

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 586 124**

51 Int. Cl.:

C07D 498/22 (2006.01)

A61K 31/395 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.05.2012 E 12731691 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.05.2016 EP 2710015**

54 Título: **Polimorfo de rifaximina y proceso para la preparación del mismo**

30 Prioridad:

19.05.2011 IT MI20110890

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

11.10.2016

73 Titular/es:

CLAROCHEM IRELAND LIMITED (100.0%)
Damastown, Mulhuddard
Dublin 15, IE

72 Inventor/es:

VIGANO', ENRICO;
MOLTENI, RENATO;
LANFRANCONI, SIMONA;
ARRIGHI, MASSIMILIANO y
GATTI, FABIO

74 Agente/Representante:

RUO , Alessandro

ES 2 586 124 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

Polimorfo de rifaximina y proceso para la preparación del mismo

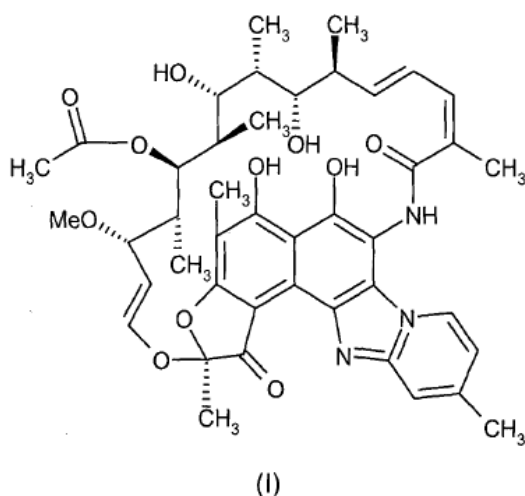
5 **Campo de la invención**

[0001] La presente invención se refiere a un polimorfo de Rifaximina y a un proceso para la preparación del mismo, así como a las composiciones farmacéuticas que comprende.

10 **Técnica anterior**

[0002] La Rifaximina, con nombre IUPAC:

15 (2*S*,16*Z*,18*E*,20*S*,21*S*,22*R*,23*R*,24*R*,25*S*,26*S*,27*S*,28*E*)-5,6,21,23,25-pentahidroxi-27-metoxi-2,4,11,16,20,22,24,26-octametil,2,7-(epoxipentadeca-[1,11,13]-trienimino)-benzofuro-[4,5-*e*]-pirido-[1,2-*a*]-benzimidazol-1,15(2*H*)-diona,25-acetato es el compuesto de fórmula (I):



20 **[0003]** La rifaximina es un antibiótico de amplio espectro que pertenece a la familia de rifamicinas, desprovista de actividad sistémica. En vista de sus propiedades fisicoquímicas, no se adsorbe en el tracto gastrointestinal y de esta manera ejerce su acción antimicrobiana dentro del tracto gastrointestinal. La rifaximina por lo tanto tiene aplicaciones en el tratamiento de diarrea y de infecciones microbianas del tracto gastrointestinal típicamente provocadas por *E. coli*, un microorganismo que, siendo incapaz de pasar a través de la mucosa del tracto gastrointestinal, permanece en contacto con los fluidos gastrointestinales. La rifaximina también tiene aplicaciones para el tratamiento del síndrome de colon irritable, la enfermedad de Crohn, la diverticulitis y para profilaxis de antibióticos que precede a operaciones quirúrgicas en los intestinos.

30 **[0004]** La rifaximina se describió por primera vez en la patente de EE.UU. n.º US4.341.785 junto con un proceso para su preparación y un método para la cristalización de la misma. Sin embargo, esta patente no hace mención al polimorfismo de la Rifaximina.

35 **[0005]** Como se conoce generalmente, el polimorfismo deriva de la posibilidad, para la molécula, de modificar su conformación, dando lugar a diferentes esquemas de interacción intermoleculares e intramoleculares, en particular, puentes de hidrógeno, que estabilizan diferentes disposiciones espaciales de los átomos.

40 **[0006]** La posibilidad de que un compuesto orgánico tenga polimorfismo nunca es previsible, de tal manera que no es posible predecir el número de polimorfos de una sustancia, su estabilidad (que determina el tiempo durante el que el principio activo o una composición que lo contenga puede almacenarse), su solubilidad en diferentes disolventes (que puede tener repercusiones en los procesos de funcionamiento para formular el compuesto en una composición de fármaco), su biodisponibilidad y otras características relevantes para las aplicaciones farmacéuticas.

45 **[0007]** Las formas polimorfas de Rifaximina y los procesos para su síntesis y purificación, se describen en diversos documentos de la técnica conocida.

[0008] La solicitud de patente EP 1557421 A1 describe tres polimorfos de Rifaximina. La primera forma, designada α , tiene un espectro de difracción en polvo de rayos X (XRD) que presenta picos en los valores de ángulo 2θ de 6,6°, 7,4°, 7,9°, 8,8°, 10,5°, 11,1°, 11,8°, 12,9°, 17,6°, 18,5°, 19,7°, 21,0°, 21,4° y 22,1°. La segunda forma, designada β ,

tiene un espectro de difracción en polvo de rayos X (XRD) con picos en los valores de ángulo 2θ de $5,4^\circ$, $6,4^\circ$, $7,0^\circ$, $7,8^\circ$, $9,0^\circ$, $10,4^\circ$, $13,1^\circ$, $14,4^\circ$, $17,1^\circ$, $17,9^\circ$, $18,3^\circ$ y $20,9^\circ$. Finalmente, la tercera forma polimorfa citada en la presente solicitud, designada γ , tiene un menor grado de cristalinidad y tiene un espectro de difracción en polvo de rayos X (XRD) con picos en los valores de ángulo 2θ de $5,0^\circ$, $7,1^\circ$ y $8,4^\circ$.

[0009] La solicitud de patente WO 2006/094662 A1 describe dos formas polimórficas de Rifaximina, designadas δ y ϵ , respectivamente; la primera tiene un contenido en agua dentro del intervalo del 2,5 al 6 % en peso (preferentemente del 3 al 4,5 %) y un espectro de XRD en polvo que tiene picos en los valores de ángulo 2θ de $5,7^\circ$, $6,7^\circ$, $7,1^\circ$, $8,0^\circ$, $8,7^\circ$, $10,4^\circ$, $10,8^\circ$, $11,3^\circ$, $12,1^\circ$, $17,0^\circ$, $17,3^\circ$, $17,5^\circ$, $18,5^\circ$, $18,8^\circ$, $19,1^\circ$, $21,0^\circ$ y $21,5^\circ$; la segunda tiene un espectro de XRD en polvo con picos en los valores de ángulo 2θ de $7,0^\circ$, $7,3^\circ$, $8,2^\circ$, $8,7^\circ$, $10,3^\circ$, $11,1^\circ$, $11,7^\circ$, $12,4^\circ$, $14,5^\circ$, $16,3^\circ$, $17,2^\circ$, $18,0^\circ$ y $19,4^\circ$.

[0010] Finalmente, la solicitud de patente WO 2009/108730 A2 describe formas adicionales de Rifaximina. En particular, este documento describe una forma ζ , una forma η y una forma τ . En este documento, la forma ζ se identifica por 9 diferentes posibles grupos de picos característicos, la forma η por 16 posibles grupos de picos característicos y la forma τ por 20 diferentes posibles grupos de picos característicos, que no se informan en el presente documento.

[0011] Ya que la forma cristalina y la morfología de una forma sólida de un compuesto farmacéutico puede influenciar sus propiedades fisicoquímicas y biológicas, incluso en un grado considerable, la investigación de nuevas formas polimorfas de compuestos farmacéuticos conocidos se dirige hacia descubrir nuevos polimorfos de Rifaximina, con propiedades farmacológicas mejoradas (una dosificación requerida inferior, acción más rápida, etc.).

[0012] Uno de los objetos de la presente invención es proporcionar una nueva forma polimorfa de Rifaximina y proporcionar un proceso para la producción de la misma.

Sumario de la invención

[0013] Los presentes inventores de la presente solicitud de patente han identificado ahora una nueva forma cristalina o polimorfa de Rifaximina.

[0014] De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención se refiere a un nuevo polimorfo de Rifaximina, designado κ , que tiene un espectro de XRD en polvo con picos en los valores de ángulo 2θ de $5,3^\circ$, $6,8^\circ$, $7,8^\circ$, $8,5^\circ$, $9,3^\circ$, $10,1^\circ$, $10,3^\circ$, $12,1^\circ$, $12,7^\circ$, $13,4^\circ$, $13,7^\circ$, $14,6^\circ$, $15,3^\circ$, $15,8^\circ$, $16,4^\circ$, $16,9^\circ$, $17,7^\circ$, $18,0^\circ$, $18,8^\circ$, $19,2^\circ$, $19,7^\circ$, $20,3^\circ$ y $22,1^\circ$.

[0015] Los presentes inventores de la presente solicitud de patente han descubierto que el polimorfo κ de la invención tiende a mantener su forma cristalina incluso en presencia de humedad. Esta característica del polimorfo κ de la invención lo hace más estable que otras formas cristalinas de Rifaximina ya conocidas y permite el almacenamiento, incluso durante periodos de tiempo prolongados, de formulaciones farmacéuticas que lo incorporan como un ingrediente farmacéuticamente activo.

[0016] En un segundo aspecto, la invención proporciona un proceso para preparar el nuevo polimorfo citado anteriormente.

[0017] Ventajosamente desde el punto de vista industrial, la invención proporciona un proceso variable y flexible para la producción del polimorfo κ .

[0018] De acuerdo con un tercer aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz del polimorfo de Rifaximina designado κ o derivados de los mismos y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0019] De acuerdo con una realización, el polimorfo κ de Rifaximina se proporciona para usar como un medicamento.

[0020] De acuerdo con un cuarto aspecto, la presente invención proporciona usos terapéuticos y métodos de tratamiento terapéutico que usan las composiciones farmacéuticas que comprenden el polimorfo de Rifaximina designado κ .

Breve descripción de los dibujos

[0021]

- La Figura 1 muestra el difractograma en polvo de rayos X que indica la posición de los picos que caracterizan el polimorfo κ de la presente invención;

- La Figura 2 muestra el difractograma en polvo con un difractograma Bruker D5005, radiación $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda_{\text{K}\alpha 1} = 1,54056 \text{ \AA}$, $\lambda_{\text{K}\alpha 2} = 1,54439 \text{ \AA}$), filtro de Níquel, Detector Sensible a la Posición, en un vehículo de muestra delgado hecho de Si, con una base baja, difusa del polimorfo κ de la presente invención;
- Las Figuras 3, 4 y 5 muestran el difractograma en polvo de diversas muestras de polimorfo κ de acuerdo con métodos diferentes de preparación;
- Las Figuras 6 a 13 muestran, en el mismo diagrama, un difractograma de la Figura 1 y las posiciones de los picos característicos de los polimorfos conocidos α , β , γ , δ , ϵ , ζ , τ y η , respectivamente.
- La Figura 14 representa los patrones de XRPD del polimorfo del Ejemplo 4 y del Ejemplo 1 antes y después de acondicionar con valores de humedad del 80 %.

Descripción detallada de la invención

[0022] De acuerdo con un primer aspecto, la invención se refiere a un nuevo polimorfo de Rifaximina, forma κ , que, como se muestra en la Figura 1, en un análisis de difracción en polvo de rayos X muestra picos en valores de ángulo 2θ de $5,3^\circ$, $6,8^\circ$, $7,8^\circ$, $8,5^\circ$, $9,3^\circ$, $10,1^\circ$, $10,3^\circ$, $12,1^\circ$, $12,7^\circ$, $13,4^\circ$, $13,7^\circ$, $14,6^\circ$, $15,3^\circ$, $15,8^\circ$, $16,4^\circ$, $16,9^\circ$, $17,7^\circ$, $18,0^\circ$, $18,8^\circ$, $19,2^\circ$, $19,7^\circ$, $20,3^\circ$ y $22,1^\circ$.

