

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 634 452**

51 Int. Cl.:

C07D 498/22 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.05.2012 PCT/EP2012/059404**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.11.2012 WO12156533**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.05.2012 E 12721559 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.03.2017 EP 2710014**

54 Título: **Procedimiento para la síntesis de la rifaximina**

30 Prioridad:

19.05.2011 WO PCT/EP2011/058171

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.09.2017

73 Titular/es:

**FRIULCHEM SPA (100.0%)
Zona Artigianale Via San Marco 23
33099 Vivaro, IT**

72 Inventor/es:

**MAZZOLA, DISMA;
MOIANA, SILVIA y
COPPI, GERMANO**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 634 452 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

Procedimiento para la síntesis de la rifaximina.

5 La presente invención se refiere a nuevos métodos para preparar rifaximina altamente purificada y a una nueva forma pseudocristalina de rifaximina.

10 La rifaximina (The Merk Index XIII Ed., 8304) es un antibiótico semisintético relacionado con rifamicina. Presenta un amplio espectro de actividad que comprende la mayoría de los gérmenes intestinales y casi no es absorbible desde el tubo digestivo. Por lo tanto, se utiliza como un desinfectante intestinal no absorbible.

15 Un procedimiento para una síntesis de una etapa de rifaximina de rifamicina O (The Merk Index XIII Ed., 8301) se ha descrito en el documento EP 0 161 534. Este documento también describe la cristalización y purificación adicional de rifaximina; la cristalización puede llevarse a cabo en sistemas de disolvente adecuados, pero la forma cristalina a partir de la cual se obtiene no se ha caracterizado adicionalmente. De acuerdo con los ejemplos, la rifaximina puede comúnmente cristalizarse de una mezcla 7:3 de alcohol etílico/agua y puede secarse tanto bajo presión atmosférica como al vacío.

20 Los documentos EP 1 557 421, EP 1 676 848 y WO 2005/044823 describen diferentes polimorfos de rifaximina, con particular énfasis en las formas cristalinas α y β y una forma poco cristalina. La forma amorfa muestra una biodisponibilidad aumentada en comparación con las formas cristalinas que no se absorben.

25 Varias formas amorfas o poco cristalinas de rifaximina también se han descrito en los documentos WO 2008/155728, US 2009/0082558, WO 2008/035109 y WO 2009/108730. Estas formas polimórficas se obtienen bajo diferentes condiciones experimentales y se caracterizan por su patrón de XRPD.

30 En los métodos de la técnica anterior, la forma polimórfica que se obtiene depende del contenido de agua final de rifaximina. La transición entre las diferentes formas polimórficas de rifaximina ocurre al secar o humedecer la rifaximina sintetizada.

35 Además, los métodos para la síntesis y purificación de rifaximina descritos en la técnica anterior conducen a la presencia de varias impurezas en rifaximina. En la European Pharmacopoeia (6.5 07/2009:2362), la monografía para la rifaximina se refiere a varias impurezas identificadas como impurezas A, B, C, D, E, F, G y H determinadas en la cromatografía líquida. También están presentes varias impurezas no especificadas. Esta monografía además define las especificaciones requeridas para rifaximina con respecto a algunas de estas diferentes impurezas.

40 De manera inesperada, el procedimiento para preparar rifaximina de acuerdo con la presente invención proporciona un producto con una cantidad muy baja de impurezas. Este procedimiento proporciona asimismo una nueva forma pseudocristalina de rifaximina. Ventajosamente, la nueva rifaximina pseudocristalina de la presente invención presenta una estabilidad aumentada en la presencia de agua y es polimórficamente estable en contenido de agua que comprende entre 0,5% y 7%.

Sumario de la invención

45 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de rifaximina que comprende las etapas siguientes:

50 a) hacer reaccionar bajo agitación, un equivalente molar de rifamicina O con un exceso de 2-amino-4-metilpiridina en un disolvente que comprende agua, alcohol etílico y acetona en una relación volumétrica comprendida entre 6:3:2 y 3:3:1, a una temperatura comprendida entre 15°C-40°C y durante un periodo de tiempo comprendido entre 20-35 horas;

55 b) precipitar el sólido enfriando la disolución;

c) filtrar y lavar el sólido precipitado;

60 d) suspender el sólido precipitado en una mezcla de alcohol etílico y agua que comprende por lo menos 95% de alcohol etílico, bajo calentamiento a una temperatura comprendida entre 35°C-45°C durante 2,5-3,5 horas bajo agitación;

e) enfriar la suspensión a una temperatura de 10°C en 60 minutos y mantener la disolución a 10°C durante por lo menos 30 minutos adicionales;

65 f) filtrar y lavar el sólido resultante;

g) secar el sólido.

Preferentemente, la 2-amino-4-metilpiridina es de 2 a 4 equivalentes molares. Ventajosamente, el disolvente comprende agua, alcohol etílico y acetona en una relación volumétrica de 4:3:1.

5 Preferentemente, la reacción en la etapa a) se lleva a cabo a un pH comprendido entre 9,0 y 9,5.

Preferentemente, precipitar el sólido en la etapa b) se lleva a cabo al enfriar la disolución a una temperatura comprendida entre 0°C-15°C durante un periodo de tiempo comprendido entre 15-60 minutos.

10 Preferentemente, lavar el sólido precipitado en la etapa c) comprende lavar con una mezcla de alcohol etílico/agua y el lavado final con agua.

15 Preferentemente, en la etapa d) el sólido se suspende en alcohol etílico y agua bajo calentamiento a una temperatura comprendida entre 38°C-42°C durante tres horas.

En las formas de realización preferidas, en la etapa f) lavar el sólido resultante comprende lavar con una mezcla de alcohol etílico y agua.

20 Más preferentemente, en la etapa f) lavar el sólido resultante comprende lavar con una mezcla de alcohol etílico y agua en una relación volumétrica de 1:2.

Preferentemente, en la etapa g) el sólido se seca hasta que el contenido de agua está comprendido entre 0,5% y 7%.

25 La presente invención se refiere asimismo a la rifaximina obtenida u obtenible de acuerdo con el procedimiento de la presente invención.

30 Otro objeto de la presente invención es la rifaximina que presenta el patrón de XRPD como se muestra en la figura 1.

La presente invención se refiere asimismo a la rifaximina con un patrón de XRPD con picos principales de aproximadamente 5,9°, 7,3°, 7,9° y 8,4° 2-theta.

35 Preferentemente, la rifaximina de acuerdo con la presente invención presenta un contenido de agua comprendido entre 0,5% y 7%

Descripción detallada de la invención

40 La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado para la síntesis de rifaximina resultante en rifaximina que presenta menos impurezas. La nueva forma de rifaximina obtenida mediante este procedimiento resulta estable en varios contenidos de agua.

