

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 522 895**

51 Int. Cl.:

**C07D 498/22** (2006.01)

**A61K 31/395** (2006.01)

**A61P 31/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.03.2005** **E 05004695 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.09.2014** **EP 1698630**

54 Título: **Nuevas formas polimorfas de rifaximina, procedimientos para su producción y uso de las mismas en preparados medicinales**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**19.11.2014**

73 Titular/es:

**ALFA WASSERMANN S.P.A. (100.0%)  
CONTRADA SANT'EMIDIO S.N.C.  
65020 ALANNO SCALO (PESCARA), IT**

72 Inventor/es:

**VISCOMI, GIUSEPPE CLAUDIO;  
CAMPANA, MANUELA;  
CONFORTINI, DONATELLA;  
BARBANTI, MARIA MIRIAM y  
BRAGA, DARIO**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 522 895 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**

Nuevas formas polimorfas de rifaximina, procedimientos para su producción y uso de las mismas en preparados medicinales

5

**Antecedentes de la invención**

La rifaximina (INN; véase The Merck Index, XIII Ed, 8304) es un antibiótico que pertenece a la clase de rifamicina, exactamente en la patente italiana IT 1154655 se describe y reivindica una pirido-imidazo rifamicina, mientras que la patente europea EP 0161534 describe y reivindica un procedimiento para su producción partiendo de la rifamicina O (The Merck Index, XIII Ed., 8301).

Ambas patentes describen la purificación de la rifaximina de una forma genérica, diciendo que la cristalización puede llevarse a cabo en disolventes o sistemas de disolventes adecuados y en síntesis muestra en algunos ejemplos que el producto procedente de la reacción se puede cristalizar en la mezcla 7:3 de alcohol etílico/agua y se puede secar tanto a presión atmosférica como bajo vacío, sin decir en modo alguno ni las condiciones experimentales de cristalización y secado, ni cualquier característica cristalográfica distintiva del producto obtenido.

La presencia de diferentes polimorfos no había sido simplemente percibida y, por lo tanto, las condiciones experimentales descritas en ambas patentes habían sido desarrollados con el objetivo de obtener un producto homogéneo que tuviera una pureza adecuada desde el punto de vista químico, aparte de los aspectos cristalográficos del propio producto.

Ahora se ha encontrado, inesperadamente, que existen algunas formas polimorfas cuya formación, además del disolvente, depende de las condiciones de tiempo y temperatura a las que se llevan a cabo tanto la cristalización como el secado.

Estas formas ordenadamente polimorfas serán, más tarde, convencionalmente identificadas como rifaximina  $\delta$  (figura 1) y rifaximina  $\epsilon$  (figura 2) sobre la base de sus respectivos difractogramas específicos reseñados en la presente solicitud.

Las formas polimorfas de la rifaximina han sido caracterizadas a través de la técnica de la difracción de rayos X en polvo.

La identificación y caracterización de estas formas polimorfas y, contemporáneamente, la definición de las condiciones experimentales para obtenerlas es muy importante para un compuesto dotado de actividad farmacológica que, al igual que la rifaximina, se comercializa como preparado medicinal, tanto para uso humano como veterinario. De hecho se sabe que el polimorfismo de un compuesto que se puede utilizar como principio activo contenido en un preparado medicinal puede influir sobre las propiedades fármaco-toxicológicas del fármaco. Diferentes formas polimorfas de un principio activo, administradas como fármaco en forma oral o tópica, pueden modificar muchas propiedades de los mismos tales como la biodisponibilidad, solubilidad, estabilidad, color, compresibilidad, fluidez y aptitud de trabajo con la consiguiente modificación de los perfiles de seguridad toxicológica, eficacia clínica y eficacia productiva.

Lo anteriormente mencionado se confirma con autoridad por el hecho de que las autoridades que regulan la concesión de la autorización para la admisión de fármacos en el mercado requieren que los métodos de fabricación de los principios activos estén estandarizados y controlados de tal manera que den resultados homogéneos y sonoros en términos de polimorfismo de los lotes de producción (CPMP/QWP/96, 2003 - Note for Guidance on Chemistry of new Active Substance; CPMP/ICH/367/96 - Note for guidance specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances; Fecha de entrada en funcionamiento: mayo de 2000).

La necesidad de la estandarización arriba mencionada ha sido reforzada sólo en el campo de los antibióticos de rifamicina de Henwood S.Q., de Villiers M.M., Liebenberg W. y Lötter A.P., Drug Development and Industrial Pharmacy, 26 (4), 403-408, (2000), quienes han determinado que diferentes lotes de producción de la rifampicina (INN) hechos de diferentes fabricantes difieren entre ellos debido a que muestran diferentes características polimorfas y, como consecuencia, muestran perfiles diferentes de disolución junto con la consiguiente alteración de las respectivas propiedades farmacológicas.

Mediante la aplicación de los procesos de cristalización y secado genéricamente descritos en las patentes previas IT 1154655 y EP 0161534, se ha encontrado que bajo algunas condiciones experimentales se obtiene la forma poco cristalina de la rifaximina. mientras que bajo otras condiciones experimentales se obtienen las otras formas

polimorfos cristalinos de la rifaximina. Además se ha encontrado que algunos parámetros, absolutamente no descritos en las patentes anteriormente mencionadas tales como, por ejemplo, las condiciones de conservación y la humedad relativa del ambiente, tienen el efecto sorprendente de determinar la forma del polimorfo.

