

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 682 965**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4375 (2006.01)

C07D 498/22 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.02.2012 PCT/US2012/024746**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.08.2012 WO12109605**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.02.2012 E 12745372 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.08.2018 EP 2672970**

54 Título: **Formas de rifaximina y sus usos**

30 Prioridad:

07.11.2011 US 201161556649 P

18.10.2011 US 201161530905 P

04.01.2012 US 201261583024 P

11.02.2011 US 201161441902 P

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

24.09.2018

73 Titular/es:

**SALIX PHARMACEUTICALS, LTD. (100.0%)
8510 Colonnade Center Drive
Raleigh, NC 27615, US**

72 Inventor/es:

**PARENT, STEPHAN;
MCQUEEN, LISA;
ANDRES, PATRICIA;
SCHIELDS, PAUL;
WU, YIDUO;
DING, FEI y
SMIT, JARED P.**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 682 965 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

Formas de rifaximina y sus usos.

Antecedentes

5 La rifaximina (INN, véase The Merck Index, XIII Ed., 8304) es un antibiótico que pertenece a la clase rifamicina de antibióticos, p. ej., una pirido-imidazo rifamicina. La rifaximina ejerce su amplia actividad antibacteriana, por ejemplo, en el aparato digestivo contra las bacterias gastrointestinales localizadas que producen diarrea infecciosa, síndrome del intestino irritable, sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado, enfermedad de Crohn y/o insuficiencia pancreática. Se ha publicado que la rifaximina se caracteriza por una absorción general insignificante, debido a sus características químicas y físicas (Descombe J. J. *et al. Pharmacokinetic study of rifaximin after oral administration in healthy volunteers. Int. J. Clin. Pharmacol. Res.*, 14 (2), 51-56, (1994)).

10 *Cryst. Eng. Comm.* 2008, 10, 1074-1081 describe la identificación de cinco formas cristalinas distintas de rifaximina (α , β , γ , δ y ϵ) y su caracterización por difracción de rayos X de polvo, RMN de ^{13}C y HATR-espectroscopia IR.

15 La rifaximina se describe en la patente italiana IT 1154655 y en la EP 0161534. La patente europea EP 0161534 describe un proceso para la producción de rifaximina usando rifamicina O como material de partida (The Merck Index, XIII Ed., 8301). La patente de EE.UU. n° 7.045.620 B1 y la publicación PCT WO 2006/094662 A1 describen formas polimórficas de rifaximina. La publicación de la patente de EE.UU. US 2010-0239664 y US 2010-0174064 y la publicación PCT WO 2009/108730 también A1 describen formas polimórficas de rifaximina.

La forma de rifaximina descrita en la presente memoria puede usarse con ventaja como productos puros y homogéneos en la fabricación de preparados medicinales que contienen rifaximina.

20 Compendio

Las realizaciones descritas en la presente memoria se refieren al descubrimiento de nuevas formas polimórficas de rifaximina y al uso de esas formas como antibióticos. En algunas realizaciones, se contemplan formas polimórficas de rifaximina del antibiótico conocido como rifaximina (INN), en la fabricación de preparados medicinales para la vía oral o tópica. Las realizaciones descritas en la presente memoria también se refieren a la administración de dichos preparados medicinales a un sujeto que necesita tratamiento con antibióticos.

25 Según un aspecto, en la presente memoria se proporciona una forma μ polimórfica de rifaximina, caracterizada por una difracción de rayos X del polvo que comprende picos, en términos de 2θ , a 4,72, 4,79, 7,84, 8,11, 8,36, 8,55, 8,70, 9,60 y 12,54.

30 Según un aspecto, la forma polimórfica de la rifaximina es la forma μ . En otro aspecto descrito, la rifaximina es una forma de sal. En otro aspecto, la rifaximina es una forma de hidrato.

Según un aspecto, en la presente memoria se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden la forma μ de rifaximina como se describe en la presente memoria, con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

Según un aspecto, en la presente memoria se proporcionan procedimientos para producir la forma μ de rifaximina como se describe en la presente memoria.

35 Además se describen métodos para tratar, prevenir o aliviar enfermedades y trastornos descritos en la presente memoria, p. ej., un trastorno intestinal administrando una forma μ de rifaximina como se describe en la presente memoria.

Además en la presente memoria se describen composiciones envasadas que comprenden la forma μ de rifaximina como se describe en la presente memoria.

40 Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra un patrón de XRPD de la forma μ de rifaximina.

La figura 2 muestra un patrón de XRPD de la forma μ rifaximina con picos observados listados.

La figura 3 muestra un patrón de XRPD de la forma μ de rifaximina con picos observados listados.

La figura 4 muestra una solución de indización experimental para la forma μ de rifaximina.

45 La figura 5 muestra una solución de indización experimental para la forma μ de rifaximina.

La figura 6 muestra termogramas DSC y TGA para la forma μ de rifaximina.

La figura 7 muestra datos de absorción de humedad (DVS) de la forma μ de rifaximina.

- La figura 8 muestra la XRPD después de DVS de la forma Mu de rifaximina.
- La figura 9 es un patrón de XRPD que ilustra la constancia del patrón para la forma Pi de rifaximina (de referencia).
- La figura 10 es una comparación del patrón de XRPD para la forma Pi de rifaximina en relación con la de los otros polimorfos de rifaximina (de referencia).
- 5 La figura 11 es un esquema de cómo se pueden formar los diferentes polimorfos de rifaximina, incluida la forma Pi (de referencia).
- La figura 12 es un patrón de XRPD de diferentes muestras de la forma Pi de rifaximina.
- La figura 13 es un patrón de XRPD de los picos observados para la forma Pi de rifaximina.
- La figura 14 es un patrón de XRPD de los picos observados para la forma Pi de rifaximina.
- 10 La figura 15 muestra la variación entre las intensidades relativas y las posiciones de pico de los dos picos de Bragg destacados de la forma Pi de rifaximina, debido a la orientación preferida de los cristales facetados (de referencia).
- La figura 16 muestra los termogramas DSC y TGA de la forma Pi de rifaximina (de referencia).
- La figura 17 muestra datos de absorción de humedad (DVS) de la forma Pi de rifaximina (de referencia).
- La figura 18 muestra el espectro de RMN protónica en solución de la forma Pi de rifaximina (de referencia).
- 15 La figura 19 muestra el espectro ATR-IR de la forma Pi de rifaximina (de referencia).
- La figura 20 muestra el espectro Raman de la forma Pi de rifaximina (de referencia).
- La figura 21 muestra el espectro de RMN de carbono en estado sólido de la forma Pi de rifaximina (de referencia).
- La figura 22 muestra un patrón de XRPD de la forma Xi de rifaximina (de referencia).
- 20 La figura 23 muestra un patrón de XRPD de la forma Xi de rifaximina con los picos observados listados (de referencia).
- La figura 24 muestra un termograma de DSC de la forma Xi de rifaximina (de referencia).
- La figura 25 muestra un termograma de TGA de la forma Xi de rifaximina (de referencia).
- La figura 26 muestra los datos de absorción de humedad (DVS) de la forma Xi de rifaximina (de referencia).
- 25 La figura 27 muestra un patrón de XRPD de la forma Xi de rifaximina antes y después del experimento DVS (de referencia).
- La figura 28 muestra un espectro de RMN protónica en solución de la forma Xi de rifaximina (de referencia).
- La figura 29 muestra un espectro de RMN de carbono en estado sólido de la forma Xi de rifaximina (de referencia).
- La figura 30 muestra un espectro infrarrojo de la forma Xi de rifaximina (de referencia).
- La figura 31 muestra un espectro Raman de la forma Xi de rifaximina (de referencia).
- 30 La figura 32 muestra una solución de indización de la forma Omicron de rifaximina (de referencia).
- La figura 33 muestra los parámetros de la celda unitaria indizada de la forma Omicron de rifaximina (de referencia).
- La figura 34 muestra un patrón de XRPD de los picos observados para la forma Omicron de rifaximina (de referencia).
- La figura 35 muestra termogramas de DSC y TGA de la forma Omicron de rifaximina (de referencia).
- 35 La figura 36 muestra los datos de absorción de humedad (DVS) de la forma Omicron de rifaximina (de referencia).
- La figura 37 muestra un patrón de XRPD de la forma Omicron de rifaximina y la muestra después de DVS, forma I (I) (de referencia).
- La figura 38 muestra un espectro ATR-IR de la forma Omicron de rifaximina (de referencia).
- La figura 39 muestra un espectro Raman de la forma Omicron de rifaximina (de referencia).
- 40 La figura 40 muestra el espectro de RMN protónica en solución de la forma Omicron de rifaximina (de referencia).

La figura 41 muestra un espectro de RMN de carbono en estado sólido de la forma Omicron de rifaximina (de referencia).

La figura 42 es un patrón de XRPD a modo de ejemplo de la forma zeta de rifaximina (de referencia).

La figura 43 representa un patrón de XRPD a modo de ejemplo de la forma zeta de rifaximina (de referencia).

5 La figura 44 es un patrón de XRPD a modo de ejemplo de la forma eta de rifaximina (de referencia).

La figura 45 representa un patrón de XRPD a modo de ejemplo de la forma eta de rifaximina (de referencia).

La figura 46 representa un patrón de XRPD a modo de ejemplo de la rifaximina forma iota (de referencia).

La figura 47 representa un patrón de XRPD a modo de ejemplo sustraído el fondo de rifaximina, forma iota (de referencia).

