,0308) y a favor del grupo de tratamiento con 40 mg qhs SER frente al placebo (rango logarítmico estratificado p = 0,0202). Ninguna otra comparación de tratamientos por pares frente al placebo era estadísticamente significativa. La comparación general de tratamientos para cualquiera de los tratamientos con SSD de rifaximina frente al placebo no era estadísticamente significativa.

20

Tabla 8: Análisis del criterio de valoración secundario de la eficacia: Tiempo hasta el desarrollo de ascitis médicamente refractaria hasta 24 semanas (día 170) - Población ITT

	Nº de Sujetos	Nº de eventos	Censurados		valor p <sup>2</sup>
			< Semana 24	semana 24 <sup>1</sup>	
Comparación general de tratamientos <sup>3</sup>					
Cualquier tratamiento con SSD de rifaximina	422	16 (3,8%)	51 (12,1%)	355 (84,1%)	0,0601
Placebo	94	0	13 (13,8%)	81 (86,2%)	
Comparaciones por pares (frente al placebo) <sup>3</sup>					
Tratamiento A: SSD de rifaximina 40 mg qhs (comprimido de liberación inmediata [IR])	78	4 (5,1%)	8 (10,3%)	66 (84,6%)	0,0308
Tratamiento B: SSD de rifaximina 80 mg qhs (comprimido de liberación inmediata [IR])	91	3 (3,3%)	18 (19,8%)	70 (76,9%)	0,0721
Tratamiento C: SSD de rifaximina 40 mg qhs (comprimido de liberación prolongada sostenida [SER])	84	5 (6,0%)	9 (10,7%)	70 (83,3%)	0,0202
Tratamiento D: SSD de rifaximina 80 mg qhs (comprimido de liberación prolongada sostenida [SER])	89	2(2,2%)	8(9,0%)	79(88,8%)	0,1508
Tratamiento E: SSD de rifaximina 80 mg qhs (comprimido IR) y SSD de rifaximina 80 mg qhs (comprimido SER)	80	2(2,5%)	8(10,0%)	70 (87,5%)	0,1319

5 IR = liberación inmediata; ITT = intención de tratar; qhs = una vez al día a la hora de acostarse; SER = liberación prolongada sostenida; SSD = dispersión sólida soluble.

<sup>1</sup>Número de sujetos censurados en la semana 24 (el sujeto no experimentó un evento y se inscribió en el estudio en la semana 24).

10 <sup>2</sup>El valor de p se obtuvo utilizando una prueba de rango logarítmico estratificado.

<sup>3</sup>Estratificado por región de análisis (los centros de estudio se agrupan en 2 regiones, centros en Estados Unidos y centros en Rusia).

#### Conclusiones de la eficacia

15 Según las estimaciones de Kaplan Meier de la distribución del tiempo hasta la hospitalización por cualquiera de las complicaciones de la cirrosis hepática o la mortalidad por cualquier causa hasta 24 semanas, había un efecto estadísticamente significativo a favor de los grupos de tratamiento con SER 80 mg qhs e IR/SER combinados qhs con las tasas de supervivencia más altas y más bajas, respectivamente.

20 El análisis primario de la población PP demostró una diferencia estadísticamente significativa en el tiempo hasta la hospitalización por cualquiera de las complicaciones de la cirrosis hepática o la mortalidad por cualquier causa hasta 24 semanas a favor del grupo de tratamiento con 80 mg qhs SER frente al placebo. Las estimaciones de Kaplan Meier de la distribución del tiempo hasta la hospitalización por cualquiera de las complicaciones de la cirrosis hepática o la mortalidad por cualquier causa hasta 24 semanas también fueron estadísticamente significativas a favor de los grupos de tratamiento 80 mg qhs SER e IR/SER combinados qhs que tenían las tasas de supervivencia más alta y más baja, respectivamente.

25 En el análisis secundario, había una diferencia estadísticamente significativa en el tiempo hasta el desarrollo de ascitis refractaria médica hasta la semana 24 a favor de los grupos de tratamiento con 40 mg qhs IR y 40 mg qhs SER frente al placebo. Había un efecto estadísticamente significativo para el cambio desde el valor de referencia en la puntuación total de ESS, se observó un efecto estadísticamente significativo del tratamiento frente al placebo en la semana 4 en el percentil 25 para el valor de referencia ( $p < 0,0001$ ), con el grupo de tratamiento con 40 mg qhs IR presentando la mayor disminución desde el valor de referencia.