5 Las formas polimorfas de rifaximina, objeto de la presente solicitud de patente, nunca fueron vistas ni se sacaron hipótesis, pensando que siempre se obtendría un único producto homogéneo, independientemente del método que se hubiera elegido dentro de la gama de las condiciones descritas, independientemente de las condiciones utilizadas para la cristalización, el secado y la conservación.

10 Se ha encontrado ahora que la formación de las formas  $\delta$  y  $\epsilon$  depende de la presencia de agua en el disolvente de cristalización, de la temperatura a la cual cristaliza el producto y de la cantidad de agua presente en el producto al final de la fase de secado.

Entonces se han sintetizado la forma  $\delta$  y la forma  $\epsilon$  de la rifaximina y son el objeto de la invención.

15 En particular, la forma  $\delta$  se caracteriza por el contenido residual de agua en el material sólido secado en el intervalo de 2,5% y 6% (p/p), más preferiblemente de 3% y 4,5%, mientras que la forma  $\epsilon$  es el resultado de una transición polimórfica bajo temperatura controlada que se desplaza de la forma  $\delta$ .

20 Estos resultados tienen una importancia notable, ya que determinan las condiciones de la fabricación industrial de algunas etapas de trabajo que no podían ser consideradas críticas para la determinación del polimorfismo de un producto tales como, por ejemplo, el mantenimiento en un producto cristalizado de una cantidad de agua en un intervalo riguroso de valores, o el proceso de secado del producto final, en el que una forma, a saber, la forma  $\delta$ , tiene que obtenerse antes de continuar el secado para obtener la forma  $\epsilon$ , o las condiciones de conservación del producto final, o las características del recipiente en el que se conserva el producto.

25 La rifaximina ejerce su amplia actividad antibacteriana en el tracto gastrointestinal contra bacterias gastrointestinales localizadas que causan diarrea infecciosa, incluidas cepas anaerobias. Se ha reseñado que la rifaximina se caracteriza por una absorción sistémica despreciable, debido a sus características químicas y físicas (Descombe J.J. et al. Pharmacokinetic study of rifaximin after oral administration in healthy volunteers. Int J Clin. Pharmacol. Res., 14 (2), 51-56, (1994)). Los autores de la invención han encontrado ahora que es posible, sobre la base de las dos formas polimórficas identificadas de rifaximina, modular su nivel de adsorción sistémica, y esto es parte de la presente invención, mediante la administración de distintas formas polimorfas de rifaximina, a saber, la rifaximina  $\delta$  y la rifaximina  $\epsilon$ . Es posible tener una diferencia en la adsorción de casi 100 veces en el intervalo de 30 0,001 a 0,3  $\mu\text{g/ml}$  en la sangre.

La diferencia evidenciada en la biodisponibilidad es importante, ya que puede diferenciar el comportamiento farmacológico y toxicológico de los dos polimorfos de rifaximinas  $\delta$  y  $\epsilon$ .

40 De hecho, la rifaximina  $\epsilon$  es absorbida de manera despreciable a través de la vía oral, mientras que la rifaximina  $\delta$  muestra una absorción suave.

La rifaximina  $\epsilon$  prácticamente no se absorbe, puede actuar sólo a través de una acción tópica, incluido el caso del tracto gastrointestinal, con la ventaja de una toxicidad muy baja.

45 Por otro lado, la rifaximina  $\delta$ , que se absorbe suavemente, puede encontrar un uso ventajoso frente a microorganismos sistémicos, capaces de esconderse y eludir en parte la acción de los antibióticos de administración tópica.

50 Con respecto a los posibles eventos adversos acoplados al uso terapéutico de rifaximina, es de particular relevancia la inducción de la resistencia bacteriana a los antibióticos. En términos generales, siempre es posible en la práctica terapéutica con antibióticos para inducir una resistencia bacteriana a la misma o a otro antibiótico través de la selección de cepas resistentes.

55 En el caso de rifaximina, este aspecto es particularmente relevante, ya que la rifaximina pertenece a la familia de la rifamicina, un miembro de las cuales, la rifampicina, se utiliza ampliamente en la terapia de la tuberculosis. El actual tratamiento breve de la tuberculosis es una terapia de combinación que implica cuatro ingredientes farmacéuticos activos: rifampicina, isoniazida, etambutol y pirazinamida, y entre ellos, la rifampicina juega un papel fundamental. Por lo tanto, sería perjudicial cualquier fármaco que perjudique la eficacia de la terapia

mediante la selección de resistencia a la rifampicina. (Kremer L. et al "Re-emergence of tuberculosis: strategies and treatment", Expert Opin. Investig. Drugs, 11 (2), 153-157, (2002)).

5 En principio, observando la similitud estructural entre rifaximina y rifampicina, podría ser posible, mediante el uso de rifaximina, seleccionar cepas resistentes de *M. tuberculosis* e inducir una resistencia cruzada a la rifampicina. Con el fin de evitar este evento negativo, es crucial tener un control de la cantidad de rifaximina sistémicamente absorbida.

10 Bajo este punto de vista, la diferencia encontrada en la absorción sistémica de las formas  $\delta$  y  $\epsilon$  de la rifaximina es significativa, ya que también a una concentración sub-inhibidora de la rifaximina tal como en el intervalo de 0,1 a 1  $\mu\text{g/ml}$ , ha demostrado ser posible la selección de mutantes resistentes (Marchese A. et al. In vitro activity of rifaximin, metronidazole and vancomycin against clostridium difficile and the rate of selection of spontaneously resistant mutants against representative anaerobic and aerobic bacteria, including ammonia-producing species. Chemotherapy, 46 (4), 253-266, (2000)).