10 La figura 48 representa la lista de picos observados para la rifaximina, forma i. Obsérvese que las etiquetas de los picos se entienden como una ayuda visual. Consultar la figura 49 para obtener posiciones precisas de 2θ (de referencia).

La figura 49A representa los picos para la rifaximina, la forma i y la 49B representa picos destacados para la rifaximina, forma i (de referencia).

15 La figura 50 representa ejemplos de resultados de termogramas de DSC y TGA para la forma i de rifaximina (de referencia).

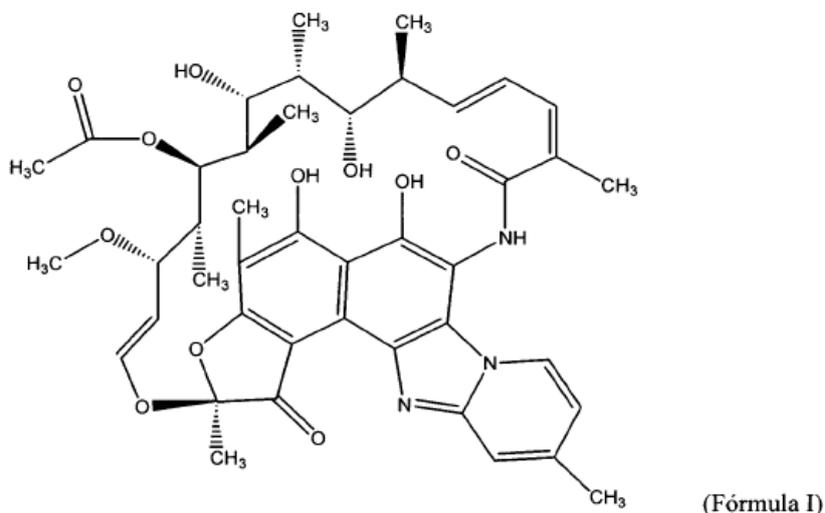
Las figuras 51A y 51B representan resultados ilustrativos de microscopía de etapa caliente de la forma i de rifaximina (de referencia).

La figura 52 representa un espectro FT-IR de la forma i de rifaximina (de referencia).

20 La figura 53 muestra un proceso ilustrativo para preparar las formas i y η de rifaximina (de referencia).

Descripción detallada

La rifaximina es un compuesto de la clase rifaximina de antibióticos. La rifaximina es un compuesto que tiene la estructura de la fórmula I:



25 Se observa que la rifaximina cristaliza en múltiples formas cristalinas, muchas de las cuales son cristales variables de múltiples componentes. La mayoría de las formas se han identificado como sistemas variables y no estequiométricos, donde el volumen de la celda unitaria puede cambiar para acomodar cantidades variables de disolvente y/o agua.

30 La rifaximina está aprobada para el tratamiento de patologías causadas por cepas no invasivas de *Escherichia coli*, un microorganismo que no puede penetrar en la mucosa gastrointestinal y, por lo tanto, permanece en contacto con los fluidos gastrointestinales. Con respecto a los posibles episodios adversos asociados al uso terapéutico de la rifaximina, la inducción de la resistencia bacteriana a los antibióticos es de especial relevancia.

Desde este punto de vista, cualquier diferencia encontrada en la absorción general de las formas de rifaximina descritas en la presente memoria puede ser significativa, porque a la concentración subinhibidora de rifaximina, tal como en el intervalo desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 mg/ml, se ha demostrado que la selección de mutantes resistentes es posible (Marchese A. *et al.* "In vitro activity of rifaximin, metronidazole and vancomycin against clostridium difficile and the rate of selection of spontaneously resistant mutants against representative anaerobic and aerobic bacteria, including ammonia-producing species." *Chemotherapy*, 46 (4), 253-266 (2000)).

Se ha encontrado que los polimorfos de rifaximina tienen diferentes propiedades de biodisponibilidad *in vivo*. Por lo tanto, los polimorfos descritos en la presente memoria pueden ser útiles en la preparación de productos farmacéuticos con diferentes características para el tratamiento de infecciones. Esto permite la generación de preparados de rifaximina que tienen niveles de adsorción significativamente diferentes con valores de $C_{m\acute{a}x}$ desde aproximadamente 0,0 ng/ml a aproximadamente 5,0 $\mu\text{g/ml}$. Esto conduce a la preparación de composiciones de rifaximina que son de insignificante a significativamente adsorbidas por pacientes sometidos a tratamiento.

Por lo tanto, en un aspecto, se proporciona un método para modular la acción terapéutica de la rifaximina, que comprende seleccionar la forma polimórfica apropiada, o una mezcla de formas, para el tratamiento de un paciente. Por ejemplo, en el caso de bacterias invasivas, la forma polimórfica más biodisponible se puede seleccionar de las descritas en la presente memoria, mientras que en el caso de patógenos no invasivos, se pueden seleccionar formas menos adsorbidas de rifaximina ya que pueden ser más seguras para el paciente sometido a tratamiento. Las formas de rifaximina pueden determinar la solubilidad, que también puede determinar la biodisponibilidad.

Tal como se emplea en la presente memoria, "forma x de rifaximina", "forma x", "polimorfo x", "forma x (y)", "forma y" y "rifaximina x" y variaciones de las mismas, donde x es My, Pi, Omicron, Zeta, Eta, Xi o Iota, e y representa los caracteres griegos correspondientes (μ), (π), (σ), (ζ), (η), (ξ) e (ι), se usan indistintamente para indicar las formas polimórficas de rifaximina como se describe además en la presente memoria mediante, por ejemplo, uno o más picos de un difractograma de rayos X o los datos de la calorimetría diferencial de barrido.

Las formas de rifaximina como se describen en la presente memoria comprenden las posiciones de picos del patrón de difracción de rayos X de polvo como se indica en las tablas, ejemplos y figuras descritos en la presente memoria.

Como se emplea en la presente memoria, el término polimorfo se usa ocasionalmente como un término general en referencia a las formas de rifaximina e incluye dentro del contexto formas de sal, hidrato y cocristal polimorfo de rifaximina. Este uso depende del contexto y será evidente para un experto en la materia.

Como se emplea en la presente memoria, el término "aproximadamente" cuando se usa en referencia a las posiciones de los picos del patrón de difracción de rayos X de polvo se refiere a la variabilidad inherente de los picos dependiendo de, por ejemplo, la calibración del equipo utilizado, el procedimiento utilizado para producir el polimorfo, la edad del material cristalizado y similares, y/o la instrumentación utilizada. En este caso, la variabilidad de la medición del instrumento fue de aproximadamente $\pm 0,2$ grados $2-\theta$, lo cual es consistente con la definición de la USP para error de posición de pico. Una persona experta en la técnica, que se aprovecha de esta descripción, entendería el empleo de "aproximadamente" en este contexto. El término "aproximadamente" en referencia a otros parámetros definidos, p. ej., contenido de agua, $C_{m\acute{a}x}$, $t_{m\acute{a}x}$, AUC, velocidades de disolución intrínsecas, temperatura y tiempo, indica la variabilidad inherente en, por ejemplo, la medición del parámetro o la obtención del parámetro. Una persona experta en la técnica, que se aprovecha de esta descripción, entendería la variabilidad de un parámetro como se indica mediante el empleo de la palabra "aproximadamente".

Como se emplea en la presente memoria, "similar" en referencia a una forma que presenta características similares a, por ejemplo, un XRPD, un IR, un espectro Raman, un DSC, TGA, RMN, SSRMN, etc., indica que el polimorfo es identificable por ese método y podría variar desde similar a sustancialmente similar, siempre que el material se identifique por el método con las variaciones esperadas por un experto en la materia según las variaciones experimentales, incluidos, por ejemplo, los instrumentos utilizados, la hora del día, la humedad, la estación, la presión, la temperatura ambiente, etc.

Polimorfismo, tal como se usa en la presente memoria, se refiere a la aparición de diferentes formas cristalinas de un solo compuesto en un estado hidrato distinto, p. ej., una propiedad de algunos compuestos y complejos. Por lo tanto, los polimorfos son sólidos distintos que comparten la misma fórmula molecular, aunque cada polimorfo puede tener propiedades físicas distintas. Por lo tanto, un solo compuesto puede dar lugar a una variedad de formas polimórficas donde cada forma tiene propiedades físicas diferentes y distintas, tales como perfiles de solubilidad, temperaturas de punto de fusión, higroscopicidad, forma de partícula, densidad, fluidez, compactabilidad y/o picos de difracción de rayos X. La solubilidad de cada polimorfo puede variar, por lo tanto, es deseable identificar la existencia de polimorfos farmacéuticos para proporcionar productos farmacéuticos con curvas de solubilidad constantes y reproducibles. Es deseable investigar todas las formas de estado sólido de un fármaco, incluidas todas las formas polimórficas, y determinar la estabilidad, la disolución y las propiedades de fluido de cada forma polimórfica. Las formas polimórficas de un compuesto se pueden distinguir en un laboratorio por difracción de rayos X y por otros métodos, tal como la espectroscopia infrarroja. Para un examen general de polimorfos y las aplicaciones farmacéuticas de polimorfos, véase G. M. Wall, *Pharm. Manuf.* 3, 33 (1986); J. K. Halebian y W. McCrone, *J. Pharm. Sci.*, 58, 911 (1969); y J. K. Halebian, *J. Pharm. Sci.*, 64, 1269 (1975).