35 Estos estudios muestran, para el análisis primario, que el tiempo total hasta la hospitalización por cualquiera de las complicaciones de la cirrosis hepática o la mortalidad por cualquier causa hasta 24 semanas estaba a favor del grupo de tratamiento con 80 mg qhs SER frente al placebo. En el análisis secundario, los efectos favorables estadísticamente significativos se observaron de manera más consecuente en el grupo de tratamiento con 40 mg qhs IR, así como en los grupos de tratamiento con IR/SER combinados qhs y 40 mg qhs SER.

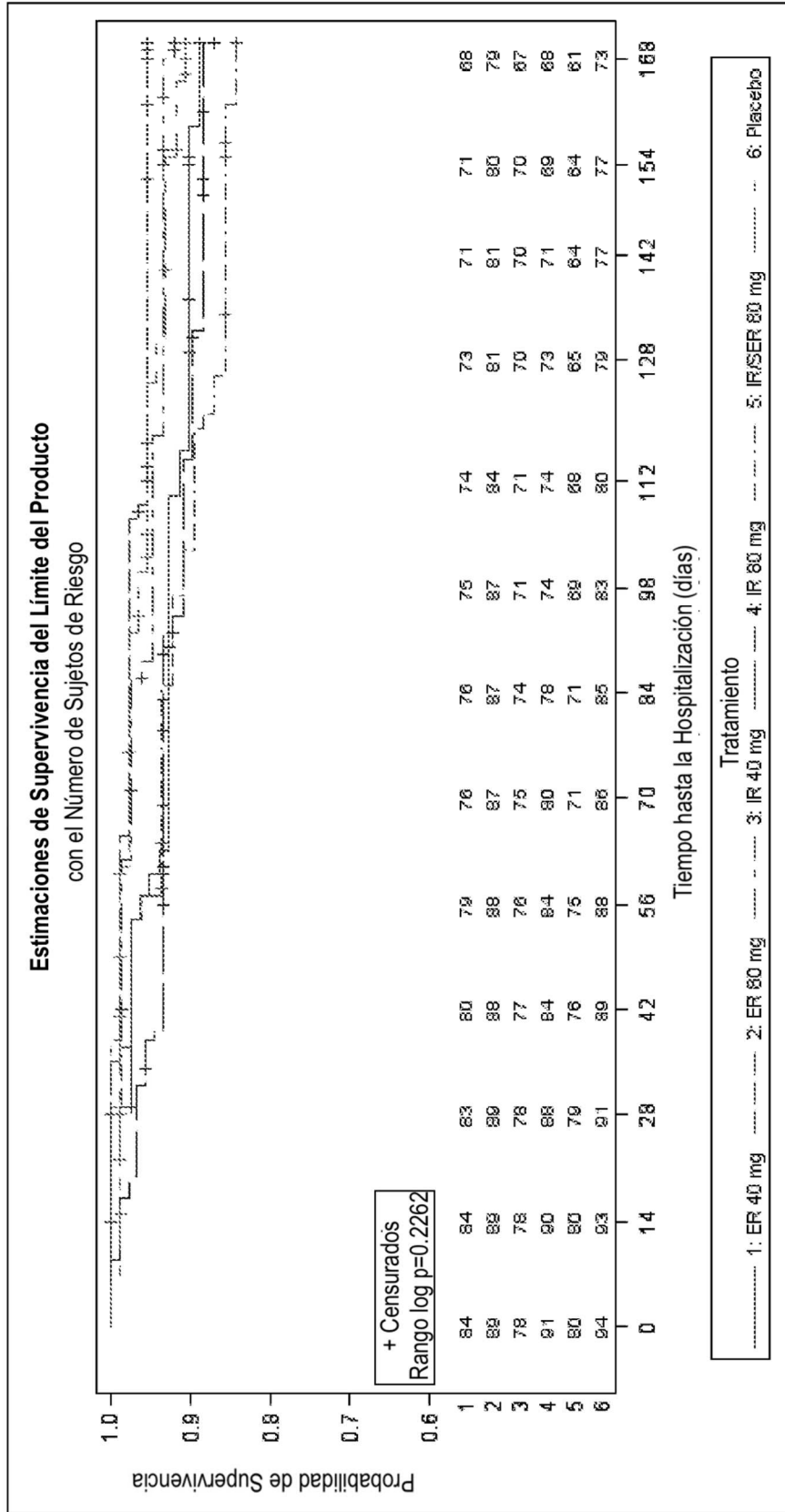
A menos que se defina de otro modo, a todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento

se les otorga el significado comúnmente conocido por los expertos en la técnica.

