

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 621 557**

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: **31.03.2014** **E 14162587 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.02.2017** **EP 2927235**

54 Título: **Mezcla polimórfica de rifaximina y su uso para la preparación de formulaciones sólidas**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.07.2017

73 Titular/es:
EUTICALS S.P.A. (100.0%)
Viale Bianca Maria, 25
20121 Milano, IT

72 Inventor/es:
GRISENTI, PARIDE;
MOTTA, GIUSEPPE;
ARGESE, MARIA;
PENGO, DANIELE;
GRILLI, MARIA DONATA y
FUMAGALLI, EMANUELA

74 Agente/Representante:
CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 621 557 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).

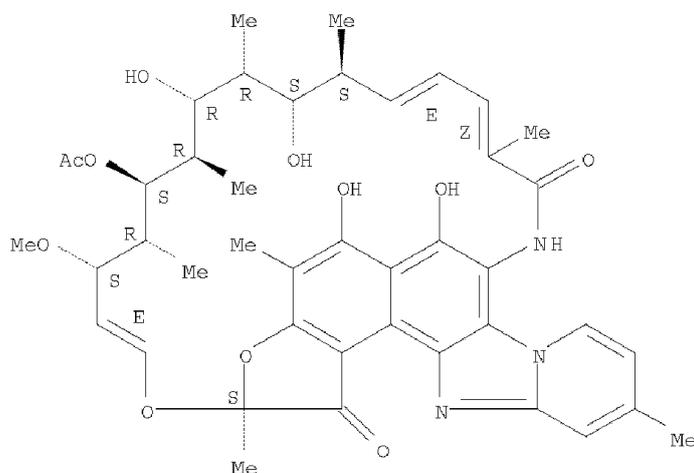
DESCRIPCIÓN

Mezcla polimórfica de rifaximina y su uso para la preparación de formulaciones sólidas

La presente invención se refiere al campo de la química orgánica, en particular, de la química medicinal, más en particular, al campo de la fabricación de ingredientes farmacéuticos activos (IFA).

- 5 La rifaximina (compuesto identificado por el número de registro CAS 80621-81-4) es un antibiótico semisintético no absorbible de rifamicina desvelado por primera vez por Alfa Wasserman en 1981 (documento BE888895); dicho compuesto se utiliza actualmente en terapia para el tratamiento de la diarrea del viajero y la encefalopatía hepática. Los estudios de farmacocinética llevados a cabo sobre la rifaximina confirmaron que este compuesto no se absorbe desde el intestino en ninguna cantidad significativa (Cellai, L.; Cerrini, S.; Brufani, M.; Marchi, E.; Mascellani, G.;
10 Montecchi, L. "Structure-activity relationships in 4-deoxy-pyrido(1',2'-1.2)imidazo(5.4-c)rifamycin SV derivatives". *Chemioterapia* (1983), 2(Supl. 5: *Mediterr. Congr. Chemother., Proc.*, 3^a, 1982), 53-4).

La fórmula estructural de la rifaximina es la siguiente:



- 15 Debido a esta falta de absorción sistémica, la rifaximina no tiene aplicación fuera del tracto gastrointestinal, y tiene un excelente perfil de seguridad.

- Los datos bibliográficos confirman que esta sustancia puede aislarse en diferentes formas cristalinas identificadas con las letras del alfabeto griego: las formas α , β y γ se desvelaron en 2004 (documento EP1557421 de Alfa Wasserman), las formas ϵ y δ , en 2006 (documento EP1698630 de Alfa Wasserman), las formas ζ , η , α y ι , en 2009 (documento WO2009108730 de Salix Pharmaceuticals, Ltd.), las formas κ y θ , en (documento WO2011153444 de Salix Pharmaceuticals, Ltd.). Además, se sabe que la rifaximina puede existir en forma amorfa (documento WO2008035109 de Cipla Limited) y en forma halo amorfa (documento WO2011080691).

- 25 La rifaximina en la forma polimórfica α (la forma cristalina presente en el mercado con el nombre comercial de Xifaxan[®]) se considera un fármaco no absorbible; sin embargo, los resultados de estudios farmacológicos más recientes (véase, por ejemplo, G. C. Viscomi y col., "Crystal forms of Rifaximin and their effect on pharmaceutical properties", *Cryst Eng Comm*, 2008. 10. 1074-1081) sugieren que algunas de las formas cristalinas mencionadas anteriormente, por ejemplo, las formas γ y δ , se podrían absorber significativamente.

- Además, los datos bibliográficos citados anteriormente indican que las formas polimórficas conocidas de la rifaximina pueden cambiar fácilmente su forma polimórfica si se exponen a diferentes valores de humedad relativa: por ejemplo, las formas α y δ anhidras se pueden obtener secando la forma β monohidratada a diferentes temperaturas (30-65 °C) al vacío, y la forma α anhidra puede transformarse en la correspondiente forma β monohidratada a una humedad relativa del 56 % tras 40 horas (documento EP 1557421).

- Los presentes inventores encontraron que, en particular, las condiciones de cristalización y secado (usando un secador tradicional estático o dinámico, como un secador biónico) descritas en el documento EP 1557421 mostraron ser fundamentales, puesto que no proporcionaron sistemáticamente las mezclas de α o α/β deseadas, sino la forma polimórfica γ y no deseada u otras mezclas polimórficas.

- El control del estado sólido obtenido de las formas polimórficas de rifaximina normalmente se realiza mediante espectroscopia DRX, ya que el análisis de calorimetría diferencial tradicional (DSC) y la espectroscopia infrarroja (IR) no son capaces de diferenciar ni de cuantificar estos polimorfos. Además, el contenido de agua, según lo determinado por Karl-Fisher, solo puede dar información indirecta sobre el estado sólido, ya que no puede diferenciar entre el agua adsorbida y el agua de la red. Además, se ha descrito más de un hidrato y formas anhidras para la rifaximina.

5 Por lo tanto, la conversión de estas formas polimórficas es fundamental, y debe tenerse en cuenta para garantizar la "uniformidad" de la forma cristalina en el Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA) y en el producto farmacéutico ("Guidance for Industry ANDAs: Pharmaceutical Solid Polymorphism Chemistry, Manufacturing, and Controls Information". Departamento de Sanidad y Servicios Sociales de Estados Unidos y Centro de Administración de fármacos para Evaluación e Investigación farmacológica (CDER), julio de 2007).

Cabe señalar que la "uniformidad", es decir, la reproducibilidad de la forma polimórfica, es muy importante, especialmente teniendo en cuenta las exigencias reguladoras.

10 Finalmente, también es fundamental para la preparación del producto farmacéutico la estabilidad de las formas polimórficas de la rifaximina (por ejemplo, comprimidos revestidos con película). Los presentes inventores tienen pruebas experimentales de que los procedimientos de granulación en húmedo y la formación de comprimidos podrían modificar el estado sólido inicial de este IFA: por ejemplo, el procedimiento de granulación en húmedo de la forma α de la rifaximina, procedimiento que proporciona el uso de agua purificada como agente aglutinante, proporcionó una cantidad sensible de forma β de rifaximina (< 50 %) como resultado de un cambio en el estado sólido de este IFA desde la forma anhidra (forma α) al hidrato (forma β).

15 Estos hallazgos indican la necesidad de poner en práctica los procedimientos de fabricación adecuados para producir sistemáticamente rifaximina del estado sólido adecuado con el fin de reducir al mínimo los cambios del estado sólido durante la preparación del producto farmacéutico.

Sumario de la invención

20 Se ha descubierto ahora sorprendentemente que se puede preparar una nueva forma de rifaximina, que consiste en una mezcla de α/β en una proporción relativa de $85/15 \pm 3$, resolviendo de manera sistemática los problemas de la técnica anterior mencionados anteriormente.

25 También se ha descubierto un procedimiento de preparación de una mezcla uniforme de α/β de rifaximina en una proporción relativa de $85/15 \pm 3$ mediante la cristalización y el secado de una nueva forma polimórfica de rifaximina (también denominada de aquí en adelante, en el presente documento, rifaximina húmeda purificada). Inesperadamente, esta mezcla de α/β $85/15 \pm 3$ de rifaximina es estable frente a la influencia de los tratamientos físicos empleados para la granulación en seco y la formación de comprimidos.

30 La preparación de esta mezcla consistente de α/β de rifaximina se obtiene a través de un procedimiento de secado realizado a 40 °C bajo nitrógeno y con agitación a presión atmosférica de una nueva mezcla de formas polimórficas. La mezcla de α/β de rifaximina en una proporción relativa de $85/15 \pm 3$ obtenida a través del procedimiento descrito anteriormente se puede utilizar para preparar comprimidos revestidos de película usando un procedimiento de granulación en seco y de formación de comprimidos sin la modificación sensible de la proporción relativa entre la forma polimórfica α y β .

Por lo tanto, es un objeto de la presente invención una mezcla polimórfica de la forma α/β de rifaximina en una proporción relativa de $85/15 \pm 3$.

35 Otro objeto de la presente invención es un procedimiento de preparación de dicha mezcla polimórfica de la forma α/β de rifaximina en una proporción relativa de $85/15 \pm 3$.

Otro objeto de la presente invención es una composición farmacéutica, en particular, una formulación sólida que comprende la mezcla polimórfica anterior de rifaximina como principio activo.

40 Un objeto de la presente invención es un comprimido revestido de película que comprende la rifaximina polimórfica anterior junto con un procedimiento de preparación de dicho comprimido revestido de película.

Otro objeto de la presente invención es la anterior mezcla polimórfica de rifaximina para su uso como un medicamento, en particular, en el tratamiento de la diarrea del viajero y de la encefalopatía hepática

45 Otro objeto de la presente invención es una forma polimórfica de rifaximina húmeda en bruto obtenida como compuesto intermedio en el procedimiento de preparación de la mezcla polimórfica de la forma α/β de rifaximina en una proporción relativa de $85/15 \pm 3$.

Otro objeto de la presente invención es una forma polimórfica de rifaximina húmeda purificada obtenida como compuesto intermedio en el procedimiento de preparación de la mezcla polimórfica de la forma α/β de rifaximina en una proporción relativa de $85/15 \pm 3$.

50 Otro objeto de la presente invención es el uso de la rifaximina húmeda en bruto anterior y/o de la rifaximina húmeda purificada anterior como compuesto intermedio en un procedimiento de preparación de la mezcla polimórfica de la forma α/β de rifaximina en una proporción relativa de $85/15 \pm 3$.

Estos y otros objetos de la presente invención se desvelarán en detalle a continuación también por medio de figuras y ejemplos.

Descripción detallada de la invención

En las figuras:

- Figura 1. Es una curva de calibración obtenida usando una mezcla patrón de las formas alfa y beta.
- Figura 2. Es un DRX de la rifaximina húmeda antes de la cristalización.
- 5 Figura 3. Es un DRX de la rifaximina húmeda: producto obtenido del secador del filtro antes del secado.
- Figura 4. Es un DRX de la mezcla polimórfica de α/β de la rifaximina en una proporción relativa de $85/15 \pm 3$.
- Figura 5. Es un DRX de comprimidos no revestidos de rifaximina (granulación en seco y compactación).
- Figura 6. Es un DRX de celulosa microcristalina.
- Figura 7. Es una DRX de alcohol polivinílico.
- 10 Figura 8. Es un DRX de FeO (óxido de hierro rojo).
- Figura 9. Es un DRX de palmitoestearato de glicerilo.
- Figura 10. Es un DRX de glicolato de almidón de sodio.
- Figura 11. Es un DRX de polietilenglicol 6000.
- Figura 12. Es un DRX de dióxido de silicio hidratado.
- 15 Figura 13. Es un DRX de Talco.
- Figura 14. Es un DRX de dióxido de titanio.
- Figura 15. Es un DRX de la forma alfa de la rifaximina.
- Figura 16. Es un DRX de la forma beta de la rifaximina.
- 20 Figura 17. Es un espectro monodimensional de RMN de ^1H (500 MHz) de la mezcla polimórfica de rifaximina en metanol tetradeuterado.