45 El procedimiento de la presente invención comprende hacer reaccionar rifamicina O con un exceso de 2-amino-4-metilpiridina en un disolvente que comprende acetona. La presencia de acetona en el disolvente es crucial; disminuye el rendimiento pero se mantiene para la síntesis de rifaximina que contiene una cantidad muy baja de impurezas. La rifaximina en bruto resultante puede purificarse adicionalmente al suspender el sólido en etanol y agua bajo calentamiento y precipitar la rifaximina con enfriamiento. Estas etapas de procedimiento conducen a una rifaximina pseudocristalina que presenta un alto contenido de agua en comparación con la rifaximina cristalina o amorfa de la técnica anterior. Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para la preparación de una rifaximina pseudocristalina que es polimórficamente estable durante el almacenamiento en varias condiciones.

50 La monografía de rifaximina en la European Pharmacopoeia (Eur.Ph.6.5) proporciona unas especificaciones detalladas para las impurezas descubiertas en la rifaximina. Estas impurezas se determinan por cromatografía líquida de acuerdo con el protocolo descrito en la European Pharmacopoeia.

Las impurezas especificadas comprenden las siguientes impurezas:

- 60
- A: 4-metilpiridin-2-amina,
 - B: rifamicina B,
 - C: rifamicina SV,
 - D: rifamicina Y,
- 65

- E: rifamicina S,
- F: rifamicina O,
- G: (2S, 16Z, 18E, 20S, 21S, 22R, 23R, 24R, 25S, 26R, 27S, 28E)-5,21,23-trihidroxi-27-metoxi-2,4,11,16,20,22,24,26-octametil-1,6,15-trioxo-1,2,6,7-tetrahidro-2,7-(epoxipentadeca[1,11,13]trienonitrilo)benzofuro-[4,5-e]pirido[1,2-a]benzimidazol-25-il acetato (rifaximina oxidada),
- H: (2S, 16Z, 18E, 20R, 21S, 22R, 23R, 24R, 25S, 26R, 27S, 28E)-5,6,21,23-tetrahidroxi-20-(hidroximetil)-27-metoxi-2,4,11,16,22,24,26-heptametil-1,15-dioxo-1,2-dihidro-2,7-(epoxipentadeca[1,11,13]trienoimino)benzofuro-4,5-e]pirido[1,2-a]benzimidazol-25-il acetato (hidroxirifaximina).

Algunas impurezas no caracterizadas o no especificadas están asimismo presentes y mencionadas en la European Pharmacopoeia.

Los métodos de la presente invención mantienen la rifaximina con menos impurezas, en formas de realización preferidas, los procedimientos de la presente invención mantienen una forma pseudocristalina de rifaximina con menos impurezas.

En las formas de realización preferidas, el procedimiento de la presente invención proporciona a la rifaximina menos impurezas A como se identifica anteriormente, más particularmente la rifaximina pseudocristalina.

Ventajosamente, la rifaximina pseudocristalina es estable en un contenido de agua comprendido entre 0,5% y 7% A diferencia de la rifaximina de la técnica anterior, la transición de una forma polimórfica a otra no se observa cuando el contenido de agua varía entre 0,5% y 7%. Secar o humedecer la rifaximina pseudocristalina de la presente invención no conduce a la transición a otra forma polimórfica. El contenido de agua se valora comúnmente de acuerdo con el método Karl Fisher.

Ventajosamente, los procedimientos de la presente invención se simplifican en comparación con los procedimientos conocidos para sintetizar la rifaximina que comprenden la utilización de ácido ascórbico y/o HCl concentrado. En la técnica anterior, el ácido ascórbico generalmente se utiliza para evitar la presencia de la forma de quinona de rifaximina y para mantenerla en la forma de hidroquinona. En el procedimiento de la presente invención, la oxidación de rifaximina nunca se ha observado y si ocurre, la oxidación afecta a un muy bajo porcentaje de la rifaximina. El HCl concentrado se utiliza comúnmente para reducir el pH en valores comprendidos entre 2-3 para obtener una sal de metilaminopiridina. La solubilidad en agua de la sal resultante permite la eliminación del exceso del material de partida. En el contexto de la presente invención se ha apreciado que la amina libre es soluble en agua y no es necesario agregar HCl para eliminar más fácilmente el exceso de metilaminopiridina.

En los procedimientos de la presente invención, la ausencia de sales (clorhidrato de metilaminopiridina y sales de ácido ascórbico) y el pH final de la disolución proporcionan una forma pseudocristalina de rifaximina que resulta estable en varios contenidos de agua comprendidos entre 0,5% y 7%. Esta forma pseudocristalina es estable con el secado o humedecimiento con agua y no se observa la transición entre las diferentes formas polimórficas dependiendo del contenido de agua. La rifaximina obtenida mediante el procedimiento de la presente invención es polimórficamente estable.

En los métodos de la presente invención, la síntesis de rifaximina se lleva a cabo comúnmente a un pH neutro o básico, preferentemente el pH está comprendido entre 7-7,5, más preferentemente el pH está comprendido entre 9,0 y 9,5.

La rifaximina pseudocristalina de la presente invención presenta asimismo una solubilidad diferente en comparación con la rifaximina de la técnica anterior.

Ventajosamente, el procedimiento para la preparación de rifaximina comprende las siguientes etapas:

- a) hacer reaccionar un equivalente molar de rifamicina O con un exceso de 2-amino-4-metilpiridina en un disolvente que comprende agua, alcohol etílico y acetona, a una temperatura comprendida entre 15°C-40°C y durante un periodo de tiempo comprendido entre 20-36 horas;
- b) precipitar el sólido enfriando la disolución;
- c) filtrar y lavar el sólido precipitado;

d) secar el sólido.

O ventajosamente, el procedimiento para la preparación de rifaximina comprende las siguientes etapas:

- 5 a) hacer reaccionar bajo agitación, un equivalente molar de rifamicina O con un exceso de 2-amino-4-metilpiridina en un disolvente que comprende agua, alcohol etílico y acetona, a una temperatura comprendida entre 15°C-40°C y durante un periodo de tiempo comprendido entre 20-36 horas;
- 10 b) precipitar el sólido enfriando la disolución;
- c) filtrar y lavar el sólido precipitado;
- 15 d) suspender el sólido en una mezcla de alcohol etílico y agua que comprende por lo menos 95% de alcohol etílico, bajo calentamiento a una temperatura comprendida entre 35°C-45°C durante 2,5-3,5 horas bajo agitación;
- e) enfriar la suspensión a una temperatura de 10°C en 60 minutos y mantener la disolución a 10°C durante por lo menos 30 minutos adicionales;
- 20 f) filtrar y lavar el sólido resultante;
- g) secar el sólido.

25 Preferentemente, la 2-amino-4-metilpiridina es de 2,0 a 4,0 equivalentes molares. Más preferentemente, un equivalente molar de rifamicina O se hace reaccionar con 2,5 a 3,5 equivalentes molares de 2-amino-4-metilpiridina.