- Como se emplea en la presente memoria, "sujeto" incluye organismos que son capaces de padecer un trastorno intestinal u otro trastorno tratable con rifaximina o que de otro modo podría beneficiarse de la administración de una rifaximina como se describe en la presente memoria, tal como animales humanos y no humanos. Los animales humanos preferidos incluyen sujetos humanos. La expresión "animales no humanos" incluye todos los vertebrados, p. ej., mamíferos, p. ej., roedores, p. ej., ratones y no mamíferos, tales como primates no humanos, p. ej., ovejas, perros, vacas, pollos, anfibios, reptiles, etc. Susceptible a un trastorno intestinal significa que incluye individuos en riesgo de desarrollar una infección por trastorno intestinal, p. ej., sujetos que padecen una o más supresión inmunitaria, pacientes que han sido expuestos a otros pacientes con una infección bacteriana, médicos, enfermeras, sujetos que viajan a áreas remotas conocidas por albergar bacterias que causan diarrea del viajero, sujetos que beben cantidades de alcohol que dañan el hígado, sujetos con antecedentes de disfunción hepática, etc.
- La expresión "una cantidad profilácticamente eficaz" de un compuesto se refiere a una cantidad de una forma de rifaximina descrita en la presente memoria, o de otra manera como se describe en la presente memoria, que es eficaz, tras la administración de una o múltiples dosis al sujeto, para prevenir o tratar una infección bacteriana.
- La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto se refiere a la cantidad de un agente que es eficaz, tras la administración de una sola o múltiples dosis al sujeto para proporcionar un beneficio terapéutico al sujeto. En algunas realizaciones, el beneficio terapéutico consiste en inhibir un virus, o prolongar la capacidad de supervivencia de un sujeto con dicha infección vírica. En algunas realizaciones, el beneficio terapéutico consiste en inhibir una infección bacteriana o prolongar la supervivencia de un sujeto con dicha infección bacteriana más allá de lo esperado en ausencia de dicho tratamiento.
- Para el análisis por XRPD, la exactitud y la precisión asociadas con las mediciones en muestras preparadas independientemente en diferentes instrumentos pueden conducir a una variabilidad que es mayor que $\pm 0,2^\circ 2\theta$.
- Las formas de rifaximina descritas en la presente memoria también se pueden caracterizar por el volumen de la celda unitaria. Un experto en la técnica podría determinar picos principales e identificar únicamente los picos de los polimorfos de rifaximina usando la información expuesta en la presente memoria, así como las listas de picos y los patrones y datos de XPRD.
- Según la invención la forma polimórfica μ de rifaximina está caracterizada por una difracción de rayos X del polvo que comprende picos, en términos de 2θ , a 4,72, 4,79, 7,84, 8,11, 8,36, 8,55, 8,70, 9,60 y 12,54.
- En una realización, la forma μ de rifaximina está caracterizada por una difracción de rayos X del polvo que comprende picos, en términos de 2θ , a 4,72, 4,79, 6,29, 6,94, 7,44, 7,84, 8,11, 8,36, 8,55, 8,70, 8,88, 9,60, 10,15, 10,32, 10,88, 11,02, 11,20, 12,09, 12,54, 12,79, 12,96, 13,42, 13,63, 13,86, 14,54, 14,90, 15,25, 15,50, 16,00, 16,30, 16,62, 16,78, 16,97, 17,27, 17,47, 17,57, 17,84, 18,20, 18,57, 18,97, 19,42, 19,88, 20,78, 21,76, 22,18, 22,52, 22,83, 23,27, 23,70, 24,17, 24,47, 24,67, 25,26, 25,81, 26,53, 26,98, 27,55, 28,23, 28,50, 28,87 y 29,15.
- La forma Pi de rifaximina de referencia comprende un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente similar al de la figura 9.
- La forma Pi de rifaximina de referencia comprende un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente similar al de la figura 12.
- La forma Pi de rifaximina de referencia comprende un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente similar al de la figura 13.
- La forma Pi de rifaximina de referencia comprende un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente similar al de la figura 14.
- La forma Pi de rifaximina de referencia comprende intensidades relativas y posiciones de pico de dos picos de Bragg destacados sustancialmente similares a los de la figura 15.
- La forma Pi de rifaximina de referencia comprende un termograma de DSC sustancialmente similar al de la figura 16.
- La forma Pi de rifaximina de referencia comprende datos de absorción de humedad (DVS) sustancialmente similares a los de la figura 17.
- La forma Pi de rifaximina de referencia comprende un espectro de RMN de protones en solución sustancialmente similar al de la figura 18.
- La forma Pi de rifaximina de referencia comprende un espectro de ATR-IR sustancialmente similar al de la figura 19.
- La forma Pi de rifaximina de referencia comprende un espectro Raman sustancialmente similar al de la figura 20.
- La forma Pi de rifaximina de referencia comprende un espectro de RMN de carbono en estado sólido sustancialmente similar al de la figura 21.

- La forma Pi de rifaximina de referencia presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos expresados en grados 2θ a aproximadamente 6,91 y aproximadamente 7,16.
- La forma Pi de rifaximina de referencia presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos expresados en grados 2θ a aproximadamente 6,91, aproximadamente 7,16 y aproximadamente 9,15.
- 5 La forma Pi de rifaximina de referencia presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos expresados en grados 2θ a aproximadamente 7,05 y aproximadamente 7,29.
- La forma Pi de rifaximina de referencia presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos expresados en grados 2θ a aproximadamente 7,05, aproximadamente 7,29 y aproximadamente 9,33.
- 10 La forma Pi de rifaximina de referencia presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos expresados en grados 2θ a aproximadamente 6,91-7,05 y aproximadamente 7,16-7,29.
- La forma Pi de rifaximina de referencia presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos expresados en grados 2θ a aproximadamente 6,91-7,05, aproximadamente 7,16-7,29 y aproximadamente 9,15-9,33.
- La forma Omicron de rifaximina de referencia comprende una XRPD sustancialmente similar a la figura 32.
- La forma Omicron de rifaximina de referencia comprende una XRPD sustancialmente similar a la figura 34.
- 15 La forma Omicron de rifaximina de referencia comprende parámetros de celda unitaria de índice sustancialmente similares a la de la figura 33.
- La forma Omicron de rifaximina de referencia comprende termogramas de DSC y TGA sustancialmente similares a los de la figura 35.
- 20 La forma Omicron de rifaximina de referencia comprende datos de absorción de humedad (DVS) sustancialmente similares a los de la figura 36.
- La forma Omicron de rifaximina de referencia comprende datos de absorción de humedad (DVS) de la forma Omicron de rifaximina y de la muestra posterior a DVS, de la forma I sustancialmente similar a la de la figura 37.
- La forma Omicron de rifaximina de referencia comprende un espectro ATR-IR sustancialmente similar al de la figura 38.
- 25 La forma Omicron de rifaximina de referencia comprende un espectro Raman sustancialmente similar al de la figura 39.
- La forma Omicron de rifaximina de referencia comprende un espectro de RMN de protones en solución sustancialmente similar al de la figura 40.
- 30 La forma Omicron de rifaximina de referencia comprende un espectro de RMN de carbono en estado sólido sustancialmente similar al de la figura 41.
- La forma Omicron de rifaximina de referencia presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos expresados en grados 2θ a dos o más de aproximadamente 5,87, aproximadamente 6,99 y aproximadamente 7,77.
- 35 La forma Omicron de rifaximina de referencia muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos expresados en grados 2θ en dos o más de aproximadamente 5,87, aproximadamente 6,99 y aproximadamente 8,31.
- La forma Omicron de rifaximina de referencia muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos expresados en grados 2θ a dos o más de aproximadamente 5,87, aproximadamente 6,99 y aproximadamente 8,47.
- 40 La forma Omicron de rifaximina de referencia presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos expresados en grados 2θ a dos o más de aproximadamente 5,87, aproximadamente 6,99 y aproximadamente 9,13.
- La forma Omicron de rifaximina de referencia muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos expresados en grados 2θ a dos o más de aproximadamente 5,87, aproximadamente 6,99 y aproximadamente 9,58.
- 45 La forma Omicron de rifaximina de referencia presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos expresados en grados 2θ a dos o más de aproximadamente 5,87, aproximadamente 6,99 y aproximadamente 9,74.

La forma Omicron de rifaximina de referencia presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos expresados en grados 2θ a dos o más de aproximadamente 5,87, aproximadamente 6,99 y aproximadamente 12,35.

5 La forma Omicron de rifaximina de referencia presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos expresados en grados 2θ en dos o más de aproximadamente 5,87, aproximadamente 6,99 y aproximadamente 13,27.

La forma Omicron de rifaximina de referencia muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos expresados en grados 2θ a dos o más de aproximadamente 5,87, aproximadamente 6,99 y aproximadamente 13,69.

10 La forma Omicron de rifaximina de referencia muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos expresados en grados 2θ en dos o más de aproximadamente 5,87, aproximadamente 6,99, aproximadamente 8,31, aproximadamente 9,13 y aproximadamente 13,27.

15 La forma Omicron de rifaximina de referencia presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos expresados en grados 2θ a dos o más de aproximadamente 5,87, aproximadamente 6,99, aproximadamente 8,31, aproximadamente 9,13, aproximadamente 13,27 y aproximadamente 13,69.

