

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 626 236**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 47/10 (2007.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.07.2007** **PCT/IB2007/002199**
87 Fecha y número de publicación internacional: **13.03.2008** **WO08029208**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.07.2007** **E 07804680 (2)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.04.2017** **EP 2059232**

54 Título: **Uso de polioles para obtener formas polimorfas estables de rifaximina**

30 Prioridad:

05.09.2006 IT MI20061692

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

24.07.2017

73 Titular/es:

ALFA WASSERMANN S.P.A. (100.0%)
VIA ENRICO FERMI, 1
65020 ALANNO (PE), IT

72 Inventor/es:

MAFFEI, PAOLA;
BACHETTI, MILENA;
BOTTONI, GIUSEPPE y
VISCOMI, GIUSEPPE, CLAUDIO

74 Agente/Representante:

ELZABURU SLP, .

ES 2 626 236 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

Uso de polioles para obtener formas polimorfas estables de rifaximina

Antecedentes de la invención

- 5 Los ingredientes activos contenidos en productos medicinales pueden estar disponibles en formas polimórficas que tienen propiedades quimicofísicas, por ejemplo solubilidad y estabilidad química, diferentes.
- Para productos medicinales, estas propiedades son ambas críticas para la absorción *in vivo* del ingrediente activo y, en consecuencia, para la eficacia y seguridad del producto después de administrado a seres humanos o animales.
- Existe un gran número de trabajos científicos sobre este tema. Algunos artículos tratan, por ejemplo, de: doxazosina; (Sohn Y.T. *et al.*, Arch. Pharm. Res., 2005, 28, 730-735); tranilast (Vogt F.G. *et al.*, J. Pharm. Sci., 2005, 94, 651-65);
 10 clopidogrel (Koradia V., *et al.*, Acta Pharm., 2004, 54(3), 193-204); celecoxib (Chawla G. *et al.*, Pharm. Dev. Technol., 2004, 9(4), 419-33); ketorolaco (Sohn Y.T. *et al.*, Arch. Pharm. Res. 2004, 27(3), 357-60); fluconazol (Caira M.R. *et al.*, J. Pharm. Sci., 2004, 93(3), 601-11); piroxicam (Vrečer F. *et al.*, Int. J. Pharm., 2003, 256(1-2), 3-15); teofilina (Airaksinen S. *et al.*, Int. J. Pharm., 2004, 276(1-2), 129-41).
- 15 Por las razones antes mencionadas, la autoridad médica responsable de aprobar la comercialización de productos medicinales requiere información acerca de las propiedades y la consistencia en la producción de los ingredientes activos polimórficos en estado sólido; es importante evitar modificaciones de la forma polimórfica durante las fases de producción y almacenamiento de la preparación farmacéutica. Para ello, es importante seleccionar de entre todas las posibles formas polimórficas aquellas que muestren la mayor estabilidad en el tiempo, como han descrito Rodríguez-Spong B. *et al.* en Adv. Drug Deliv. Rev., 2004, 56(3), 241-74.
- 20 Para obtener una forma polimórfica más estable, a menudo se utilizan ingredientes activos salinos, como se describe en Adv. Drug Del. Rev., 2006, 56, 231-334.
- La rifaximina es un antibiótico que pertenece a la familia de la rifampicina, disponible en comprimidos, gránulos para suspensión oral y pomada, comercializada en Europa, en los EE.UU. y en muchos otros países.
- 25 Por ejemplo, un sumario de características de producto (SCP) del producto del mercado Normix® en la República Checa revela que Normix® contiene varios polioles, entre ellos propilenglicol (propano-1,2-diol). Sin embargo, en dicho SCP no hay indicios de la aplicación de una disolución acuosa de un poliol al ingrediente activo rifaximina. Además, el propilenglicol ha podido ser incorporado en Normix® meramente como plastificante para un revestimiento de película, es decir, sin entrar en contacto (directamente) con el ingrediente activo rifaximina.
- 30 La rifaximina puede presentarse en las formas polimórficas α , β y γ descritas por Viscomi G.C. *et al.* en los documentos IT MI2003 A 002144, (2003) y US 7,045,620 B1, (2003), y en las formas polimórficas δ y ϵ descritas por Viscomi G.C. *et al.* en el documento EP 1698630 (2005). Estas formas polimórficas son muy importantes, ya que pueden alterar la disolución intrínseca en aproximadamente diez veces y la biodisponibilidad de rifaximina en casi seiscientos veces, como describen Viscomi *et al.* en el documento WO 2005/044823 (2004). Estos cambios pueden ejercer una gran influencia en la eficacia y la seguridad del producto.
- 35 Por otra parte, a partir de los documentos US 7,045,620 B1, (2003) y EP 1698630 (2005) se sabe que las formas polimórficas de rifaximina se pueden convertir fácilmente en otras formas dependiendo de la posibilidad de tomar o perder agua. Estas transformaciones pueden ocurrir también en el estado sólido, debidas a cambios en las condiciones de humedad y temperatura. Por ejemplo, en entornos con una humedad relativa en torno a 50% o superior, el polimorfo α se convierte en polimorfo β . Constituye otro ejemplo el polimorfo ϵ , que se puede obtener secando el polimorfo δ , como se describe en el documento EP1698630 (2005) y que muestra una reducción de la biodisponibilidad de veinte veces, comparado con la forma δ .
- 40 Las diferentes formas polimórficas de rifaximina se pueden utilizar favorablemente como productos homogéneos y puros en la fabricación de los productos medicinales que contienen rifaximina, ya que la eficacia y la seguridad del producto se pueden modular mediante el uso de la forma polimórfica correcta.
- 45 La técnica anterior permite comprender la importancia de las condiciones de producción de los productos medicinales que contienen rifaximina, las cuales, en caso de que no se controlen adecuadamente, pueden originar transformaciones indeseables de las formas polimórficas de rifaximina.
- 50 Por otra parte, también las fases de elaboración empleadas en la producción del producto farmacéutico y que implican el uso de agua, por ejemplo la granulación del polvo en condiciones húmedas, el procedimiento de revestimiento con película utilizando agua como disolvente, el secado, pueden modificar la forma polimórfica de la rifaximina elegida. También el almacenamiento de la rifaximina y del producto medicinal que la contiene pueden causar problemas, ya que la humedad puede modificar la forma polimórfica con el tiempo; así pues, se debe prestar una atención particular a la fabricación.