**REIVINDICACIONES**

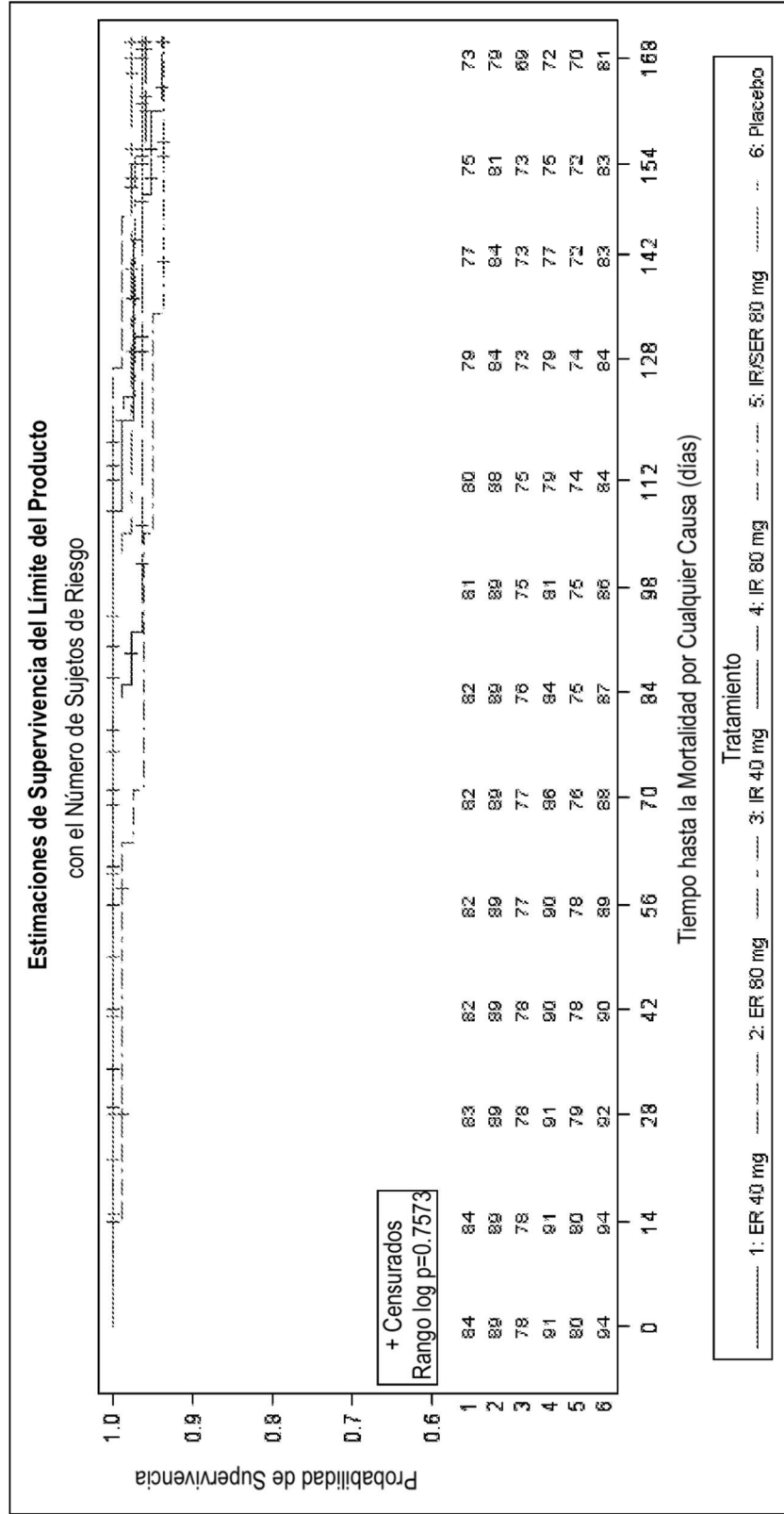
1. Una composición farmacéutica de liberación inmediata que comprende
- de 16% en peso a 18% en peso de rifaximina;
  - 5 de 16% en peso a 18% en peso de HPMC-AS;
  - de 1% en peso a 2% en peso de poloxámero 407;
  - 10 de 8% en peso a 10% en peso de croscarmelosa sódica;
  - de 49% en peso a 51% en peso de celulosa microcristalina;
  - de 0,15% en peso a 0,25% en peso de dióxido de silicio coloidal; y
  - 15 de 0,45% en peso a 0,55% en peso de estearato de magnesio, donde la cantidad total de rifaximina es de 40 mg.
2. La composición farmacéutica de liberación inmediata según la reivindicación 1, donde la composición está en forma de comprimido.