La forma Omicron de rifaximina de referencia muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos expresados en grados 2θ en dos o más de aproximadamente 5,87, aproximadamente 6,99, aproximadamente 8,31, aproximadamente 9,13, aproximadamente 13,27, aproximadamente 13,69 y aproximadamente 17,67.

20 La forma Omicron de rifaximina de referencia presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos expresados en grados 2θ a dos o más de aproximadamente 5,87, aproximadamente 6,99, aproximadamente 7,77, aproximadamente 8,31, aproximadamente 9,13, aproximadamente 13,27, aproximadamente 13,69 y aproximadamente 17,67.

25 La forma Omicron de rifaximina de referencia muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos expresados en grados 2θ a dos o más de aproximadamente 5,87, aproximadamente 6,99, aproximadamente 8,31, aproximadamente 9,13, aproximadamente 9,58, aproximadamente 9,74, aproximadamente 13,27, aproximadamente 13,69 y aproximadamente 17,67.

30 La forma Omicron de rifaximina de referencia presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos expresados en grados 2θ a dos o más de aproximadamente 5,87, aproximadamente 6,99, aproximadamente 7,77, aproximadamente 8,31, aproximadamente 8,47, aproximadamente 9,13, aproximadamente 9,58, aproximadamente 9,74, aproximadamente 10,86, aproximadamente 12,35, aproximadamente 13,27, aproximadamente 13,69, aproximadamente 14,01, aproximadamente 14,44, aproximadamente 14,79, aproximadamente 15,19, aproximadamente 15,33, aproximadamente 15,68, aproximadamente 15,94, aproximadamente 16,04, aproximadamente 16,31, aproximadamente 16,66, aproximadamente 17,00, aproximadamente 17,35, aproximadamente 17,67, aproximadamente 18,08, aproximadamente 19,04, aproximadamente 19,24, aproximadamente 19,52, aproximadamente 19,85, aproximadamente 20,17, aproximadamente 20,42, aproximadamente 20,76, aproximadamente 21,07, aproximadamente 21,28, aproximadamente 21,61, aproximadamente 21,83, aproximadamente 22,14, aproximadamente 22,36, aproximadamente 22,65, aproximadamente 22,93, aproximadamente 23,20, aproximadamente 23,46, aproximadamente 23,71, aproximadamente 24,15, aproximadamente 24,35, aproximadamente 24,67, aproximadamente 25,07, aproximadamente 25,40, aproximadamente 25,80, aproximadamente 26,22, aproximadamente 26,54, aproximadamente 26,76, aproximadamente 27,17, aproximadamente 27,78, aproximadamente 28,69, aproximadamente 28,88, aproximadamente 29,21, aproximadamente 29,46, aproximadamente 23,71, aproximadamente 24,15, aproximadamente 24,35, aproximadamente 24,67, aproximadamente 25,07, aproximadamente 25,40, aproximadamente 25,80, aproximadamente 26,22, aproximadamente 26,54, aproximadamente 26,76, aproximadamente 27,17, aproximadamente 27,78, aproximadamente 28,69, aproximadamente 28,88, aproximadamente 29,21 y aproximadamente 29,46.

La forma Zeta de rifaximina de referencia comprende un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente similar a la figura 42 y/o a la figura 43.

50 La forma Zeta de rifaximina de referencia presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos expresados en grados 2θ a dos o más de aproximadamente 4,7, aproximadamente 7,6, y aproximadamente 9,5; o aproximadamente 4,7, aproximadamente 7,3, y aproximadamente 8,2; o aproximadamente 7,6, aproximadamente 8,6, y aproximadamente 10,5; o aproximadamente 8,2, aproximadamente 8,6 y aproximadamente 9,5; o aproximadamente 10,2, aproximadamente 12,6, y aproximadamente 13,2; o aproximadamente 7,3, aproximadamente 10,5 y aproximadamente 12,9; o aproximadamente 7,3, aproximadamente 7,6, aproximadamente 8,2, aproximadamente 8,6; o aproximadamente 4,7, aproximadamente 7,3, aproximadamente 7,6, aproximadamente 9,5 y aproximadamente 10,5; o aproximadamente 8,2, aproximadamente 8,6, aproximadamente 9,5, aproximadamente 10,2 y aproximadamente 10,5; o aproximadamente 8,6, aproximadamente 9,5, aproximadamente 10,2, aproximadamente 10,5 y aproximadamente 11,2; o aproximadamente 4,7, aproximadamente 6,3,

aproximadamente 6,4, aproximadamente 7,3, aproximadamente 7,6, aproximadamente 8,2, aproximadamente 8,6, aproximadamente 9,5, aproximadamente 10,2, aproximadamente 10,5, aproximadamente 11,2, aproximadamente 11,9, aproximadamente 12,2, aproximadamente 12,6, aproximadamente 12,9, aproximadamente 13,2.

5 La forma Zeta de rifaximina de referencia presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos expresados en grados 2θ en dos o más de aproximadamente 4,7 (doblete), aproximadamente 7,6 (doblete) y aproximadamente 9,5; o aproximadamente 4,7 (doblete), aproximadamente 7,3, y aproximadamente 8,2; o aproximadamente 7,6 (doblete), aproximadamente 8,6, y aproximadamente 10,5; o aproximadamente 8,2, aproximadamente 8,6 y aproximadamente 9,5; o aproximadamente 10,2 (tripleto), aproximadamente 12,6 (quinteto) y aproximadamente 13,2 (doblete); o aproximadamente 7,3, aproximadamente 10,5, y aproximadamente 12,9 (doblete); o aproximadamente 7,3, aproximadamente 7,6 (doblete), aproximadamente 8,2, aproximadamente 8,6; o aproximadamente 4,7 (doblete), aproximadamente 7,3, aproximadamente 7,6 (doblete), aproximadamente 9,5 y aproximadamente 10,5; o aproximadamente 8,2, aproximadamente 8,6, aproximadamente 9,5, aproximadamente 10,2 (tripleto) y aproximadamente 10,5; o aproximadamente 8,6, aproximadamente 8,6, aproximadamente 9,5, aproximadamente 10,2 (tripleto), aproximadamente 10,5 y aproximadamente 11,2 (doblete); o aproximadamente 4,7 (doblete), aproximadamente 6,3, aproximadamente 6,4, aproximadamente 7,3, aproximadamente 7,6 (doblete), aproximadamente 8,2, aproximadamente 8,6, aproximadamente 9,5, aproximadamente 10,2 (tripleto), aproximadamente 10,5, aproximadamente 11,2 (doblete), aproximadamente 11,9 (doblete), aproximadamente 12,2 (débil), aproximadamente 12,6 (quinteto), aproximadamente 12,9 (doblete), aproximadamente 13,2 (doblete).

20 La forma Zeta de rifaximina de referencia presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos expresados en grados 2θ en dos o más de aproximadamente 4,7, aproximadamente 7,6 y aproximadamente 9,5; o aproximadamente 4,7, aproximadamente 7,3 y aproximadamente 8,2.

La forma Zeta de rifaximina de referencia presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos expresados en grados 2θ en dos o más de aproximadamente 4,7 (doblete), aproximadamente 7,6 (doblete) y aproximadamente 9,5; o aproximadamente 4,7 (doblete), aproximadamente 7,3 y aproximadamente 8,2.

25 La forma Zeta de rifaximina de referencia presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos expresados en grados 2θ en dos o más de aproximadamente 7,6, aproximadamente 8,6 y aproximadamente 10,5.

La forma Zeta de rifaximina de referencia presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos expresados en grados 2θ en dos o más de aproximadamente 7,6 (doblete), aproximadamente 8,6 y aproximadamente 10,5.

30 La forma Zeta de rifaximina de referencia presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos expresados en grados 2θ en dos o más de aproximadamente 8,2, aproximadamente 8,6 y aproximadamente 9,5.

La forma Zeta de rifaximina de referencia presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos expresados en grados 2θ en dos o más de aproximadamente 10,2, aproximadamente 12,6 y aproximadamente 13,2.

35 La forma Zeta de rifaximina de referencia presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos expresados en grados 2θ en dos o más de aproximadamente 10,2 (tripleto), aproximadamente 12,6 (quinteto) y aproximadamente 13,2 (doblete).

La forma Zeta de rifaximina de referencia presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos expresados en grados 2θ en dos o más de aproximadamente 7,3, aproximadamente 10,5 y aproximadamente 12,9.

40 La forma Zeta de rifaximina de referencia presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos expresados en grados 2θ en dos o más de aproximadamente 7,3, aproximadamente 7,6, aproximadamente 8,2 y aproximadamente 8,6.

La forma Zeta de rifaximina de referencia presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos expresados en grados 2θ en dos o más de aproximadamente 7,3, aproximadamente 7,6 (doblete), aproximadamente 8,2 y aproximadamente 8,6.

45 La forma Zeta de rifaximina de referencia presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos expresados en grados 2θ en dos o más de aproximadamente 4,7, aproximadamente 7,3, aproximadamente 7,6, aproximadamente 9,5 y aproximadamente 10,5.

50 La forma Zeta de rifaximina de referencia presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos expresados en grados 2θ en dos o más de aproximadamente 4,7 (doblete), aproximadamente 7,3, aproximadamente 7,6 (doblete), aproximadamente 9,5 y aproximadamente 10,5.

La forma Zeta de rifaximina de referencia presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos expresados en grados 2θ en dos o más de aproximadamente 8,2, aproximadamente 8,6, aproximadamente 9,5, aproximadamente 10,2 y aproximadamente 10,5.