En el marco de la presente invención, "polimorfismo" se define como la capacidad de un material sólido para existir en múltiples formas o estructuras cristalinas conocidas como polimorfos.

25 En el marco de la presente invención, los términos "uniformidad" y "uniforme" se usan como sinónimos de "reproducibilidad" y "reproducible". Estos términos son conocidos por el experto en la materia, en particular, de la fabricación de IFA, también en vista de las exigencias de las autoridades reguladoras.

De acuerdo con la presente invención, el procedimiento de preparación de la mezcla polimórfica de α/β de rifaximina en una proporción relativa de $85/15 \pm 3$ comprende las siguientes etapas:

- 30 a) hacer reaccionar un equivalente molar de rifamicina O con 2 o 3 equivalentes de 2-amino-4-metilpiridina en una mezcla de disolventes de agua y alcohol etílico en una proporción volumétrica entre 1:2 y 1:3, a una temperatura de entre 20 °C y 30 °C, para dar una masa de reacción;
- b) tratar dicha masa de reacción a 20-30 °C con ácido ascórbico, luego con una mezcla de agua y alcohol etílico, y solución acuosa concentrada de ácido clorhídrico, ajustando el pH de la masa de reacción hasta un valor final de 6,0-6,5, obteniéndose una suspensión;
- 35 c) filtrar la suspensión, lavar el sólido resultante con una mezcla de disolventes de agua/alcohol etílico, obteniéndose rifaximina húmeda en bruto;
- d) purificar la rifaximina húmeda en bruto disolviéndola en alcohol etílico a una temperatura de entre 50 °C y 60 °C, y hacer precipitar la rifaximina purificada húmeda añadiendo agua y bajando la temperatura de la suspensión hasta 28-33 °C con agitación durante un período de tiempo de entre 1-3 horas, enfriar la mezcla de cristalización hasta 20-25 °C con agitación durante un período de tiempo comprendido entre 1 y 2 horas, y finalmente, enfriar la mezcla de cristalización hasta 0-5 °C con agitación durante un período de tiempo, obteniéndose un precipitado;
- 40 e) filtrar la suspensión sobre un secador de filtro, lavar el sólido resultante con agua y
- f) secar con agitación, bajo un flujo de gas inerte a presión normal, a una temperatura comprendida entre 38 y 42 °C durante un período de tiempo, alcanzándose un contenido final en agua de $6 \pm 2 \%$.

45 Se entiende que todos los valores e intervalos desvelados en el procedimiento de la presente invención no deben considerarse como absolutos. Cualquier valor o intervalo debe ser entendido por el experto en la materia como "aproximado". El término "aproximadamente", como se usa en el presente documento, significa que cualquier valor

desvelado en el presente documento no se debe tomar necesariamente exactamente per se, sino que una desviación de este valor pertenece al alcance de la presente invención, siempre que se alcance el efecto técnico desvelado en el presente documento.

5 En una realización preferida del procedimiento de acuerdo con la presente invención, la concentración de la rifamicina O en la etapa a) está comprendida entre 0,2 y 0,4 M, la proporción relativa entre el agua y el alcohol etílico es de 1:2,3 y la temperatura de reacción es de 23 °C.

10 Preferentemente, el equivalente molar del ácido ascórbico con respecto a la cantidad inicial de la rifamicina O en la etapa b) está comprendido en un intervalo de 1/8 a 1/10. La proporción relativa entre el agua y el alcohol etílico está comprendida en un intervalo de 65/35 a 60/40, y la concentración final de ácido clorhídrico está comprendida entre 2,5 M y 3,5 M.

Preferentemente, la proporción relativa entre la cantidad inicial de la rifamicina O y la superficie del filtro del secador de filtro en la etapa e) está comprendida entre 1 g/0,6 cm² y 1 g/1,57 cm².

15 Preferentemente, la velocidad de agitación en la etapa f) es de aproximadamente 15 rpm/minuto y la temperatura preferida es de 40 °C, y el tiempo de secado se puede mantener normalmente durante un intervalo de tiempo que varía de 20 a 25 horas, más preferentemente de aproximadamente 21 horas. Preferentemente, el gas inerte de la etapa f) es nitrógeno.

La etapa f) puede realizarse opcionalmente de una manera discontinua sin afectar a la proporción relativa de las formas polimórficas obtenidas de rifaximina.

20 La rifaximina húmeda en bruto obtenida de la etapa c) de acuerdo con la presente invención se caracteriza por un espectro de rayos X con valores 2theta característicos a (intensidad relativa): 44,88 (87 %), 7,78 (74 %), 12,76 (57 %), 14,08 (59 %), 14,66 (46 %), 17,80 (50 %), 18,34 (69 %), 19,78 (80 %), 21,22 (70 %), 21,92 (74 %), 23,18 (80 %), 25,30 (100 %) (Figura 2).

25 La rifaximina húmeda purificada obtenida de la etapa e) de acuerdo con la presente invención se caracteriza por un espectro de rayos X con valores 2theta característicos a (intensidad relativa): 5,78 (15 %), 7,32 (27 %), 8,16 (40 %), 9,20 (44 %), 10,74 (50 %), 17,56 (42 %), 18,04 (75 %), 18,70 (100 %), 20,02 (54 %), 21,24 (73 %), 22,32 (54 %), 23,62 (46 %), 25,66 (61 %) (Figura 3).

30 La mezcla polimórfica de α/β de rifaximina a 85/15 \pm 3 obtenida de la etapa f) de acuerdo con la presente invención se caracteriza por un espectro de rayos X con valores 2theta característicos a (intensidad relativa): 5,32 (11 %), 5,78 (19 %), 6,50 (27 %), 7,24 (45 %), 7,82 (61 %), 8,80 (100 %), 10,50 (59 %), 11,02 (35 %), 11,58 (32 %), 13,08 (20 %), 14,42 (26 %), 17,32 (48 %), 17,68 (93 %), 18,58 (79 %), 19,52 (61 %), 21,04 (52 %), 21,60 (30 %), 21,92 (46 %) (Figura 4).

35 En general, en el procedimiento de acuerdo con la presente invención, la rifamicina O se dispersa en una mezcla de agua desmineralizada y alcohol etílico en las proporciones desveladas anteriormente con agitación a 20-30 °C, después se cargó 2-amino-4-metilpiridina. La mezcla de reacción se mantiene con agitación durante un tiempo suficiente para permitir la reacción, preferentemente durante 20-25 horas a 20-25 °C.

40 Tras este período, se añade ácido L-ascórbico a la mezcla de reacción y se corrige el pH con agitación a 20-30 °C hasta un valor final de 6,0-6,5 mediante la adición de HCl 3 M en una solución de agua/etanol (por ejemplo, 62/38 v/v). A continuación, se enfría la mezcla de reacción a 8-12 °C, mantenida con agitación durante un tiempo suficiente para obtenerse una precipitación masiva, normalmente de 2 horas, y se filtra la suspensión en un filtro Büchner (u otro equivalente). Se lavó el sólido obtenido sobre el filtro con una mezcla de etanol/agua, por ejemplo, 1/1 v/v y se utilizó como tal en la siguiente etapa de cristalización.

45 A continuación, se dispersa el producto húmedo obtenido en la etapa anterior en etanol y se calienta con agitación hasta que se obtiene una solución. Convenientemente, el calentamiento es a aproximadamente 50-60 °C. Posteriormente, se añade agua manteniendo la temperatura de calentamiento, convenientemente a aproximadamente 50-60 °C. Se enfría la mezcla de reacción hasta 28-33 °C, proporcionando un precipitado. Se mantiene la suspensión obtenida a 28-33 °C con agitación durante 2 horas y, a continuación, se enfría a 20-25 °C y se agita a esta temperatura durante 1 hora y, finalmente, hasta 0-5 °C, y se agita a esta temperatura durante un tiempo necesario para obtenerse un precipitado masivo, normalmente de 1 hora. La suspensión obtenida se filtra y el sólido así obtenido se lava con agua.

50 Se recuperó la rifaximina húmeda purificada del filtro (nueva forma polimórfica definida por el espectro de DRX característico (polvo); Figura 3) se seca con agitación a la temperatura de 40 °C y bajo un flujo de gas inerte (por ejemplo, durante 21 horas) para alcanzar un contenido de agua de 6,0 \pm 2 % (determinado por Karl Fisher). Se obtiene así rifaximina como mezcla polimórfica de α/β con una proporción relativa de 85/15 \pm 3.

55 El procedimiento de acuerdo con la presente invención muestra una uniformidad ventajosa, proporcionando la misma mezcla polimórfica con una variabilidad de \pm 3 % (de 82/18 a 88/12 de mezcla polimórfica de α/β) tras un

número de repeticiones.

Ventajosamente, la mezcla polimórfica de α/β obtenida mediante el procedimiento de la presente invención es estable cuando se almacena a temperatura ambiente hasta 6 meses.

5 La mezcla de rifaximina desvelada en la presente invención es muy útil en la preparación de composiciones farmacéuticas que la contienen como principio activo.

Dichas composiciones comprenden cualquiera de los vehículos convencionales, excipientes e ingredientes de formulación, y se pueden preparar de acuerdo con el conocimiento general de la presente técnica. Se puede encontrar una referencia general, por ejemplo, en Remington "The Science and Practice of Pharmacy", 21ª edición Pharmaceutical Press.

10 En una realización preferida de la presente invención, la mezcla de la rifaximina desvelada anteriormente es útil para la preparación de un comprimido revestido de película.

Dichas composiciones se pueden preparar de acuerdo con el conocimiento general de la presente técnica. Se puede encontrar una referencia general, por ejemplo, en "Pharmaceutical Manufacturing Handbook: Production and Processes", Shayne Cox Gad, John Wiley & Sons, 2008.

15 Dichas composiciones comprenden cualquiera de los vehículos, excipientes e ingredientes de formulación convencionales usados en la tecnología del revestimiento de composiciones farmacéuticas sólidas, por ejemplo, talco, celulosa microcristalina, palmitoestearato de glicerol, glicolato de almidón sódico, dióxido de silicio hidratado.

Por consiguiente, otro objeto de la presente invención es un procedimiento de preparación de un comprimido revestido de película que comprende las siguientes etapas:

20 a') mezclar la mezcla polimórfica de α/β de rifaximina en una proporción relativa de 85/15 \pm 3 con excipientes adecuados a temperatura ambiente, dando una mezcla homogénea;

b') procesar dicha mezcla de la etapa a') con granulación en seco/compactación y tamizarla sobre un tamiz de malla 20, obteniéndose una mezcla;

25 c') comprimir la mezcla obtenida en la etapa b'), proporcionando comprimidos con un tiempo de desintegración en agua purificada a 37 °C de 1' 20" \pm 15";

d') revestir los comprimidos obtenidos en la etapa c') usando agentes de revestimiento, plastificantes y opacificantes adecuados.