[0023] Este grupo de picos no es similar a ninguno de los grupos característicos de los diversos polimorfos conocidos en la bibliografía; incluso aunque un número de picos aparecen en posiciones correspondientes (dentro de los límites del error experimental) a un número de picos típicos de las otras formas citadas, algunos de los picos del difractograma en la Figura 1 no muestran correspondencia con los picos característicos de las otras formas; incluso de forma más importante, el difractograma de la Figura 1 no muestra todos los picos de ninguna otra de las formas conocidas α a η , siendo esto una condición para decir que está presente (por ejemplo en mezcla) en el producto obtenido con el proceso de la invención. En consecuencia, el difractograma de la Figura 1 no puede asociarse a ninguna otra forma previamente conocida de Rifaximina.

[0024] Como se usa dentro del alcance de la presente invención, el término "polimorfo" se refiere a una propiedad de un compuesto para cristalizar en una o más formas cristalinas.

[0025] Los polimorfos son por lo tanto sólidos distintos que comparten la misma fórmula molecular, pero cada polimorfo puede tener distintas propiedades físicas. En consecuencia, un único compuesto puede dar una diversidad de formas polimorfas y cada forma puede poseer diferentes y distintas propiedades físicas, tales como perfiles de solubilidad, temperaturas de punto de fusión, densidad, higroscopicidad, tamaño de partículas, fluidez y/o picos de difracción de rayos X.

[0026] Es posible distinguir las diferentes formas cristalinas usando técnicas directas de laboratorio tales como métodos cristalográficos, en particular con difracción de rayos X o con espectroscopía infrarroja o por medio de técnicas indirectas verificando las diferencias en las propiedades químicas y/o físicas asociadas a cada polimorfo específico.

[0027] El polimorfo κ se ha caracterizado como será evidente a partir de la sección experimental y resultó corresponder a una forma cristalina que tiene una celda cristalina ortorrómbica y que pertenece al grupo espacial $P222_1$. Específicamente, se identificaron los siguientes valores de celda.

a (Å)	24,07
b (Å)	22,98
c (Å)	15,34
α (grad)	90,00
β (grad)	90,00
γ (grad)	90,00

[0028] Los presentes inventores han descubierto sorprendentemente que, incluso a valores elevados de humedad relativa (HR), acondicionar el polimorfo κ de Rifaximina de la invención no produce ninguna variación estructural significativa de la forma cristalina.

[0029] Por ejemplo, exponiendo una muestra del polimorfo κ a humedad relativa del 80 % durante un periodo de 24 horas, se descubre que la masa de la muestra aumenta aproximadamente un 3 %, atribuible a la adsorción superficial del agua, sin registrar cambios significativos en el patrón de XRPD.

[0030] Sorprendente y ventajosamente, el polimorfo κ de la presente invención resultó ser estable cuando se somete a un nivel de humedad del 80 %, incluso durante periodos de tiempo prolongados, como será evidente a partir de la sección experimental que sigue. El aumento de masa se vuelve estable después de solamente 4 días a un valor de aproximadamente el 4,5 %, cuyo valor no varía incluso después de 5 meses, si la muestra continúa mantenida bajo las mismas condiciones de humedad.

[0031] El polimorfo κ de la invención de esta manera tiene la ventaja de no convertirse en otras formas cristalinas de Rifaximina y de mantenerse estable incluso cuando se coloca en un ambiente húmedo o en contacto con vapor de agua presente en el aire y durante largos periodos incluso en presencia de altos niveles de humedad.

5 **[0032]** En un segundo aspecto, la invención se refiere al proceso para obtener el polimorfo κ de Rifaximina descrito anteriormente.

10 **[0033]** En ciertas realizaciones, el proceso de la invención comprende las etapas de colocar Rifaximina en contacto con un disolvente basado en 1,2-dimetoxietano, recubriendo el producto y secando para retirar dicho disolvente basado en 1,2-dimetoxietano.

[0034] En una realización, la invención comprende las siguientes etapas:

- 15 - suspender o disolver Rifaximina en 1,2-dimetoxietano o en una mezcla disolvente que comprende 1,2-dimetoxietano, en relaciones en peso de tal manera que la relación molar de 1,2-dimetoxietano:Rifaximina sea 1:1 o mayor;
- filtrar el precipitado obtenido;
- secar el producto filtrado a una temperatura de al menos 60 °C.

20 **[0035]** El proceso de la invención resultó ser altamente ventajoso debido a que garantiza que la forma κ se obtenga con altos rendimientos mientras se proporciona todavía un alto grado de variabilidad de las diversas etapas.

25 **[0036]** En ciertas realizaciones, la invención proporciona añadir la Rifaximina en la primera etapa a 1,2-dimetoxietano o a una mezcla del mismo con otros disolventes o añadir 1,2-dimetoxietano o una mezcla del mismo con otros disolventes a Rifaximina sin secar.

30 **[0037]** Ventajosamente, la primera etapa del proceso de la invención puede tener lugar dentro de un intervalo de temperatura amplio, preferentemente a temperatura ambiente, pero también a temperaturas mayores o menores que temperatura ambiente, compatibles con el punto de ebullición del disolvente, si éste es 1,2-dimetoxietano o mezclas de los mismos.

[0038] En ciertas realizaciones, la etapa de filtración se lleva a cabo ventajosamente a temperatura ambiente.

35 **[0039]** En ciertas realizaciones, la Rifaximina de partida puede ser amorfa o estar en forma de cualquiera de sus polimorfos previamente conocidos; el producto inicial puede adquirirse, o prepararse justo antes del proceso de la invención, por ejemplo de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento EP 1557421 A1. En realizaciones adicionales de la invención, el polimorfo κ puede obtenerse a partir de mezclas de polimorfos conocidos y/o con porcentajes de Rifaximina amorfa.

40 **[0040]** De acuerdo con una realización, el proceso se lleva a cabo en una atmósfera protegida, por ejemplo en flujo de nitrógeno.

[0041] En una realización, la Rifaximina bien se suspende o bien se disuelve en 1,2-dimetoxietano.

45 **[0042]** De acuerdo con una realización, cuando se usa 1,2-dimetoxietano como el único disolvente de Rifaximina, la cantidad mínima del disolvente usado para los fines de la invención es 3 ml por gramo de Rifaximina. Contrariamente, no hay límite superior en la cantidad de disolvente por gramo de rifaximina, más allá del cual los procesos de la invención no puedan ser reproducibles; la cantidad de disolvente se limita por lo tanto por consideraciones prácticas y en particular por la necesidad de limitar los volúmenes de disolvente tratados para lograr un proceso económicamente eficaz (grandes cantidades de disolvente implican, por ejemplo, largos tiempos de filtración, grandes cantidades de energía para calentar dicho disolvente, etc.). En una realización, los presentes inventores han observado que un límite superior práctico de la cantidad de disolvente puede establecerse en 10 ml por gramo de Rifaximina.

55 **[0043]** Típicamente, para relaciones de volumen de disolvente/gramos de Rifaximina cercanas al límite inferior citado anteriormente, uno nunca logra la disolución completa del compuesto, que de esta manera se mantiene en suspensión y se somete a conversión en el estado sólido de la forma κ . A la inversa, con mayores diluciones puede observarse la disolución inicial, que se sigue después por la formación de precipitado.

60 **[0044]** En ciertas realizaciones, la Rifaximina se suspende o se disuelve en una mezcla de disolvente que comprende 1,2-dimetoxietano.

65 **[0045]** De acuerdo con una realización, cuando el disolvente de Rifaximina es una mezcla de disolventes que comprende 1,2-dimetoxietano, el último componente se usa en cantidades de al menos 0,12 g por gramo de Rifaximina. Los disolventes que son útiles para la presente invención en combinación con 1,2-dimetoxietano son, por ejemplo, n-heptano, metanol, acetonitrilo, ésteres de R-COO-R¹ en los que R y R¹ son independientemente radicales

alquilo C₃-C₆ y cetonas de alquilo C₃-C₇, etanol, isopropanol y agua; la mezcla disolvente puede comprender también más de uno de estos disolventes adicionales.

[0046] En ciertas realizaciones, una vez que se ha obtenido el precipitado, puede filtrarse, lavando con un disolvente adecuado, por ejemplo, 1,2-dimetoxietano o n-heptano.

[0047] En ciertas realizaciones, el producto húmedo se seca después, por ejemplo tratando en un horno estático a 60 °C y/o al vacío.

[0048] De acuerdo con un tercer aspecto de la presente invención, se proporcionan composiciones farmacéuticas, que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz del polimorfo de Rifaximina designado κ o derivados de los mismos y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0049] La frase “vehículo farmacéuticamente aceptable” comprende uno o más materiales farmacéuticamente aceptables tales como, por ejemplo, cargas, excipientes, diluyentes, disolventes, materiales encapsulantes implicados en el transporte o el soporte de una sustancia farmacéuticamente activa. El vehículo se define como uno farmacéuticamente aceptable en el sentido de ser compatible con las otras sustancias o ingredientes de la composición farmacéuticamente activa y de ser fisiológicamente aceptable o compatible con el organismo humano.

[0050] En ciertas realizaciones, la composición de la invención comprende uno o más excipientes, por ejemplo, agentes diluyentes, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, agentes tamponantes, humidificadores, colorantes, saborizantes y/o edulcorantes.

[0051] A modo de ejemplo, los diluyentes adecuados incluyen manitol, lactosa, sorbitol, los aglutinantes adecuados incluyen gelatinas, almidones, derivados de celulosa, azúcares, gomas naturales y polivinil pirrolidona, los agentes lubricantes adecuados incluyen estearatos, talco, aceites vegetales hidrogenados, PEG, los agentes disgregantes adecuados incluyen celulosa, alginatos, almidones, polímeros reticulados.

[0052] Las composiciones farmacéuticas adecuadas que comprenden una forma polimorfa de Rifaximina de acuerdo con la invención incluyen administración oral, tópica, rectal, vaginal, parenteral y nasal y aquellas administradas por aerosol.

[0053] Las composiciones farmacéuticas para administración oral pueden estar en forma sólida, por ejemplo en forma de comprimidos, cápsulas, obleas, píldoras, gránulos o polvos, o en forma líquida, tal como soluciones, suspensiones, jarabes, geles, emulsiones, comprendiendo cada una, una cantidad eficaz de una forma polimorfa κ de Rifaximina.

[0054] La cantidad de la forma polimorfa κ de Rifaximina presente en la composición farmacéutica de la invención que produce una forma de dosificación única varía como una función del método de administración y será igual a una cantidad que logre el efecto terapéutico o profiláctico deseado. En general, esta cantidad puede variar del 0,1 al 99 % en peso. En algunas realizaciones, dicho principio activo está en el intervalo del 1 al 50 % en peso, preferentemente del 5 al 20 % en peso.

[0055] Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden prepararse de acuerdo con los métodos convencionales de la tecnología farmacéutica que proporcionan mezclar la forma polimorfa κ de Rifaximina con un vehículo y uno o más excipientes o ingredientes activos adicionales. En general, la composición farmacéutica se prepara mezclando uniformemente el polimorfo κ de Rifaximina con un vehículo adecuado en forma líquida o un vehículo sólido adecuado finamente molido o con ambos y formar de esta manera el producto donde sea necesario.

[0056] El nivel de dosificación del polimorfo κ de Rifaximina incorporado típicamente en la composición farmacéutica de la invención variará como una función de la gravedad de la enfermedad y otras afecciones y de acuerdo con la edad del individuo que requiere el tratamiento.

[0057] La dosis del principio activo a administrarse variará típicamente de 20 a 2500 mg por día, preferentemente de 50 a 1000 mg/día y más preferentemente de 100 a 600 mg/día.

[0058] De acuerdo con un cuarto aspecto de la invención, se proporcionan métodos para prevenir o tratar enfermedades o afecciones intestinales que comprenden la administración de una cantidad eficaz del polimorfo κ de Rifaximina a un individuo en necesidad de tratamiento.