15 De acuerdo con lo dicho anteriormente, está claramente reforzada la importancia de la presente invención, que ha conducido al conocimiento de la existencia de las formas polimorfas de rifaximina antes mencionados y a varias vías industriales para la fabricación de formas puras individuales que tienen diferentes propiedades farmacológicas.

20 Las mencionadas formas  $\delta$  y  $\epsilon$  se pueden utilizar ventajosamente como productos puros y homogéneos en la fabricación de preparados medicinales que contienen rifaximina.

25 Como ya se dijo, el procedimiento para fabricar rifaximina a partir de rifamicina O, descrito y reivindicado en el documento EP 0161534, es deficiente desde el punto de vista de la purificación e identificación del producto obtenido; muestra algunos límites también desde el punto de vista sintético en lo que respecta, por ejemplo, a los tiempos de reacción muy largos, de 16 a 72 horas, muy poco adecuados para un uso industrial así como, además, debido a que no proporciona una reducción in situ de la rifaximina oxidada que se puede formar dentro de la mezcla de reacción.

30 Por lo tanto, un objeto adicional de la presente invención es un procedimiento mejorado para la fabricación industrial y de las formas  $\delta$  y  $\epsilon$  de la rifaximina, que aquí se reivindican como productos y utilizables como se define y principios activos homogéneos en la fabricación de los preparados medicinales que contienen tal principio activo.

### 35 **Descripción de la invención**

40 Como ya se ha dicho, son objeto de la presente invención la forma  $\delta$  y la forma  $\epsilon$  del antibiótico conocido como rifaximina (INN), procedimientos para su producción y su uso en la fabricación de preparados medicinales para vía oral o tópica.

45 Un procedimiento objeto de la presente invención comprende hacer reaccionar un equivalente molar de rifamicina O con un exceso de 2-amino-4-metilpiridina, preferiblemente de 2,0 a 3,5 equivalentes molares, en una mezcla de disolventes constituida por agua y alcohol etílico en relaciones volumétricas entre 1:1 y 2:1, durante un período de tiempo entre 2 y 8 horas y a una temperatura entre 40°C y 60°C.

50 Al final de la reacción, la masa de reacción se enfría a temperatura ambiente y se añade con una disolución de ácido ascórbico en una mezcla de agua, alcohol etílico y ácido clorhídrico acuoso concentrado, bajo fuerte agitación, con el fin de reducir la pequeña cantidad de rifaximina oxidada que se forma durante la reacción y, finalmente, el pH se lleva a aproximadamente 2,0 por medio de una adición adicional de una disolución acuosa concentrada de ácido clorhídrico, a fin de separar mejor el exceso de 2-amino-4-metilpiridina utilizada en la reacción. La suspensión se filtra y el sólido obtenido se lava con la misma mezcla de disolvente agua/alcohol etílico utilizada en la reacción. Un producto semi acabado de este tipo se denomina "rifaximina bruta".

55 La rifaximina bruta puede ser sometida directamente a la siguiente etapa de purificación. Alternativamente, en el caso de que se esperen largos tiempos de conservación del producto semiacabado, la rifaximina bruta se puede secar en vacío a una temperatura menor que 65°C durante un período de tiempo entre 6 y 24 horas, dicho producto semiacabado se denomina "rifaximina bruta secada".

La rifaximina bruta, así obtenida, y/o rifaximina bruta secada se purifican disolviéndolas en alcohol etílico a una temperatura entre 45°C y 65°C y cristalizando las mismas mediante adición de agua, preferiblemente en cantidades en peso entre 15% y 70% respecto a la cantidad en peso del alcohol etílico utilizado para la disolución, y manteniendo la suspensión obtenida a una temperatura entre 50°C y 0°C bajo agitación durante un período de tiempo entre 4 y 36 horas.

La suspensión se filtra y el sólido obtenido se lava con agua y se seca en vacío o bajo presión normal, con o sin un agente de secado, a una temperatura entre la temperatura ambiente y 105°C durante un período de tiempo entre 2 y 72 horas.

El logro de las formas  $\delta$  y  $\epsilon$  depende de las condiciones elegidas para la cristalización. En particular, la composición de la mezcla disolvente en la cual se lleva a cabo la cristalización, la temperatura a la cual se mantiene la mezcla de reacción después de la cristalización y el período de tiempo durante el cual se mantiene esa temperatura, han demostrado ser críticos.

Más precisamente, las rifaximinas  $\delta$  y  $\epsilon$  se obtienen cuando la temperatura se lleva primero a un valor entre 28°C y 32°C con el fin de provocar el comienzo de la cristalización, después la suspensión se lleva a una temperatura entre 40°C y 50°C y se mantiene a este valor durante un período de tiempo entre 6 y 24 horas, a continuación la suspensión se enfría rápidamente hasta 0°C en un período de tiempo entre 15 minutos y una hora, se filtra, el sólido se lava con agua y luego se seca.

La etapa de secado tiene una parte importante en la obtención de las formas polimorfas  $\delta$  y  $\epsilon$  de la rifaximina y tiene que ser comprobada por medio de un método adecuado para el ajuste de la dosis de agua tal como, por ejemplo, el método de Karl Fisher, con el fin de comprobar la cantidad restante de agua presente en el producto sometido a secado.