30 El disolvente en el que la reacción se realiza comprende agua, alcohol etílico y acetona en una relación volumétrica comprendida entre 6:3:2 y 3:3:1. Más preferentemente, el disolvente comprende agua/alcohol etílico/acetona en una relación volumétrica de 4:3:1. La cantidad de acetona utilizada en el disolvente se ha seleccionado para encontrar un equilibrio satisfactorio entre la pureza alta y el buen rendimiento.

35 Preferentemente, la reacción en la etapa a) se realiza a un pH neutro o básico, preferentemente el pH está comprendido entre 7-7,5, más preferentemente el pH está comprendido entre 9,0 y 9,5.

Preferentemente, la temperatura de reacción está comprendida entre 15°-40°C, más preferentemente entre 20°-30°C y todavía más preferentemente entre 23°-27 °C. En las formas de realización preferidas, la reacción se realiza a temperatura ambiente.

40 En las formas de realización preferidas, el tiempo de reacción está comprendido entre 20 y 36 horas, preferentemente entre 22-26 horas. En las formas de realización preferidas, el tiempo de reacción es de por lo menos 24 horas.

45 Tras completar la reacción, la rifaximina sólida se precipita de acuerdo con cualquier técnica conocida. Comúnmente, los sólidos resultantes de la reacción se precipitan al enfriar la disolución. Precipitar el sólido se lleva a cabo por ejemplo al enfriar la disolución a una temperatura comprendida entre 0°C-15°C, preferentemente entre 5°C-10°C en un tiempo comprendido entre 15 y 60 minutos preferentemente entre 25 y 40 minutos.

50 En las formas de realización preferidas, la disolución se enfría a 10°C en 60 minutos.

Los sólidos precipitados se recuperan mediante filtración y la rifaximina sólida recuperada se lava. El lavado generalmente incluye el lavado con una mezcla de alcohol etílico y agua seguido de lavado adicional con agua. En una primera forma de realización, la mezcla contiene alcohol etílico y agua en una relación volumétrica de 1:1. En otra forma de realización, la mezcla contiene alcohol etílico y agua en una relación volumétrica de 2:1. El lavado final generalmente se lleva a cabo con agua.

60 Después del lavado, la rifaximina se seca de acuerdo con cualquier método adecuado. La rifaximina puede secarse al vacío o bajo presión normal, en la presencia de agentes de secado o no y a una temperatura adecuada. Preferentemente, el secado se lleva a cabo al vacío a 70°C. Comúnmente, la rifaximina se seca hasta que se alcanza un contenido de agua entre 0,5% y 7%. El contenido de agua se determina por el método Karl Fisher.

65 En esta etapa, la rifaximina resultante ya comprende menos impurezas que la rifaximina de la técnica anterior. Comúnmente, la rifaximina comprende menos de 0,5% de impurezas D+H. En las formas de realización preferidas, las impurezas A en la rifaximina están prácticamente ausentes.

En las formas de realización preferidas, se lleva a cabo la purificación adicional de rifaximina que incluye la suspensión y la precipitación de la rifaximina.

5 Preferentemente, en la etapa d) el sólido se suspende en una mezcla de alcohol etílico y agua que comprende por lo menos 95% de alcohol etílico por volumen bajo calentamiento a una temperatura comprendida entre 35°C-45°C, preferentemente entre 38°C-42°C, más preferentemente a 40°C durante 2,5-3,5 horas preferentemente durante 3 horas. La mezcla de alcohol etílico y agua utilizada para suspender la rifaximina comúnmente contiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 97.5%, 98% o 99% de etanol por volumen. En algunas formas de realización, la rifaximina se suspende en alcohol etílico y alcohol etílico absoluto. Por ejemplo, 100g de rifaximina se suspenden en 300 ml de alcohol etílico. Preferentemente, 100g de rifaximina se suspenden en 150 ml de alcohol etílico y 150 ml de alcohol etílico absoluto. Esta etapa se lleva a cabo bajo agitación. Preferentemente, la agitación se lleva a cabo por lo menos a 90 rpm.

15 En la etapa siguiente, la suspensión se enfría progresivamente dando como resultado la precipitación de la rifaximina. Preferentemente, la suspensión se enfría progresivamente a 10°C en un periodo de 60 minutos. Después la disolución se mantiene bajo agitación a 10°C durante por lo menos 30 minutos adicionales y la rifaximina sólida se precipita.

20 En la etapa f), el lavado del sólido resultante preferentemente comprende lavarlo con una mezcla de agua y alcohol etílico. Más preferentemente, el lavado se lleva a cabo en una mezcla de alcohol etílico/agua en una relación volumétrica de 1:2.

25 En la etapa g), el sólido preferentemente se seca hasta un contenido de agua igual o inferior a 7%, preferentemente el contenido de agua está comprendido entre 0,5% y 7%, más preferentemente entre 2% y 4.5%, todavía más preferentemente entre 3% y 4% y más preferentemente el contenido de agua es aproximadamente 3,5%. La rifaximina se seca de acuerdo con cualquier método adecuado. Como se menciona anteriormente, la rifaximina resultante puede secarse al vacío o bajo presión normal, en la presencia de agentes de secado o no y a una temperatura adecuada. Preferentemente, el secado se lleva a cabo al vacío a 70°C. El contenido de agua se determina por el método Karl Fischer.

30 Los métodos descritos anteriormente permiten la síntesis de una rifaximina pseudocristalina altamente purificada, que es estable en un contenido de agua comprendido entre 0,5% y 7% como se determina por el método Karl Fischer.

35 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de rifaximina pseudocristalina que comprende las siguientes etapas:

- 40 a) suspender la rifaximina en una mezcla de alcohol etílico y agua que comprende por lo menos 95% de alcohol etílico, bajo calentamiento a una temperatura comprendida entre 35°C-45°C durante 2,5-3,5 horas bajo agitación,
- b) enfriar la suspensión a una temperatura de 10°C en 60 minutos y mantener la disolución a 10°C durante por lo menos 30 minutos adicionales,
- 45 c) filtrar y lavar el sólido resultante,
- d) secar el sólido.

50 Preferentemente, en la etapa a) la rifaximina sólida se suspende en una mezcla de alcohol etílico y agua que comprende por lo menos 95% de alcohol etílico bajo calentamiento a una temperatura comprendida entre 35°C-45°C, preferentemente entre 38°C-42°C, más preferentemente a 40°C durante 2,5-3,5 horas preferentemente durante 3 horas. La mezcla de alcohol etílico y agua utilizada para suspender la rifaximina comúnmente contiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 97.5%, 98% o 99% de etanol por volumen. En algunas formas de realización, la rifaximina se suspende en alcohol etílico y alcohol etílico absoluto. Por ejemplo, 100g de rifaximina se suspenden en 300 ml de alcohol etílico. Preferentemente, 100g de rifaximina se suspenden en 150 ml de alcohol etílico y 150 ml de alcohol etílico absoluto. Esta etapa se lleva a cabo bajo agitación. Preferentemente, la agitación se lleva a cabo por lo menos a 90 rpm.