30 La etapa a') puede realizarse preferentemente utilizando excipientes como celulosa microcristalina, glicolato de almidón sódico, palmitoestearato de glicerol, dióxido de silicio hidratado y talco en una proporción relativa que varía entre 33 \pm 3 %, 4 \pm 0,4 %, 4,9 \pm 0,5 %, 0,5 \pm 0,05 % y 3,0 \pm 0,3 %.

La etapa d') puede realizarse preferentemente utilizando agentes de revestimiento como alcohol polivinílico o hidroxipropilmetilcelulosa, plastificantes como polietilenglicol, sebacato de dibutilo, ésteres de citrato, triacetina y opacificantes como dióxido de titanio y lacas de aluminio, más preferentemente alcohol polivinílico, polietilenglicol y dióxido de titanio.

35 Los comprimidos sin revestir obtenidos de la etapa c') de acuerdo con la presente invención se caracterizan por un espectro de rayos X con valores 2theta característicos a (intensidad relativa): 5,28 (15 %), 5,78 (23 %), 6,52 (46 %), 7,26 (47 %), 7,88 (75 %), 8,82 (42 %), 10,52 (46 %), 11,02 (45 %), 11,58 (40 %), 13,12 (37 %), 14,48 (42 %), 17,38 (56 %), 17,72 (62 %), 18,62 (93 %), 19,54 (72 %), 21,10 (87 %), 21,64 (82 %), 22,00 (100 %). Los siguientes picos de diagnóstico de los excipientes empleados son también detectables en el espectro de DRX (valores 2theta, entre paréntesis la intensidad relativa de los picos de difracción): 19,10 (50 %) y 28,72 (40 %) para el talco; 22,36 (99 %) para la celulosa microcristalina; 21,10 (87 %) para el palmitoestearato de glicerol; 45,74 (36 %) para el glicolato de almidón sódico; el dióxido de silicio hidratado es amorfo y no presenta picos de difracción (Figura 5).

45 En una realización ilustrativa de la presente invención, se prepara un comprimido revestido de película que comprende la mezcla polimórfica de α/β de rifaximina anterior, a partir de una mezcla de formación de comprimidos. La mezcla polimórfica de α/β de rifaximina se mezcla con excipientes convencionales conocidos en la técnica de los comprimidos revestidos de película, por ejemplo, celulosa microcristalina, glicolato de almidón sódico, palmitoestearato de glicerilo y talco. Se pueden usar otros excipientes de acuerdo con el conocimiento general de la presente técnica. Los componentes se mezclan durante un tiempo suficiente para obtener una mezcla homogénea en un dispositivo de mezcla adecuado. Por lo general, basta con unos cuantos minutos. A continuación, la mezcla 50 así obtenida se compacta/granula usando un compactador convencional (por ejemplo, un compactador WP50 N/75). Los gránulos obtenidos se finalizan con un tamiz, con una dimensión adecuada, tal como, por ejemplo, malla de aproximadamente 20. Se añaden lubricantes, por ejemplo, uno o más de palmitoestearato de glicerilo, talco y dióxido de silicio hidratado. También es conveniente tamizar los excipientes previamente a través de un tamiz del mismo tamaño de los gránulos. La mezcla se lleva a cabo durante un tiempo adecuado, normalmente de unos cuantos minutos, en un mezclador adecuado. La mezcla se comprime por medio de una máquina rotatoria de formación de comprimidos o cualquier otro equipo convencional. 55

En una realización preferida, los comprimidos de acuerdo con la presente invención tienen las siguientes características tecnológicas: Dureza - $18,49 \pm 1,30$ Kp; espesor - $5,48 \pm 0,06$ mm; friabilidad - 0,058 %; desintegración en agua purificada a $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ - 1' 20".

5 El revestimiento de película se lleva a cabo de acuerdo con cualquier técnica conocida adecuada, por ejemplo, un revestimiento por lavado mediante la pulverización de una suspensión acuosa que contiene un agente de revestimiento de película (tal como alcohol polivinílico u otro equivalente) y plastificantes (tales como polietilenglicol u otro equivalente), y si se desea, un opacificante (por ejemplo, dióxido de titanio) y/o un agente colorante (por ejemplo, óxido de hierro rojo). Preferentemente, los comprimidos revestidos se preparan manteniendo el lecho de comprimidos a una temperatura inferior a $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante todo el procedimiento de revestimiento.

10 El envasado se realiza de acuerdo con la práctica de fabricación convencional, por ejemplo, blíster de aluminio/plástico.

De acuerdo con otro objeto de la presente invención, la mezcla polimórfica de la rifaximina desvelada en el presente documento se usa como un medicamento, en particular, para el tratamiento de la diarrea del viajero y la encefalopatía hepática.

15 La dosis, el modo de administración y la indicación clínica pueden ser decididos por el experto en la materia, basándose en el conocimiento general, por ejemplo, como se muestra en los documentos US7902206, US7906542, US8158644 y US7928115 para comprimidos revestidos y no revestidos, cápsulas de gelatina dura y blanda, y polvos en paquetes sellados.

Los siguientes ejemplos ilustran mejor la invención.

20 MATERIALES Y PROCEDIMIENTOS

Los espectros de difracción de rayos X se registraron por medio del difractómetro (Rigaku-D-Max) desde un ángulo de inicio $[1/2\ 2\text{-theta}]$ de 5.000 a 60.000. Los diagramas de difracción se obtuvieron empleando un ánodo de Cu ($K\alpha = 1,54060\text{ \AA}$ y $K\alpha = 1,54439\text{ \AA}$). La proporción relativa entre las formas polimórficas alfa y beta se determinó mediante DRX (polvo) usando una curva de calibración obtenida usando dos muestras de rifaximina preparadas mezclando las formas alfa pura (DRX: recinto 15) y beta pura (DRX: recinto 16) en una proporción relativa de 80/20 a 90/10 (estas muestras se prepararon de acuerdo con el documento EP1557421). Los picos de difracción de diagnóstico considerados para cuantificar la proporción relativa entre la forma alfa y la forma beta son los siguientes:

- Forma alfa: pico de difracción a aproximadamente $5,9\ 2\theta$.
- Forma beta: pico de difracción a aproximadamente $5,3\ 2\theta$.

30 La curva de calibración se preparó teniendo en cuenta la intensidad del pico de difracción a $5,2\ 2\theta$ (forma beta) dividida entre la intensidad del pico de difracción a $5,9\ 2\theta$ (forma alfa) (véase la Figura 1).

Ejemplo 1

Preparación de la rifaximina húmeda en bruto

35 Se dispersó rifamicina O (50 g) en una mezcla de agua desmineralizada (60 ml) y alcohol etílico (140 ml) con agitación a temperatura ambiente, y después se cargó 2-amino-4-metilpiridina (20,8 g). La mezcla de reacción se mantiene con agitación a $20\text{-}30\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 20-23 horas.

40 Tras este período, se añadió ácido L-ascórbico (1,4 g) a la mezcla de reacción, y se corrigió el pH con agitación a temperatura ambiente hasta un valor final de 6,0-6,5 mediante la adición de una solución de agua/etanol 62/38 v/v en HCl 3 M. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción a $8\text{-}12\text{ }^{\circ}\text{C}$ mantenida con agitación durante 2 horas, y se filtró en un filtro Büchner. Se lavó el sólido obtenido sobre el filtro (aproximadamente 90,2 g de producto húmedo con un 54 % de pérdida por secado; 30 % de contenido de agua) con una mezcla de etanol/agua 1/1 (242 ml), y se utilizó como tal en la siguiente etapa de cristalización. Esta nueva forma polimórfica se definió mediante el DRX que se presenta en la Figura 2. Los valores 2θ característicos para esta forma polimórfica son (intensidad relativa): 4,88 (87 %), 7,78 (74 %), 12,76 (57 %), 14,08 (59 %), 14,66 (46 %), 17,80 (50 %), 18,34 (69 %), 19,78 (80 %), 21,22 (70 %), 21,92 (74 %), 23,18 (80 %), 25,30 (100 %).

Ejemplo 2

Preparación de la mezcla polimórfica de α/β de rifaximina en una proporción relativa de 83/17 a partir de rifaximina húmeda en bruto

50 Se dispersó la rifaximina húmeda en bruto obtenida en la etapa anterior en etanol (80,5 ml) y se calentó con agitación a $50\text{-}60\text{ }^{\circ}\text{C}$ (se obtuvo una solución), y después se añadió agua (16,5 ml) manteniendo la temperatura a $50\text{-}60\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se enfrió la mezcla de reacción hasta $28\text{-}33\text{ }^{\circ}\text{C}$, proporcionando un precipitado. La suspensión obtenida se mantuvo a $28\text{-}33\text{ }^{\circ}\text{C}$ con agitación durante 2 horas, a continuación, se enfrió a $20\text{-}25\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agitó a esta temperatura durante 1 hora y, finalmente, hasta $0\text{-}5\text{ }^{\circ}\text{C}$, y se agitó a esta temperatura durante 1 hora. La suspensión

obtenida se filtró en un secador de filtro de laboratorio (GFD[®] Mod. PF00002ATEX) y el sólido así obtenido se lavó en el filtro con agua (62,2 ml).

5 El producto húmedo obtenido del filtro (definido por el polvo de DRX e identificado por los presentes inventores como rifaximina húmeda purificada; Figura 3) se secó con agitación (15 rpm/m) a la temperatura de 40 °C y bajo un flujo de nitrógeno durante 21 horas hasta alcanzar un contenido de agua del 6,0 % (determinado por Karl Fisher). Se obtuvieron 32 g de la rifaximina como mezcla polimórfica de α/β con una proporción relativa de 87/13 (determinada por el polvo de DRX como se presenta en la Figura 4). Los datos fisicoquímicos de la muestra obtenida están de acuerdo con la estructura propuesta y con los datos bibliográficos publicados (R. Stradi y col., *Journal Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 51 (2010), 858-865); se adjunta el espectro monodimensional de RMN de ¹H (500 MHz) de la muestra obtenida en metanol tetradeuterado (Figura 17).

10 Los picos relevantes del espectro de DRX de la rifaximina húmeda purificada obtenida sobre el filtro son detectables a los siguientes valores de 2theta (intensidad relativa): 5,78 (15 %), 7,32 (27 %), 8,16 (40 %), 9,20 (44 %), 10,74 (50 %), 17,56 (42 %), 18,04 (75 %), 18,70 (100 %), 20,02 (54 %), 21,24 (73 %), 22,32 (54 %), 23,62 (46 %), 25,66 (61 %) (Figura 3).

15 Los picos relevantes del espectro de DRX de la mezcla polimórfica de α/β de rifaximina en una proporción relativa de 87/13 son detectables a los siguientes valores de 2theta (intensidad relativa): 5,32 (11 %), 5,78 (19 %), 6,50 (27 %), 7,24 (45 %), 7,82 (61 %), 8,80 (100 %), 10,50 (59 %), 11,02 (35 %), 11,58 (32 %), 13,08 (20 %), 14,42 (26 %), 17,32 (48 %), 17,68 (93 %), 18,58 (79 %), 19,52 (61 %), 21,04 (52 %), 21,60 (30 %), 21,92 (46 %) (Figura 4).