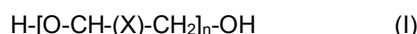
Como se ha descrito en lo que antecede, resulta ventajoso desde el punto de vista industrial mantener las formas

polimórficas de rifaximina en condiciones independientes de la humedad del ambiente, a fin de permitir la producción con eliminación de agua sin modificar el polimorfismo.

Se ha encontrado, sorprendentemente, y este es el verdadero objeto de la presente invención, que la adición de compuestos con al menos dos grupos hidroxilo, denominados en lo sucesivo polioles, disueltos en una disolución acuosa, proporcionan estabilidad a la forma polimórfica de rifaximina.

Según esta invención, "polioles" significa polialcoholes (tales como etilenglicol, propanodiol, butanodiol, pentanodiol, eritritol, pentaeritritol, etc.); monosacáridos y polisacáridos, tales como fructosa, dextrosa, sacarosa, almidón, celulosa y sus derivados (hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, etc.); maltodextrina, dextrina, goma xantana y similares; ácidos dihidroxílicos y ácidos polihidroxílicos (tales como ácido málico, tartárico, cítrico, etc.).

Se prefieren compuestos químicos representados por la fórmula I:



donde X es hidrógeno o alquilo inferior y n puede variar de 1 a 20, o bien 1,2,3-propanotriol y 1,2-propanodiol.

En particular, cuando se añaden polioles disueltos en una disolución acuosa a uno de los polimorfos de rifaximina, y precisamente al polimorfo β , esta forma polimórfica no cambia su forma cristalina incluso bajo las condiciones conocidas hasta la fecha en las que se han observado estos cambios. Después del secado, el contenido de agua del polimorfo β de rifaximina, descrito en el documento US 7,045,620 B1, se reduce a un porcentaje inferior al 4,5%, en peso, y el polimorfo se convierte en polimorfo α . Cuando se añaden los polioles disueltos en una disolución acuosa a la rifaximina β , esta última es estable incluso aunque el contenido de agua residual de la forma sólida sea inferior a 4,5%; además, el almacenamiento de este polimorfo es independiente de la humedad relativa del ambiente.

Entre los polimorfos de la rifaximina, la forma β es muy importante, ya que es la menos absorbida de todas las formas polimórficas de rifaximina, como describen Viscomi G.C. *et al.*, en el documento WO 2005/044823 (2004) y en el documento EP 1698630 (2005). En el caso de la rifaximina es muy importante una baja absorción, ya que desempeña una actividad antibacteriana eficaz en el tracto gastrointestinal frente a un amplio espectro de microorganismos responsables de diarrea infecciosa, mostrando un excelente perfil de seguridad puesto que no se absorbe en los seres humanos, como describen Dascombe J.J. *et al.* en Int. J. Clin. Pharmacol. Res., 1994, 14(2), 51-56. En los documentos WO 2005/044823 y EP 1698630 (2005) se ha demostrado que la absorción de rifaximina depende sólo de su polimorfismo, y es posible tener una diferencia en la absorción de casi seiscientos veces entre polimorfos; por lo tanto, el uso del polimorfo β , que es el menos absorbido, resulta muy ventajoso. De hecho, la inducción de cepas bacterianas resistentes al antibiótico es un posible efecto adverso relacionado con el uso de antibióticos. En el caso de rifaximina, esto es particularmente importante dado que la rifaximina pertenece a la familia de la rifampicina, que se utiliza ampliamente en el tratamiento de la tuberculosis, una patología que ha presentado un recrudecimiento, como describen Kremer L. *et al.* en Expert Opin. Investig. Drugs, 2002, 11(2), 153-157.

Según la presente invención, entre todos los polioles disponibles, son muy importantes los de fórmula $\text{H-[O-CH}_2\text{-CH}_2\text{]}_n\text{-OH}$ y sus mezclas (donde n puede variar entre 2 y 16), así como los compuestos 1,2,3-propanotriol y 1,2-propanodiol, ya que todos ellos se utilizan en la preparación de formulaciones farmacéuticas para seres humanos y animales, y además presentan una propiedad plastificante que puede hacerlos útiles como aditivos en preparaciones farmacéuticas que impliquen revestimiento, tales como gránulos y comprimidos.

Se ha encontrado, y este es el verdadero objeto de la presente invención, que disoluciones acuosas de compuestos de fórmula $\text{H-[O-CH}_2\text{-CH}_2\text{]}_n\text{-OH}$ y sus mezclas (donde n puede variar entre 2 y 16) y los compuestos 1,2,3-propanotriol y 1,2-propanodiol, funcionan como estabilizantes para la forma polimórfica β mediante el uso de disoluciones acuosas de polioles en una concentración que abarca entre 5% (peso/peso, p/p) y 50% (p/p), preferiblemente entre 10% (p/p) y 30% (p/p), posterior eliminación del exceso de agua y obtención y almacenamiento de la forma polimórfica β .