60 En la etapa siguiente, la suspensión se enfría progresivamente dando como resultado la precipitación de la rifaximina. Preferentemente, la disolución se enfría progresivamente a 10°C en un periodo de 60 minutos. Después la disolución se mantiene bajo agitación a 10°C durante por lo menos 30 minutos adicionales y la rifaximina sólida se precipita.

65 En la etapa c), el lavado del sólido resultante preferentemente comprende lavarlo con una mezcla de agua y alcohol etílico. Más preferentemente, el lavado se lleva a cabo en una mezcla de alcohol etílico/agua en una relación volumétrica de 1:2.

- 5 En la etapa d), el sólido preferentemente se seca hasta un contenido de agua igual o inferior a 7%, preferentemente el contenido de agua está comprendido entre 0,5% y 7%, más preferentemente entre 2% y 4,5%, todavía más preferentemente entre 3% y 4% y más preferentemente el contenido de agua es aproximadamente 3,5%. La rifaximina se seca de acuerdo con cualquier método adecuado. Como se describe anteriormente, la rifaximina resultante puede secarse al vacío o bajo presión normal, en la presencia de agentes de secado o no y a una temperatura adecuada. Preferentemente, el secado se lleva a cabo al vacío a 70°C. El contenido de agua se determina por el método Karl Fischer.
- 10 La presente invención se refiere asimismo a la rifaximina que comprende menos impurezas y en particular a la rifaximina que comprende menos de 0,9%, 0,8%, 0,7% y más preferentemente menos de 0,6% del total de impurezas en peso.
- 15 En las formas de realización preferidas, la rifaximina comprende en peso menos de 0,3% de impurezas D y H, menos de 0,1% de impureza A, menos de 0,1% de impureza B, no más de 0,1% de impureza C, menos de 0,1% de impureza E y menos de 0,1% de impureza F.
- 20 En las formas de realización preferidas, la rifaximina de acuerdo con la presente invención comprende menos impureza A.
- 25 Las impurezas A, B, C, D, H, E y F son como se describen en la monografía para rifaximina en la European Pharmacopoeia (6.5). La cantidad de impurezas se determina por la cromatografía líquida aplicando el protocolo descrito en la European Pharmacopoeia.
- 30 Otro objeto de la presente invención es la rifaximina pseudocristalina con un contenido de agua igual o inferior a 7%, preferentemente el contenido de agua está comprendido entre 0,5% y 7%, más preferentemente entre 2% y 4,5%, incluso más preferentemente entre 3% y 4% y más preferentemente el contenido de agua es aproximadamente 3,5%.
- 35 La rifaximina pseudocristalina de la presente invención presenta sustancialmente el patrón de difractograma de polvo de rayos X (XRPD) como se muestra en las figuras 1 y 3. El patrón de XRPD presenta un perfil principalmente amorfo con ciertos picos importantes o principales característicos de esta nueva forma pseudocristalina de rifaximina. Preferentemente, la rifaximina presenta un patrón de XRPD con picos principales de aproximadamente 5,9°, 7,3°, 7,9° y 8,4° 2-theta. Más preferentemente, la rifaximina presenta un patrón de XRPD con picos principales en 5,9°, 7,3°, 7,8°, 7,9°, 8,0°, 8,4° y 8,6° 2-theta. Todavía más preferentemente, la rifaximina presenta un patrón de XRPD con picos en 5,2°, 5,9°, 6,3°, 6,9°, 7,3°, 7,6°, 7,8°, 7,9°, 8,0°, 8,4°, 8,6° y 9,0° 2-theta.
- 40 Un listado completo de picos del patrón de XRPD de la rifaximina de acuerdo con la presente invención se muestra en la figura 2.
- 45 Ventajosamente, el difractograma de rayos X de la rifaximina de acuerdo con la presente invención no está modificado cuando el contenido de agua varía entre 0,5% y 7%. Preferentemente, la biodisponibilidad y los índices de disolución tampoco cambian y no dependen del contenido de agua.
- 50 Preferentemente, la rifaximina pseudocristalina de la presente invención comprende menos impurezas y en particular comprende menos de 0,9%, 0,8%, 0,7% y más preferentemente menos de 0,6% del total de impurezas en peso.
- 55 En las formas de realización preferidas, la rifaximina pseudocristalina comprende en peso menos de 0,3% de impurezas D y H, menos de 0,1% de impureza A, menos de 0,1% de impureza B, no más de 0,1% de impureza C, menos de 0,1% de impureza E y menos de 0,1% de impureza F.
- La presente invención se refiere asimismo a la rifaximina obtenida u obtenible mediante el procedimiento de la presente invención.
- La rifaximina de acuerdo con la presente invención puede utilizarse de manera ventajosa en la producción de preparaciones médicas con actividad antibiótica, que contiene rifaximina para el uso tanto oral como tópico.
- 60 La presente invención comprende asimismo las composiciones farmacéuticas que comprenden rifaximina como se describe en la presente memoria. La presente invención proporciona unas composiciones farmacéuticas que comprenden:
- 65 a) una cantidad eficaz de rifaximina como se describe en la presente memoria,
b) un portador farmacéuticamente aceptable.

Como se utiliza en la presente memoria, "portadores farmacéuticamente aceptables" incluye cualquier y todos los disolventes, medios de dispersión, revestimientos y similares que son fisiológicamente compatibles.

5 Las composiciones de la invención pueden encontrarse en una variedad de formas. Éstas incluyen por ejemplo formas de dosificación líquida, semisólida y sólida, pero la forma preferida depende del modo previsto de administración y aplicación terapéutica.

10 Estas composiciones farmacéuticas están destinadas preferentemente a la administración oral, percutánea y parenteral. En formas de realización preferidas, las composiciones que comprenden rifaximina están destinadas a la administración tópica y oral.

15 Las composiciones como se describen en la presente memoria pueden administrarse oralmente. Como composiciones sólidas para la administración oral, pueden utilizarse comprimidos, píldoras, polvos (cápsulas, bolsas de gelatina) o gránulos. En estas composiciones, el principio activo de acuerdo con la invención se mezcla con uno o más diluyentes inertes, tales como almidón, celulosa, sacarosa, lactosa o sílice bajo una corriente de argón. Estas composiciones también pueden comprender sustancias diferentes a los diluyentes, por ejemplo uno o más lubricantes tales como estearato de magnesio o talco, un colorante, un revestimiento (comprimido revestido con azúcar) o un esmalte. Las composiciones orales incluyen comprimidos revestidos y no revestidos, cápsulas de gelatina duras y blandas, píldoras revestidas con azúcar, pastillas, comprimidos y 20 polvos.