Ejemplo 3

20 Uniformidad de la mezcla polimórfica

Se comprobó la uniformidad de este procedimiento repitiendo el procedimiento tres veces proporcionando la misma mezcla polimórfica con una variabilidad de ± 3 % (de 82/18 a 88/12 de mezcla polimórfica de α/β).

Ejemplo 4

Estabilidad de la mezcla polimórfica

25 La estabilidad de una muestra de mezcla polimórfica de α/β de rifaximina a 88/12 se confirmó usando como envase principal bolsas de polietileno dobles a temperatura ambiente repitiendo el análisis de DRX (polvo) del mismo lote en el punto de tiempo = 0 y tras 3 y 6 meses

Ejemplo 5

30 Granulación en seco y formación de comprimidos de la mezcla polimórfica de α/β de rifaximina en una proporción relativa de 85/15 ± 3

Producción de la mezcla de formación de comprimidos

35 Se mezclan la mezcla polimórfica de α/β de rifaximina en una proporción relativa de 85/15 ± 3 (452,86 g), celulosa microcristalina (259,90 g/Vivapur PH 102), glicolato de almidón sódico (16,824 g), palmitoestearato de glicerilo (20,040 g/Precirol ATO5) y talco (1,203 g) durante 5 minutos en un dispositivo de mezclado adecuado. A continuación, se compacta la mezcla/se granula usando un compactador WP50 N/75.

40 Solo se utilizó una cantidad parcial de estos gránulos en la siguiente etapa. Los gránulos obtenidos (556,76 g) se terminan con un tamiz de malla 20, se añadieron palmitoestearato de glicerilo (14,87 g/Precirol ATO5), talco (4,68 g), dióxido de silicio hidratado (2,97 g/Syloid 244), siendo todos los excipientes previamente tamizados a través de un tamiz de malla 20, y se mezclaron durante 5 minutos en un mezclador adecuado. La composición de la mezcla de formación de comprimidos es la siguiente:

Composición de los comprimidos de rifaximina en gránulos secos

	mg/comprimido	% p/p
Rifaximina	550,0	54,1
Celulosa microcristalina Vivapur PH 102	340,0	33,4
Glicolato de almidón sódico	42,0	4,1
Palmitoestearato de glicerilo (Precirol ATO 5)	50,0	4,9

(Continuación)

	mg/comprimido	% p/p
Dióxido de silicio hidratado (Syloid 244)	5,0	0,5
Talco	30	3
Total	1017	100

Resultados de la formación de comprimidos

- 5 Se comprime la mezcla mediante una máquina rotatoria de comprimidos Ronchi EA8 dotada de punzones ovalados de 22 x 10 mm. Se obtuvieron comprimidos con las siguientes características tecnológicas: Dureza - $18,49 \pm 1,30$ Kp; espesor - $5,48 \pm 0,06$ mm; friabilidad - 0,058 %; desintegración en agua purificada a 37 °C - 1' 20".

- 10 A continuación, se presenta la formulación para los comprimidos revestidos: el revestimiento de película se llevó a cabo en un revestimiento por lavado adecuado mediante la pulverización de una suspensión de agua que contenía agente de revestimiento de película (alcohol polivinílico) y plastificantes (polietilenglicol), y opacificante (dióxido de titanio) y agente colorante (óxido de hierro rojo). Los comprimidos revestidos se prepararon manteniendo el lecho de comprimidos a una temperatura inferior a 40 °C durante todo el procedimiento de revestimiento.

A continuación, se presenta la composición de comprimidos de rifaximina tras el procedimiento de revestimiento.

	mg/ comprimido	% p/p
Rifaximina	550,0	53,0
Celulosa microcristalina (Vivapur PH 102)	340,0	32,8
Glicolato de almidón sódico	42,0	4,0
Palmitoestearato de glicerilo (Precirol ATO 5)	50,0	4,82
Dióxido de silicio hidratado (Syloid 244)	5,0	0,5
Talco	30	2,9
Polietilenglicol 6000	1,6	0,15
Alcohol polivinílico	15,0	1,4
Óxido de hierro rojo	0,4	0,04
Dióxido de titanio	4,0	0,39
Total	1038	100

- 15 Se trituraron los comprimidos obtenidos antes del revestimiento suavemente en un mortero y se examinaron mediante DRX (polvo): estos análisis confirman que la rifaximina presenta la proporción relativa invariable entre la forma polimórfica de α/β de $85/15 \pm 3$ (Figura 5); en este espectro de DRX, son detectables los siguientes picos de diagnóstico de los excipientes empleados: 19,10 (50 %) y 28,72 (40 %) para el talco; 22,36 (99 %) para la celulosa microcristalina; 21,10 (87 %) para el palmitoestearato de glicerol; 45,74 (36 %) para el glicolato de almidón sódico; el dióxido de silicio hidratado es amorfo y no presenta picos de difracción.

- 20 En las Figuras 6-14 adjuntas, se recogen los espectros de DRX de los excipientes empleados; los picos de difracción de los excipientes no interfieren con los picos de diagnóstico utilizados para la cuantificación relativa de las formas α y β de rifaximina (véanse materiales y procedimientos).

REIVINDICACIONES

1. Una mezcla polimórfica de forma α/β de rifaximina en una proporción relativa de 85/15 \pm 3 **caracterizada por** un espectro de rayos X con valores de 2theta característicos a (intensidad relativa): 5,32 (11 %), 5,78 (19 %), 6,50 (27 %), 7,24 (45 %), 7,82 (61 %), 8,80 (100 %), 10,50 (59 %), 11,02 (35 %), 11,58 (32 %), 13,08 (20 %), 14,42 (26 %), 17,32 (48 %), 17,68 (93 %), 18,58 (79 %), 19,52 (61 %), 21,04 (52 %), 21,60 (30 %), 21,92 (46 %).
2. Un procedimiento de preparación de la mezcla polimórfica de rifaximina de la reivindicación 1, que comprende:
- hacer reaccionar un equivalente molar de rifamicina O con 2 o 3 equivalentes de 2-amino-4-metilpiridina en una mezcla de disolventes de agua y alcohol etílico en una proporción volumétrica entre 1:2 y 1:3, a una temperatura de entre 20 °C y 30 °C, para dar una masa de reacción;
 - tratar dicha masa de reacción a 20-30 °C con ácido ascórbico, luego con una mezcla de agua y alcohol etílico, y solución acuosa concentrada de ácido clorhídrico, ajustando el pH de la masa de reacción hasta un valor final de 6,0-6,5, obteniéndose una suspensión;
 - filtrar la suspensión, lavar el sólido resultante con una mezcla de disolventes de agua/alcohol etílico, obteniéndose rifaximina húmeda en bruto;
 - purificar la rifaximina húmeda en bruto disolviéndola en alcohol etílico a una temperatura de entre 50 °C y 60 °C, y hacer precipitar la rifaximina purificada húmeda añadiendo agua y bajando la temperatura de la suspensión hasta 28-33 °C con agitación durante un período de tiempo de entre 1-3 horas, enfriar la mezcla de cristalización hasta 20-25 °C con agitación durante un período de tiempo comprendido entre 1 y 2 horas, y finalmente, enfriar la mezcla de cristalización hasta 0-5 °C con agitación durante un período de tiempo, obteniéndose un precipitado;
 - filtrar la suspensión sobre un secador de filtro, lavar el sólido resultante con agua y
 - secar con agitación, bajo un flujo de gas inerte a presión normal, a una temperatura comprendida entre 38 y 42 °C durante un período de tiempo, alcanzándose un contenido final en agua de 6 \pm 2 %.
3. La mezcla polimórfica de rifaximina de la reivindicación 1 para su uso como un medicamento.
4. La mezcla polimórfica de rifaximina de la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de la diarrea del viajero y la encefalopatía hepática.
5. Una composición farmacéutica que comprende la mezcla polimórfica de rifaximina de la reivindicación 1 como principio activo.
6. Uso de una la mezcla polimórfica de rifaximina de la reivindicación 1 para la preparación de una formulación sólida.
7. Un comprimido revestido de película que comprende la mezcla polimórfica de rifaximina de la reivindicación 1.
8. Un procedimiento de preparación del comprimido revestido de película de la reivindicación 7, que comprende las siguientes etapas:
- mezclar la mezcla polimórfica de α/β de rifaximina de la reivindicación 1 con excipientes adecuados a temperatura ambiente, dando una mezcla homogénea;
 - procesar dicha mezcla de la etapa a') con granulación en seco/compactación y tamizarla, obteniéndose una mezcla;
 - comprimir dicha mezcla obtenida en la etapa b'), proporcionando comprimidos;
 - revestir los comprimidos obtenidos en la etapa c') usando agentes de revestimiento adecuados y, opcionalmente, excipientes convencionales.
9. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, en el que, en la etapa d'), dichos excipientes convencionales son plastificantes y/o opacificantes.
10. La forma polimórfica de rifaximina húmeda en bruto obtenida mediante las etapas a)-c) del procedimiento según lo descrito en la reivindicación 2, **caracterizada por** un espectro de rayos X con valores de 2theta característicos a (intensidad relativa): 4,88 (87 %), 7,78 (74 %), 12,76 (57 %), 14,08 (59 %), 14,66 (46 %), 17,80 (50 %), 18,34 (69 %), 19,78 (80 %), 21,22 (70 %), 21,92 (74 %), 23,18 (80 %), 25,30 (100 %).
11. La forma polimórfica de rifaximina húmeda purificada obtenida mediante las etapas d)-e) del procedimiento según lo descrito en la reivindicación 2, **caracterizada por** un espectro de rayos X con valores de 2theta característicos a (intensidad relativa): 5,78 (15 %), 7,32 (27 %), 8,16 (40 %), 9,20 (44 %), 10,74 (50 %), 17,56 (42 %), 18,04 (75 %), 18,70 (100 %), 20,02 (54 %), 21,24 (73 %), 22,32 (54 %), 23,62 (46 %), 25,66 (61 %).
12. El uso de la rifaximina húmeda en bruto de la reivindicación 10 como compuesto intermedio en un procedimiento para la preparación de mezcla polimórfica de forma α/β de rifaximina en una proporción relativa de 85/15 \pm 3.
13. El uso de la rifaximina húmeda purificada de la reivindicación 11 como compuesto intermedio en un procedimiento para la preparación de mezcla polimórfica de forma α/β de rifaximina en una proporción relativa de 85/15 \pm 3.