Descripción de la invención

Como se ha descrito en lo que antecede, el objeto de la presente invención es el uso de los polioles anteriores, disueltos en una disolución acuosa, para estabilizar formas polimórficas de rifaximina, en particular la forma β descrita por Viscomi G.C. *et al.* en el documento US 7,045,620 B1 (2003), con el fin de obtener una preparación farmacéutica que contenga la forma β de rifaximina, en donde el contenido de agua residual del ingrediente activo rifaximina es inferior a 4,5% (p/p), y mantener el polimorfo β inalterado durante la fase de producción que directa o indirectamente pueda conducir al secado de rifaximina, es decir, en condiciones que, sin el uso de polioles, no permitirían conservar la forma β , que de hecho se transformaría en otra forma polimórfica de rifaximina, dependiendo de la intensidad de la condición de secado aplicada.

Se ha encontrado que, poniendo en contacto rifaximina β con una disolución acuosa de poliol a una concentración de 5% (p/p) a 50% (p/p), y preferiblemente entre 10% (p/p) y 30% (p/p), durante un período de tiempo, generalmente de 1 a 24 horas, se obtiene rifaximina en forma β , que resulta estable incluso aunque se lleve el contenido de agua

residual en la forma sólida a un valor inferior a 4,5% (p/p).

La disolución acuosa de polioles descrita en lo que antecede o una mezcla de los mismos, que es el objeto de esta invención, se puede añadir a rifaximina β , ya sea pura o mezclada con una cantidad de diluyentes conocidos en la tecnología farmacéutica por mejorar la suavidad y favorecer la interacción con polioles, o una mezcla de los mismos. Para este propósito se pueden utilizar sustancias tales como sílice coloidal (por ejemplo la sílice coloidal conocida como Aerosil®), y se pueden añadir al ingrediente activo rifaximina en un intervalo comprendido entre 1% (p/p) y 20% (p/p), y preferiblemente entre 0,2% (p/p) y 5% (p/p).

El proceso de interacción entre la disolución acuosa de uno de estos polioles descritos en lo que antecede, o una mezcla de los mismos, y la rifaximina se puede conseguir por cualquier procedimiento conocido en el campo de la tecnología farmacéutica que permita una mezcladura íntima de los componentes.

La disolución acuosa de uno de estos polioles, o una mezcla de los mismos, se puede aplicar, tras una dilución con agua adecuada, con un proceso de granulación en el cual se añade oportunamente la disolución al polvo que contiene el ingrediente activo, o bien está exclusivamente constituido por el mismo, con mezcladura adecuada. La operación se puede llevar a cabo en un granulador tradicional o en un granulador de alta velocidad en donde están presentes una cuchilla giratoria y un desterronador para favorecer la mezcladura de los componentes.

La adición de la disolución acuosa de uno o más polioles a la mezcla en polvo se puede hacer manualmente, teniendo cuidado de añadir lentamente la disolución al polvo o a la mezcla en polvo, con el fin de favorecer la interacción entre componentes; o bien se puede llevar a cabo, más oportunamente, mediante un sistema de bombeo adecuado; por ejemplo una bomba lobular, bomba de pistón o bomba peristáltica, y mediante el uso de un atomizador que permita la nebulización de la disolución, favoreciendo así una mejor interacción entre los componentes.

Cuando se realiza la granulación, se puede eliminar el exceso de agua utilizando un sistema de secado tradicional conocido en el campo de la tecnología farmacéutica como secado en horno estático o secado en un aparato de lecho fluido. La temperatura de secado puede variar entre 30°C y 90°C, preferiblemente entre 40°C y 80°C. El tiempo de secado depende del aparato utilizado, de la cantidad de polvo a secar y de la humedad residual deseada.

La aplicación de la disolución acuosa que contiene uno de los polioles anteriormente mencionados, o una mezcla de los mismos, se puede llevar a cabo también con un aparato de lecho fluido. En este caso, el polvo que contiene el ingrediente activo, o está constituido exclusivamente por el mismo, se mantiene en suspensión mediante una corriente de aire caliente y, al mismo tiempo, se nebuliza finalmente en el polvo la disolución que contiene uno de los polioles anteriormente mencionados o una mezcla de los mismos. En este caso, la mezcladura íntima de la disolución acuosa que contiene los polioles, o una mezcla de los mismos, con rifaximina sólida, se produce al mismo tiempo que el proceso de secado.

La persona experta en la tecnología farmacéutica es capaz de obtener un producto con el contenido de agua residual deseado modificando los parámetros críticos, tales como la temperatura de entrada del aire, la capacidad de entrada de aire y la velocidad de aplicación de la disolución. Generalmente se ajusta la temperatura de entrada de aire entre 20°C y 90°C, y preferiblemente entre 30°C y 80°C.

La velocidad de aplicación de la disolución acuosa está estrechamente relacionada con la temperatura del aire que mantiene el polvo en suspensión. El objetivo, bien conocido para el experto en la técnica, es mantener constante la temperatura de la mezcla durante todo el proceso. De hecho, una velocidad de aplicación que sea demasiado rápida conduciría a una humectación excesiva, con aglomeración del polvo, impidiendo la mezcladura necesaria para obtener una acción eficaz sobre el polvo; mientras que una velocidad de aplicación demasiado baja podría provocar un aumento de la temperatura de la mezcla, con posible degradación del ingrediente activo.

La presente invención se puede conseguir a través de cualquier otro proceso farmacéutico que proporcione una mezcladura íntima de la disolución acuosa que contiene los polioles anteriormente mencionados, o una mezcla de los mismos, y posterior secado.