La obtención de la rifaximina  $\delta$  durante el secado depende, de hecho, de la cantidad restante final de agua que debería estar comprendida entre 2,5% (p/p) y 6% (p/p), más preferiblemente entre 3% y 4,5%, y no de las condiciones experimentales de presión y temperatura a las que se alcanza este límite crítico de porcentaje de agua.

Con el fin de obtener la forma  $\epsilon$  deficientemente adsorbida, se tiene que partir de la forma  $\delta$  y el secado tiene que ser continuado en vacío o a presión atmosférica, a temperatura ambiente o a altas temperaturas, en presencia o en ausencia de agentes de secado, con la condición de que el secado se prolongue el tiempo necesario para que se alcance la conversión en la forma  $\epsilon$ .

Tanto la forma  $\delta$  como la  $\epsilon$  de la rifaximina son higroscópicas, absorben agua de forma reversible a lo largo del tiempo en presencia de condiciones adecuadas de presión y humedad en el ambiente y son susceptibles de transformación en otras formas.

Resultan ser muy importantes las transiciones de una forma a otra en el ámbito de la invención, ya que pueden ser un método de fabricación alternativo para obtener la forma deseada para la producción de los preparados medicinales. Por lo tanto, el procedimiento que permite convertir la rifaximina  $\delta$  en rifaximina  $\epsilon$  de una manera industrial válida es parte importante de la invención.

El proceso relativo a la transformación de la rifaximina  $\delta$  en rifaximina  $\epsilon$  comprende secar la rifaximina en vacío o a presión atmosférica, a temperatura ambiente o a altas temperaturas, en presencia o en ausencia de agentes de secado, y mantenerla durante un período de tiempo hasta que se haya obtenido la conversión, habitualmente entre 6 y 36 horas.

De lo anteriormente dicho, resulta que durante la fase de conservación del producto se ha de tomar un cuidado particular de manera que las condiciones ambientales no cambien el contenido en agua del producto, conservando el producto en un ambiente de humedad controlada o en recipientes cerrados que no permiten de una manera significativa el intercambio de agua con el entorno exterior.

El polimorfo denominado rifaximina  $\delta$  se caracteriza por un contenido en agua en el intervalo entre 2,5% y 6%, preferiblemente entre 3,0% y 4,5%, y por un difractograma de rayos X en polvo (reseñado en la figura 1) que muestra picos en los valores de los ángulos de difracción  $2\theta$  de  $5,7^\circ \pm 0,2$ ,  $6,7^\circ \pm 0,2$ ,  $7,1^\circ \pm 0,2$ ,  $8,0^\circ \pm 0,2$ ,  $8,7^\circ \pm 0,2$ ,  $10,4^\circ \pm 0,2$ ,  $10,8^\circ \pm 0,2$ ,  $11,3^\circ \pm 0,2$ ,  $12,1^\circ \pm 0,2$ ,  $17,0^\circ \pm 0,2$ ,  $17,3^\circ \pm 0,2$ ,  $17,5^\circ \pm 0,2$ ,  $18,5^\circ \pm 0,2$ ,  $18,8^\circ \pm 0,2$ ,

19,1° ± 0,2, 21,0° ± 0,2, 21,5° ± 0,2. El polimorfo denominado rifaximina  $\epsilon$  se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo (reseñado en la figura 2) que muestra picos en los valores de los ángulos de difracción  $2\theta$  de 7,0° ± 0,2, 7,3° ± 0,2, 8,2° ± 0,2, 8,7° ± 0,2, 10,3° ± 0,2, 11,1° ± 0,2, 11,7° ± 0,2, 12,4° ± 0,2, 14,5° ± 0,2, 16,3° ± 0,2, 17,2° ± 0,2, 18,0° ± 0,2, 19,4° ± 0,2.

5 Los difractogramas se han llevado a cabo por medio del instrumento Philips X'Pert dotado con geometría de Bragg-Brentano y bajo las siguientes condiciones de trabajo:

Tubo de rayos X: Cobre

Radiación utilizada: K ( $\alpha_1$ ), K ( $\alpha_2$ )

10 Tensión y corriente del generador: 40 KV, mA 40

Monocromador: Grafito

Tamaño del paso: 0,02

Tiempo por paso: 1,25 segundos

Valor angular  $2\theta$  de partida y final: 3,0° ÷ 30,0°.

15 La evaluación del contenido de agua presente en las muestras analizadas siempre se ha llevado a cabo mediante el método de Karl Fisher.

20 La rifaximina  $\delta$  y la rifaximina  $\epsilon$  se diferencian una de otra también porque muestran diferencias significativas en cuanto a biodisponibilidad.

Se ha llevado a cabo un estudio de biodisponibilidad de los dos polimorfos en perros Beagle hembras, tratándoles por vía oral con una dosis de 100 mg/kg en cápsula de uno de los polimorfos, recogiendo muestras de sangre de la vena yugular de cada uno de los animales antes de cada una de las dosis y 1, 2, 4, 6, 8 y 24 horas después de cada dosis, transfiriendo las muestras a tubos que contienen heparina y separando el plasma mediante centrifugación.

25 El plasma ha sido sometido a ensayo para la rifaximina en el método LC-MS/MS validado y se han calculado la concentración en plasma máxima observada ( $C_{m\acute{a}x}$ ), el tiempo para alcanzar la  $C_{m\acute{a}x}$  ( $t_{m\acute{a}x}$ ), y el área bajo la curva de concentración - tiempo (AUC).