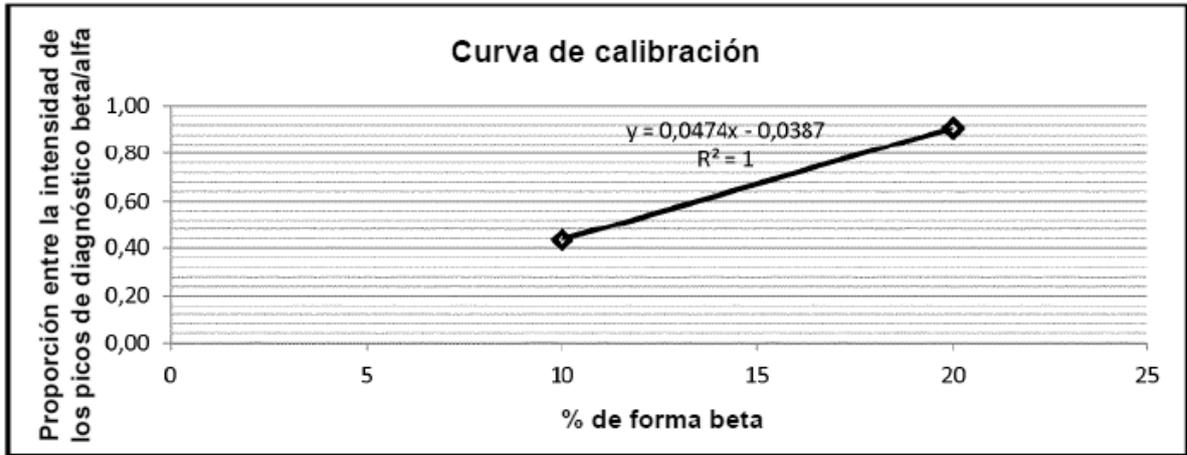


FIGURA 1

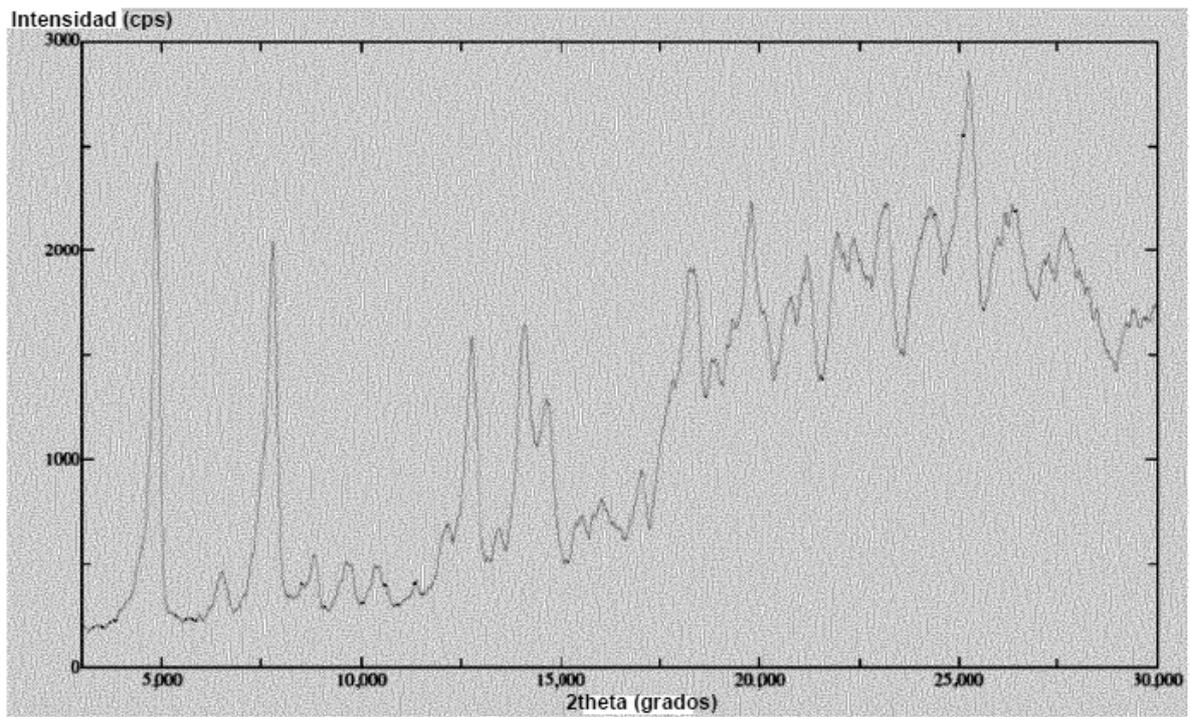


FIGURA 2

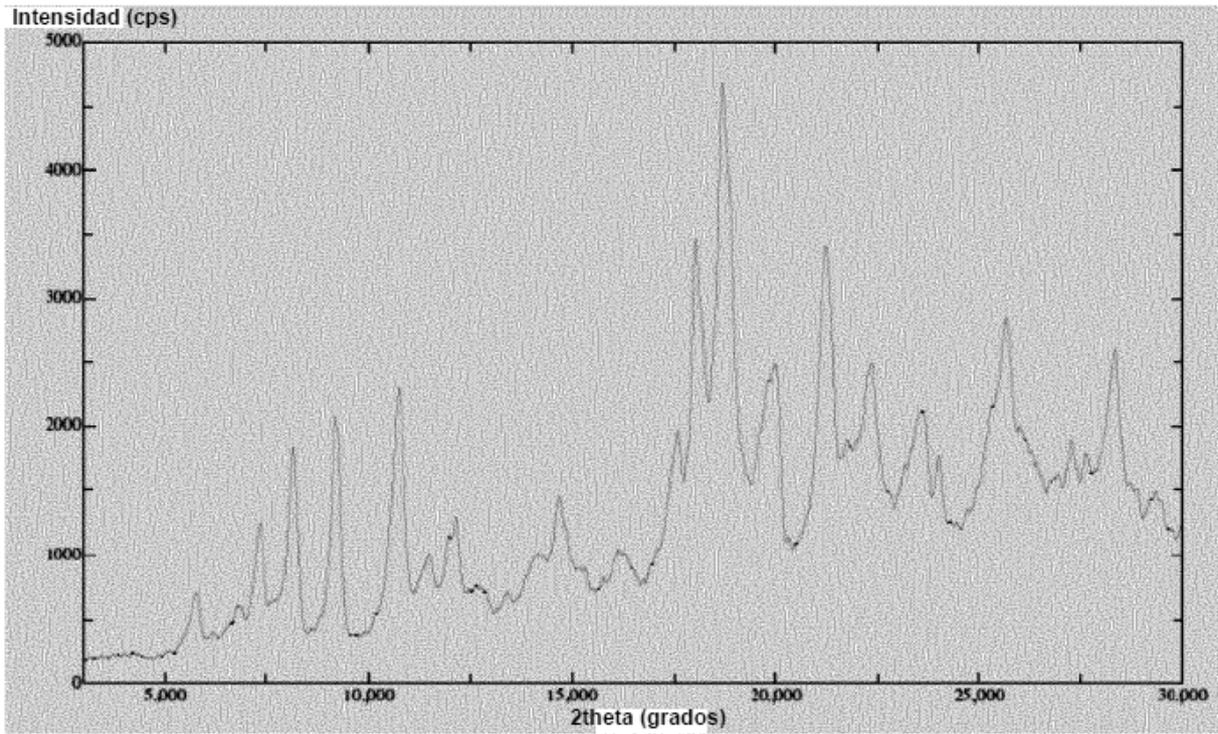


FIGURA 3

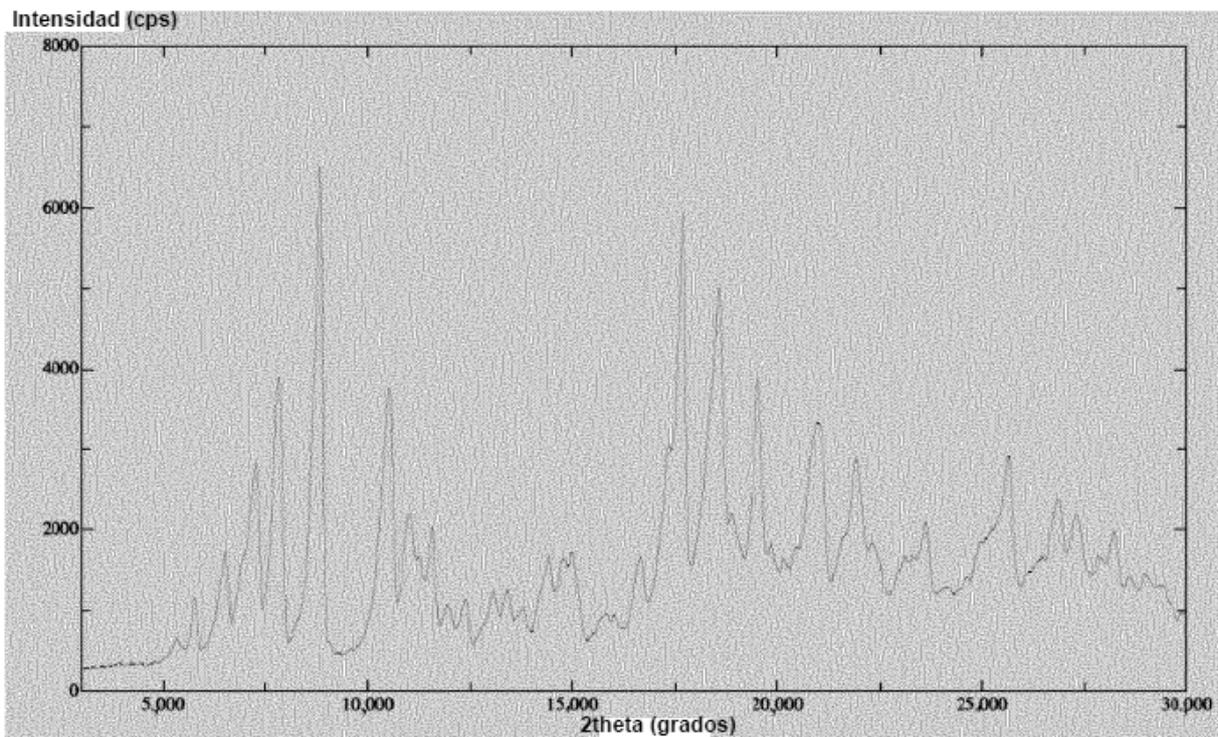


FIGURA 4