La forma Zeta de rifaximina de referencia presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos expresados en grados 2θ en dos o más de aproximadamente 8,2, aproximadamente 8,6, aproximadamente 9,5, aproximadamente 10,2 (triplete) y aproximadamente 10,5.

5 La forma Zeta de rifaximina de referencia presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos expresados en grados 2θ en dos o más de aproximadamente 8,6, aproximadamente 9,5, aproximadamente 10,2 (triplete), aproximadamente 10,5 y aproximadamente 11,2.

La forma Zeta de rifaximina de referencia presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos expresados en grados 2θ en dos o más de aproximadamente 8,6, aproximadamente 9,5, aproximadamente 10,2 (triplete), aproximadamente 10,5 y aproximadamente 11,2 (doblete).

10 La forma Zeta de rifaximina de referencia presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos expresados en grados 2θ en dos o más de aproximadamente 4,7, aproximadamente 6,3, aproximadamente 6,4, aproximadamente 7,3, aproximadamente 7,6, aproximadamente 8,2, aproximadamente 8,6, aproximadamente 9,5, aproximadamente 10,2, aproximadamente 10,5 y aproximadamente 11,2, aproximadamente 11,9, aproximadamente 12,2, aproximadamente 12,6, aproximadamente 12,9 y aproximadamente 13,2.

15 La forma Zeta de rifaximina de referencia presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos expresados en grados 2θ en dos o más de aproximadamente 4,7 (doblete), aproximadamente 6,3, aproximadamente 6,4, aproximadamente 7,3, aproximadamente 7,6 (doblete), aproximadamente 8,2, aproximadamente 8,6, aproximadamente 9,5, aproximadamente 10,2 (triplete), aproximadamente 10,5 y aproximadamente 11,2 (doblete), aproximadamente 11,9 (doblete), aproximadamente 12,2 (débil), aproximadamente 12,6 (quinteto),
20 aproximadamente 12,9 (doblete) y aproximadamente 13,2 (doblete).

La forma eta de rifaximina de referencia comprende un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente similar a la figura 44 y/o a la figura 45.

25 La forma η de rifaximina de referencia presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos expresados en grados 2θ en dos o más de aproximadamente 6,1, aproximadamente 7,3, y aproximadamente 7,5; o aproximadamente 6,1, aproximadamente 7,3, y aproximadamente 7,9; o aproximadamente 6,1, aproximadamente 7,3 y aproximadamente 12,7; o aproximadamente 6,1, aproximadamente 7,5, y aproximadamente 8,8; o aproximadamente 6,1, aproximadamente 7,5 y aproximadamente 7,9; o aproximadamente 5,3, aproximadamente 6,1 y aproximadamente 7,3; o
30 y aproximadamente 5,3, aproximadamente 6,1; o aproximadamente 7,9, aproximadamente 5,3, aproximadamente 6,1, y aproximadamente 12,7; o aproximadamente 12,7; o aproximadamente 5,3; aproximadamente 6,1, y aproximadamente 7,5; o aproximadamente 5,3, aproximadamente 6,1 y aproximadamente 8,8; o aproximadamente 6,1, aproximadamente 7,3, aproximadamente 7,5, aproximadamente 7,9, aproximadamente 8,8 y aproximadamente 12,7; o
35 aproximadamente 5,3, aproximadamente 6,1, aproximadamente 7,3, aproximadamente 7,5, aproximadamente 7,9, aproximadamente 8,8 y aproximadamente 12,7; o aproximadamente 5,3, aproximadamente 6,1, aproximadamente 7,3, aproximadamente 7,5, aproximadamente 7,9, aproximadamente 8,8 y aproximadamente 12,7; o aproximadamente 5,3, aproximadamente 6,1, aproximadamente 7,3, aproximadamente 7,5, aproximadamente 7,9, aproximadamente 8,8 y aproximadamente 12,7; o aproximadamente 5,3, aproximadamente 6,1, aproximadamente 7,3, aproximadamente 7,5, aproximadamente 8,8 y aproximadamente 12,7; o aproximadamente 5,3, aproximadamente 6,1, aproximadamente 7,3, aproximadamente 7,5, aproximadamente 7,9, aproximadamente 8,8, y aproximadamente 12,7.

40 La forma Eta de rifaximina de referencia presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos expresados en grados 2θ en dos o más de aproximadamente 6,1, aproximadamente 7,3 y aproximadamente 7,5; o aproximadamente 6,1, aproximadamente 7,3 y aproximadamente 7,9.

La forma Eta de rifaximina de referencia presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos expresados en grados 2θ en dos o más de aproximadamente 6,1, aproximadamente 7,3 y aproximadamente 8,8.

45 La forma Eta de rifaximina de referencia presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos expresados en grados 2θ en dos o más de aproximadamente 6,1, aproximadamente 7,3 y aproximadamente 12,7.

La forma Eta de rifaximina de referencia presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos expresados en grados 2θ en dos o más de aproximadamente 6,1, aproximadamente 7,5 y aproximadamente 8,8.

La forma Eta de rifaximina de referencia presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos expresados en grados 2θ en dos o más de aproximadamente 6,1, aproximadamente 7,5 y aproximadamente 7,9.

50 La forma Eta de rifaximina de referencia presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos expresados en grados 2θ en dos o más de aproximadamente 5,3, aproximadamente 6,1 y aproximadamente 7,3.

La forma Eta de rifaximina de referencia presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos expresados en grados 2θ en dos o más de aproximadamente 5,3, aproximadamente 6,1 y aproximadamente 7,9.

aproximadamente 9,0, aproximadamente 9,4, aproximadamente 12,7, aproximadamente 13,9, aproximadamente 14,9, aproximadamente 20,0, aproximadamente 20,9 y aproximadamente 23,4.

5 La forma lota de rifaximina de referencia presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos expresados en grados 2θ en dos o más de aproximadamente 5,9, aproximadamente 13,9, aproximadamente 14,9, aproximadamente 20,0 y aproximadamente 20,9; o aproximadamente 5,9, aproximadamente 13,9 y aproximadamente 14,9; o aproximadamente 7,4, aproximadamente 12,7, aproximadamente 13,9 y aproximadamente 23,4; o aproximadamente 20,0, aproximadamente 20,9 y aproximadamente 23,4; o aproximadamente 5,9, aproximadamente 7,4, aproximadamente 7,9, aproximadamente 12,7, aproximadamente 13,9, aproximadamente 14,9, aproximadamente 20,0, aproximadamente 20,9 y aproximadamente 23,4; o aproximadamente 5,9, aproximadamente 7,4, aproximadamente 7,9, aproximadamente 9,4; o aproximadamente 7,4, aproximadamente 20,0, y aproximadamente 20,9; o aproximadamente 5,9, aproximadamente 7,4, aproximadamente 7,9, aproximadamente 9,0, aproximadamente 9,4, aproximadamente 12,7, aproximadamente 13,9, aproximadamente 14,9, aproximadamente 20,0, aproximadamente 20,9, y aproximadamente 23,4.

15 La forma lota de rifaximina de referencia presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos expresados en grados 2θ en dos o más de aproximadamente 5,9, aproximadamente 7,9, aproximadamente 9,0, aproximadamente 12,7, aproximadamente 13,9 y aproximadamente 14,9.

La forma lota de rifaximina de referencia presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos expresados en grados 2θ en dos o más de aproximadamente 5,9, aproximadamente 7,9 y aproximadamente 9,0.

20 La forma lota de rifaximina de referencia presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos expresados en grados 2θ en dos o más de aproximadamente 12,7, aproximadamente 13,9 y aproximadamente 14,9.

La forma lota de rifaximina de referencia presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos expresados en grados 2θ en dos o más de aproximadamente 5,9, aproximadamente 7,9 y aproximadamente 12,7.

25 La forma lota de rifaximina de referencia presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos expresados en grados 2θ en dos o más de aproximadamente 5,9, aproximadamente 9,0 y aproximadamente 12,7.

La forma lota de rifaximina de referencia presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos expresados en grados 2θ en dos o más de aproximadamente 5,9, aproximadamente 13,9 y aproximadamente 14,9.

La forma lota de rifaximina de referencia presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos expresados en grados 2θ en dos o más de aproximadamente 5,9, aproximadamente 7,9 y aproximadamente 14,9.

30 La forma lota de rifaximina de referencia presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos expresados en grados 2θ en dos o más de aproximadamente 9,0, aproximadamente 12,7 y aproximadamente 14,9.

La forma lota de rifaximina de referencia presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos expresados en grados 2θ en dos o más de aproximadamente 5,9, aproximadamente 7,9, aproximadamente 9,0 y aproximadamente 14,9.

35 La forma lota de rifaximina de referencia presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos expresados en grados 2θ en dos o más de aproximadamente 5,9, aproximadamente 7,9, aproximadamente 9,0 y aproximadamente 12,7.

La forma lota de rifaximina de referencia comprende termogramas de DSC y TGA sustancialmente similares a los de la figura 50.

40 La forma lota de rifaximina de referencia comprende un espectro de RMN de protones en solución sustancialmente similar al de la figura 53. Por referencia en la presente memoria se proporcionan mezclas de las formas polimórficas descritas de rifaximina. Por ejemplo, en la presente memoria se proporciona la forma Xi, que es una mezcla de la forma Omicron y la forma Pi.