[0059] Las enfermedades o afecciones intestinales que pueden tratarse incluyen diarrea, en particular en las formas asociadas a infecciones microbianas, por ejemplo, de *E. coli* y/o *Clostridium*, diarrea del viajero, enfermedad de Crohn, síndrome de colon irritable, enteritis, enterocolitis, diverticulitis, flora bacteriana excesiva del intestino delgado, colitis, insuficiencia pancreática, pancreatitis crónica y/o encefalopatía hepática.

[0060] En ciertas realizaciones, para el tratamiento terapéutico o la prevención de las enfermedades anteriormente mencionadas, el polimorfo de la invención puede administrarse en una concentración de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg por kilo de peso corporal, preferentemente de 0,5 a 30 mg/kg, más preferentemente de 2 a 10 mg/kg de peso corporal.

[0061] La presente invención se describirá ahora con referencia a los siguientes ejemplos, que se proporcionan para fines puramente ilustrativos, y no deben entenderse en un sentido limitante de la invención.

EJEMPLO 1

[0062] 10 g de Rifaximina y 50 ml de 1,2-dimetoxietano se cargaron en un matraz de 200 ml en flujo de nitrógeno. Esto se dejó en agitación durante aproximadamente media hora y después de la disolución inicial, se observó la formación de un precipitado en el matraz.

[0063] El sólido se filtró al vacío y se lavó con 10 ml de 1,2-dimetoxietano. Se obtuvieron 13,3 g de producto húmedo, que se secaron en un horno de aire a 30 °C durante una noche. El siguiente día se grabó un peso de 10,4 g, más que el peso teórico de 10 g.

[0064] Se llevó a cabo un análisis de TGA en el producto (con un instrumento PerkinElmer Pyris 1 TGA interconectado con un SpectrumOne FT-IR; gradiente de temperatura 10 °C/min); los resultados del análisis mostraron una pérdida de peso del 10,93 % sobre el intervalo de temperatura de 25 a 185 °C. A través de la interfase FT-IR, los espectros de los gases emitidos por la muestra se adquirieron continuamente durante el calentamiento en el TGA y se reveló que la pérdida de peso podía ser atribuible a la mayor parte de la emisión del disolvente 1,2-dimetoxietano.

[0065] La muestra se dejó en un horno estático a 60 °C durante otra noche. Se llevó a cabo un análisis termogravimétrico en la muestra obtenida de esta manera con una pérdida de peso del 1,76 %, sin grabar emisiones adicionales de 1,2-dimetoxietano. Se llevó a cabo una comprobación de control del contenido de agua en la misma muestra de acuerdo con el método de Karl Fischer, obteniendo un valor del 1,4 % en peso.

[0066] Se llevó a cabo un ensayo de XRD en polvo en el producto obtenido de esta manera. El ensayo se realizó usando un difractómetro en polvo Bruker D5005 equipado con un goniómetro vertical θ - θ y un Detector Sensible a la Posición (PSD, Braun). El espectro se recogió en aire a temperatura ambiente, dentro del intervalo angular 2 θ dentro del intervalo de 3 a 30° en una modalidad escalonada 0,02° con un tiempo de cálculo de 1,25 segundos. Este ensayo resultó en el difractograma mostrado en la Figura 1, que muestra la posición angular de los picos principales que caracterizan el polimorfo de la invención; el mismo difractograma se muestra también en la Figura 3, como patrón a, de tal manera que se sea capaz de verificar la correspondencia de los picos con aquellos de la muestra preparada en el siguiente ejemplo.

EJEMPLO 2

[0067] Se cargaron 7,5 kg de Rifaximina y 50 l de 1,2-dimetoxietano en un reactor, se inició la agitación, se dio la disolución y después de 15 minutos se observó la precipitación espontánea. La suspensión se dejó en agitación durante 4 h, después se centrifugó y el panel se lavó con 15 l de 1,2-dimetoxietano. Se aislaron 11 kg, que se secaron a 1,33 kPa (10 mmHg) y 80 °C.

Se obtuvieron 7,0 kg de un polvo rojo anaranjado.

K.F.: 1,85; contenido residual de 1,2-dimetoxietano de unos pocos ppm, menor que el límite de ICH de 100 ppm.

Pureza de HPLC 99,71 %, de conformidad con los límites de la Farmacopea Europea actual (séptima edición).

Tamaño de partícula: d (0,5) 3,20 micras y d (0,9) 6,65 micras.

[0068] La muestra de Rifaximina obtenida de esta manera se analizó y se obtuvo el difractograma en polvo de rayos X con el difractómetro Bruker D5005, radiación CuK α ($\lambda_{K\alpha1}$ = 1,54056 Å, $\lambda_{K\alpha2}$ = 1,54439 Å), filtro de Níquel, en un vehículo de muestra delgado hecho de Si, con una base baja, difusa. La recogida se realizó con el intervalo angular 3-50° etapa 0,015°, tiempo/etapa 5 s.

[0069] El difractograma obtenido se muestra en la Figura 2, el patrón correspondiendo a aquel de la Figura 1, que se refiere a la muestra obtenida en el ejemplo 1.

[0070] Las mediciones de rayos X con luz de sincrotrón en el polimorfo obtenido se llevaron a cabo en la línea ID31 del sincrotrón en Grenoble (Francia).

[0071] Los datos se recogieron con radiación monocromática (λ = 1,29994(3) Å) en un capilar de silicato bórico (1 mm de diámetro) alineado con el eje del difractómetro; la recogida de datos se realizó dentro del intervalo angular 2-40°, etapa 0,003°. La luz del sincrotrón permitió mediciones precisas en las que los efectos del solapamiento de los picos se reducen y la determinación de la posición de los picos de difracción es posible con una incertidumbre de aproximadamente 0,01°.

[0072] Dentro de los límites de los principales efectos de difracción, en la Tabla 1 se informan los valores de las distancias interplanares d , las posiciones angulares de los picos, la posición recalculada de acuerdo con la ley de Bragg para la longitud de onda $\text{CuK}\alpha_1$ (para el fin de comparar estas posiciones con aquellas obtenidas a partir de difractogramas de rayos X convencionales) y las intensidades en porcentaje de los picos de difracción.

5

Tabla 1			
λ			
1,29994 1,54056			
d	2θ		%
16,6365	4,478	5,308	19
12,9481	5,755	6,821	100
11,2776	6,608	7,833	15
10,3745	7,184	8,517	62
9,4735	7,868	9,328	4
8,7577	8,512	10,093	12
8,5949	8,674	10,284	10
7,3099	10,203	12,098	27
6,9659	10,708	12,698	7
6,5935	11,315	13,419	7
6,4669	11,537	13,683	12
6,0477	12,340	14,636	12
5,8229	12,818	15,204	2
5,6018	13,326	15,808	4
5,3826	13,871	16,456	8
5,2124	14,327	16,998	12
4,9946	14,955	17,745	12
4,9116	15,209	18,047	2
4,7130	15,854	18,814	3
4,6106	16,208	19,236	3
4,5052	16,59	19,691	4
4,3786	17,074	20,266	8
4,0282	18,571	22,050	6

[0073] Un procedimiento de indización, que permite que se obtengan parámetros de celda y parámetros del sistema cristalino del polimorfo κ , se aplicó exitosamente partiendo de la posición de los picos de difracción de la recogida con luz de sincrotrón. La solución, obtenida usando un software de indexación Topas4.0 y ensayada con CheckCell versión 11/01/2004, produjo una celda ortorrómbica con grupo espacial $P22_1$. Un procedimiento de Ajuste de Perfil Completo del perfil de difracción por luz de sincrotrón mostró que hay una concordancia excelente entre el difractograma experimental y el uno generado por la celda ortorrómbica. Los parámetros de celda refinados y el volumen de la celda ortorrómbica se informan a continuación.

15

a (Å)	24,0773
b (Å)	22,9863
c (Å)	15,3462
α (grad)	90,00
β (grad)	90,00
γ (grad)	90,00
Volumen (Å ³ /celda)	8493,30

[0074] También se obtuvo una alta concordancia entre las posiciones de los picos generados por la celda ortorrómbica y aquellos observados, indicando de esta manera un resultado satisfactorio del procedimiento de indización y que confirma que la muestra está compuesta por una única fase cristalina altamente pura.

20

EJEMPLO 3

[0075] Se cargaron 2 g de Rifaximina y 6 ml de 1,2-dimetoxietano en un matraz Erlenmeyer y la masa se dejó agitar hasta que se logró la disolución completa del compuesto de partida. A partir de entonces, se observó formar un precipitado que se mantuvo en suspensión.

[0076] Trabajando a temperatura ambiente, se añadieron 10 ml de n-heptano gota a gota a la solución obtenida y se realizó la filtración al vacío, lavando con heptano. El producto húmedo aislado se secó en un horno estático a 60 °C, obteniendo 1,95 g de producto seco. En el producto obtenido de esta manera, se realizó un ensayo del contenido de agua residual, que resultó ser un 1,3 % en peso, y se llevó a cabo un análisis termogravimétrico, que produjo una pérdida de peso del 1,9 %.

[0077] En el producto obtenido, se realizó un ensayo de XRD en polvo bajo las mismas condiciones que el ejemplo 1, que dio como resultado el difractograma mostrado como patrón b en la Figura 3.

EJEMPLO 4

[0078] Se cargaron 50 g de Rifaximina y 500 ml de 1,2-dimetoxietano en un matraz de 1 litro en flujo de nitrógeno y se mantuvo agitación mientras se comprobaba la disolución total de la Rifaximina. Después de aproximadamente 20 minutos, se observó el inicio de una cristalización espontánea de un sólido naranja, que se volvió rápida después de 5 minutos adicionales. La suspensión se dejó agitar durante 2 horas. El sólido se filtró después y se lavó dos veces con 50 ml de 1,2-dimetoxietano.

[0079] Se obtuvieron 72,1 g de un producto húmedo naranja pálido; este producto se secó en un horno al vacío a 80 °C durante 24 h, produciendo 46,82 g de un producto seco naranja pálido.

[0080] Se realizó un ensayo de XRD en polvo sobre el producto obtenido de esta manera bajo las mismas condiciones que el ejemplo 1, que dio como resultado el difractograma mostrado como patrón c en la Figura 4.

EJEMPLO 5

[0081] Se cargaron 10 g de Rifaximina y 200 ml de 1,2-dimetoxietano en un matraz de 500 ml en flujo de nitrógeno y se mantuvo agitación mientras se comprobaba la disolución total de la Rifaximina. Después de aproximadamente 10 minutos, se observó el inicio de una cristalización espontánea de un sólido naranja, que se volvió rápida inmediatamente. La suspensión se dejó agitar durante al menos 2 horas. El sólido se filtró y se lavó dos veces con 10 ml de 1,2-dimetoxietano.

[0082] Se obtuvieron 12,0 g de un producto naranja pálido; este producto se secó en un horno al vacío a 80 °C durante 24 h, produciendo 8,92 g de un producto seco naranja pálido.

[0083] Se realizó un ensayo de XRD en polvo sobre el producto obtenido de esta manera bajo las mismas condiciones que el ejemplo 1, que dio como resultado el difractograma mostrado como patrón d en la Figura 4.

EJEMPLO 6

[0084] Se cargaron 10 g de Rifaximina, 10 ml de acetonitrilo y 30 ml de 1,2-dimetoxietano en un matraz de 100 ml en flujo de nitrógeno y se mantuvo agitación mientras se comprobaba la disolución total de la Rifaximina. Después de unos minutos, hubo una cristalización espontánea masiva de un sólido naranja que se diluyó con 50 ml de n-heptano. La suspensión se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido se filtró y se lavó dos veces con 10 ml de n-heptano.

[0085] Se obtuvieron 11,0 g de un producto húmedo naranja pálido, que se secó en un horno al vacío a 80 °C durante 24 h, produciendo 9,52 g de un producto seco amarillo anaranjado.

[0086] Se realizó un ensayo de XRD en polvo sobre el producto obtenido de esta manera bajo las mismas condiciones que el ejemplo 1, que dio como resultado el difractograma mostrado como patrón e en la Figura 5.