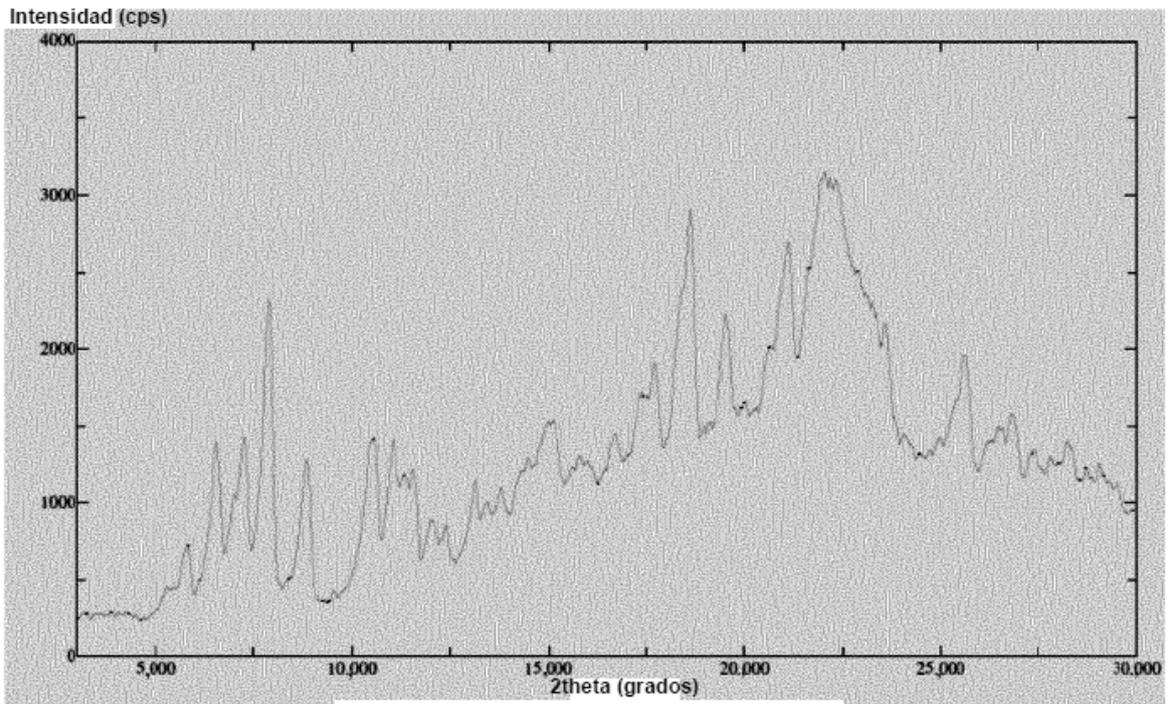


FIGURA 5

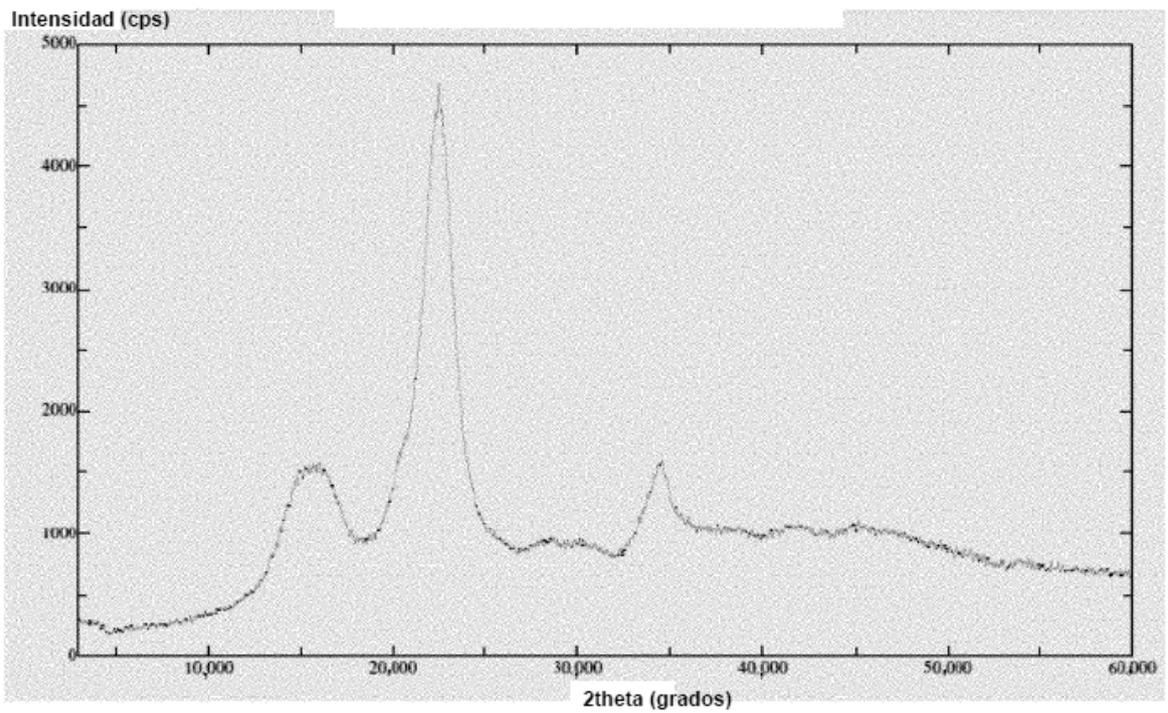


FIGURA 6

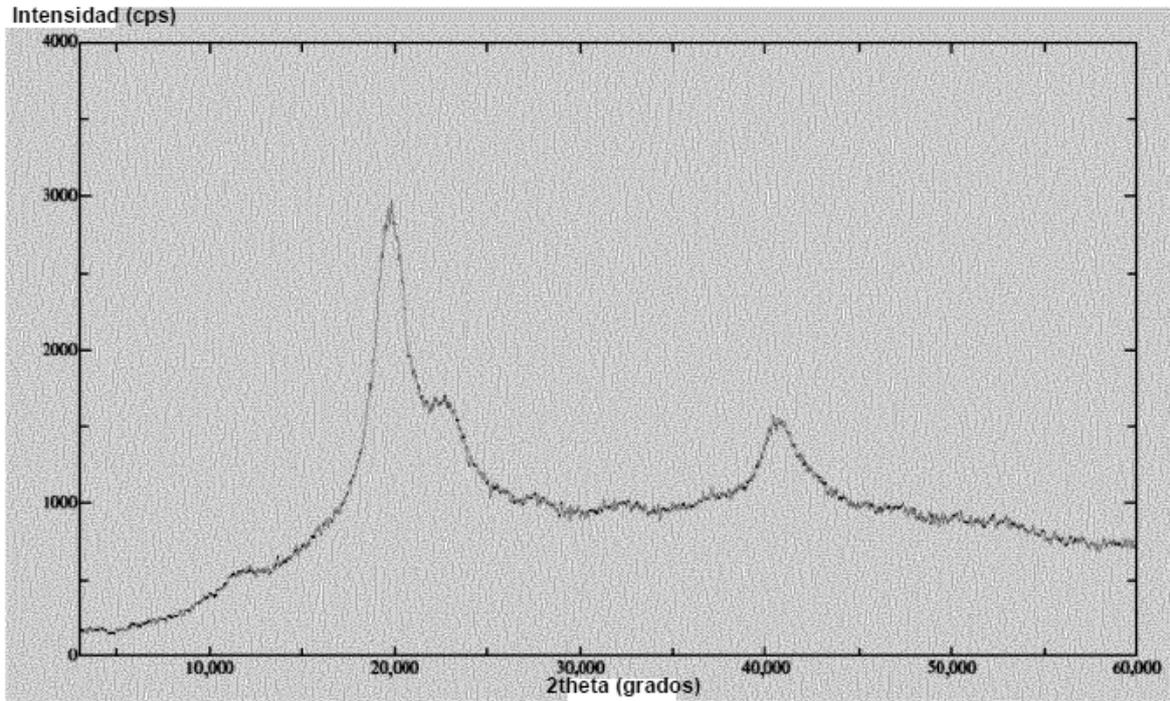


FIGURA 7

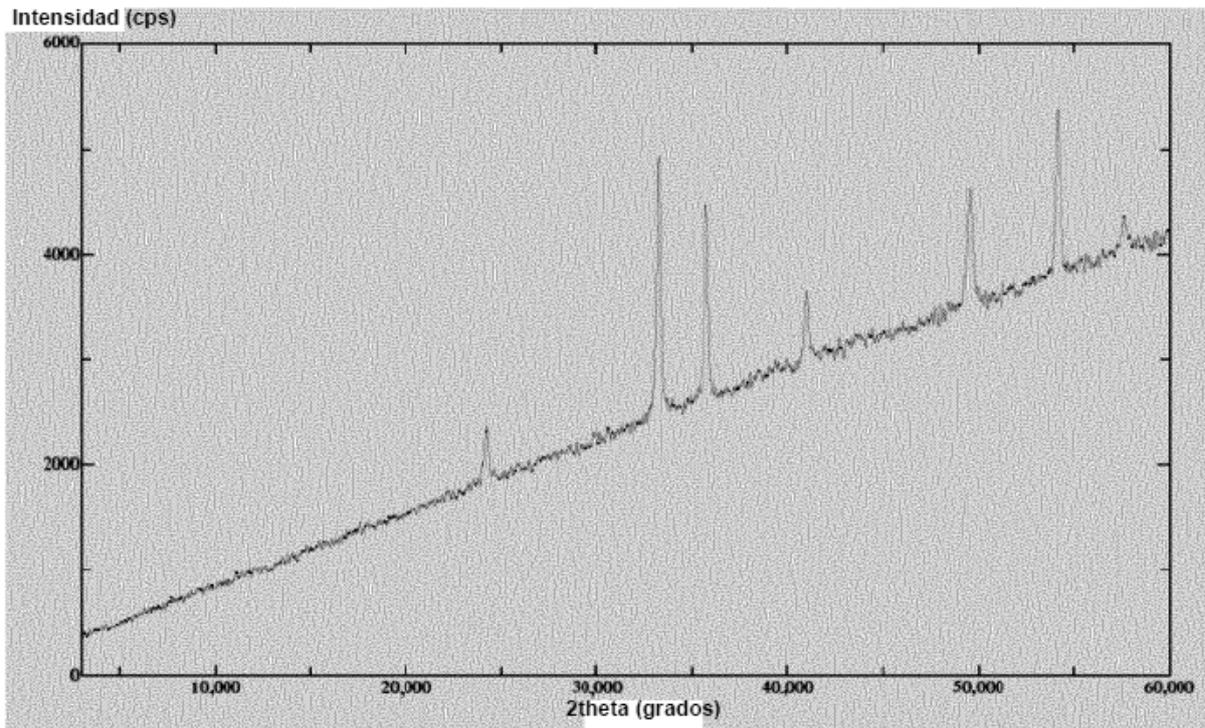


FIGURA 8

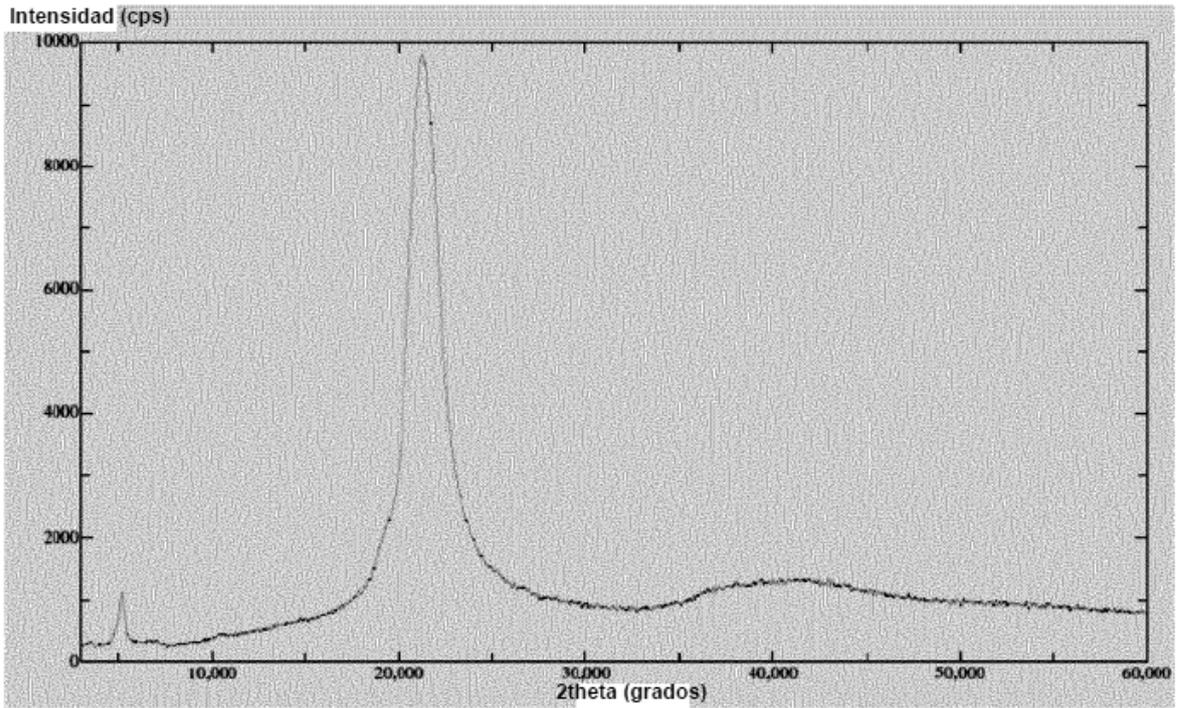