25 Como composiciones líquidas para administración oral, se pueden utilizar disoluciones farmacéuticamente aceptables, suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires que contienen diluyentes inertes tales como agua, etanol, glicerol, aceites vegetales o aceite de parafina. Estas composiciones pueden comprender sustancias diferentes a los diluyentes, por ejemplo productos humectantes, edulcorantes, espesantes, saborizantes o estabilizadores.

30 La dosis depende del efecto deseado, la duración del tratamiento y la vía de administración utilizada. La dosificación generalmente es entre 10 mg a 5 g, preferentemente 20 mg a 5 g por día por adulto para las infecciones intestinales.

35 En las formas de realización preferidas, las composiciones comprenden rifaximina de acuerdo con la presente invención con portadores o excipientes adecuados para la administración tópica. Las composiciones preferidas para la administración tópica de rifaximina de acuerdo con la invención incluyen ungüentos, pomadas, cremas, geles y lociones.

40 En las formas de realización preferidas, las composiciones farmacéuticas para el uso oral contienen rifaximina junto con los excipientes comunes como agentes diluyentes como manitol, lactosa y sorbitol; agentes aglutinantes como almidones, gelatinas, azúcares, derivados de celulosa, gomas naturales y polivinilpirrolidona; agentes lubricantes como talco, estearatos, aceites vegetales hidrogenados, polietilenglicol y dióxido de silicio coloidal; agentes disgregantes como almidones, celulosas, alginatos, gomas y polímeros reticulados; agentes colorantes, saborizantes y edulcorantes.

45 Todas las preparaciones sólidas administrables por vía oral pueden utilizarse en el alcance de la presente invención, por ejemplo, comprimidos revestidos y no revestidos, cápsulas realizadas en gelatina blanda y dura, píldoras revestidas con azúcar, pastillas, comprimidos y polvos en paquetes sellados.

50 Las composiciones farmacéuticas para uso tópico contienen rifaximina junto con los excipientes comunes como petrolato blanco, cera blanca, lanolina y derivados de éstos, alcohol estearílico, propilenglicol, laurilsulfato de sodio, éteres de alcoholes de polioxietileno grasos, monoestearato de sorbitán, gliceril monoestearato, propilenglicol monoestearato, polietilenglicoles, metilcelulosa, hidroximetilpropilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, aluminio coloidal y silicato de magnesio, alginato de sodio.

55 Todas las preparaciones tópicas pueden utilizarse en el alcance de la presente invención, por ejemplo, ungüentos, pomadas, cremas, geles y lociones.

En adelante, se ilustra la invención mediante algunos ejemplos proporcionados a título no limitativo.

60 Breve descripción de los dibujos

Figura 1: Patrón de XRPD de rifaximina.

Figura 2: Listado de picos de XRPD para la rifaximina.

Figura 3: Patrón parcial aumentado de XRPD de rifaximina (intervalo 3° - 10° 2θ).

Figura 4: Cromatograma de rifaximina obtenido de acuerdo con el ejemplo 1.

65 Figura 5: Cromatograma de rifaximina obtenido de acuerdo con el ejemplo 9 del documento EP 0 161 534.

Ejemplos**Ejemplo 1: Preparación de rifaximina**

5 En un matraz con un agitador mecánico, se cargan 200 ml de agua desmineralizada, 150 ml de alcohol etílico, 50 ml de acetona, 100 g de rifamicina O y 43,3 g de 2-amino-4-metilpiridina en sucesión a temperatura ambiente. Después de cargarla, la mezcla se mantiene bajo agitación a temperatura ambiente durante 24 horas, se enfría a continuación a 10°C durante 60 minutos. A continuación, el precipitado se filtra y lava por medio de una mezcla de 100 ml de agua desmineralizada y 100 ml de alcohol etílico y por lo menos con dos lavados de 100 ml de agua desmineralizada. El producto se seca al vacío a 70°C hasta que el contenido de agua se encuentra entre 2,0 y 4,5%.

La rifaximina cruda seca obtenida de acuerdo con este procedimiento presenta una cantidad muy baja de impurezas.

15

Ejemplo 2: Preparación de rifaximina altamente purificada

A 100 g de rifaximina en bruto se le añaden 150 ml de alcohol etílico y 150 ml de alcohol etílico absoluto. La mezcla se calienta a 38-42°C durante tres horas y a continuación se enfría en un periodo de 60 minutos a 10°C. A continuación, la suspensión se mantiene adicionalmente 30 minutos a 10°C y a continuación se filtra y lava con 200.00 ml de etanol/agua (1:2 v/v).

El producto se seca al vacío a 70°C hasta un contenido de agua Karl-Fischer de 3,5%. La rifaximina se obtiene con un buen rendimiento (80-85% p/p) y con un grado sorprendentemente alto de pureza en comparación con la rifaximina como de lo que se informa en la European Pharmacopoeia.

25

Datos analíticos

Los espectros I.R. se han llevado a cabo en KBr con un espectrómetro Perkin-Elmer 281-B.

30

Los espectros ¹H-NMR y ¹³C-NMR se han llevado a cabo en deuterocloroformo con espectrómetro Varian XL 100 al utilizar tetrametilsilano como estándar interno.

Los espectros U.V. se han llevado a cabo en metanol absoluto con un espectrómetro Perkin-Elmer 552.

35

Los difractogramas se han llevado a cabo al utilizar el instrumento SIEMENS D5000 y bajo las siguientes condiciones de trabajo:

Radiación utilizada: K α de cobre ($\lambda=1,5406 \text{ \AA}$)
 Tensión del generador: KV 35
 Corriente del generador: 30mA
 Valor angular de inicio y final 2θ : de 2,0° a 60,0°

40

El difractograma de rayos X en polvo de rifaximina pseudocristalina de acuerdo con la presente invención se muestra en las figuras 1 y 3.

45

Ejemplo 3: Evaluación analítica de impurezas presentes en diferentes rifaximinas

Se determinaron las impurezas de acuerdo con el método de cromatografía líquida descrita en la monografía de rifaximina de la European Pharmacopoeia (Eur. Ph. 6.5).

50

En la tabla 1 representativa, se presentan las especificaciones de rifaximina de acuerdo con la European Pharmacopoeia, las impurezas para rifaximina obtenidas de acuerdo con el procedimiento del documento EP 0 161 534 y las impurezas para la rifaximina de la presente invención como se obtienen de acuerdo con el ejemplo 2.