Los compuestos preferidos que tienen la fórmula $H-[O-CH_2-CH_2]_n-OH$ (en donde n puede variar entre 2 y 10) y sus mezclas, y los compuestos 1,2,3-propanotriol y 1,2-propanodiol, se pueden añadir en concentraciones comprendidas entre 5% (p/p) y 50% (p/p), preferiblemente entre 10% (p/p) y 30% (p/p).

La invención se ilustra en los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplo 1

Preparación de forma β de rifaximina con contenido de agua residual inferior a 4,5%

En un aparato de lecho fluido que tiene una temperatura de entrada de 80°C se mezclan, durante 5 minutos, 199 gramos de forma β de rifaximina con 1 gramo de Aerosil®.

Sobre la mezcla de forma β de rifaximina en un aparato de lecho fluido se rocía una suspensión consistente en 390 gramos de agua y 13 gramos de 1,2-propanodiol, utilizando una bomba peristáltica con una capacidad de 11 gramos/minuto y manteniendo la temperatura en un valor constante de 80°C durante todo el proceso. Se seca la mezcla a 80°C, y se continúa el secado hasta que la pérdida de peso es constante. Se determina (Karl Fischer) el contenido de agua residual en los microgránulos, y es igual a 2,2%. Se someten a espectroscopía de rayos X los microgránulos así obtenidos y el difractograma, que se presenta en la Figura 1, corresponde al polimorfo β de rifaximina.

Se obtienen los mismos resultados cuando se reemplaza el 1,2-propanodiol con eritritol o manitol.

Ejemplo Comparativo 2

Este ejemplo demuestra que, en ausencia de polioles, un rifaximina con un contenido de agua residual inferior a 4,5% no adopta la forma polimórfica β , y que la adición de poliol permite obtener rifaximina en estado sólido en la forma β con un contenido residual inferior a 4,5% (las operaciones son las mismas que las descritas en el Ejemplo 1, pero la disolución rociada no contiene 1,2-propanodiol).

En un aparato de lecho fluido que tiene una temperatura de entrada de 80°C se mezclan, durante 5 minutos, 199 gramos de forma β de rifaximina con 1 gramo de Aerosil®.

Sobre la mezcla de forma β de rifaximina en un aparato de lecho fluido se rocían 400 gramos de agua, utilizando una bomba peristáltica con una capacidad de 11 gramos/minuto y manteniendo la temperatura en un valor constante de 80°C durante todo el proceso. Se seca la mezcla a 80°C, y se continúa el secado hasta que la pérdida de peso es constante. Se determina (Karl Fischer) el contenido de agua residual en los microgránulos, y es igual a 1,1%. Se someten a espectroscopía de rayos X los microgránulos así obtenidos y el difractograma que se presenta en la Figura 2 corresponde al polimorfo α de rifaximina.

Ejemplo comparativo 3

Este ejemplo demuestra la importancia de la presencia del grupo hidroxilo en un poliol para obtener una rifaximina de la forma polimórfica β con contenido de agua residual inferior a 4,5%. Las operaciones son las mismas que las descritas en el Ejemplo 1, pero se ha reemplazado el 1,2-propanodiol por un poliol que tiene esterificado el grupo hidroxilo, por ejemplo triacetato de 1,2,3-propanotriol.

En un aparato de lecho fluido que tiene una temperatura de entrada de 80°C se mezclan, durante 5 minutos, 199 gramos de rifaximina con 1 gramo de Aerosil®.

Sobre la mezcla de rifaximina en un aparato de lecho fluido se rocía una suspensión constituida por 382,75 gramos de agua y 12,75 gramos de triacetato de 1,2,3-propanotriol, utilizando una bomba peristáltica con una capacidad de 11 gramos/minuto y manteniendo la temperatura en un valor constante de 80°C durante todo el proceso. Se seca la mezcla a 80°C, y se continúa el secado hasta que la pérdida de peso es constante. Se determina (Karl Fischer) el contenido de agua residual en los microgránulos, y es igual a 0,5%. Se someten a espectroscopía de rayos X los microgránulos así obtenidos y el difractograma que se presenta en la Figura 3 corresponde al polimorfo α de rifaximina.

Ejemplo 4

Preparación de rifaximina β con un contenido residual de agua inferior a 4,5% en presencia de PEG 400

En un aparato de lecho fluido que tiene una temperatura de entrada de 80°C se mezclan, durante 5 minutos, 199 gramos de rifaximina con 1 gramo de Aerosil®.

Sobre la mezcla de rifaximina en un aparato de lecho fluido se rocía una suspensión consistente en 360 gramos de agua y 40 gramos de PEG 400 (polietilenglicol de fórmula $H-[O-CH_2-CH_2]_n-OH$, utilizando una bomba peristáltica con una capacidad de 6 gramos/minuto y manteniendo la temperatura en un valor constante de 80°C durante todo el proceso. Se seca la mezcla a 80°C, y se continúa el secado hasta que la pérdida de peso es constante. Se determina (Karl Fischer) el contenido de agua residual en los microgránulos, y es igual a 0,8%.

Se someten a espectroscopía de rayos X los microgránulos así obtenidos y el difractograma que se presenta en la Figura 4 corresponde al polimorfo β de rifaximina. Se obtienen los mismos resultados utilizando hidroxietilcelulosa o ácido tartárico en lugar de PEG 400.

Ejemplo 5

Preparación de microgránulos gastrorresistentes de rifaximina β con un contenido de agua residual inferior a 4,5% en presencia de 1,2-propanodiol

Este ejemplo demuestra que el poliol 1,2-propanodiol, añadido a rifaximina para obtener rifaximina β con un contenido de agua residual inferior a 4,5%, puede funcionar simultáneamente como plastificante en la preparación

de películas para revestir gránulos sin añadir otros compuestos que tengan esta función.