30 Los datos experimentales reseñados en la siguiente Tabla 1 demuestran claramente que la rifaximina  $\epsilon$  se absorbe de manera despreciable, mientras que la rifaximina  $\delta$  se absorbe en un valor ( $C_{m\acute{a}x} = 0,308 \mu\text{g/ml}$ ) comprendido en el intervalo de 0,1 a 1,0  $\mu\text{g/ml}$ .

35 Tabla 1

Parámetros farmacocinéticos para polimorfos de rifaximina, después de administración por vía oral de 100 mg/kg mediante cápsulas a perros hembras.

	$C_{m\acute{a}x}$ ng/ml	$T_{m\acute{a}x}$ h	AUC <sub>0-24</sub> ng.h/ml
	Media	Media	Media
<b>Polimorfo <math>\delta</math></b>	<b>308,31</b>	<b>2</b>	<b>801</b>
<b>Polimorfo <math>\epsilon</math></b>	<b>6,86</b>	<b>4</b>	<b>42</b>

40 Los resultados experimentales anteriores señalan, además, las diferencias existentes entre los dos polimorfos de rifaximina.

45 Las formas  $\delta$  y  $\epsilon$  pueden utilizarse ventajosamente en la producción de preparados medicinales que tienen actividad antibiótica, que contiene rifaximina, tanto para uso oral como tópico. Los preparados medicinales para uso oral contienen la rifaximina  $\delta$  y  $\epsilon$  junto con los excipientes habituales como agentes diluyentes tales como manitol, lactosa y sorbitol; agentes aglutinantes tales como almidones, gelatinas, azúcares, derivados de celulosa, gomas naturales y polivinilpirrolidona; agentes lubricantes tales como talco, estearatos, aceites vegetales hidrogenados, polietilenglicol y dióxido de silicio coloidal; agentes disgregantes tales como almidones, celulosas,

50 alginatos, gomas y polímeros reticulados; colorantes, aromatizantes y agentes edulcorantes.

En el ámbito de la presente invención se pueden utilizar todos los preparados sólidos administrables por vía oral, por ejemplo comprimidos revestidos y no revestidos, cápsulas hechas de gelatina blanda y dura, píldoras recubiertas de azúcar, pastillas, hojas de oblea, gránulos y polvos en envases sellados.

Los preparados medicinales para uso tópico contienen la rifaximina  $\delta$  y  $\epsilon$  junto con los excipientes habituales tales como vaselina blanca, cera blanca, lanolina y derivados de los mismos, alcohol estearílico, propilenglicol, lauril-sulfato de sodio, éteres de los alcoholes de polioxietileno graso, ésteres de los ácidos grasos de polioxietileno, monoestearato de sorbitán, monoestearato de glicerilo, monoestearato de propilenglicol, polietilenglicoles, metilcelulosa, hidroximetilpropilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, aluminio coloidal y silicato de magnesio, alginato de sodio.

Todos los preparados tópicos se pueden utilizar en el ámbito de la presente invención, por ejemplo los ungüentos, las pomadas, las cremas, los geles y las lociones.

La invención se ilustra a continuación en el presente documento a partir de algunos ejemplos que no tienen que tomarse como una limitación de la invención: a partir de lo que se describe resulta, de hecho, evidente que las formas  $\delta$  y  $\epsilon$  se pueden obtener combinando adecuadamente entre ellas las condiciones de cristalización y secado arriba mencionadas.

### Ejemplo 1

#### Preparación de rifaximina bruta y de rifaximina bruta secada

En un matraz de tres bocas, equipado con agitador mecánico, termómetro y condensador de reflujo, se cargan sucesivamente a la temperatura ambiente 120 ml de agua desmineralizada, 96 ml de alcohol etílico, 63,5 g de rifamicina O y 27,2 g de 2-amino-4-metilpiridina. Después de la carga, la masa se calienta a  $47 \pm 3^\circ\text{C}$ , se mantiene bajo agitación a esta temperatura durante 5 horas, después se enfría a  $20 \pm 3^\circ\text{C}$  y, durante 30 minutos, se añade con una mezcla, preparada por separado, hecha de 9 ml de agua desmineralizada, 12,6 ml de alcohol etílico, 1,68 g de ácido ascórbico y 9,28 g de ácido clorhídrico concentrado acuoso. Al final de la adición, la masa se mantiene en agitación durante 30 minutos a una temperatura interior de  $20 \pm 3^\circ\text{C}$  y, a continuación, a la misma temperatura, se añaden gota a gota 7,72 g de ácido clorhídrico concentrado hasta un pH igual a 2,0.

Al final de la adición, la masa se mantiene bajo agitación, siempre a una temperatura interior igual a  $20^\circ\text{C}$  durante 30 minutos, luego se filtra el precipitado y se lava por medio de una mezcla hecha de 32 ml de agua desmineralizada y 25 ml de alcohol etílico. La "rifaximina bruta secada" (89,2 g), así obtenida, se seca en vacío a temperatura ambiente durante 12 horas, obteniendo 64,4 g de "rifaximina bruta secada" que muestra un contenido en agua igual a 5,6%. El producto, por secado adicional bajo vacío hasta un peso de 62,2 g de rifaximina bruta secada que tiene un contenido en agua igual a 3,3%, cuyo difractograma corresponde a la forma  $\delta$  polimorfa caracterizado a partir de un difractograma de rayos X en polvo que muestra picos en los valores de ángulos  $2\theta$  de  $5,7^\circ \pm 0,2$ ,  $6,7^\circ \pm 0,2$ ,  $7,1^\circ \pm 0,2$ ,  $8,0^\circ \pm 0,2$ ,  $8,7^\circ \pm 0,2$ ,  $10,4^\circ \pm 0,2$ ,  $10,8^\circ \pm 0,2$ ,  $11,3^\circ \pm 0,2$ ,  $12,1^\circ \pm 0,2$ ,  $17,0^\circ \pm 0,2$ ,  $17,3^\circ \pm 0,2$ ,  $17,5^\circ \pm 0,2$ ,  $18,5^\circ \pm 0,2$ ,  $18,8^\circ \pm 0,2$ ,  $19,1^\circ \pm 0,2$ ,  $21,0^\circ \pm 0,2$ ,  $21,5^\circ \pm 0,2$ . El producto es higroscópico.