55

Tabla 1

Perfil de impurezas de diferentes formas de rifaximina

60

Impurezas	Eur. Ph. (6.5) Especificación para Rifaximina	Rifaximina (forma α) de acuerdo con el documento EP 0 161 534 (ejemplo 9)	Rifaximina de acuerdo con el ejemplo 2 de la presente solicitud
Impurezas D + H	No más de 0,50%	0,36%	0,24%
Impureza A	No más de 0,10%	2,88%	-----
Impureza B	No más de 0,10%	0,17%	-----

ES 2 634 452 T3

Impurezas	Eur. Ph. (6.5) Especificación para Rifaximina	Rifaximina (forma α) de acuerdo con el documento EP 0 161 534 (ejemplo 9)	Rifaximina de acuerdo con el ejemplo 2 de la presente solicitud
Impureza C	No más de 0,10%	0,10%	0,10%
Impureza E	No más de 0,10%	-----	-----
Impureza F	No más de 0,10%	0,02%	-----
Impureza individual desconocida	No más de 0,10%	Muchas impurezas	Sólo algunas impurezas
Total de impurezas	No más de 1,00%	4,40%	0,58%

5 En las figuras 4 y 5 se presentan los cromatogramas de rifaximina obtenidos de acuerdo con el ejemplo 1 de la presente solicitud (figura 4) y de acuerdo con el ejemplo 9 del documento EP 0 161 534 (figura 5). Estos datos muestran que la rifaximina obtenida de acuerdo con el procedimiento de la presente invención contiene menos impurezas. Se obtienen menos impurezas aunque la rifaximina obtenida en el ejemplo 1 aún no está altamente purificada. La purificación adicional generalmente se lleva a cabo de acuerdo con el ejemplo 2.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de una forma pseudocristalina de rifaximina que comprende las etapas siguientes:
- 5
- a) hacer reaccionar bajo agitación un equivalente molar de rifamicina O con un exceso de 2-amino-4-metilpiridina en un disolvente que comprende agua, alcohol etílico y acetona en una relación volumétrica comprendida entre 6:3:2 y 3:3:1, a una temperatura comprendida entre 15°C y 40°C y durante un periodo de tiempo comprendido entre 20 y 35 horas;
- 10
- b) precipitar el sólido enfriando la disolución;
- c) filtrar y lavar el sólido precipitado;
- 15
- d) suspender el sólido precipitado en una mezcla de alcohol etílico y agua que comprende por lo menos 95% de alcohol etílico, bajo calentamiento a una temperatura comprendida entre 35°C y 45°C durante 2,5-3,5 horas bajo agitación;
- 20
- e) enfriar la suspensión a una temperatura de 10°C en 60 minutos y mantener la disolución a 10°C durante por lo menos 30 minutos adicionales;
- f) filtrar y lavar el sólido resultante;
- 25
- g) secar el sólido.
2. Procedimiento para la preparación de rifaximina según la reivindicación 1, en el que la 2-amino-4-metilpiridina es de 2 a 4 equivalentes molares.
3. Procedimiento para la preparación de rifaximina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que el disolvente comprende agua, alcohol etílico y acetona en una relación volumétrica de 4:3:1.
- 30
4. Procedimiento para la preparación de rifaximina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la reacción en la etapa a) se lleva a cabo a un pH comprendido entre 9,0 y 9,5.
- 35
5. Procedimiento para la preparación de rifaximina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que precipitar el sólido en la etapa b) se lleva a cabo enfriando la disolución a una temperatura comprendida entre 0°C y 15°C en un periodo de tiempo comprendido entre 15 y 60 minutos.
- 40
6. Procedimiento para la preparación de rifaximina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que lavar el sólido precipitado en la etapa c) comprende lavar con una mezcla de alcohol etílico/agua y el lavado final con agua.
- 45
7. Procedimiento para la preparación de rifaximina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que en la etapa d) el sólido se suspende en alcohol etílico y agua bajo calentamiento a una temperatura comprendida entre 38°C y 42°C durante tres horas.
8. Procedimiento para la preparación de rifaximina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que en la etapa f) lavar el sólido resultante comprende lavar con una mezcla de alcohol etílico y agua.
- 50
9. Procedimiento para la preparación de rifaximina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que en la etapa f) lavar el sólido resultante comprende lavar con una mezcla de alcohol etílico y agua en una relación volumétrica de 1:2.
- 55
10. Procedimiento para la preparación de rifaximina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que en la etapa g) el sólido se seca hasta que el contenido de agua esté comprendido entre 0,5% y 7%.