Se cargan 25.000 gramos de rifaximina en polvo y 125 gramos de Aerosil®, que actúa como fluidificante, en un aparato de lecho fluido para aplicación de películas revestidas sobre ingredientes activos con película, Glatt tipo GPC 30, equipado con un sistema Wurster de 45,7 cm (18 pulgadas).

- 5 Al mismo tiempo se prepara una suspensión en una mezcladora, con agitación, como se describe en la Tabla 1.

Tabla 1

Composición	Preparación de microgránulos
Agua desmineralizada	48.107 g
Kollicoat® MAE 100P	9.281 g
1,2-propanodiol	1.392 g
Talco	2.475 g
Dióxido de titanio FU	557 g
Óxido de hierro E172	62 g

- 10 Se dispersan homogéneamente en agua desmineralizada los componentes sólidos, con un homogeneizador Ultra Turrax de alta velocidad. Se carga la suspensión homogeneizada en el aparato tipo Wurster con una bomba peristáltica y se nebuliza sobre la mezcla en polvo de rifaximina y Aerosil® 200 con una presión comprendida entre 1,0 y 1,5 bares, a través de una boquilla de 1,8 mm.

La aplicación del revestimiento de película se lleva a cabo en las mismas condiciones descritas en la Tabla 2.

Tabla 2

Parámetros de proceso	Fase de precalentamiento	Aplicación de disolución para revestimiento	Secado
Caudal de aire a la entrada (m ³ /hora)	400 ± 100	550 ± 100	350 ± 50
Temperatura de aire a la entrada (°C)	60 ± 2	60 ± 10	80 ± 2
Temperatura de producto (°C)	32	25-27	60 ± 2
Presión del chorro (bares) (fase inicial)		1-1,5 ± 0,1	
Velocidad del chorro (g/minuto)		150 - 200	

- 15 El contenido de aire residual en los microgránulos así obtenidos, determinado según Karl Fischer, resultó igual a 1,2%.

El difractograma de rayos X de los microgránulos obtenidos, que se presenta en la Figura 5, corresponde al polimorfo β.

Ejemplo 6

- 20 Preparación farmacéutica de rifaximina β preparada en bolsas termosoldadas

Se tamizan en un tamiz de malla 0,5 mm 9,12 kg de microgránulos de rifaximina gastrorresistentes preparados conforme al Ejemplo 5, 19,58 kg de sorbitol, 0,49 kg de aspartamo, 0,21 kg de ácido cítrico anhidro, 2,10 kg de pectina, 2,10 kg de manitol, 0,21 kg de neohesperidina DC, 1,12 kg de sabor a cereza y 0,07 kg de gel de sílice, y después se mezclan durante 20 minutos en una mezcladora en V. Se divide la mezcla resultante y se dispone en

25 bolsas termosoldadas que contienen 5 gramos de producto, correspondientes a 800 mg de rifaximina. La composición de la especialidad medicinal contenida en la bolsa termosoldada se expone en la siguiente Tabla 3.

Tabla 3

Componentes	Composición de una bolsa termosoldada (mg)	
	(mg)	%
Microgránulos de rifaximina β gastrorresistentes	1.303	26,06
Aspartamo	70	1,40
Ácido cítrico anhidro	30	0,60
Pectina	300	6,00
Manitol	300	6,00
Neohesperidina DC	30	0,60
Sorbitol	2.797	55,94
Sabor a cereza	160	3,20
Gel de sílice	10	0,20

- 5 Se evalúa la gastrorresistencia de microgránulos contenidos en bolsas termosoldadas al cabo de 12 meses de almacenamiento a 25°C, como se describe en la USP 28ª ed., página 2417, obteniendo los mismos resultados que los obtenidos en los microgránulos preparados como en el Ejemplo 1, es decir, una disolución igual a 2,2% en ácido clorhídrico 0,1N e igual a 91,1% en tampón a pH 6,8.

Ejemplo 7

Preparación farmacéutica en forma de comprimidos que contienen rifaximina β preparada según el ejemplo 5

- 10 Se tamizan en un tamiz de malla 0,5 mm 9,3 kg de microgránulos de rifaximina gastrorresistentes preparados conforme al Ejemplo 1, 593 g de almidón-glicolato de sodio y 100 g de estearato de magnesio, y luego se mezclan durante 20 minutos en una mezcladora en V. La mezcla resultante se comprime utilizando una máquina de comprimir rotativa (Fette 1200) equipada con punzones oblongos, con ranura, de 19 x 9 mm, produciendo un peso final de 718 mg, que corresponden a 400 mg de rifaximina.

En la Tabla 4 se expone la composición del comprimido.

- 15 Tabla 4

Composición del comprimido	Cantidad	
	mg	%
Microgránulos de rifaximina gastrorresistentes (correspondientes a 400 mg de rifaximina)	650,00	90,53
Carboximetilcelulosa sódica	34,95	4,87
Avicel ® PH 101	24,31	3,34
Estearato de Mg	8,74	1,21
	718,00	100,00

Después, utilizando equipo de bombo convencional, se revisten los comprimidos con una película de hidroxipropilmetilcelulosa con el fin de mejorar el aspecto y conseguir propiedades de enmascaramiento del sabor. En la Tabla 5 se expone la composición unitaria de la película.