### Ejemplo 2

#### Preparación de rifaximina

Se repite el Ejemplo 1 y después de haber obtenido la forma  $\delta$ , el polvo sólido se seca adicionalmente en vacío durante 24 horas a una temperatura de  $65^\circ\text{C}$ . El producto obtenido es rifaximina  $\epsilon$  caracterizado a partir de un difractograma de rayos X en polvo que muestra picos en los valores de ángulos  $2\theta$  de  $7,0^\circ \pm 0,2$ ,  $7,3^\circ \pm 0,2$ ,  $8,2^\circ \pm 0,2$ ,  $8,7^\circ \pm 0,2$ ,  $10,3^\circ \pm 0,2$ ,  $11,1^\circ \pm 0,2$ ,  $11,7^\circ \pm 0,2$ ,  $12,4^\circ \pm 0,2$ ,  $14,5^\circ \pm 0,2$ ,  $16,3^\circ \pm 0,2$ ,  $17,2^\circ \pm 0,2$ ,  $18,0^\circ \pm 0,2$ ,  $19,4^\circ \pm 0,2$ .

### Ejemplo 3

#### Biodisponibilidad en perros por vía oral

Ocho perros Beagle hembras de raza pura de 20 semanas de edad y un peso entre 5,0 y 7,5 kg se han dividido en dos grupos de cuatro.

El primero de estos grupos ha sido tratado con rifaximina  $\delta$ , el segundo con rifaximina  $\epsilon$  de acuerdo con el siguiente proceso. A cada uno de los perros se les han administrado por vía oral ruta 100 mg/kg de uno de los polimorfos de rifaximina en cápsulas de gelatina y se han recogido de la vena yugular muestras de sangre de en cada caso 2 ml de cada uno de los animales antes de cada dispensación y 1, 2, 4, 6, 8 y 24 horas después de la administración.

Cada una de las muestras se ha transferido a un tubo que contenía heparina como anticoagulante y se ha centrifugado; el plasma se ha dividido en dos partes alícuotas, cada una de 500  $\mu$ l, y se ha congelado a  $-20^{\circ}\text{C}$ .

La rifaximina contenida en el plasma se ha ensayado mediante el método LC-MS/MS validado y se han calculado los siguientes parámetros de acuerdo con el análisis no compartimental estándar:

5  $C_{\text{máx}}$  = concentración en plasma máxima observada de rifaximina en el plasma;

$T_{\text{máx}}$  = tiempo al que se alcanza la  $C_{\text{máx}}$ ;

AUC = área bajo la curva de concentración-tiempo calculada a través de la regla trapezoidal lineal.

Los resultados reseñados en la siguiente tabla 1 muestran claramente cómo se absorbe mucho más la rifaximina  $\delta$ , más de 40 veces, con respecto a la rifaximina  $\epsilon$ , que prácticamente no se absorbe.

10

Tabla 1

Parámetros farmacocinéticos para polimorfos de rifaximina, después de administración por vía oral de 100 mg/kg mediante cápsulas a perros hembras.

15

	$C_{\text{máx}}$ ng/ml	$T_{\text{máx.}}$ h	AUC <sub>0-24</sub> ng.h/ml
	<b>Media</b>	<b>Media</b>	<b>Media</b>
<b>Polimorfo <math>\delta</math></b>	<b>308,31</b>	<b>2</b>	<b>801</b>
<b>Polimorfo <math>\epsilon</math></b>	<b>6,86</b>	<b>4</b>	<b>42</b>