Figura 1



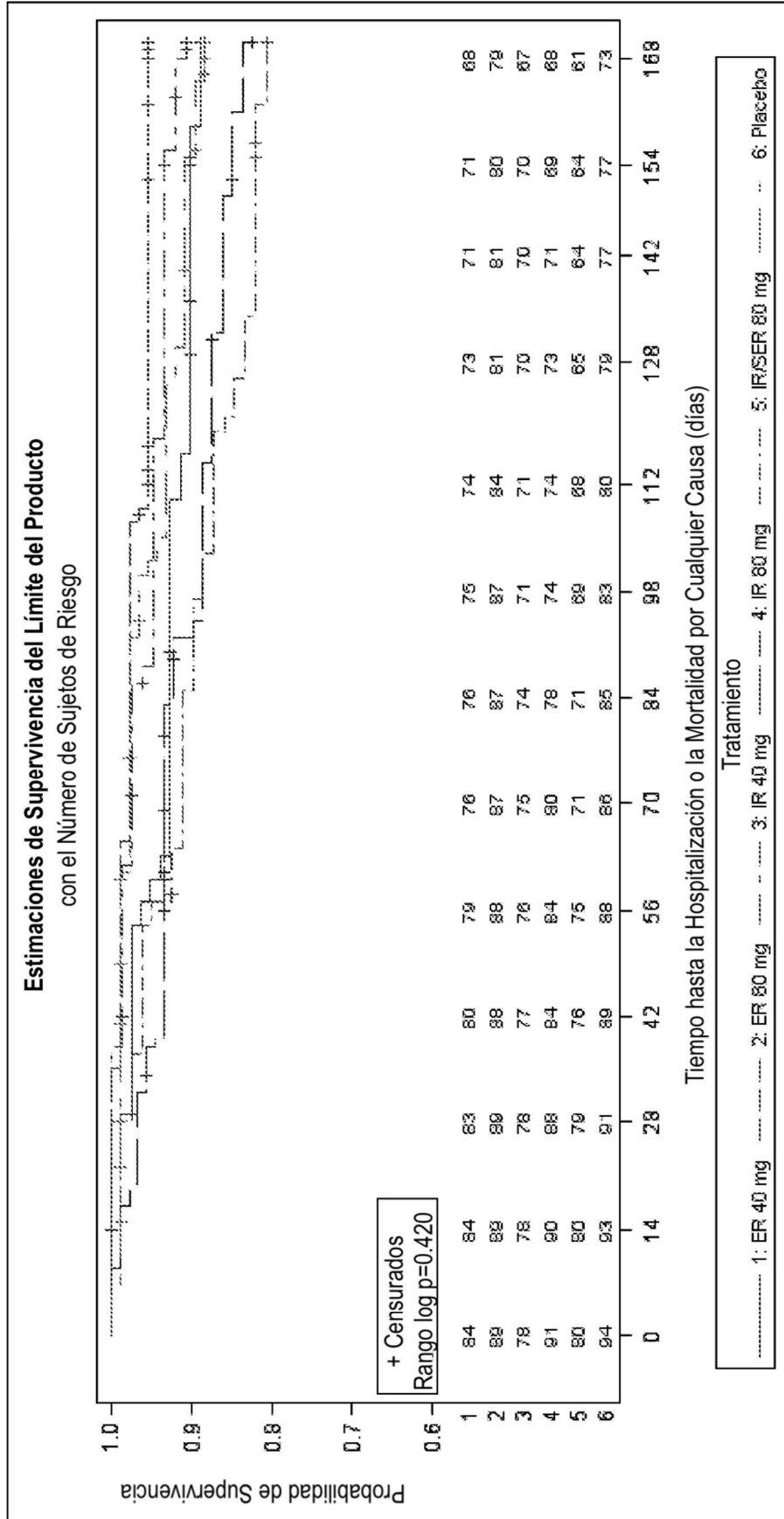
ER = liberación prolongada; IR = liberación inmediata; SER = liberación prolongada sostenida; ITT = intención de tratar