FIGURA 9

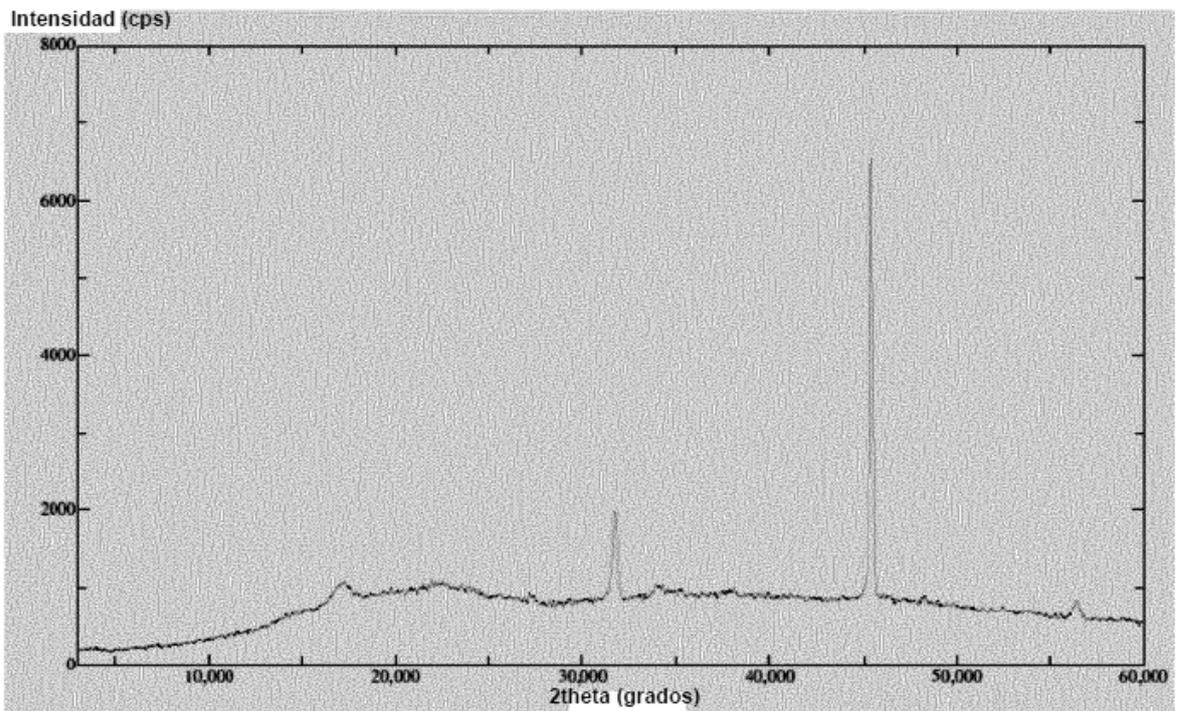


FIGURA 10

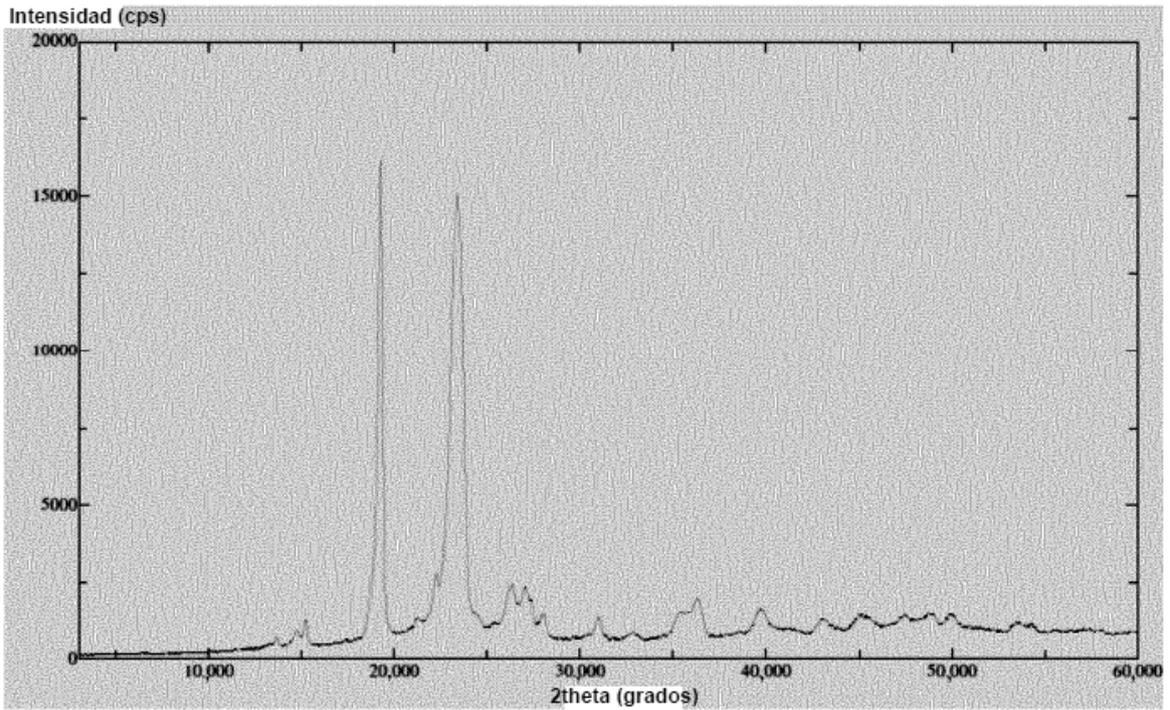


FIGURA 11

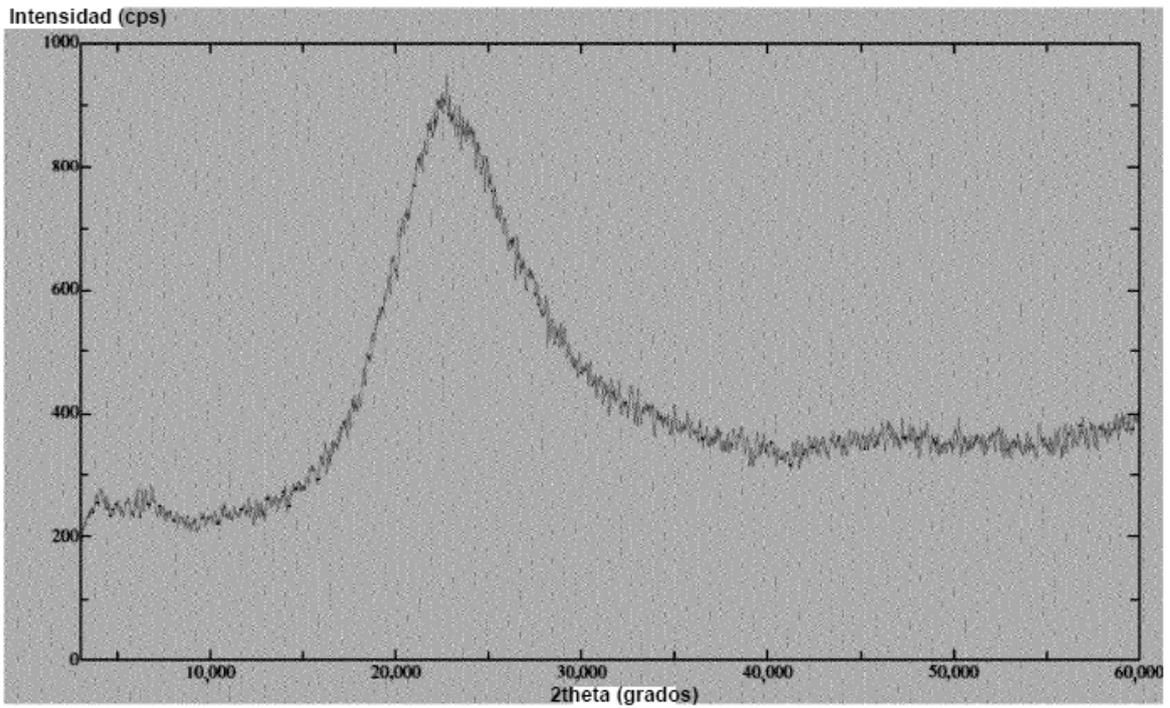


FIGURA 12

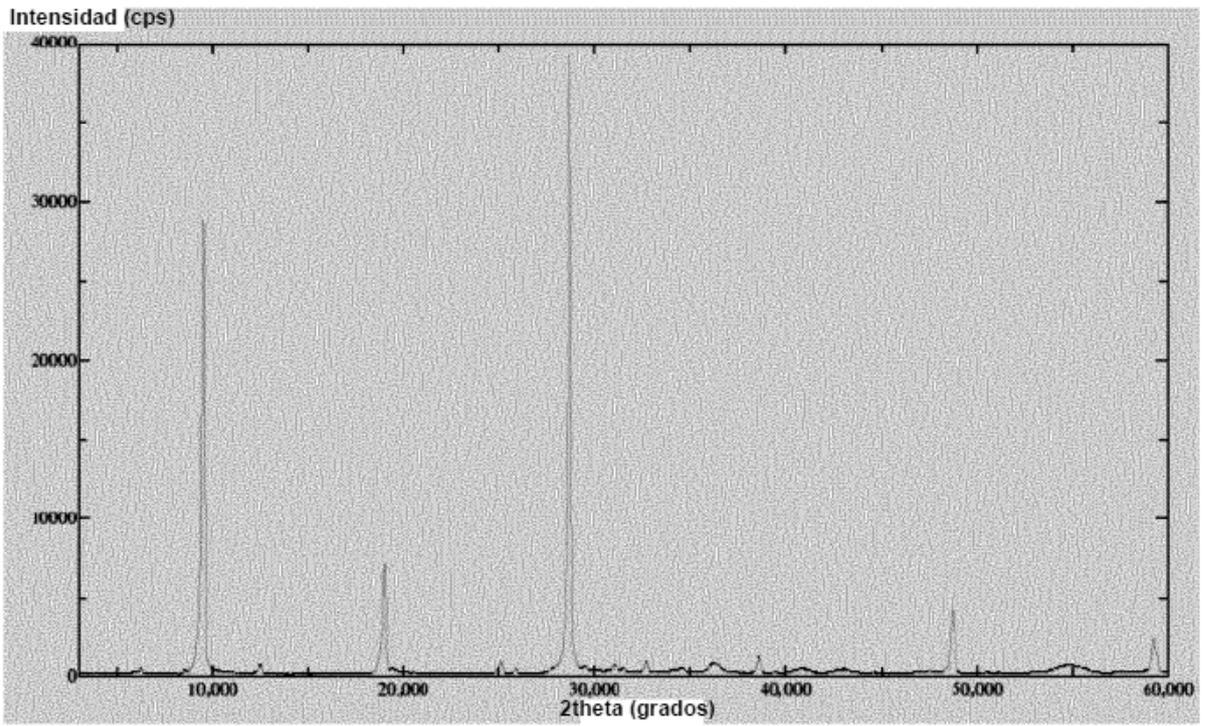