45 En una realización, la forma Mu, la forma Pi de referencia, la forma Omicron de referencia, la forma Xi de referencia, la forma Zeta de referencia, la forma Eta de referencia, la forma lota de referencia o la forma de sal de la rifaximina contienen menos del 5% en peso de las impurezas totales.

En una realización, la forma Mu, la forma Pi de referencia, la forma Omicron de referencia, la forma Xi de referencia, la forma Zeta de referencia, la forma Eta de referencia, la forma lota de referencia o la forma de sal de rifaximina son al menos 50% puras, o al menos 75% puras, o al menos 80% puras, o al menos 90% puras, o al menos 95% puras, o al menos 98% puras.

50 En una realización, la composición farmacéutica comprende la forma Mu y opcionalmente una o más de la forma Pi de referencia, la forma Omicron de referencia, forma Xi de referencia, la forma Zeta de referencia, la forma Eta de referencia, la forma lota de referencia, o forma de sal de rifaximina y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En una realización, la composición comprende además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes pueden ser uno o más de un agente diluyente, un agente aglutinante, un agente lubricante, un agente disgregador, un agente colorante, un agente aromatizante o un agente edulcorante.

5 En una realización, la composición farmacéutica puede formularse como comprimidos recubiertos o no recubiertos, cápsulas de gelatina dura o blanda, píldoras revestidas de azúcar, pastillas, obleas, gránulos o polvos en un paquete sellado. En una realización relacionada, la composición farmacéutica también puede formularse para uso tópico.

La invención además se refiere a la forma polimórfica Mu definida en la reivindicación 1 para su empleo en el tratamiento, prevención o alivio de un trastorno intestinal.

10 En la presente memoria se describen métodos de tratamiento, prevención o alivio de un trastorno intestinal que comprenden administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de uno o más de la forma Mu, la forma Pi, la forma Omicron, la forma Xi, la forma Zeta, la forma Eta, la forma Iota o la forma de sal de rifaximina.

15 En una realización, en la presente memoria se proporciona la forma polimórfica μ para su uso en el tratamiento del síndrome del intestino irritable en un paciente. El síndrome del intestino irritable (SII) es un trastorno que afecta la motilidad (contracciones musculares) del colon. A veces llamado "colon espástico" o "colitis nerviosa", el SII no se caracteriza por inflamación intestinal. El SII es un trastorno intestinal funcional caracterizado por dolor abdominal crónico, malestar, hinchazón y alteración de los hábitos intestinales. El SII puede comenzar después de una infección (posinfeccioso, IBS-PI) o sin ningún otro indicador médico.

20 En una realización, el sujeto padece al menos un trastorno intestinal. Los trastornos intestinales incluyen, por ejemplo, uno o más de entre el síndrome de intestino irritable (SII), diarrea, diarrea microbiana, diarrea infecciosa, *Clostridium*, enfermedad de *Clostridium difficile*, diarrea del viajero, sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SBID), enfermedad de Crohn, diverticulosis, pancreatitis (incluida crónica), insuficiencia pancreática, enteritis, colitis (incluida colitis ulcerosa), colitis por antibióticos, encefalopatía hepática (u otras enfermedades que conducen al aumento de concentraciones de amoníaco), dispepsia gástrica, cirrosis, hepatopatía poliquística, reservoritis, peritonitis, enfermedad inflamatoria intestinal, infección por *H. pylori*.

25 En una realización, el sujeto padece al menos un trastorno intestinal seleccionado del grupo que consiste en síndrome de intestino irritable, diarrea del viajero, sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado, enfermedad de Crohn, pancreatitis crónica, insuficiencia pancreática, enteritis y colitis.

30 La duración del tratamiento para un trastorno intestinal determinado dependerá en parte del trastorno. Por ejemplo, la diarrea del viajero puede requerir solo una duración de tratamiento de aproximadamente 12 a aproximadamente 72 horas, mientras que la enfermedad de Crohn puede requerir duraciones de tratamiento de aproximadamente 2 días a 3 meses. Las dosis de rifaximina también variarán dependiendo del estado de la enfermedad.

35 La identificación de los sujetos que necesitan un tratamiento profiláctico para el trastorno intestinal está dentro de la capacidad y el conocimiento de un experto en la técnica. Algunos de los métodos para la identificación de sujetos que están en riesgo de desarrollar un trastorno intestinal que puede tratarse mediante el método en cuestión se aprecian en las técnicas médicas, tales como antecedentes familiares, historial de viajes y planes de viaje previstos, la presencia de factores de riesgo asociados al desarrollo de esas condiciones patológicas en el sujeto.

Un médico experto en la técnica puede identificar fácilmente dichos candidatos, usando, por ejemplo, pruebas clínicas, examen físico y antecedentes médicos/familiares/de viaje.

40 En una realización, se describe en la presente memoria el uso anterior para el tratamiento, prevención o alivio de trastornos intestinales en un sujeto que padece insuficiencia hepática. Dichos métodos incluyen administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de una o más de entre la forma Mu, la forma Pi de referencia, la forma Omicron de referencia, la forma Xi de referencia, la forma Zeta de referencia, la forma Pi de referencia, la forma Iota de referencia o la forma de sal, o una de sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables. Un sujeto "que padece insuficiencia hepática" como se emplea en la presente memoria incluye sujetos diagnosticados con una disminución clínica de la función hepática, por ejemplo, debido a encefalopatía hepática, hepatitis o cirrosis. La insuficiencia hepática se puede cuantificar utilizando cualquiera de varias escalas, incluida una puntuación modelo de hepatopatía en etapa final (MELD), una puntuación de Child-Pugh o una puntuación de Conn.

45 En una realización, se describe en la presente memoria el uso anterior para el tratamiento o prevención de la diarrea del viajero en un sujeto. La diarrea del viajero se refiere a enfermedades gastrointestinales frecuentes entre los viajeros. Según el CDC, la diarrea del viajero (DV) es la enfermedad más frecuente que afecta a los viajeros. Cada año, entre 20%-50% de los viajeros internacionales, unas 10 millones de personas estimadas, desarrollan diarrea. El inicio de la diarrea del viajero generalmente ocurre en la primera semana de viaje, pero puede ocurrir en cualquier momento durante el viaje, e incluso después de regresar a casa. El riesgo a menudo depende del destino, aunque son posibles otros factores de riesgo. Para ejemplos del uso de rifaximina para tratar la diarrea del viajero, véase Infante R. M., *et al. Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2004, 2:135-138 y Steffen R., M. D. *et al. The American Journal of Gastroenterology*. Mayo de 2003, volumen 98, número 5.

La enfermedad por lo general da como resultado una mayor frecuencia, volumen y peso de las heces.

5 La consistencia alterada de las heces también es frecuente. Un viajero puede experimentar, por ejemplo, cuatro a cinco deposiciones sueltas o acuosas por día. Otros síntomas normalmente asociados son náuseas, vómitos, diarrea, calambres abdominales, hinchazón, fiebre, tenesmo rectal y malestar general. La mayoría de los casos son benignos y se resuelven en 1-2 días sin tratamiento, y la DV rara vez pone en peligro la vida. La evolución natural de la DV es que el 90% de los casos se resuelven en 1 semana y el 98% se resuelve en 1 mes.

10 Los agentes infecciosos son la causa principal de DV. La mayoría de los casos son causados por infección bacteriana, vírica o protozoaria. Los enteropatógenos bacterianos causan aproximadamente el 80% de los casos de DV. El agente patógeno más frecuente aislado en los países estudiados ha sido la *Escherichia coli* enterotoxigena (ETEC). ETEC produce diarrea acuosa con calambres asociados y fiebre baja o sin fiebre. Además de ETEC

y otros patógenos bacterianos, una variedad de patógenos entéricos víricos y parasitarios también son posibles agentes etiológicos. En algunas realizaciones, la diarrea del viajero es causada por la exposición a *E. coli*.

15 En algunas realizaciones, en la presente memoria se describe el uso anterior para tratar o prevenir la encefalopatía hepática en un sujeto. La encefalopatía hepática (encefalopatía porto-sistémica, encefalopatía de hígado, coma hepático) es un deterioro de la función cerebral que se produce porque las sustancias tóxicas normalmente eliminadas por el hígado se acumulan en la sangre y llegan al cerebro. Las sustancias absorbidas en el torrente sanguíneo desde el intestino pasan a través del hígado, donde normalmente se eliminan las toxinas. En la encefalopatía hepática, las toxinas no se eliminan porque la función hepática está alterada. Una vez en el tejido cerebral, los compuestos producen alteraciones de neurotransmisión que afectan la consciencia y el comportamiento. Hay 4 etapas progresivas de deterioro asociadas a la EH que se definen utilizando los criterios de West Haven (o la puntuación de Conn) que van desde la etapa 0 (falta de cambios detectables en la personalidad) hasta la etapa 4 (coma, posturas de descerebración, pupilas dilatadas). En las primeras etapas, el estado de ánimo de la persona puede cambiar, el juicio puede verse afectado y los patrones de sueño normales pueden verse alterados. A medida que progresa el trastorno, la persona suele sentirse somnolienta y confundida, y los movimientos se vuelven lentos. Los síntomas de la encefalopatía hepática pueden incluir conocimiento alterado, disminución del estado de alerta y confusión, un temblor de aleteo (asterixis) y una disminución del nivel de consciencia incluido el coma (p. ej., coma hepático), edema cerebral y, posiblemente, muerte. En la bibliografía, la encefalopatía hepática se denomina frecuentemente coma hepático o encefalopatía porto-sistémica.