EJEMPLO 7

[0087] Se repitió el ensayo del ejemplo 6, pero usando una mezcla de 10 ml de acetona y 30 ml de 1,2-dimetoxietano como disolvente inicial.

[0088] Se obtuvieron 11,20 g de un producto húmedo naranja pálido que, cuando se secó en un horno al vacío a 80 °C durante 24 h, produjo 9,59 g de un producto seco amarillo anaranjado.

[0089] Se realizó un ensayo de XRD en polvo sobre el producto obtenido de esta manera bajo las mismas condiciones que el ejemplo 1, que dio como resultado un difractograma que era prácticamente idéntico a aquel de la muestra producida en el ejemplo 5 (patrón no mostrado en las figuras).

5 EJEMPLO 8

[0090] Se repitió el ensayo del ejemplo 6, pero usando una mezcla de 10 ml de acetato de etilo y 30 ml de 1,2-dimetoxietano como disolvente inicial.

10 **[0091]** Se obtuvieron 11,51 g de un producto húmedo naranja pálido que, cuando se secó en un horno al vacío a 80 °C durante 24 h, produjo 9,60 g de un producto seco amarillo anaranjado.

15 **[0092]** Se realizó un ensayo de XRD en polvo sobre el producto obtenido de esta manera bajo las mismas condiciones que el ejemplo 1, que dio como resultado un difractograma que era prácticamente idéntico a aquel de la muestra producida en el ejemplo 5 (patrón no mostrado en las figuras).

EJEMPLO 9

20 **[0093]** Se repitió el ensayo del ejemplo 6, pero usando una mezcla de 5 ml de metanol y 30 ml de 1,2-dimetoxietano como disolvente inicial.

[0094] En este caso, tomó aproximadamente 6 horas para lograr la cristalización espontánea en un sólido naranja. La suspensión se dejó después agitar durante una noche. El sólido se filtró y se lavó dos veces con 10 ml de 1,2-dimetoxietano.

25 **[0095]** El producto húmedo se secó en un horno al vacío a 80 °C durante 24 h, obteniendo 7,53 g de producto seco amarillo anaranjado.

30 **[0096]** Se realizó un ensayo de XRD en polvo sobre el producto obtenido de esta manera bajo las mismas condiciones que el ejemplo 1, que dio como resultado el difractograma mostrado como patrón f en la Figura 5.

EJEMPLO 10

35 **[0097]** Se repitió el ensayo del ejemplo 9, pero usando una mezcla de 2,5 ml de metanol y 30 ml de 1,2-dimetoxietano como disolvente inicial.

40 **[0098]** Aproximadamente una hora después de la solubilización completa de la Rifaximina, se observó la cristalización espontánea de un sólido naranja y después de unos pocos minutos hubo una precipitación rápida. La suspensión se dejó en agitación a temperatura ambiente a lo largo de toda noche. El sólido se filtró y se lavó dos veces con 10 ml de 1,2-dimetoxietano.

[0099] El producto húmedo se secó en un horno en vacío a 80 °C durante 24 h, obteniendo 9,38 g de producto seco amarillo anaranjado.

45 **[0100]** Se realizó un ensayo de XRD en polvo sobre el producto obtenido de esta manera bajo las mismas condiciones que el ejemplo 1, que dio como resultado el difractograma mostrado como patrón g en la Figura 5.

50 **[0101]** Se llevaron a cabo después preparaciones adicionales, variando la temperatura de precipitación, como se indica en los ejemplos 11-13, los polvos aislados tenían tamaños de partículas con d (0,5) mayores de 50 micras.

EJEMPLO 11

55 **[0102]** Se cargaron 40,0 g de Rifaximina, 40 ml de etanol absoluto y 40 ml de 1,2-dimetoxietano en un matraz de 500 ml en flujo de nitrógeno. La mezcla se agitó y se calentó a reflujo (74 °C). Se obtuvo inicialmente una solución rojo oscuro perfectamente transparente. Manteniendo siempre el reflujo, la suspensión se diluyó con 160 ml de 1,2-dimetoxietano y espontáneamente después de 30 minutos (78 °C) se observó la formación de los primeros cristales. Después de la precipitación masiva del producto, la suspensión se enfrió a 20 °C y el sólido húmedo se filtró y se lavó con 2 x 25 ml de 1,2-dimetoxietano.

60 **[0103]** Se obtuvieron 38,66 g de producto húmedo, que se secaron en un horno

[0104] Se obtuvieron 38,66 g de producto húmedo, que se secaron en un horno al vacío a 80 °C durante 48 h.

[0105] El rendimiento de la Rifaximina en "forma κ" como un cristal seco grande fue 32,0 g.

65

[0106] Se llevó a cabo un conjunto de ensayos, variando la relación de partida de etanol absoluto : 1,2-dimetoxietano de 10:90 a 50:50. La temperatura de precipitación del polimorfo de la invención varió desde 30 °C hasta el punto de ebullición de la mezcla de etanol - 1,2-dimetoxietano (aproximadamente 80 °C).

5 **[0107]** Cuanta mayor era la temperatura de precipitación, mayor era el tamaño del cristal obtenido.

[0108] El polimorfo obtenido en todos los casos presentó un difractograma que era idéntico al difractograma de la Figura 1.

10 EJEMPLO 12

[0109] Se cargaron 20,0 g de Rifaximina y 40 ml de acetonitrilo en un matraz de 250 ml en una atmósfera de nitrógeno. La agitación se inició después y la mezcla se calentó a reflujo (74 °C). A la solución rojo oscuro transparente se añadieron 100 ml de 1,2-dimetoxietano manteniendo el reflujo. Después se destilaron 40 ml de disolvente en el conjunto. Después se llevó a cabo el enfriamiento lentamente y a 63 °C comenzó la cristalización espontánea del producto. La mezcla se mantuvo a 63 °C de tal manera que se lograra una precipitación masiva del producto.

[0110] La suspensión se enfrió a 20 °C. El sólido humedecido se filtró y se lavó con 2 x 10 ml de disolvente.

[0111] Se obtuvieron 18,68 g de producto humedecido, que se secaron en un horno al vacío a 80 °C durante 48 h.

[0112] El rendimiento de la Rifaximina en κ como un cristal seco grande fue 16,73 g.

[0113] El polimorfo obtenido mostró un difractograma idéntico al difractograma de la Figura 1.

EJEMPLO 13

[0114] Se cargaron 20,0 g de Rifaximina y 40 ml de acetona en un matraz de 250 ml en una atmósfera de nitrógeno, la agitación se inició y la mezcla se calentó a reflujo (55 °C). A la solución rojo oscuro transparente se añadieron 100 ml de 1,2-dimetoxietano manteniendo el reflujo. La temperatura de reflujo aumentó después a 70 °C y en este punto se destilaron 50 ml de disolvente en el conjunto. Todavía a reflujo, se mantuvo hasta que hubo una precipitación masiva del producto. La suspensión se enfrió a 20 °C, el sólido húmedo se filtró y se lavó con 2 x 10 ml de disolvente.

[0115] Se obtuvieron 21,00 g de producto húmedo, que se secaron en un horno al vacío a 80 °C durante 48 h.

[0116] El rendimiento de la Rifaximina en κ como un cristal seco grande fue 18,77 g.

[0117] El polimorfo obtenido presentó un difractograma idéntico al difractograma de la Figura 1.

[0118] A partir de los patrones mostrados en las Figuras 1 a 5 se observa que, en todas las condiciones de preparación descritas en los ejemplos 1-13, siempre se logra la misma forma cristalina, el polimorfo κ de Rifaximina de la invención.

[0119] A la inversa, las Figuras 6 a 13 presentan el patrón de la Figura 1, indicando la posición de los picos principales de las formas polimorfas conocidas α , β , γ , δ , ϵ , ζ , τ y η , mostrando que el patrón obtenido con el polimorfo de la invención no corresponde con ninguno de los polimorfos previamente conocidos.

EJEMPLO 14

[0120] Ensayo de estabilidad del polimorfo de Rifaximina siguiendo el acondicionamiento en una atmósfera húmeda.

[0121] Dos muestras de la forma polimorfa κ de Rifaximina: 63/11 A, que se obtuvo por medio del procedimiento del ejemplo 4, y 69/11 B, que se obtuvo por medio del procedimiento del ejemplo 1, se mantuvieron durante 24 h en un ambiente de humedad relativa igual al 80 %. Al final del acondicionamiento, se grabó un aumento de aproximadamente el 3 %, atribuible a la adsorción de agua desde el ambiente.

[0122] La Figura 14 muestra los patrones de XRPD de las muestras pre/post-acondicionamiento en valores de humedad del 80 %, indicados como 63/11A 80 %UR que corresponde a la muestra del ejemplo 4 post-acondicionando a la humedad del 80 %, 69/11 B 80 % UR que corresponde a la muestra del ejemplo 1 post-acondicionando a la humedad del 80 %, 84/11A y 84/11B, que corresponden, respectivamente, a las muestras de los ejemplos 4 y 1 antes de acondicionar a humedad del 80 %.

[0123] Estos patrones fueron sustancialmente idénticos entre sí y se superponían con respecto al patrón característico del polimorfo κ de Rifaximina, confirmando la excelente estabilidad del polimorfo de la invención.

EJEMPLO 15

[0124] El polimorfo obtenido con el procedimiento descrito en el ejemplo 2 se expuso a temperatura ambiente hasta humedad relativa variable durante un periodo de tiempo de 12 días, y después durante un periodo de 5 meses. Cuando se aumentó la humedad, hubo aumentos en la masa como se muestra en la Tabla 2 para 12 días y en la Tabla 3 para 5 meses.

Tabla 2

% de agua después de la exposición a humedad del 80 % y del 45 %		Días totales	
inicial		1,85	0
HR 80 %	1 día	4,66	4
HR 45 %	3 días	3,40	7
HR 80 %	4 días	4,52	11
HR 45 %	1 día	3,43	12

Tabla 3

% de agua después de la exposición a humedad del 80 % (HR 80 %)	
inicial	1,85
4 días	4,38
7 días	4,44
14 días	4,37
1 mes	4,38
2 meses	4,45
5 meses	4,55

[0125] A partir de los datos informados en la Tabla 2, es evidente que el proceso de adsorción de agua del polimorfo es superficial y reversible.

[0126] Como se muestra en la Tabla 3, el polimorfo de la invención, expuesto durante tiempos prolongados a una humedad relativa ambiente del 80 %, mostró una adsorción máxima del 4,5 %. Después del acondicionamiento en 5 meses, el polimorfo de la invención se sometió de nuevo a análisis de DRX y el patrón resultó corresponder al uno mostrado en la Figura 1, confirmando la estabilidad de la forma cristalina κ de Rifaximina de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Una forma κ cristalina de Rifaximina, **caracterizada por** un espectro de XRD en polvo con picos en los valores del ángulo 2θ de 5,3°, 6,8°, 7,8°, 8,5°, 9,3°, 10,1°, 10,3°, 12,1°, 12,7°, 13,4°, 13,7°, 14,6°, 15,3°, 15,8°, 16,4°, 16,9°, 17,7°, 18,0°, 18,8°, 19,2°, 19,7°, 20,3° y 22,1°.

2. La forma κ cristalina de Rifaximina de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene un espectro de XRD como se muestra en la Figura 1.

3. La forma κ cristalina de Rifaximina de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene una celda cristalina ortorrómbica y que pertenece al grupo espacial P222₁, con los siguientes valores de celda:

a (Å)	24,07
b (Å)	22,98
c (Å)	15,34
α (grad)	90,00
β (grad)	90,00
γ (grad)	90,00

4. La forma κ cristalina de Rifaximina de acuerdo con la reivindicación 3, que tiene los siguientes valores de celda:

a (Å)	24,0773
b (Å)	22,9863
c (Å)	15,3462
α (grad)	90,00
β (grad)	90,00
γ (grad)	90,00
Volumen (Å ³ /celda)	8493,30

5. Un proceso para obtener la forma κ cristalina de Rifaximina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, **caracterizado por que** incluye las siguientes etapas:

- poner en contacto la Rifaximina con un 1,2-dimetoxietano o una mezcla disolvente que comprende 1,2-dimetoxietano,
- recuperar el producto obtenido en forma cristalina y
- secar para retirar dichos 1,2-dimetoxietano o una mezcla disolvente que comprende 1,2-dimetoxietano.