FIGURA 13

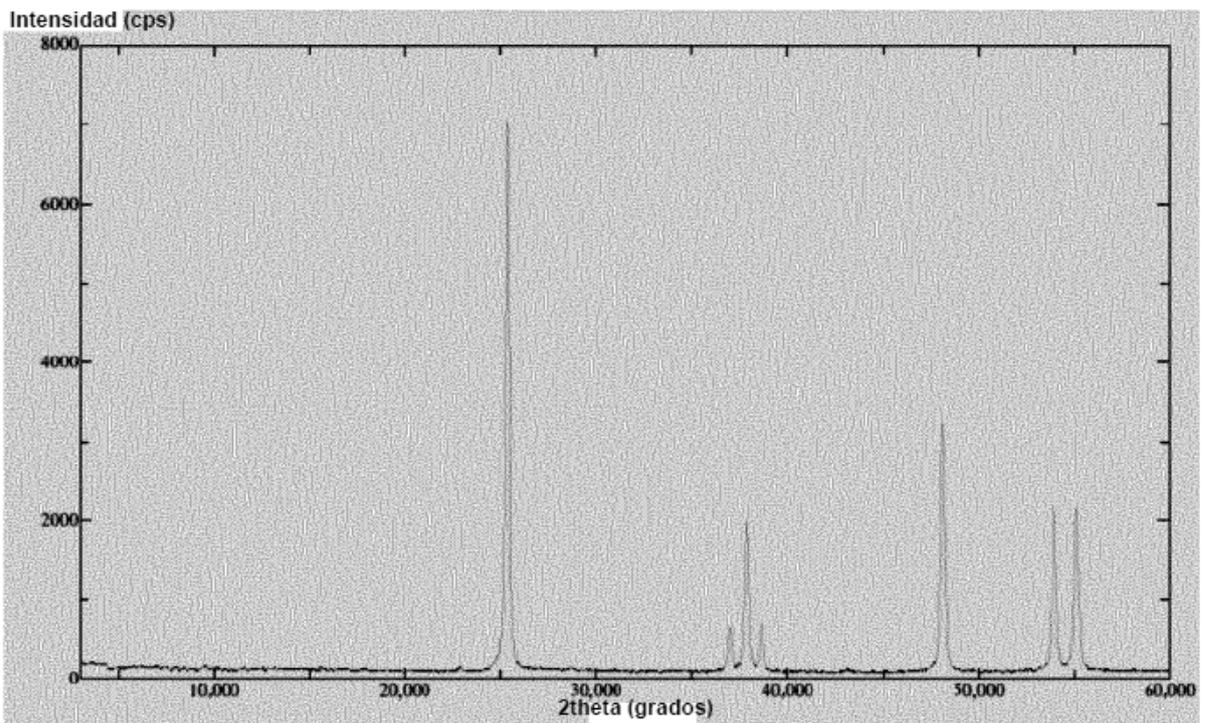


FIGURA 14

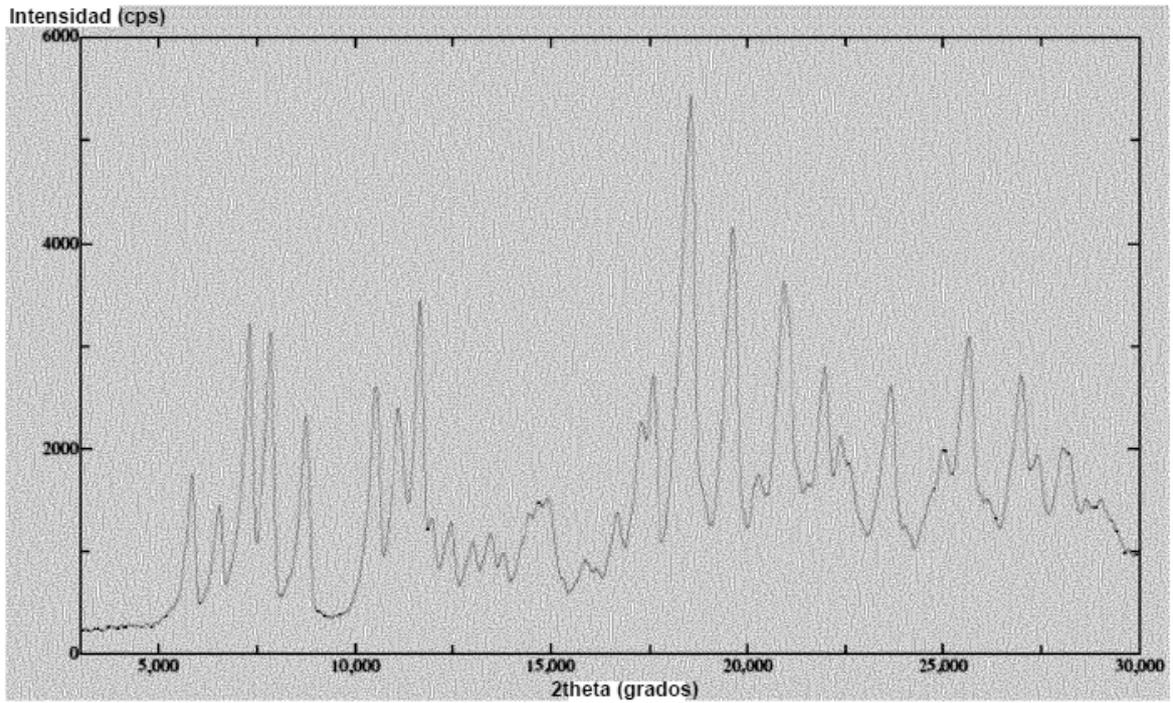


FIGURA 15

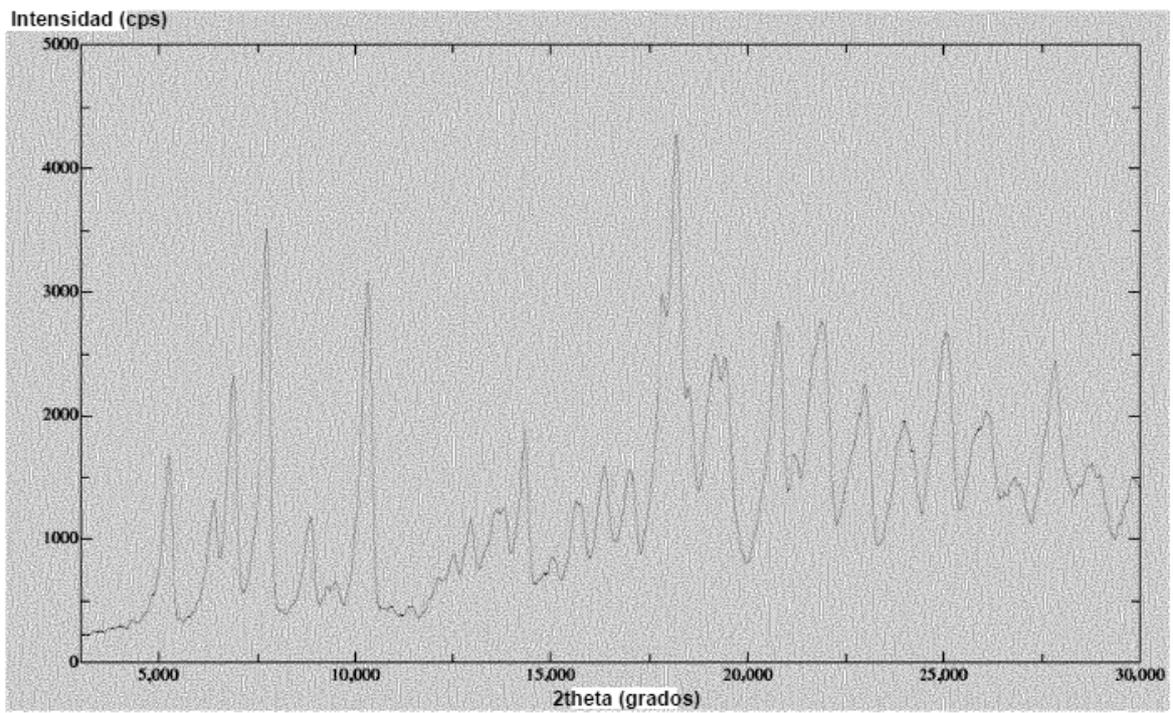


FIGURA 16

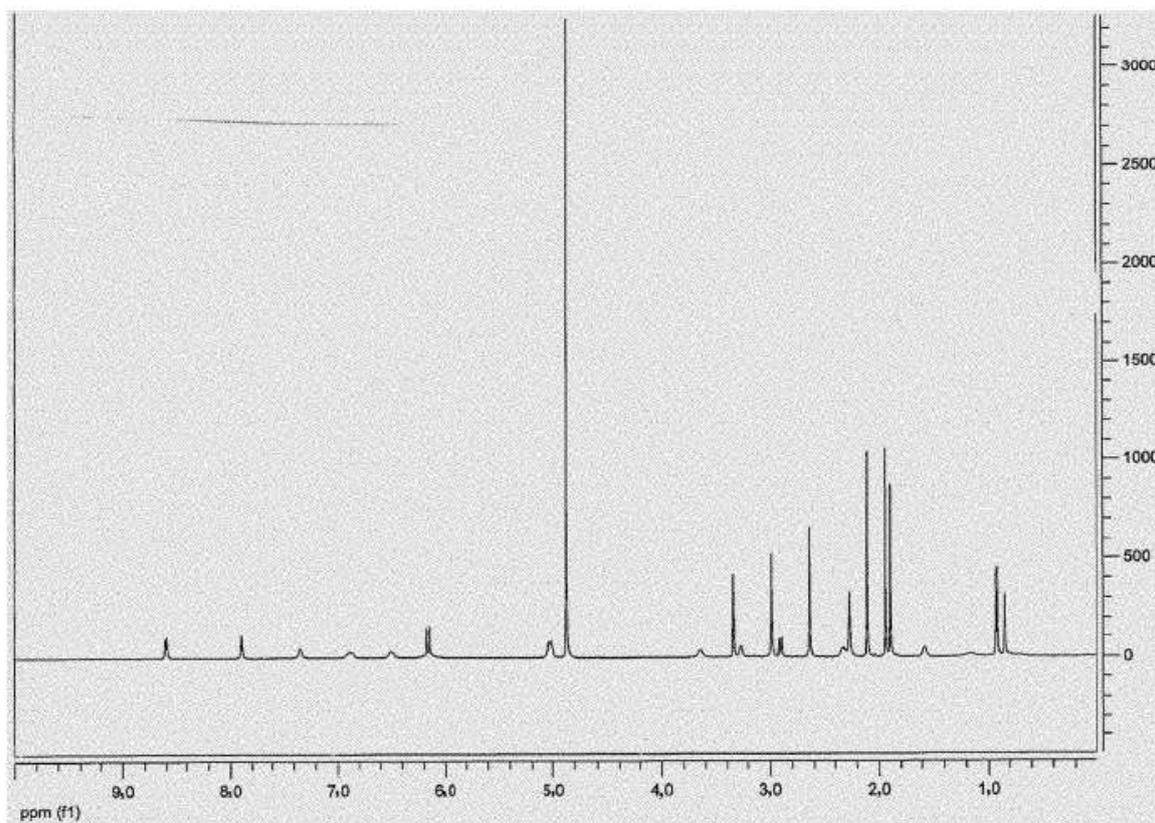


FIGURA 17