## REIVINDICACIONES

- 5 1. Polimorfo del antibiótico denominado rifaximina  $\delta$ , caracterizado por un contenido en agua en el intervalo de 2,5% (p/p) a 6% (p/p), preferiblemente comprendido entre 3,0% y 4,5%, y por un difractograma de rayos X en polvo que muestra picos en los valores de los ángulos de difracción  $2\theta$  de  $5,7^\circ \pm 0,2$ ,  $6,7^\circ \pm 0,2$ ,  $7,1^\circ \pm 0,2$ ,  $8,0^\circ \pm 0,2$ ,  $8,7^\circ \pm 0,2$ ,  $10,4^\circ \pm 0,2$ ,  $10,8^\circ \pm 0,2$ ,  $11,3^\circ \pm 0,2$ ,  $12,1^\circ \pm 0,2$ ,  $17,0^\circ \pm 0,2$ ,  $17,3^\circ \pm 0,2$ ,  $17,5^\circ \pm 0,2$ ,  $18,5^\circ \pm 0,2$ ,  $18,8^\circ \pm 0,2$ ,  $19,1^\circ \pm 0,2$ ,  $21,0^\circ \pm 0,2$ ,  $21,5^\circ \pm 0,2$ .
- 10 2. Polimorfo del antibiótico denominado rifaximina  $\epsilon$ , caracterizado por un difractograma de rayos X en polvo que muestra picos en los valores de la ángulos de difracción  $2\theta$  de  $7,0^\circ \pm 0,2$ ,  $7,3^\circ \pm 0,2$ ,  $8,2^\circ \pm 0,2$ ,  $8,7^\circ \pm 0,2$ ,  $10,3^\circ \pm 0,2$ ,  $11,1^\circ \pm 0,2$ ,  $11,7^\circ \pm 0,2$ ,  $12,4^\circ \pm 0,2$ ,  $14,5^\circ \pm 0,2$ ,  $16,3^\circ \pm 0,2$ ,  $17,2^\circ \pm 0,2$ ,  $18,0^\circ \pm 0,2$ ,  $19,4^\circ \pm 0,2$ .
- 15 3. Procedimiento para la producción de la rifaximina  $\delta$ , caracterizado por que un equivalente molar de rifamicina O se hace reaccionar con un exceso de 2-amino-4-metilpiridina, preferiblemente de 2,0 a 3,5 equivalentes molares, en una mezcla de disolventes constituida por agua y alcohol etílico en relaciones volumétricas entre 1:1 y 2:1, durante un período de tiempo entre 2 y 8 horas a una temperatura entre  $40^\circ\text{C}$  y  $60^\circ\text{C}$ , la masa de reacción se trata a temperatura ambiente con una disolución de ácido ascórbico en una mezcla de agua, alcohol etílico y ácido clorhídrico acuoso concentrado, la masa de reacción se lleva a pH 2,0 por medio de una disolución acuosa concentrada de ácido clorhídrico, la suspensión se filtra, el sólido obtenido se lava con la misma mezcla de disolvente agua/alcohol etílico utilizada en la reacción, la rifaximina bruta, así obtenida, se purifica disolviéndola en alcohol etílico a una temperatura entre  $45^\circ\text{C}$  y  $65^\circ\text{C}$ , provocando la precipitación mediante adición de agua, preferiblemente en cantidades en peso entre 15% y 70% respecto a la cantidad en peso del alcohol etílico utilizado para la disolución, la temperatura se hace descender a un valor entre  $28^\circ\text{C}$  y  $32^\circ\text{C}$  con el fin de provocar el comienzo de la cristalización, la suspensión, así obtenida, se mantiene entre  $40^\circ\text{C}$  y  $50^\circ\text{C}$  bajo agitación durante un período de tiempo entre 6 y 24 horas, luego se enfría en un periodo de tiempo entre 15 minutos y una hora a  $0^\circ\text{C}$  antes de filtrar, y el secado del sólido obtenido se lleva a cabo hasta que el contenido en agua esté en el intervalo de 2,5% (p/p) a 6%, preferiblemente comprendido entre 3,0% y 4,5%, con lo que se seca en vacío o bajo condiciones de presión normal, con o sin un agente de secado, a una temperatura entre la temperatura ambiente y  $105^\circ\text{C}$  durante un período de tiempo entre 2 y 72 horas.
- 20
- 25
- 30
- 35 4. Procedimiento para la producción de rifaximina  $\epsilon$ , caracterizado por secar rifaximina  $\delta$  obtenida de acuerdo con la reivindicación 3 en vacío o a presión atmosférica, a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas, en presencia o en ausencia de agentes de secado, con la condición de que el secado se prolongue durante el tiempo necesario de modo que se alcance la conversión en la forma  $\epsilon$ .
5. Uso de la rifaximina  $\delta$  en la producción de preparados medicinales para uso oral con actividad antibiótica junto con los excipientes habituales tales como agentes diluyentes, agentes aglutinantes, agentes lubricantes, agentes disgregantes, colorantes, aromatizantes y agentes edulcorantes.
- 40 6. Uso de la rifaximina  $\epsilon$  en la producción de preparados medicinales para uso oral con actividad antibiótica junto con los excipientes habituales tales como agentes diluyentes, agentes aglutinantes, agentes lubricantes, agentes disgregantes, colorantes, aromatizantes y agentes edulcorantes.
- 45 7. Uso de acuerdo con cada una de las reivindicaciones 5 y 6, caracterizado por que los preparados se seleccionan de comprimidos revestidos y no revestidos, cápsulas de gelatina dura y blanda, píldoras recubiertas de azúcar, pastillas, hojas de oblea, gránulos y polvos en envases sellados.
- 50 8. Uso de la rifaximina  $\delta$  en la producción de preparados medicinales con actividad antibiótica para uso tópico.
9. Uso de la rifaximina  $\epsilon$  en la producción de preparados medicinales con actividad antibiótica para uso tópico.
10. Uso de acuerdo con cada una de las reivindicaciones 8 y 9, caracterizado por que los preparados para uso tópico se seleccionan de los ungüentos, las pomadas, las cremas, los geles y las lociones.