6. Un proceso para obtener la forma κ cristalina de Rifaximina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, **caracterizado por que** incluye las siguientes etapas:

- añadir un 1,2-dimetoxietano o una mezcla disolvente que comprende 1,2-dimetoxietano poner a Rifaximina sin secar,
- recuperar el producto obtenido en forma cristalina y
- secar para retirar dichos 1,2-dimetoxietano o una mezcla disolvente que comprende 1,2-dimetoxietano.

7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 5, que comprende las siguientes etapas:

- suspender o disolver Rifaximina en 1,2-dimetoxietano o en una mezcla disolvente que comprende 1,2-dimetoxietano, en relaciones tales que la relación molar 1,2-dimetoxietano:Rifaximina sea 1:1 o mayor;
- filtrar el precipitado obtenido;
- secar el producto filtrado a una temperatura de al menos 60 °C.

8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 6, que comprende las siguientes etapas:

- añadir 1,2-dimetoxietano o una mezcla disolvente que comprende 1,2-dimetoxietano a Rifaximina sin secar, en relaciones tales que la relación molar 1,2-dimetoxietano:Rifaximina sea 1:1 o mayor;
- filtrar el precipitado obtenido;
- secar el producto filtrado a una temperatura de al menos 60 °C.

9. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5-8, en el que se usa 1,2-dimetoxietano como el único disolvente en una cantidad igual a o mayor de 3 ml por gramo de Rifaximina.

10. El proceso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la cantidad de 1,2-dimetoxietano es menor de 10 ml por gramo de Rifaximina.
- 5 11. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 10, en el que se usa 1,2-dimetoxietano en mezcla con uno o más disolventes distintos seleccionados de n-heptano, metanol, acetonitrilo, ésteres de R-COO-R¹, en los que R y R¹ son independientemente radicales alquilo C₃-C₆ y cetonas de alquilo C₃-C₇, etanol, isopropanol y agua.
- 10 12. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 11 llevado a cabo en una atmósfera protectora.
13. El proceso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que la atmósfera protectora consiste en llevar a cabo el proceso en flujo de nitrógeno.
- 15 14. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma κ cristalina de Rifaximina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 20 15. Una forma κ cristalina de Rifaximina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para usar como un medicamento.
16. Una forma κ cristalina de Rifaximina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para usar en la prevención o en el tratamiento de una afección del tracto gastrointestinal.
- 25 17. La forma κ cristalina de Rifaximina para usar de acuerdo con la reivindicación 16, en la que la afección del tracto gastrointestinal se selecciona de diarrea, síndrome de colon irritable, enfermedad de Crohn, diverticulitis, enteritis, colitis, insuficiencia pancreática, pancreatitis crónica, encefalopatía hepática.