Figura 2



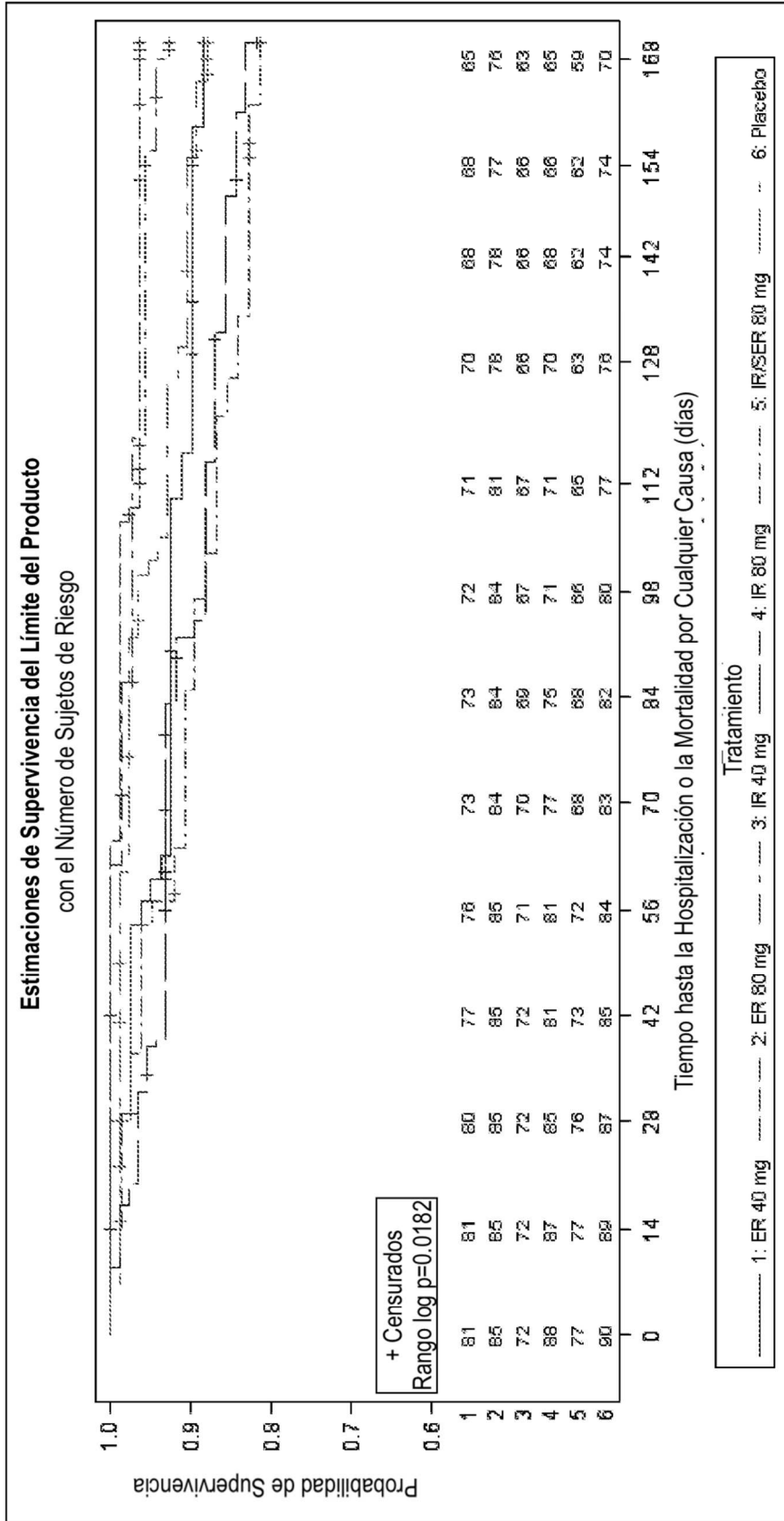
ER = liberación prolongada; IR = liberación inmediata; SER = liberación prolongada sostenida; ITT = intención de tratar

Figura 3



ER = liberación prolongada; IR = liberación inmediata; SER = liberación prolongada sostenida; ITT = intención de tratar

Figura 4



ER = liberación prolongada; IR = liberación inmediata; SER = liberación prolongada sostenida; PP = por protocolo