Fig.1

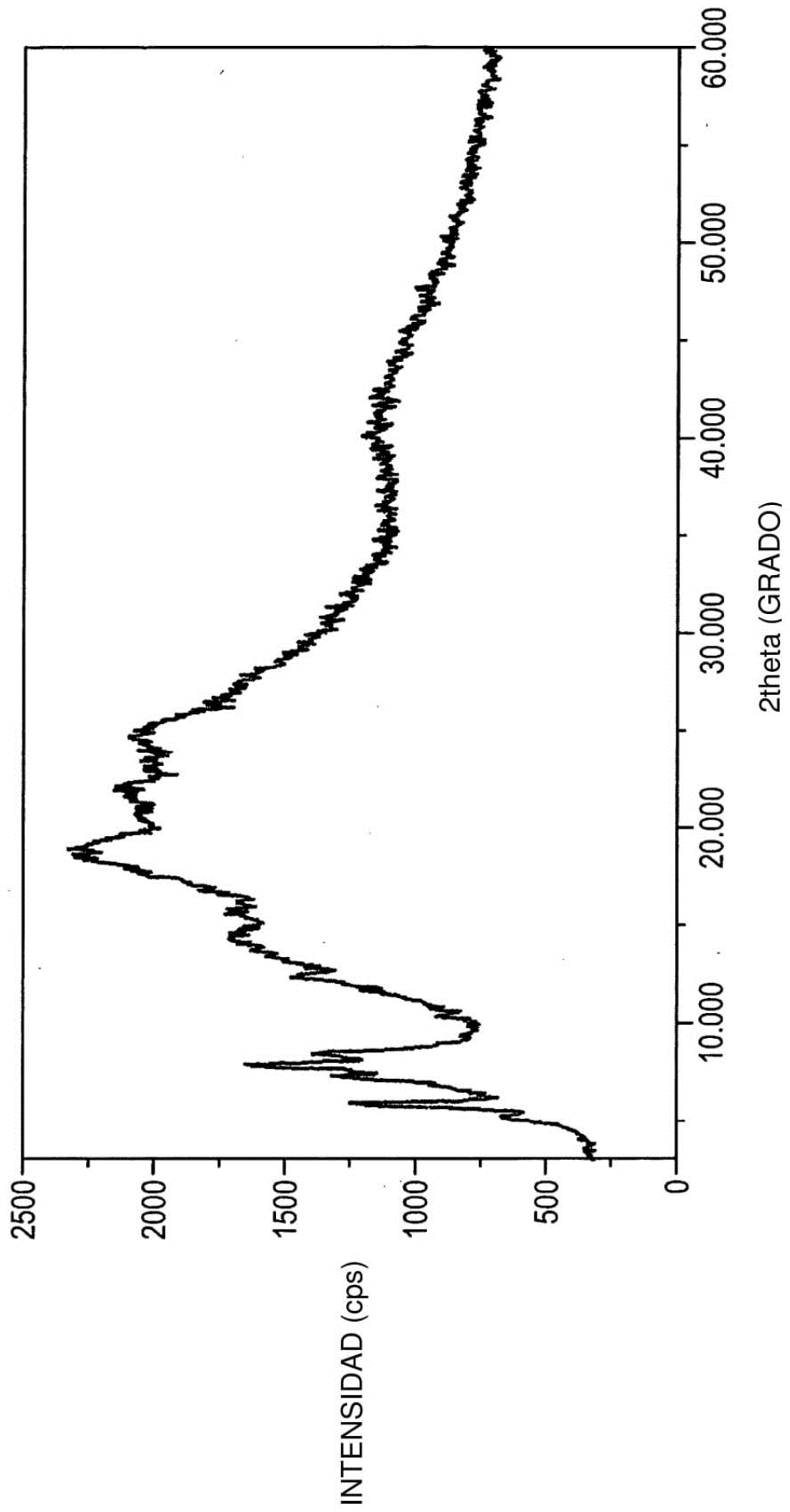
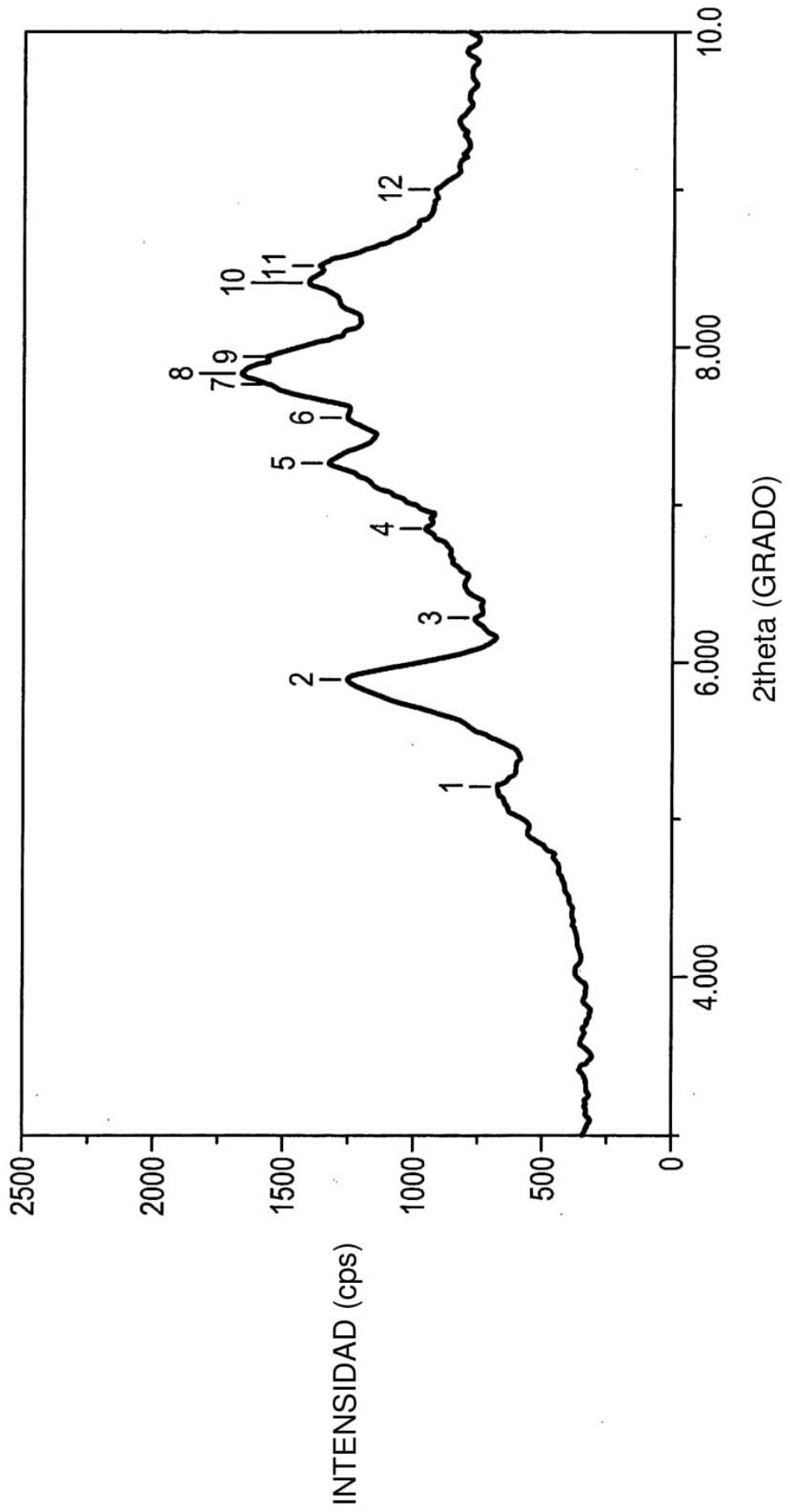
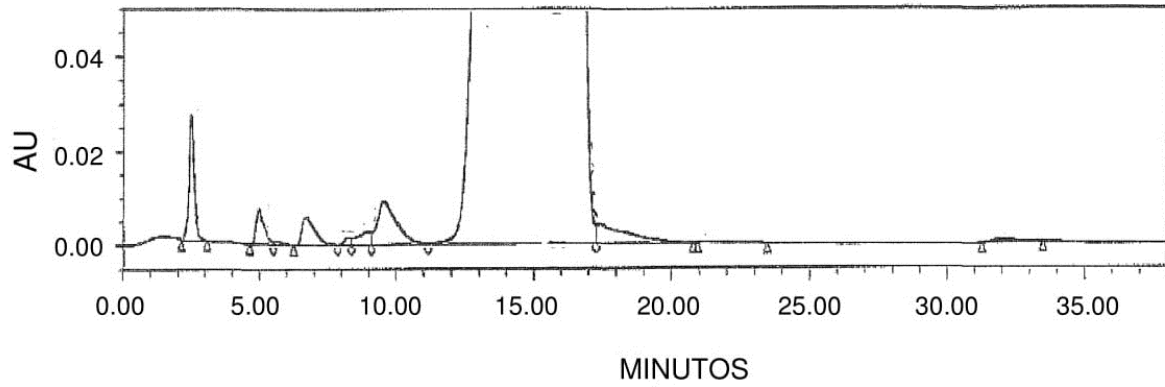