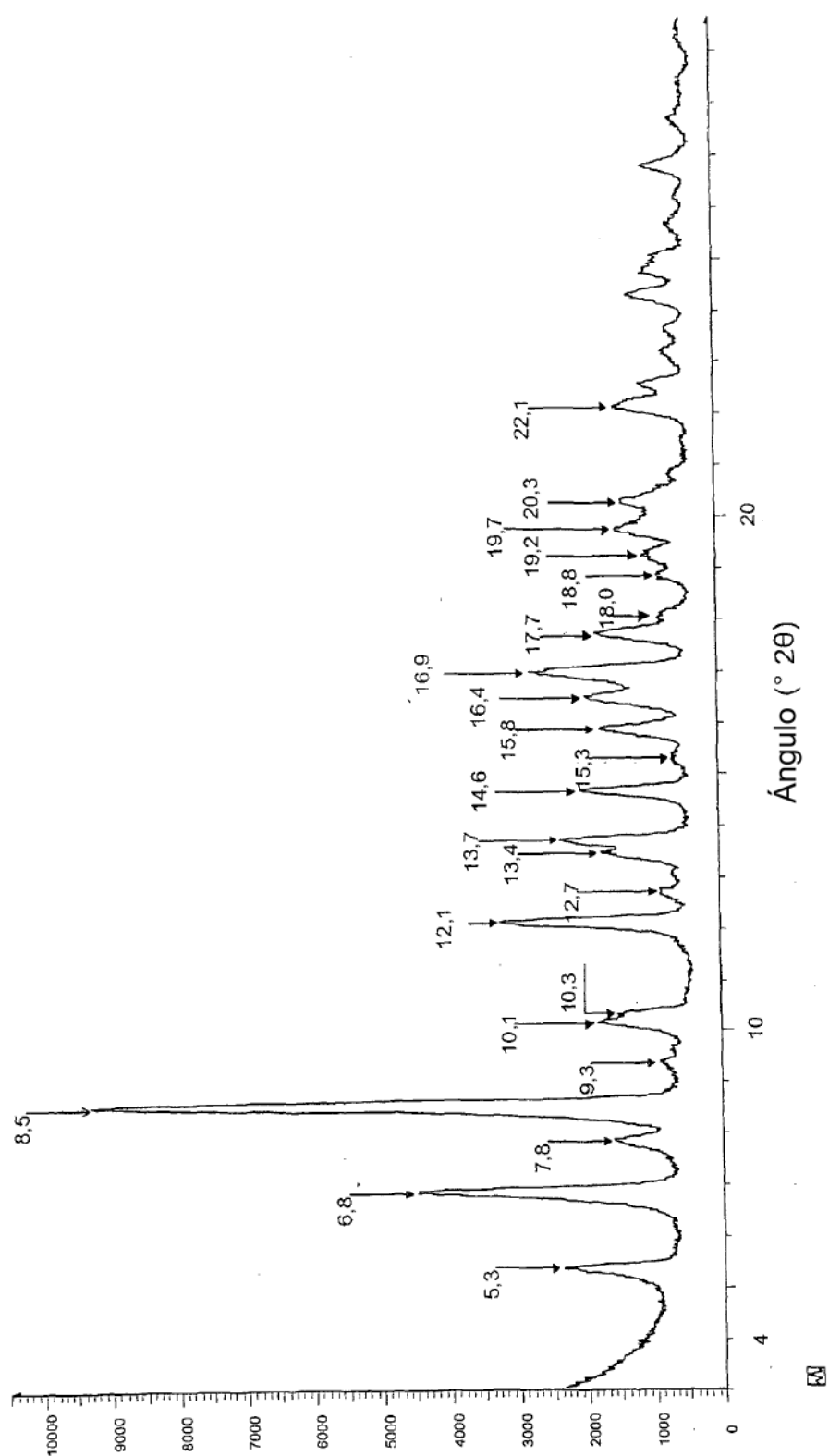


Fig. 1

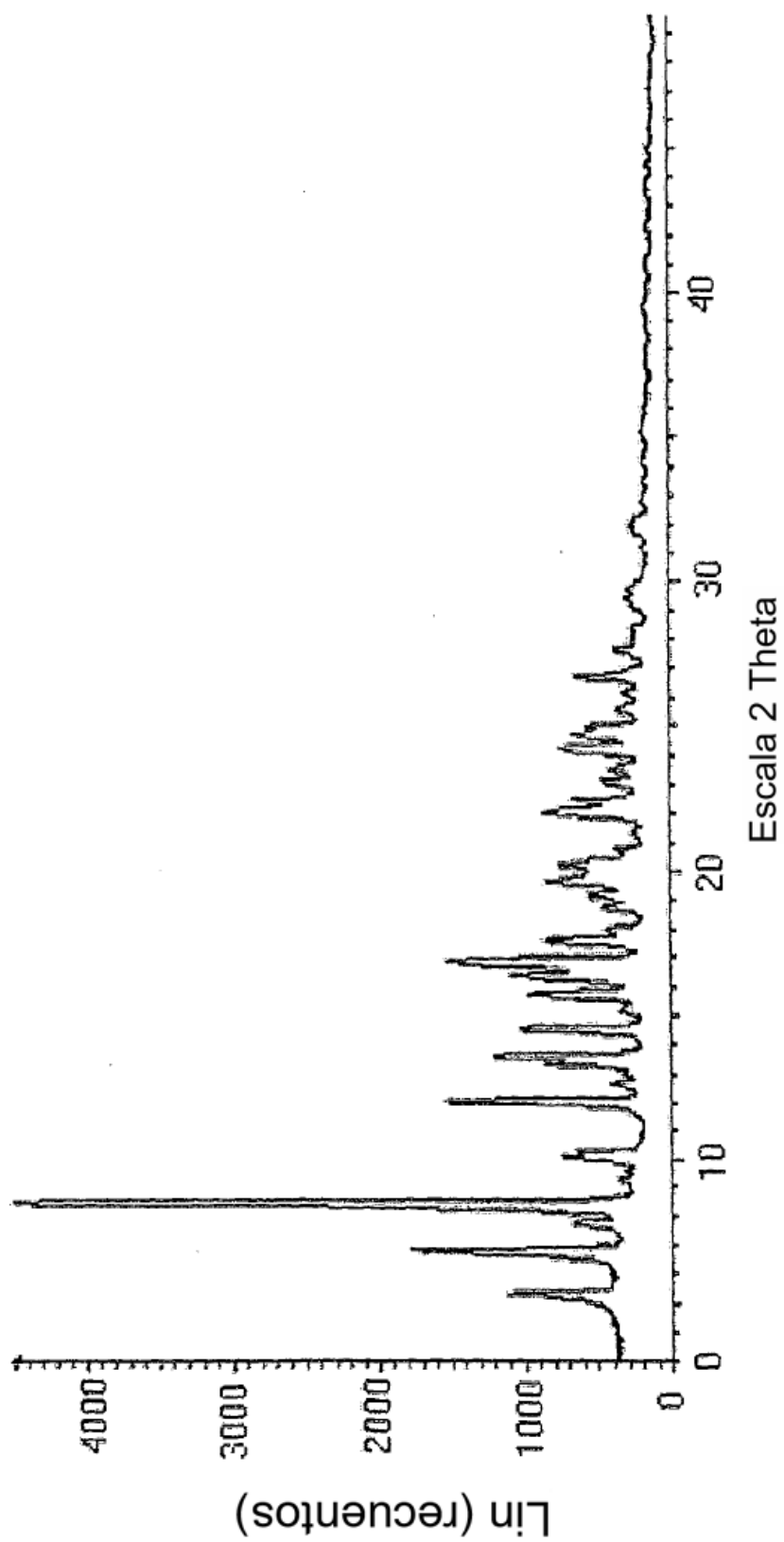


Fig.2

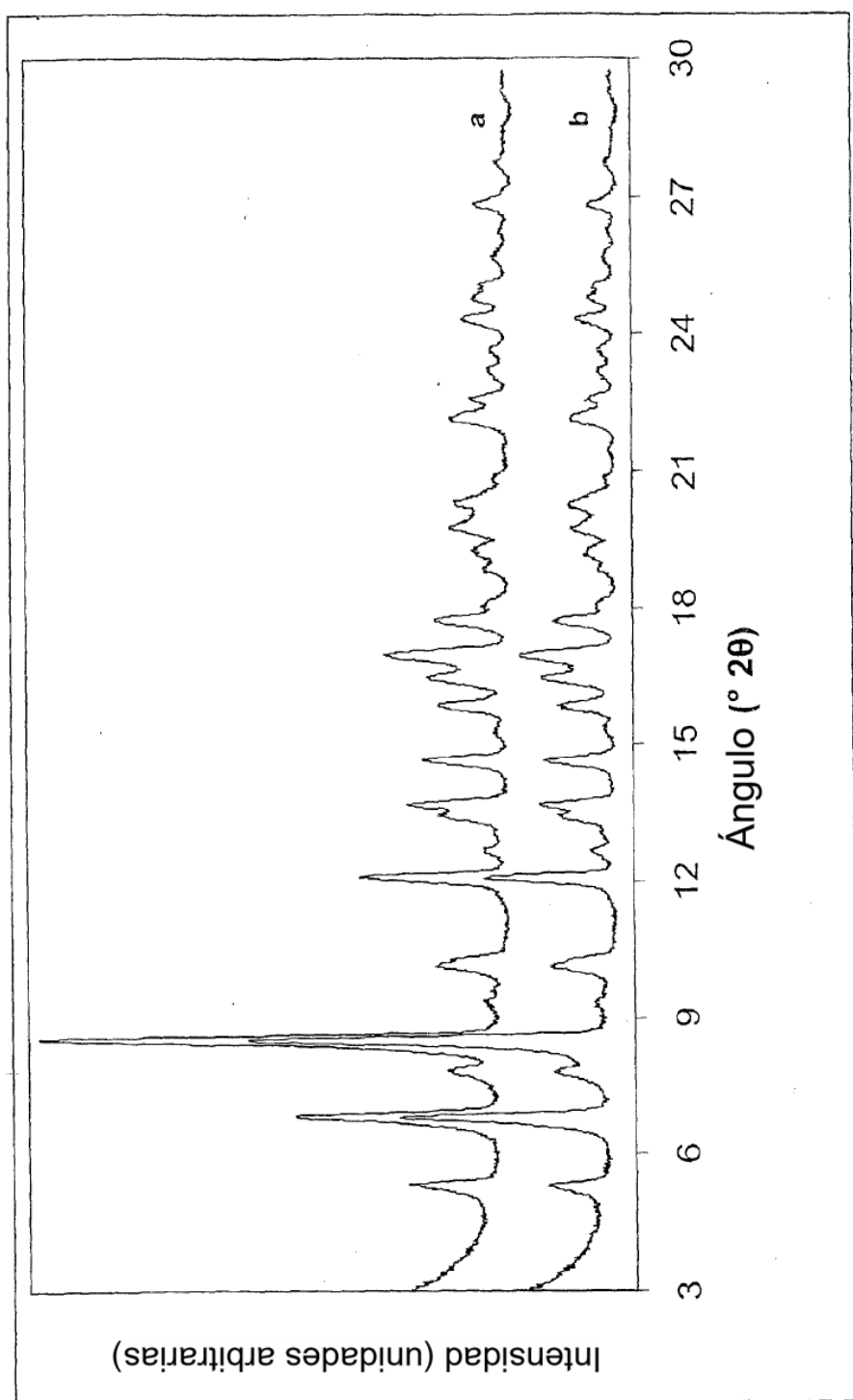


Fig. 3