Tabla 5

Composición para revestimiento	Cantidad (mg)
HPMC	14,07
Dióxido de titanio	4,10
Na-EDTA	0,05
Propilenglicol	1,37
Óxido de hierro rojo E 172	0,41

REIVINDICACIONES

1. Uso de uno o más compuestos portadores de al menos dos grupos hidroxilo, disueltos en una disolución acuosa, para estabilizar formas polimórficas de rifaximina.
- 5 2. Uso según la reivindicación 1 de uno o más compuestos seleccionados del grupo consistente en polioles que contienen de dos a siete átomos de carbono y de dos a siete grupos hidroxilo, monosacáridos, disacáridos, polisacáridos tales como almidón, celulosa y sus derivados, dextrina y maltodextrina, goma xantana, ácidos dihidroxílicos y ácidos polihidroxílicos.
3. Uso según la reivindicación 1 de 1,2,3-propanotriol.
- 10 4. Uso según la reivindicación 2 de poliol que tiene la fórmula general $H-[O-CH_2-CH_2]_n-OH$, en donde n puede variar entre 2 y 14.
5. Uso según la reivindicación 2 de 1,2-propanodiol.
6. Uso según la reivindicación 1 de un compuesto para obtener rifaximina en estado sólido en la forma polimórfica β con un contenido de agua residual inferior a 4,5%.
- 15 7. Formas polimórficas de rifaximina en estado sólido estabilizadas por el uso de uno o más compuestos según las reivindicaciones 1 a 5, con independencia del contenido de agua residual.
8. Polimorfo β de rifaximina en estado sólido, estabilizado por el uso de uno o más compuestos según las reivindicaciones 1 a 5, con independencia del contenido de agua residual.
- 20 9. Preparaciones medicinales orales y tópicas que contienen rifaximina en la forma polimórfica β estabilizada mediante uno o más compuestos según las reivindicaciones 1 a 5, con independencia del contenido de agua residual, junto con excipientes bien conocidos en el estado de la técnica, tales como diluyentes, ligandos, lubricantes, desintegregantes, colorantes, sabores y edulcorantes, para el tratamiento de patologías que precisan terapia con antibióticos.
10. Microgránulos de rifaximina β gastroresistente en donde el polimorfo β está estabilizado con uno o más compuestos según las reivindicaciones 1 a 5, con independencia del contenido de agua residual.
- 25 11. Rifaximina β en bolsas termosoldadas en donde el polimorfo β está estabilizado por el uso de uno o más compuestos según las reivindicaciones 1 a 5, con independencia del contenido de agua residual.
12. Rifaximina β en forma de comprimido en donde el polimorfo β está estabilizado por el uso de uno o más compuestos según las reivindicaciones 1 a 5, con independencia del contenido de agua residual.
- 30 13. Un procedimiento para preparar rifaximina en forma polimórfica β según la reivindicación 8, caracterizado por que se pone en contacto rifaximina en estado sólido con una disolución acuosa de uno o más compuestos según la reivindicación 1 a la reivindicación 5, en una concentración de 5% a 59% (p/p), a una temperatura entre 30°C y 90°C, durante un período de tiempo comprendido entre 1 y 24 horas, y por que, después de la separación residual de sólido, se seca a una temperatura entre 30 y 80°C, a presión ambiente o bajo vacío, durante un período de tiempo comprendido entre 2 y 72 horas.
- 35 14. Un procedimiento para preparar rifaximina en forma polimórfica β según la reivindicación 8, caracterizado por que se rocía una disolución acuosa de poliol que contiene uno o más compuestos según las reivindicaciones 1 a 5 en concentraciones comprendidas entre 5 y 50% (p/p) sobre la rifaximina β en estado sólido en un aparato de lecho fluido a una temperatura de entrada entre 40°C y 90°C y se somete la mezcla así obtenida a secado bajo una corriente de aire a una temperatura entre 40 y 90°C.

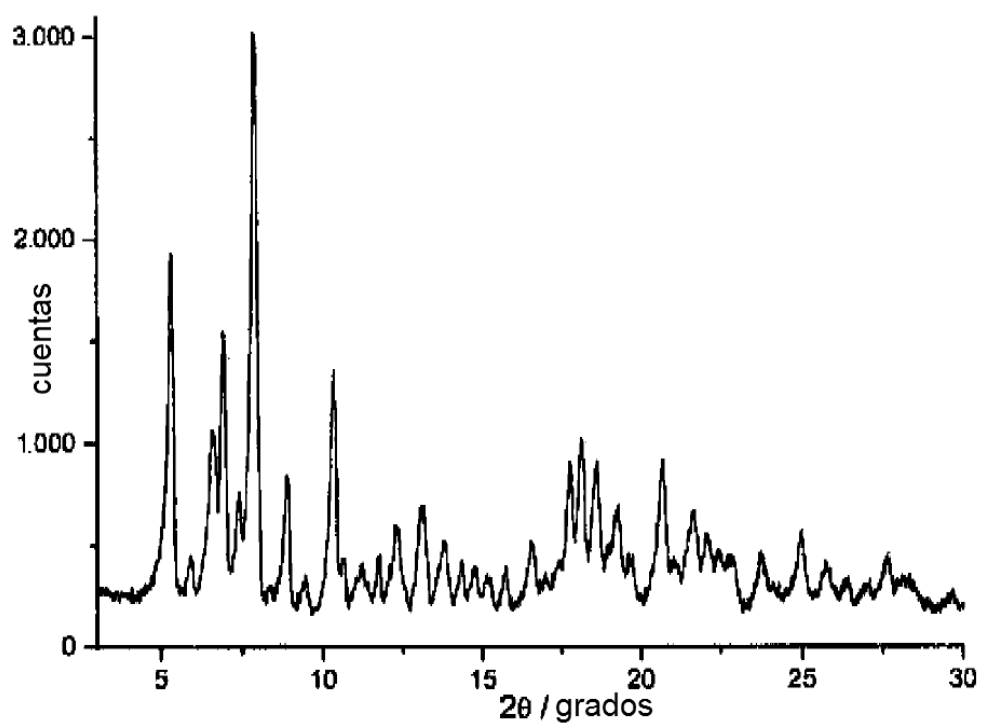


Figura 1

Difractograma de rayos X en polvo de forma polimórfica β de rifaximina
en presencia de 1,2-propanodiol