Fig. 2

Registro de picos															
Muestra:	RifaxRIFA-031007	Archivo:	RIF31007.RAW	Fecha:	19 Abr 11 11:49:34	Operador									
Comentario:		Memo:	Normal	0.200 deg.	Altura min.	200.00 cps									
Método:	2ª diferencial	Ancho común													
No. de pico	2theta	FWHM	Valor d	No. de pico	2theta	FWHM	Valor-d	Intensidad	I/Io	No. de pico	2theta	FWHM	Valor-d	Intensidad	I/Io
1	5.180	0.259	17.0453	31	18.460	0.141	4.8021	2251	98	31	18.460	0.141	4.8021	2251	98
2	5.920	0.329	14.9162	32	19.080	0.118	4.6475	2316	100	32	19.080	0.118	4.6475	2316	100
3	6.280	0.118	14.0619	33	19.240	0.118	4.6092	2256	98	33	19.240	0.118	4.6092	2256	98
4	6.860	0.118	12.8743	34	19.800	0.141	4.4801	2252	93	34	19.800	0.141	4.4801	2252	93
5	7.200	0.118	12.2671	35	20.000	0.118	4.4357	2132	90	35	20.000	0.118	4.4357	2132	90
6	7.300	0.165	12.0992	36	20.520	0.118	4.3245	2063	90	36	20.520	0.118	4.3245	2063	90
7	7.860	0.400	11.2384	37	20.700	0.118	4.2873	2067	90	37	20.700	0.118	4.2873	2067	90
8	8.460	0.282	10.4427	38	20.800	0.118	4.2669	2079	90	38	20.800	0.118	4.2669	2079	90
9	9.020	0.141	9.7956	39	21.160	0.118	4.1951	2073	90	39	21.160	0.118	4.1951	2073	90
10	11.720	0.118	7.5443	40	21.460	0.165	4.1371	2090	91	40	21.460	0.165	4.1371	2090	91
11	12.060	0.118	7.3323	41	22.180	0.141	4.0044	2156	94	41	22.180	0.141	4.0044	2156	94
12	12.420	0.141	7.1206	42	22.380	0.165	3.9691	2092	91	42	22.380	0.165	3.9691	2092	91
13	12.560	0.118	7.0415	43	23.260	0.118	3.8209	2046	89	43	23.260	0.118	3.8209	2046	89
14	12.860	0.118	6.8779	44	23.520	0.118	3.7792	2036	88	44	23.520	0.118	3.7792	2036	88
15	13.220	0.118	6.6914	45	23.700	0.118	3.7509	2043	89	45	23.700	0.118	3.7509	2043	89
16	13.440	0.212	6.5824	46	23.900	0.118	3.7200	2008	87	46	23.900	0.118	3.7200	2008	87
17	13.740	0.141	6.4393	47	24.300	0.118	3.6597	2023	88	47	24.300	0.118	3.6597	2023	88
18	14.240	0.188	6.2143	48	24.460	0.118	3.6361	2063	90	48	24.460	0.118	3.6361	2063	90
19	14.940	0.118	5.9247	49	24.740	0.212	3.5956	2097	91	49	24.740	0.212	3.5956	2097	91
20	15.420	0.118	5.7414	50	25.120	0.165	3.5420	2083	90	50	25.120	0.165	3.5420	2083	90
21	15.600	0.118	5.6755	51	25.440	0.118	3.4982	2020	88	51	25.440	0.118	3.4982	2020	88
22	15.820	0.188	5.5971	52	25.640	0.118	3.4714	1980	86	52	25.640	0.118	3.4714	1980	86
23	16.140	0.118	5.4868	53	26.180	0.141	3.4010	1855	81	53	26.180	0.141	3.4010	1855	81
24	16.620	0.141	5.3294	54	26.400	0.118	3.3731	1793	78	54	26.400	0.118	3.3731	1793	78
25	16.880	0.165	5.2479	55	26.580	0.141	3.3507	1814	79	55	26.580	0.141	3.3507	1814	79
26	17.200	0.141	5.1510	56	26.800	0.118	3.3237	1779	77	56	26.800	0.118	3.3237	1779	77
27	17.380	0.118	5.0980	57	27.620	0.118	3.2268	1677	73	57	27.620	0.118	3.2268	1677	73
28	17.680	0.118	5.0122	58	27.980	0.118	3.1861	1675	73	58	27.980	0.118	3.1861	1675	73
29	18.000	0.141	4.9238	59	28.320	0.118	3.1486	1609	70	59	28.320	0.118	3.1486	1609	70
30	18.340	0.141	4.8333	60	29.120	0.165	3.0639	1510	66	60	29.120	0.165	3.0639	1510	66

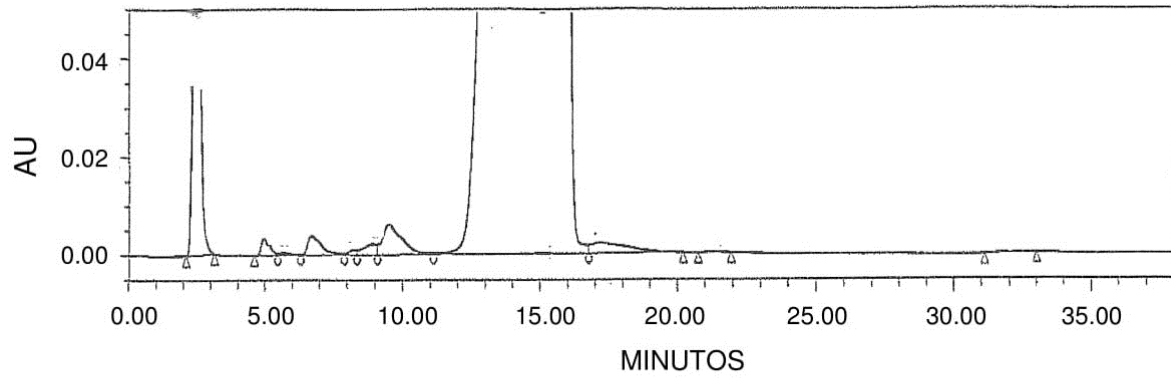
Fig. 3





	NOMBRE DEL PICO	TA	ÁREA	% DE ÁREA	ALTURA
1		2.483	360514	0.28	26567
2		4.961	153681	0.12	7451
3		5.654	16601	0.01	729
4		6.704	196333	0.15	5935
5		8.248	26922	0.02	1504
6		8.950	97063	0.08	2847
7		9.539	458932	0.36	9324
8	RIFAXIMINA	15.897	125664865	98.68	1030048
9		17.438	312117	0.25	4006
10		21.490	19784	0.02	274
11		31.982	38704	0.03	576

Fig. 4



	NOMBRE DEL PICO	TA	ÁREA	% DE ÁREA	ALTURA
1		2.487	2340488	2.88	169941
2		4.961	73279	0.09	3449
3		5.676	14824	0.02	535
4		6.703	141496	0.17	3916
5		8.239	20595	0.03	1050
6		8.924	74336	0.09	2193
7		9.510	295781	0.36	6164
8	RIFAXIMINA	15.156	78215729	96.09	772108
9		17.161	200522	0.25	2170
10		21.321	6818	0.01	183
11		31.896	14448	0.02	246

Fig. 5