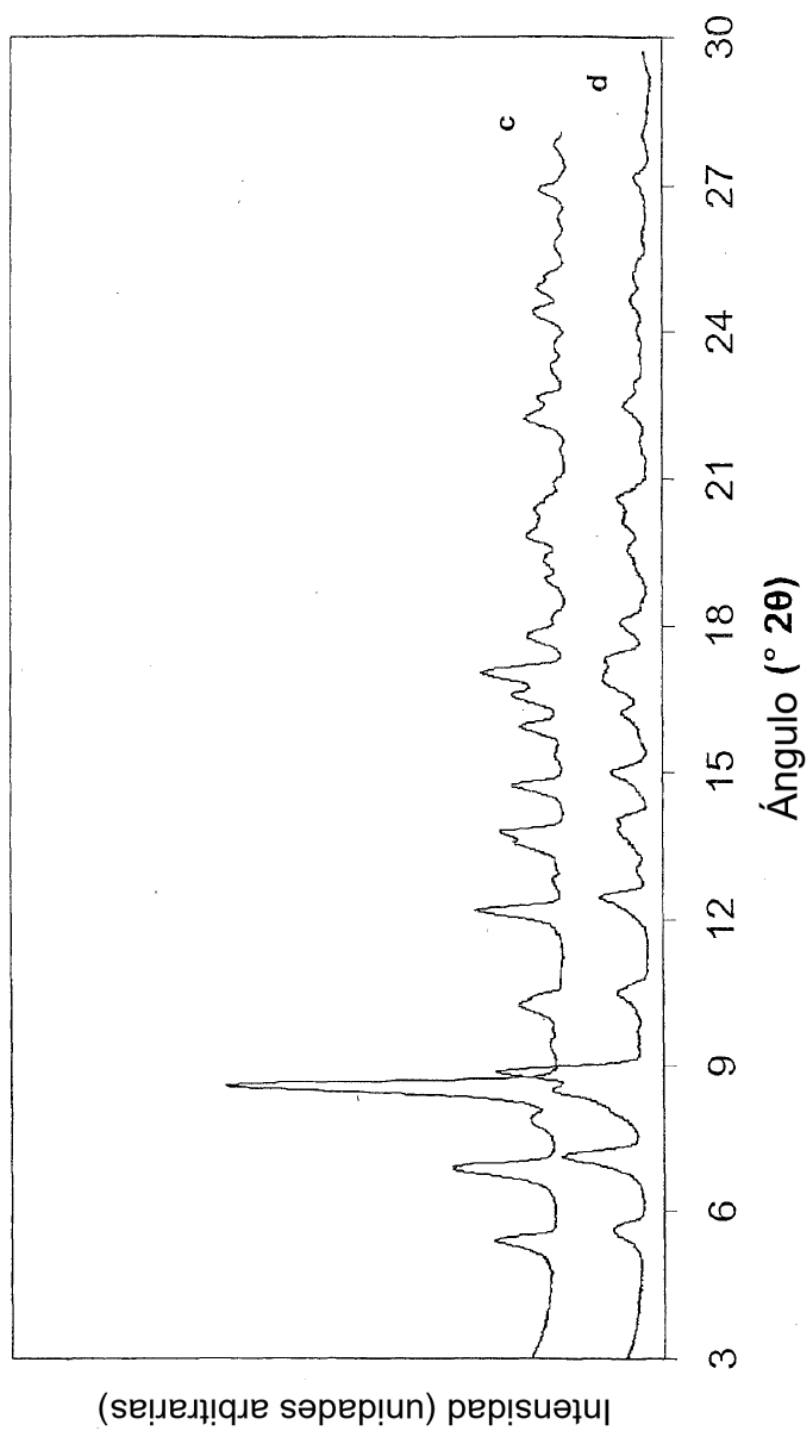


Fig. 4

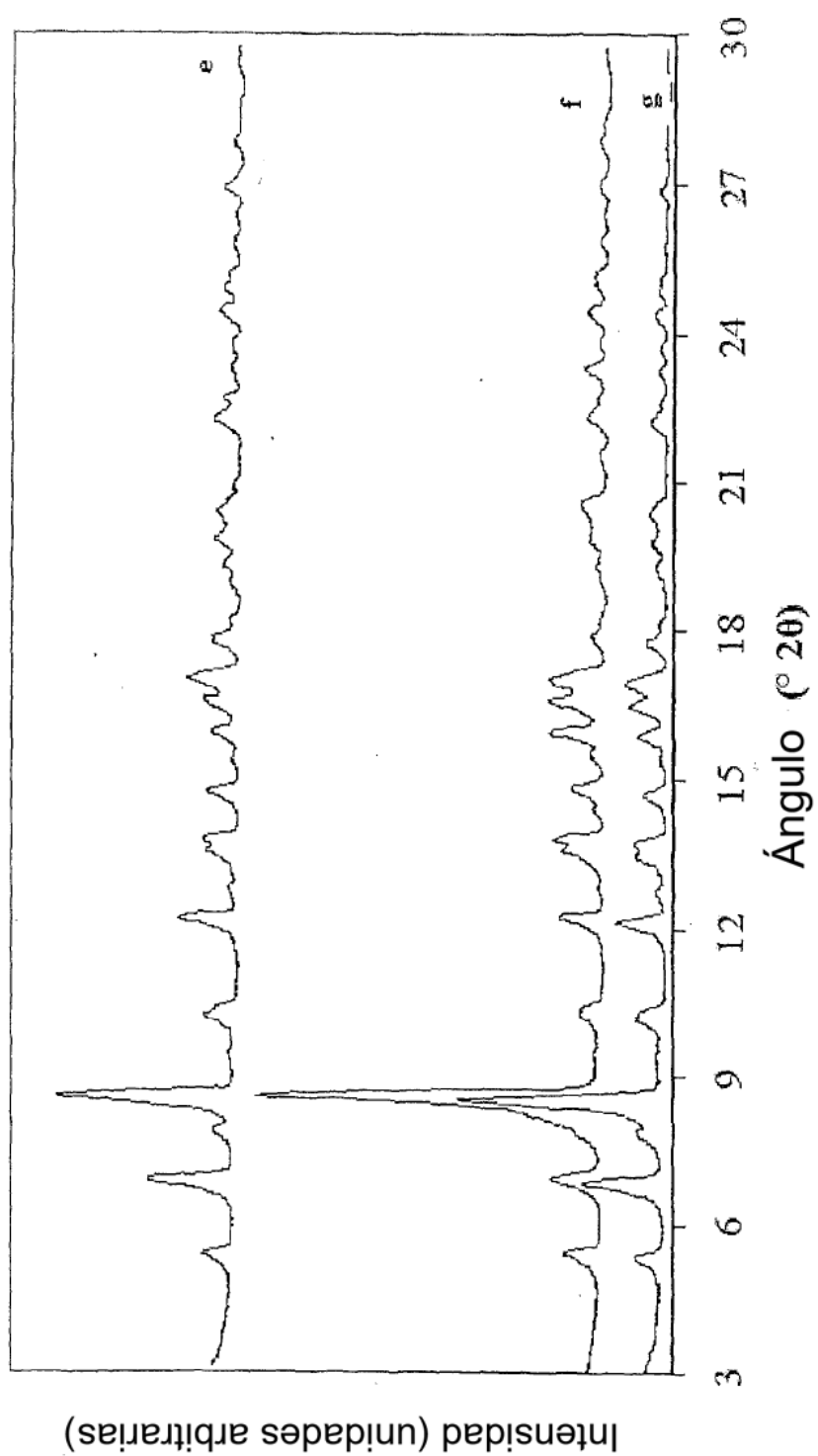
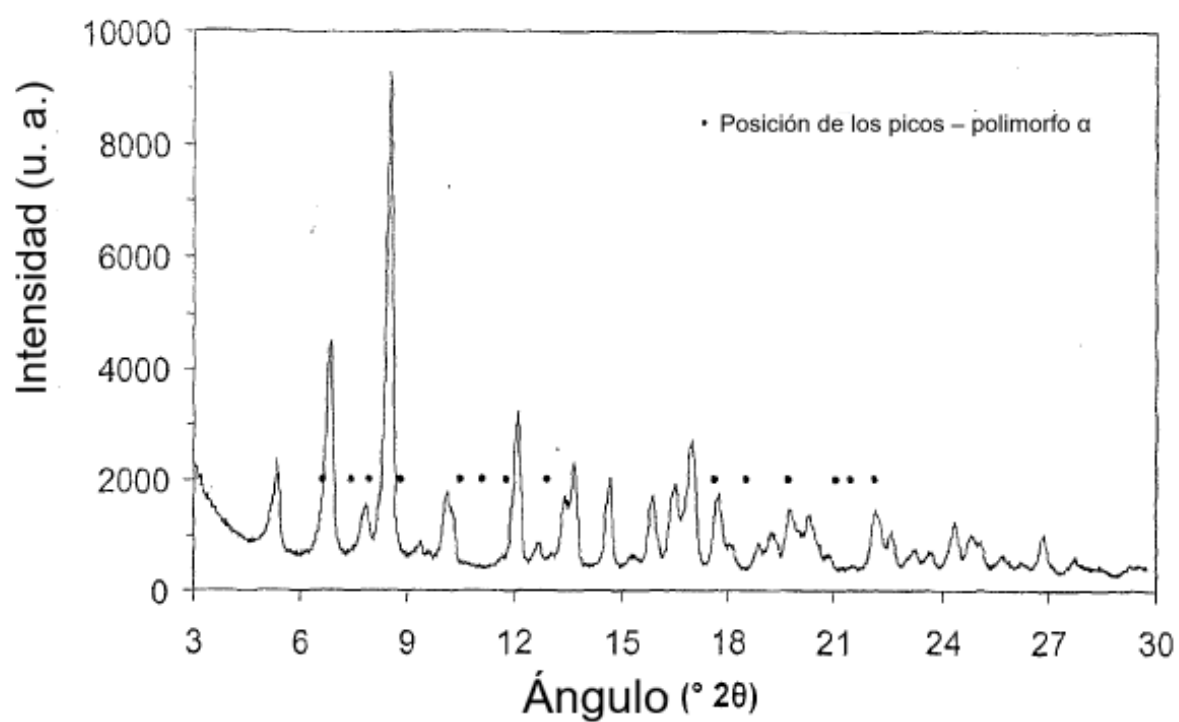
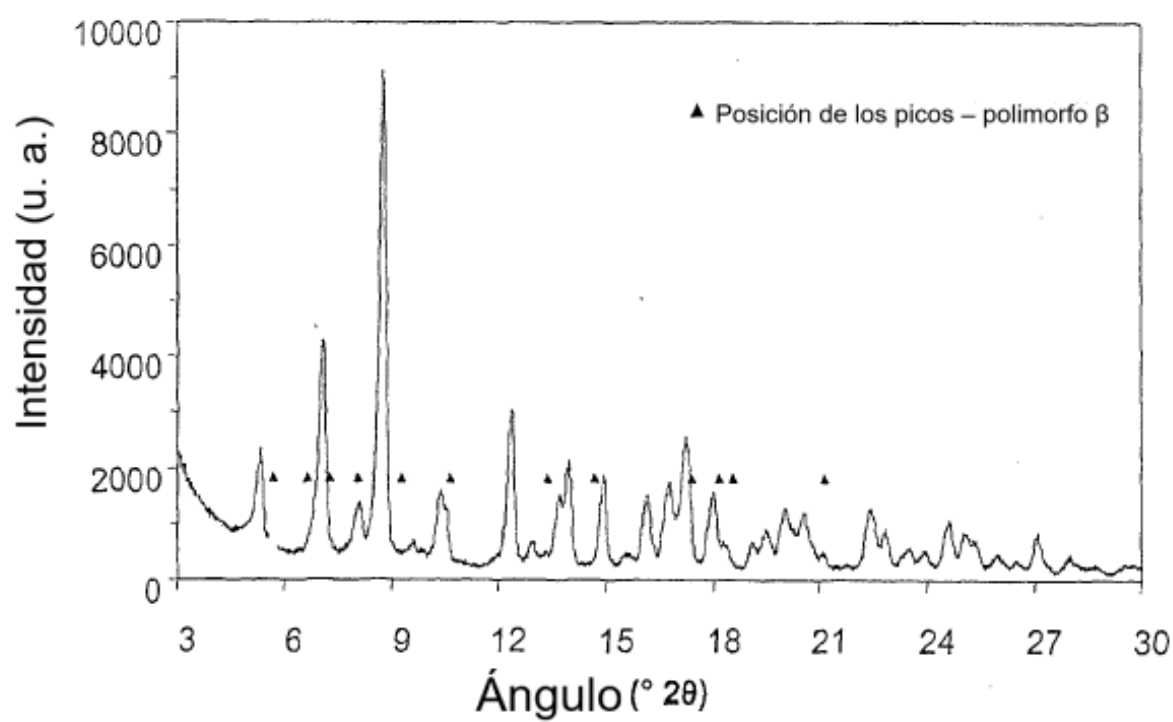