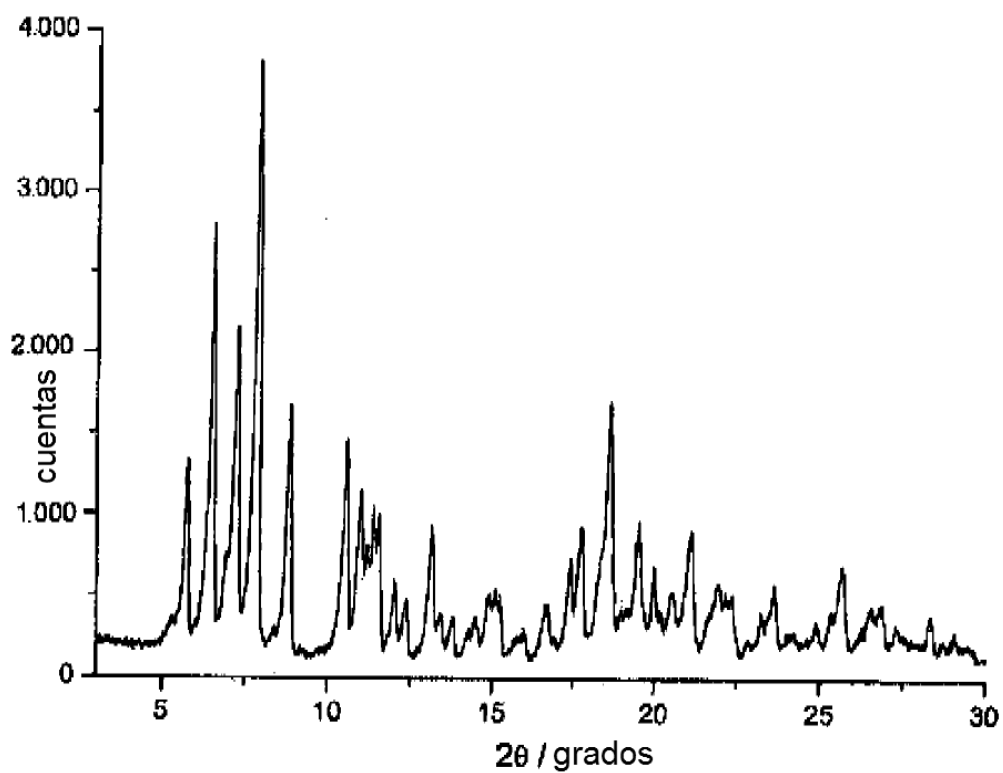


Figura 2

Difractograma de rayos X en polvo de forma polimórfica α de rifaximina
sin 1,2-propanodiol

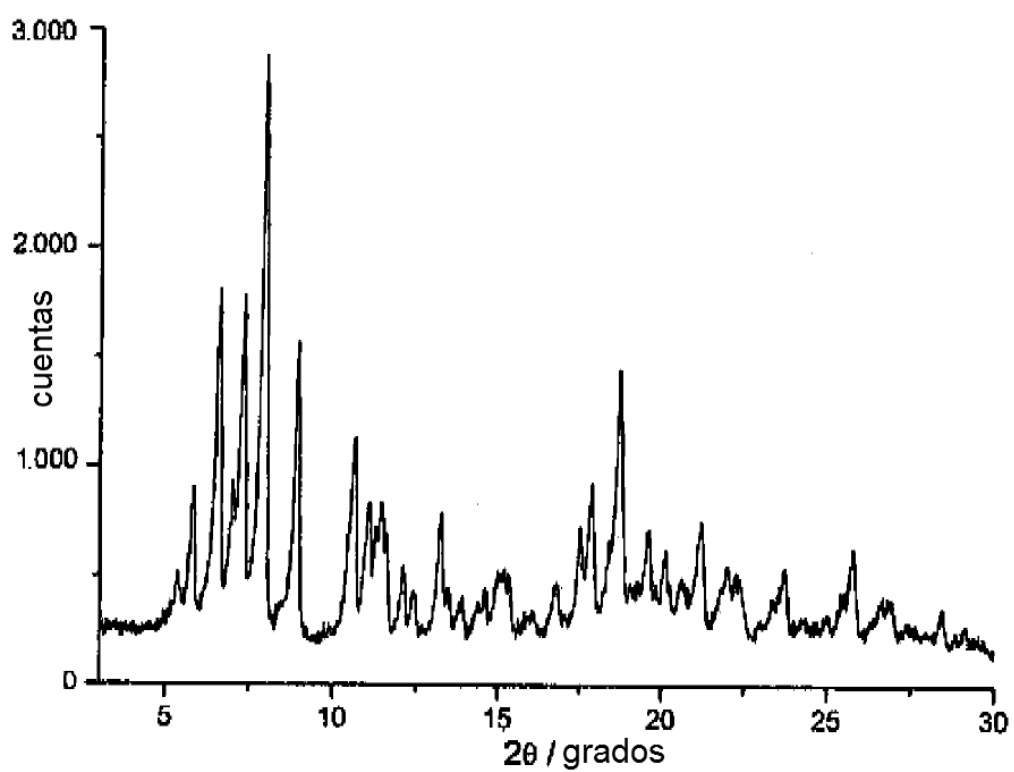


Figura 3

Difractograma de rayos X en polvo de forma polimórfica α de rifaximina
en presencia de triacetato de 1,2,3-propanotriol