30 En una realización, en la presente memoria se describe el uso anterior para aliviar los síntomas de hinchazón, gases o flatulencia en un sujeto. En otra realización, los síntomas de hinchazón, gases o flatulencia son causados por la exposición bacteriana. En otras realizaciones, los síntomas de hinchazón, gases o flatulencia no son causados por la exposición bacteriana.

En algunas realizaciones, se describe el uso anterior para tratar o prevenir una patología en un sujeto que se sospecha que ha estado expuesto a un agente de guerra biológica.

35 Un método para evaluar la eficacia del tratamiento en un sujeto incluye determinar el nivel de pretratamiento del sobrecrecimiento bacteriano intestinal por métodos bien conocidos en la técnica (p. ej., prueba de hidrógeno en el aliento, biopsia, muestreo de bacterias intestinales, etc.) y a continuación administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un polimorfo de rifaximina al sujeto. Después de un período de tiempo apropiado (p. ej., después de un período inicial de tratamiento) desde la administración del compuesto, p. ej., aproximadamente 2 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 8 horas, aproximadamente 12 horas o aproximadamente 72 horas, se determina de nuevo el nivel de sobrecrecimiento bacteriano. La modulación del nivel bacteriano indica la eficacia del tratamiento. El nivel de sobrecrecimiento bacteriano se puede determinar periódicamente durante el tratamiento. Por ejemplo, el sobrecrecimiento bacteriano se puede verificar cada pocas horas, días o semanas para evaluar la eficacia adicional del tratamiento. Una disminución en el sobrecrecimiento bacteriano indica que el tratamiento es eficaz. El método descrito se puede usar para seleccionar o seleccionar sujetos que puedan beneficiarse del tratamiento con un polimorfo de rifaximina.

50 En otro aspecto más, se describe el uso anterior para tratar a un sujeto que padece o es sensible a un trastorno intestinal que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un polimorfo o cocrystal de rifaximina como se describe en la presente memoria, para tratar de este modo al sujeto. Tras la identificación de un sujeto que padece o es sensible a un trastorno intestinal, por ejemplo, SII, se administran uno o más polimorfos de rifaximina.

En la presente memoria se describen métodos para usar una o más de las formas de rifaximina descritas en la presente memoria para tratar infecciones vaginales, infecciones de oído, infecciones pulmonares, afecciones periodontales, rosácea y otras infecciones de la piel y/u otras afecciones relacionadas.

55 En la presente memoria se proporcionan composiciones farmacéuticas vaginales para tratar infecciones vaginales, particularmente la vaginosis bacteriana, que se administrarán por vía tópica, incluidas espumas y cremas vaginales, que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de una o más formas polimórficas de rifaximina descritas en la presente memoria, tales como entre aproximadamente 25 mg y aproximadamente 2.500 mg.

Las composiciones farmacéuticas conocidas por los expertos en la técnica para el tratamiento de afecciones vaginales por vía tópica se pueden usar convenientemente con una o más de las formas de rifaximina descritas en la presente memoria. Por ejemplo, espumas, pomadas, cremas, geles, óvulos, cápsulas, comprimidos y comprimidos efervescentes vaginales se pueden usar eficazmente como composiciones farmacéuticas que contienen una o más de las formas de rifaximina descritas en la presente memoria, que se pueden administrar tópicamente para el tratamiento de infecciones vaginales, incluida la vaginosis bacteriana.

También se describe en la presente memoria el uso de una o más formas más polimórficas de rifaximina descritas en la presente memoria para tratar la dispepsia gástrica, incluidas la gastritis, gastroduodenitis, gastritis antral, erosiones antrales, duodenitis erosiva y úlceras pépticas. Estas afecciones pueden ser causadas por el microorganismo *Helicobacter pylori*. Se pueden usar formulaciones farmacéuticas conocidas por los expertos en la técnica con la ventaja de esta descripción para la administración oral de un fármaco.

En la presente memoria se describen métodos para tratar infecciones del oído con una para más formas polimórficas de rifaximina descritas en la presente memoria. Las infecciones del oído incluyen la infección del oído externo o una infección del oído medio e interno. También se proporcionan en la presente memoria métodos para usar una o más formas polimórficas de rifaximina descritas en la presente memoria para tratar o prevenir la neumonía por aspiración y/o septicemia, incluida la prevención de neumonía por aspiración y/o septicemia en pacientes sometidos a supresión ácida o alimentación entérica artificial por gastrostomía/yeyunostomía o tubos naso/oro gástricos; prevención de la neumonía por aspiración en pacientes con deterioro del estado mental, por ejemplo, por cualquier motivo, para sujetos sometidos a anestesia o ventilación mecánica que están en situación de alto riesgo de neumonía por aspiración. En la presente memoria se proporcionan métodos para tratar o prevenir afecciones periodontales, como placa, caries y gingivitis. En la presente memoria se proporcionan métodos para tratar la rosácea, que es una afección crónica de la piel que implica inflamación de las mejillas, la nariz, el mentón, la frente o los párpados.

En un aspecto, los métodos para evaluar la eficacia del tratamiento con un polimorfo de rifaximina en un sujeto comprenden determinar el nivel de pretratamiento del sobrecrecimiento bacteriano, administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un polimorfo de rifaximina al sujeto y determinar el sobrecrecimiento bacteriano después de una inicial período de tratamiento con un polimorfo de rifaximina, en donde la modulación del sobrecrecimiento bacteriano indica la eficacia de un tratamiento antibacteriano.

La eficacia de un tratamiento se puede medir, por ejemplo, como reducción del sobrecrecimiento bacteriano. La eficacia también se puede medir en términos de una reducción de los síntomas asociados con el trastorno intestinal, una estabilización de los síntomas o un cese de los síntomas asociados con un trastorno intestinal, por ejemplo, una reducción de náuseas, hinchazón, diarrea y similares.

En un aspecto, los métodos para controlar la evolución de un sujeto que está siendo tratado con uno o más polimorfos de rifaximina comprenden: determinar el nivel de pretratamiento del sobrecrecimiento bacteriano; administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un polimorfo de rifaximina descrito en la presente memoria al sujeto; y determinar el nivel posterior de sobrecrecimiento bacteriano después de un período inicial de tratamiento con uno o más de los polimorfos de rifaximina descritos en la presente memoria.

En una realización, la modulación del sobrecrecimiento bacteriano indica la eficacia de un tratamiento antibacteriano.

En otra realización, una disminución en el sobrecrecimiento bacteriano indica que el tratamiento es eficaz.

En otra realización, la modulación del sobrecrecimiento bacteriano es una indicación de que es probable que el sujeto tenga una respuesta clínica favorable al tratamiento.

En la presente memoria se describe el uso de una o más de las formas de rifaximina descritas en la presente memoria como medicamento.

Las realizaciones también proporcionan composiciones farmacéuticas, que comprenden una cantidad eficaz de un polimorfo de rifaximina (p. ej., la forma Mu (invención), la forma Pi, la forma Omicron, la forma Zeta, la forma Xi, la forma Eta, la forma Iota, o la forma de sal) descrita en la presente memoria y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización adicional, la cantidad eficaz es eficaz para tratar una infección bacteriana, p. ej., sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado, enfermedad de Crohn, encefalopatía hepática, colitis por antibióticos y/o diverticulosis.

Para ejemplos del uso de rifaximina para tratar la diarrea del viajero, véase Infante R. M., Ericsson C. D., Zhi-Dong J., Ke S., Steffen R., Riopel L., Sack D. A., DuPont H.L. Enterogregative *Escherichia coli* Diarrhea in Travelers: Response to Rifaximin Therapy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2004; 2: 135-138; y Steffen R., M. D., Sack D. A., M. D., Riopel L., Ph.D., Zhi-Dong J., Ph. D., Sturchler M., M. D., Ericsson C. D., M. D., Lowe B., M. Phil., Waiyaki P., Ph. D., White M., Ph.D., DuPont H. L., M. D. Therapy of Travelers' Diarrhea With Rifaximin on Various Continents. *The American Journal of Gastroenterology*. Mayo de 2003, volumen 98, número 5.

Las realizaciones también describen composiciones farmacéuticas que comprenden una o más de una forma Mu, una forma Pi (de referencia), una forma Omicron (de referencia), una forma Xi (de referencia), una forma Zeta (de referencia), una forma Eta (de referencia), una forma Iota (de referencia), o una forma de sal de rifaximina, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Es decir, las formulaciones pueden contener solo un polimorfo o pueden contener una mezcla de más de un polimorfo. Las mezclas se pueden seleccionar, por ejemplo, sobre la base de las cantidades deseadas de adsorción general, curva de disolución, posición deseada en el aparato digestivo a tratar, y similares. Las realizaciones de la composición farmacéutica comprenden además excipientes, por ejemplo, uno o más de entre un agente de dilución, un agente aglutinante, un agente lubricante, un agente disgregador, un agente colorante, un agente aromatizante o un edulcorante. Una composición puede formularse para comprimidos recubiertos y no recubiertos seleccionados, cápsulas de gelatina duras y blandas, píldoras recubiertas con azúcar, pastillas, obleas, gránulos y polvos en un paquete sellado. Por ejemplo, las composiciones pueden formularse para uso tópico, por ejemplo, ungüentos, pomadas, cremas, geles y lociones.