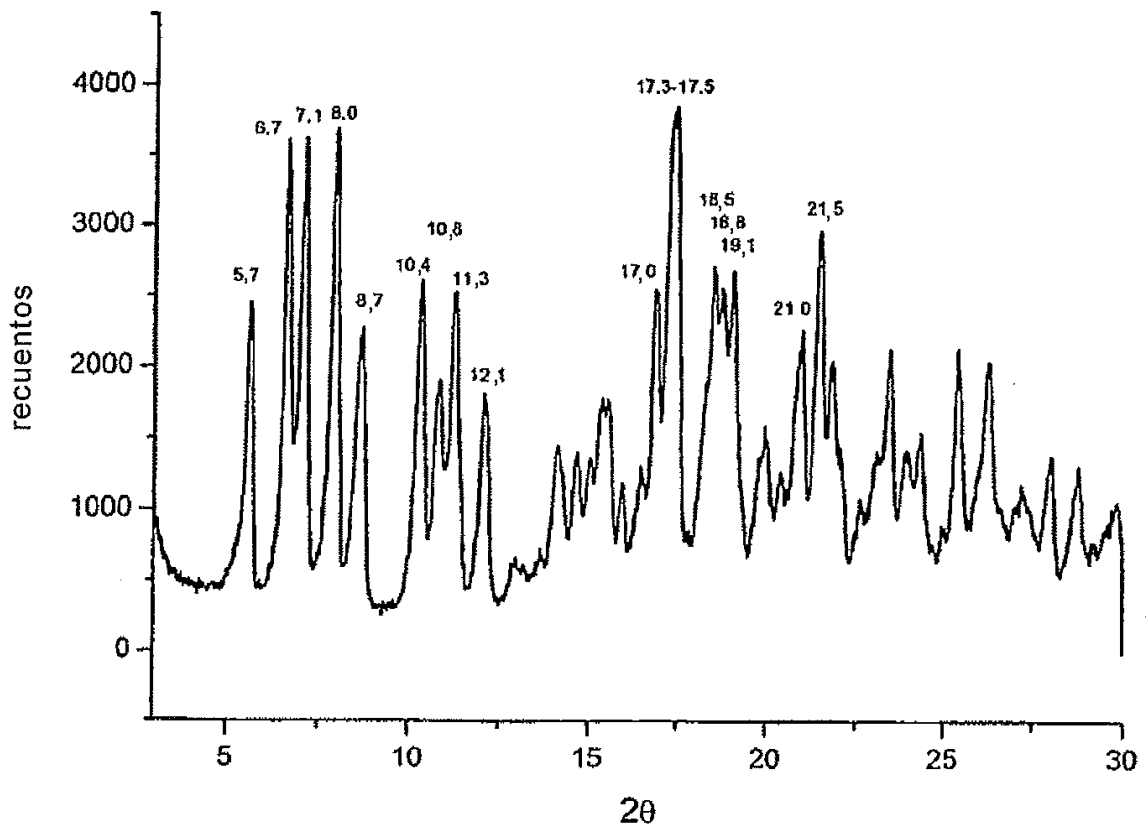


Figura 1

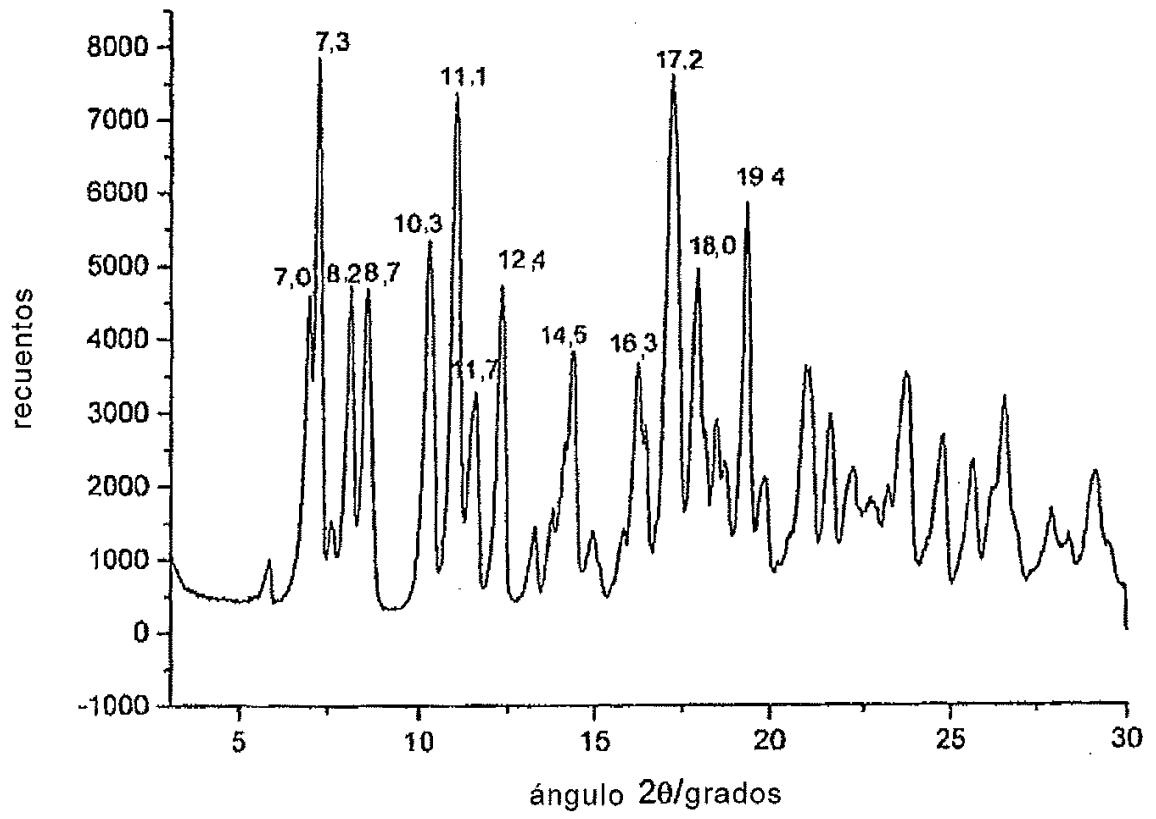


Figura 2