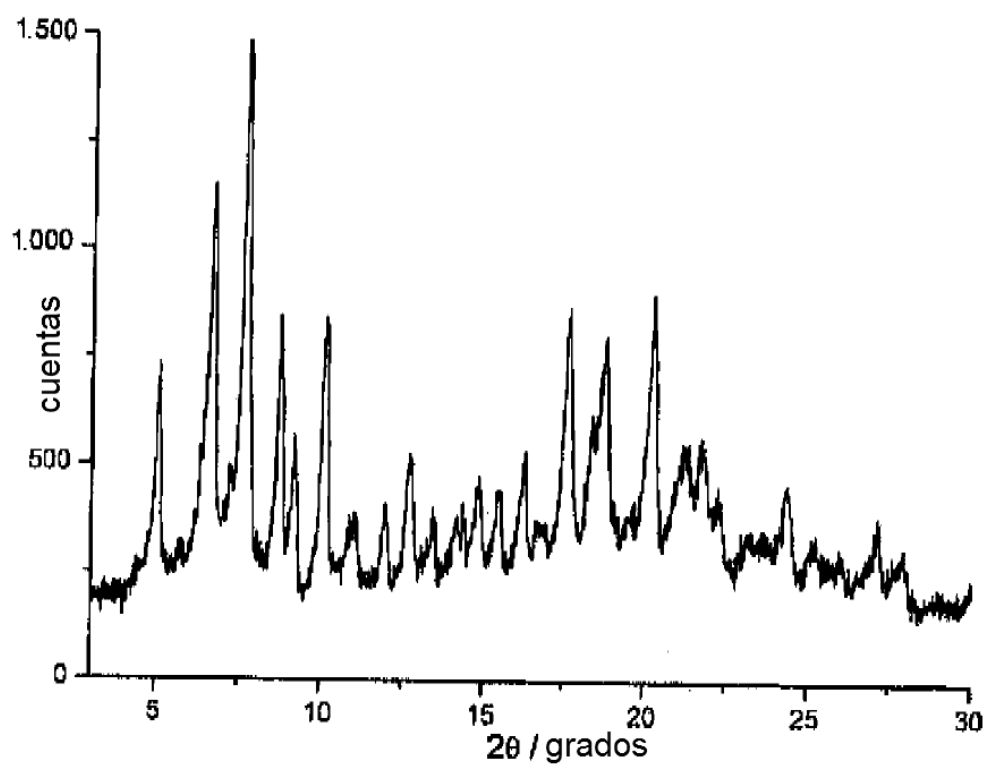


Figura 4

Difractograma de rayos X en polvo de forma polimórfica β de rifaximina
en presencia de PEG 400

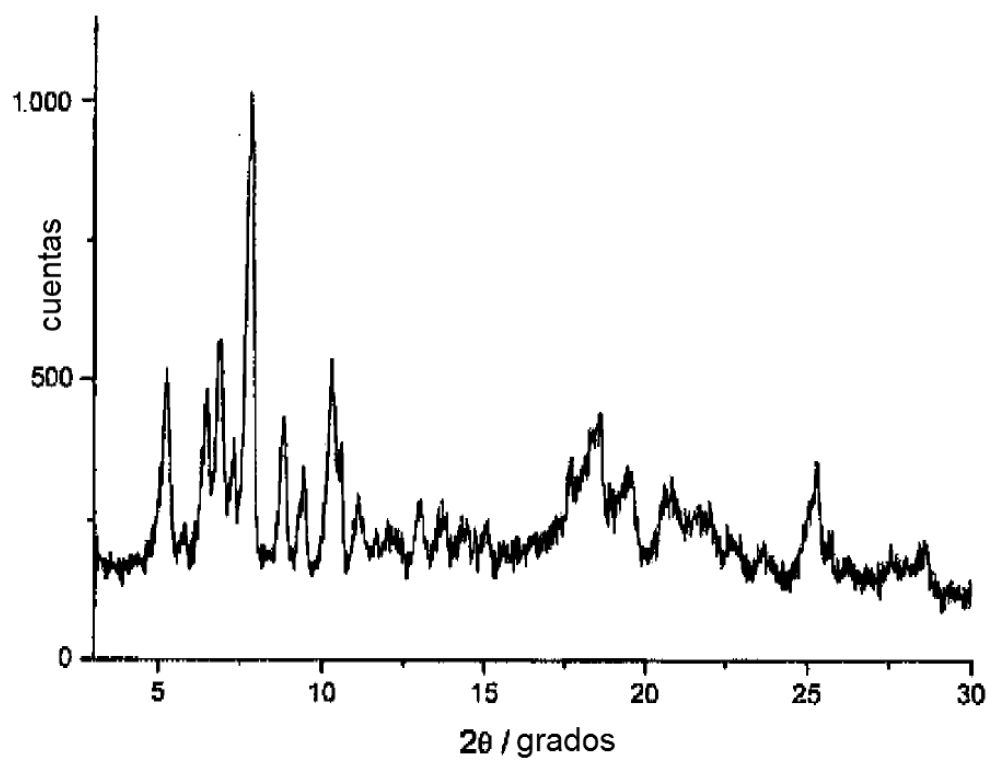


Figura 5

Difractograma de rayos X en polvo de microgránulos gastrorresistentes
de polimorfo β de rifaximina en presencia de 1,2-propanodiol