Fig. 5

*Fig. 6**Fig. 7*

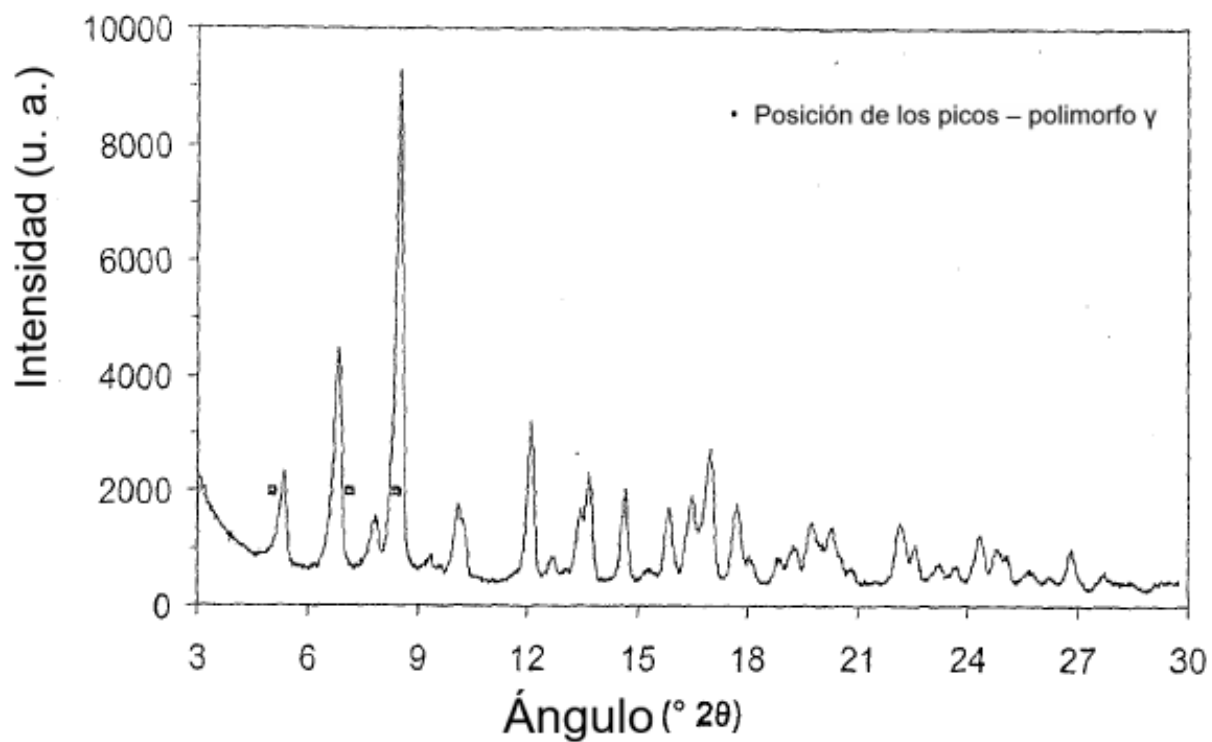


Fig. 8

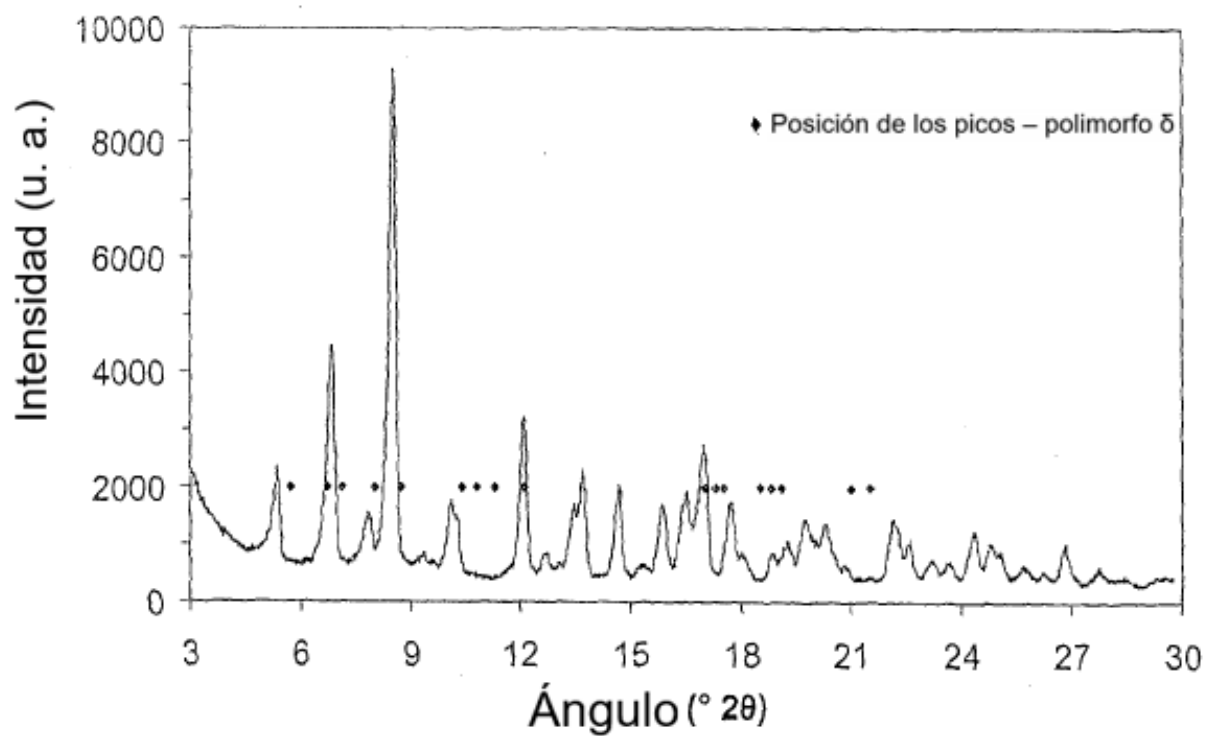


Fig. 9

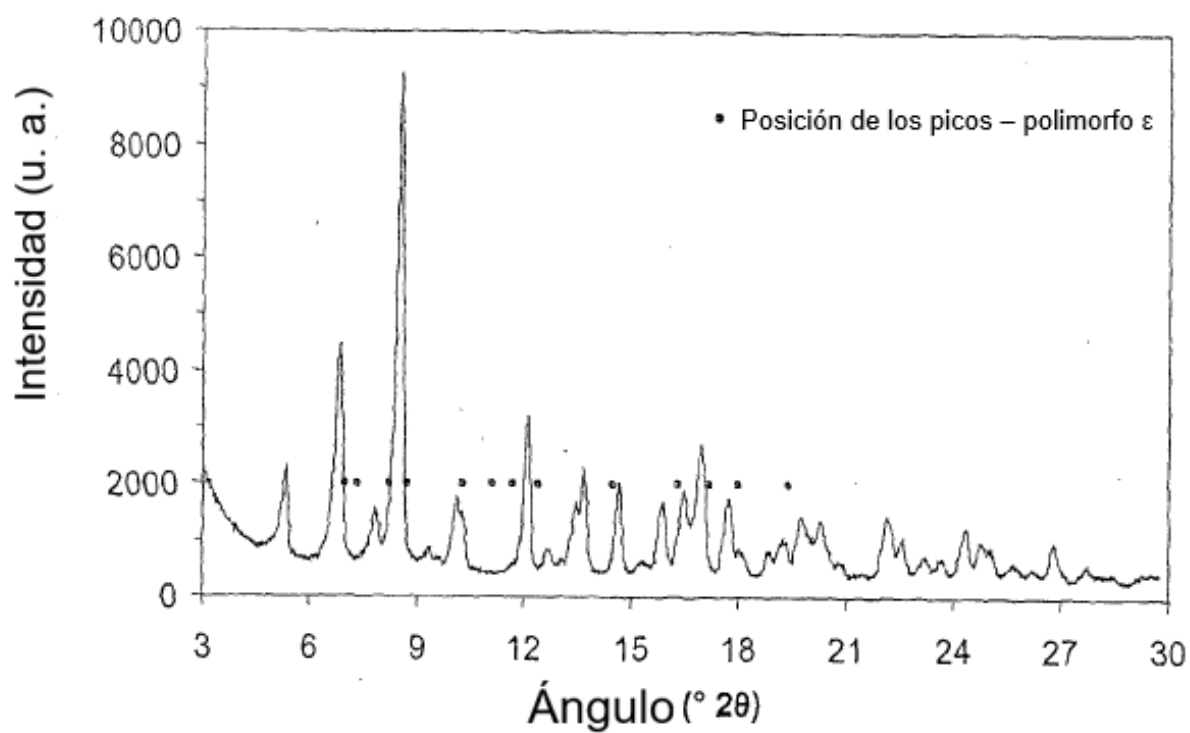


Fig. 10

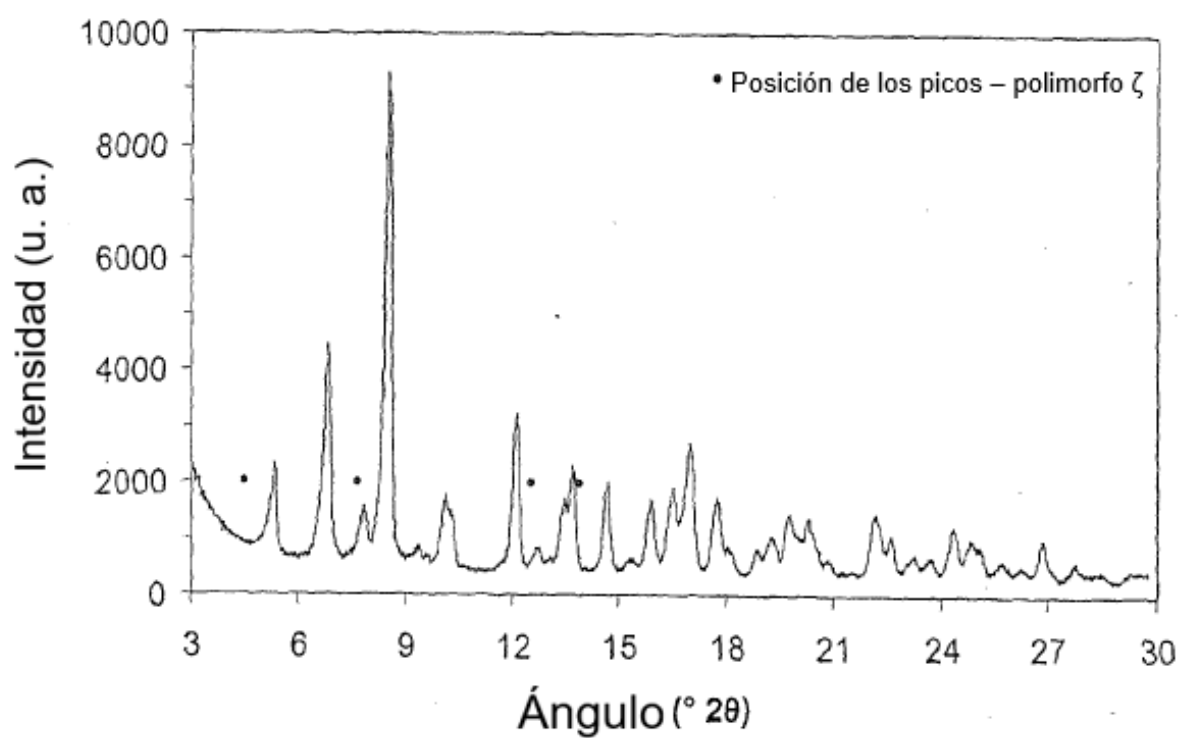
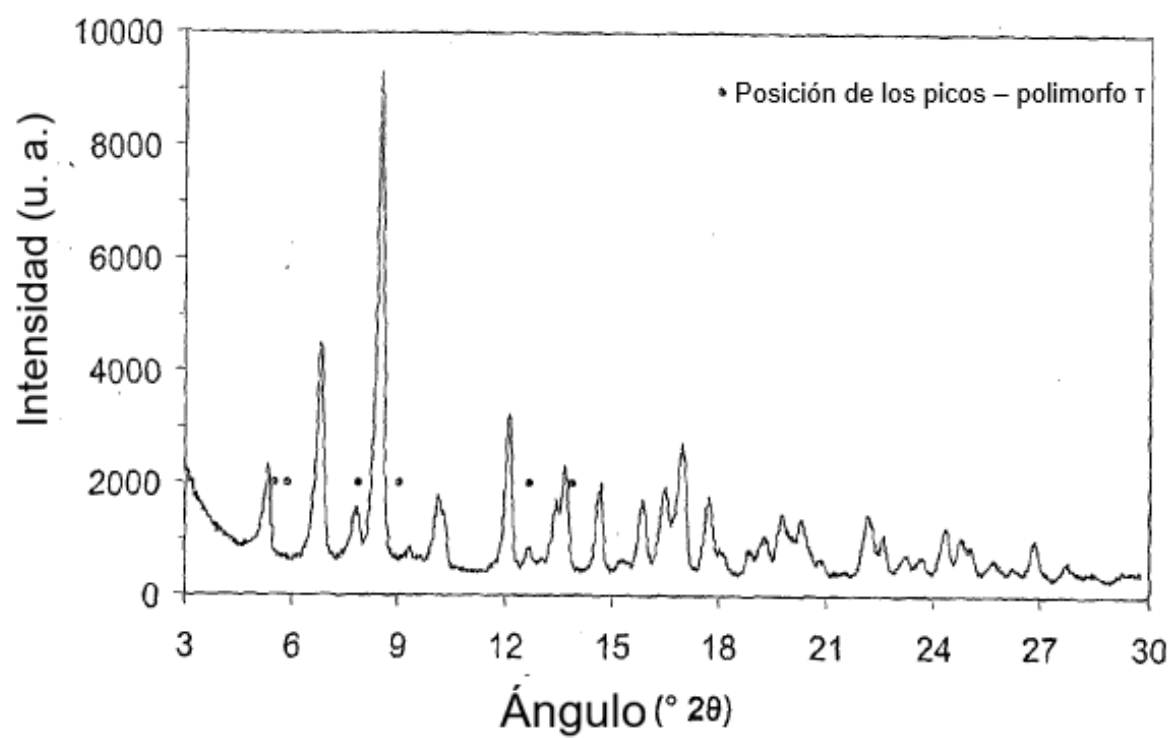
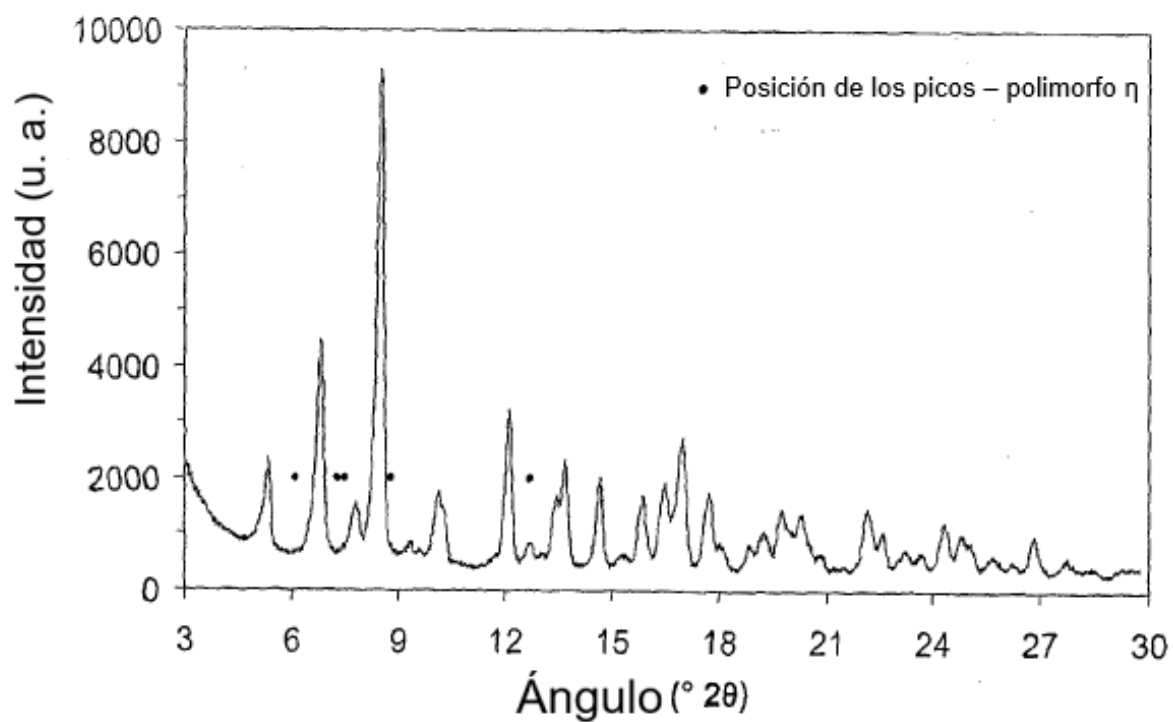


Fig. 11

*Fig. 12**Fig. 13*

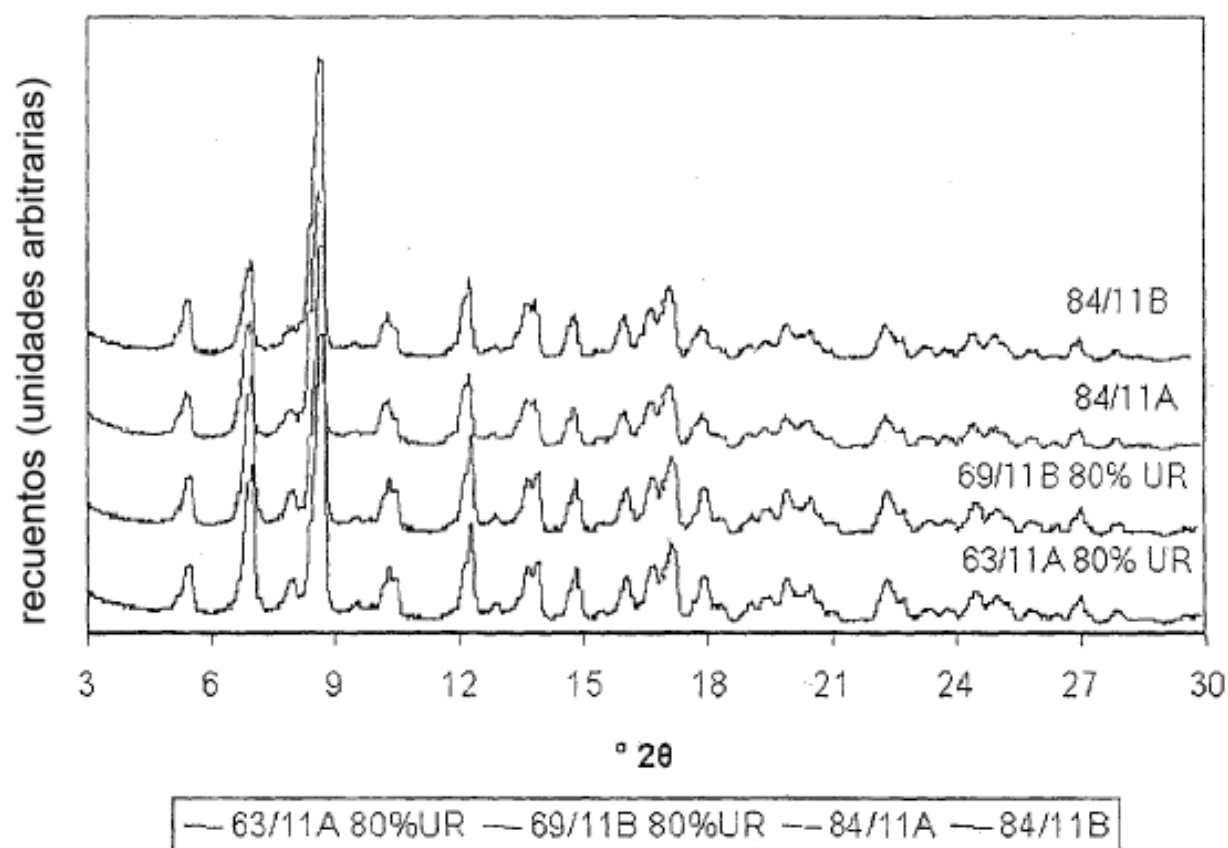


Fig. 14