En una realización, el polimorfo de rifaximina se administra al sujeto usando una formulación farmacéuticamente aceptable, p. ej., una formulación farmacéuticamente aceptable que proporciona administración mantenida del polimorfo de rifaximina a un sujeto durante al menos aproximadamente 12 horas, 24 horas, 36 horas, 48 horas, una semana, dos semanas, tres semanas o cuatro semanas una vez se administra al sujeto la formulación farmacéuticamente aceptable.

En algunas realizaciones, estas composiciones farmacéuticas son adecuadas para administración tópica u oral a un sujeto. En otras realizaciones, como se describe en detalle a continuación, las composiciones farmacéuticas pueden formularse especialmente para administración en forma sólida o líquida, incluidas las adaptadas para lo siguiente: (1) administración oral, por ejemplo, empapados (soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas), comprimidos, inyecciones intravenosas rápidas, polvos, gránulos, pastas; (2) administración parenteral, por ejemplo, por inyección subcutánea, intramuscular o intravenosa como, por ejemplo, una solución o suspensión estéril; (3) aplicación tópica, por ejemplo, como crema, pomada o aerosol aplicado a la piel; (4) por vía intravaginal o intrarrectal, por ejemplo, como un óvulo vaginal, crema o espuma; o (5) aerosol, por ejemplo, como un aerosol acuoso, preparado liposómico o partículas sólidas que contienen el compuesto.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a los polimorfos de rifaximina, a las composiciones que contienen dichos compuestos y/o a las formas farmacéuticas que están dentro del alcance de un criterio médico sensato, adecuados para su uso en contacto con tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como una carga líquida o sólida, diluyente, excipiente, disolvente o material encapsulante, implicado en llevar o transportar el producto químico en cuestión desde un órgano, o una parte del cuerpo, a otro órgano, o parte del cuerpo. Cada vehículo es preferiblemente "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para el sujeto. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; (3) celulosa y sus derivados, tales como carboximetil celulosa sódica, etil celulosa y acetato de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco;

(8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; (9) aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semillas de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (10) glicoles, tales como propilenglicol; (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar-agar; (14) agentes amortiguadores, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido alginico; (16) agua exenta de pirógenos; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) soluciones amortiguadoras de fosfato; y (21) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.

Agentes humectantes, emulsionantes y lubricantes, tales como laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en las composiciones.

Los ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) antioxidantes solubles en agua, tales como ácido ascórbico, hidrocloreuro de cisteína, bisulfato de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de sodio y similares; (2) antioxidantes solubles en aceite, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (HAB), hidroxitolueno butilado (HTB), lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol y similares; y (3) agentes quelantes de metales, tales como ácido cítrico, ácido etilendiamintetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico y similares.

Las composiciones que contienen formas de rifaximina como se describe en la presente memoria incluyen las adecuadas para administración oral, nasal, tópica (incluida la bucal y sublingual), rectal, vaginal, en aerosol y/o parenteral. Las composiciones se pueden presentar convenientemente en forma farmacéutica unitaria y pueden prepararse por cualquier método bien conocido en la técnica de la farmacia. La cantidad de principio activo que se puede combinar con un material de vehículo para producir una única forma farmacéutica variará dependiendo del huésped que se está tratando, del modo concreto de administración. La cantidad de principio activo que puede

combinarse con un material de vehículo para producir una única forma farmacéutica generalmente será la cantidad del compuesto que produce un efecto terapéutico. Generalmente, de cada cien por ciento, esta cantidad variará de aproximadamente 1% a aproximadamente el noventa y nueve % de principio activo, de aproximadamente 5% a aproximadamente 70%, y de aproximadamente 10% a aproximadamente 30%.

- 5 Los métodos para preparar estas composiciones incluyen la etapa de poner en contacto un(os) polimorfo(s) de rifaximina con el vehículo y, opcionalmente, uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan poniendo en contacto uniforme e íntimamente un polimorfo de rifaximina con vehículos líquidos, o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y a continuación, si es necesario, dando forma al producto.

- 10 Las composiciones adecuadas para administración oral pueden estar en forma de cápsulas, sellos, píldoras, comprimidos, pastillas (utilizando una base aromatizada, generalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto), polvos, gránulos, o como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no, o como una emulsión líquida de aceite en agua o agua en aceite, o como elixir o jarabe, o como pastillas (utilizando una base inerte, como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga) y/o como colutorios y similares, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada de polimorfo(s) de rifaximina como principio activo. Un compuesto también se puede administrar como inyección intravenosa rápida, electuario o pasta.

- 15 La forma μ (invención), la forma π , la forma σ , forma ξ , la forma ζ , la forma η , la forma ι , o formas de sal se pueden usar favorablemente en la producción de preparados medicinales con actividad antibiótica, que contienen rifaximina, tanto para uso oral como tópico. Los preparados medicinales para uso oral contendrán la forma Mu, la forma Pi, la forma Omicron, la forma Xi, la forma Zeta, la forma Eta, la forma Iota o formas de sal de rifaximina junto con los excipientes habituales, por ejemplo, agentes diluyentes tales como manitol, lactosa y sorbitol; agentes aglutinantes tales como almidones, gelatinas, azúcares, derivados de celulosa, gomas naturales y polividona; agentes lubricantes tales como talco, estearatos, aceites vegetales hidrogenados, polietilenglicol y dióxido de silicio coloidal; agentes disgregadores tales como almidones, celulosas, alginatos, gomas y polímeros reticulados; colorantes, aromatizantes y edulcorantes.

- 20 En una realización, la composición se formula para comprimidos recubiertos y no recubiertos seleccionados, cápsulas de gelatina duras y blandas, píldoras recubiertas con azúcar, pastillas, obleas, gránulos y polvos en paquetes sellados.

- 25 Las realizaciones de la descripción incluyen preparados sólidos administrables por vía oral, por ejemplo comprimidos recubiertos y no recubiertos, cápsulas de gelatina blandas y duras, píldoras recubiertas de azúcar, pastillas, obleas, gránulos y polvos en paquetes sellados u otros recipientes.

- 30 Los preparados medicinales para uso tópico pueden contener la forma Mu (invención), la forma Pi, la forma Omicrón, la forma Xi, la forma Zeta, la forma Eta, la forma Iota de rifaximina o la forma de sal junto con excipientes, como vaselina blanca, cera blanca, lanolina y uno de sus derivados, alcohol estearílico, propilenglicol, lauril sulfato de sodio, éteres de alcoholes grasos de polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno, monoestearato de sorbitán, monoestearato de glicerilo, monoestearato de propilenglicol, polietilenglicoles, metilcelulosa, hidroximetilpropilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, aluminio coloidal y silicato de magnesio o alginato de sodio.

Las realizaciones de la descripción se refieren a todos los preparados tópicos, por ejemplo ungüentos, pomadas, cremas, geles y lociones.

En una realización, las composiciones descritas en la presente memoria están formuladas para uso tópico.

- 40 En formas farmacéuticas sólidas de rifaximina para administración oral (cápsulas, comprimidos, píldoras, grageas, polvos, gránulos y similares), el principio activo se suele mezclar con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato dicálcico, y/o cualquiera de los siguientes: (1) cargas o extendedores, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; (2) aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polividona, sacarosa y/o goma arábiga;

- 45 (3) humectantes, tales como glicerol; (4) agentes disgregadores, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos y carbonato de sodio;

- 50 (5) agentes retardantes de la solución, tales como parafina; (6) aceleradores de absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; (7) agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol acetilo y monoestearato de glicerol; (8) absorbentes, tales como caolín y arcilla de bentonita; (9) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y mezclas de los mismos; y (10) agentes colorantes. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes amortiguadores. Las composiciones sólidas de un tipo similar también pueden emplearse como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcares de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

- 55 Un comprimido se puede preparar por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos pueden prepararse usando un aglutinante (por ejemplo, gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa),

lubricante, diluyente inerte, conservante, disgregante (por ejemplo, almidón glicolato sódico o carboximetilcelulosa sódica reticulada), tensioactivo o agente dispersante. Los comprimidos moldeados pueden prepararse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del principio activo en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

- 5 Los comprimidos y otras formas farmacéuticas sólidas de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria, tales como grageas, cápsulas, píldoras y gránulos, pueden puntuarse o prepararse opcionalmente con recubrimientos y carcasas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. También pueden formularse para proporcionar una liberación lenta o controlada del principio activo en el mismo usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado, otras matrices de polímeros, liposomas y/o microesferas. Se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de un filtro que retiene bacterias o incorporando agentes esterilizadores en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse en agua esterilizada, o en algún otro medio inyectable esterilizado inmediatamente antes del uso. Estas composiciones también pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y pueden ser de una composición en la que liberan el (los) principio(s) activo(s) solo, o preferentemente, en una determinada parte del aparato digestivo opcionalmente, de forma retardada.
- 10
- 15 Los ejemplos de composiciones de inclusión que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras.

El principio activo también puede estar en forma microencapsulada, si procede, con uno o más de los excipientes descritos anteriormente.

- 20 Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral de polimorfo(s) de rifaximina incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del principio activo, las formas farmacéuticas líquidas pueden contener diluyentes inertes normalmente utilizados en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes disolventes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencilico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (en particular, aceites de semillas de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofúrilico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán y una de sus mezclas.

- 25 Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes, colorantes, perfumantes y conservantes.

- 30 Las suspensiones, además del polimorfo o los polimorfos de rifaximina activos, pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilensorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y una de sus mezclas.

- 35 Las composiciones farmacéuticas para administración rectal o vaginal se pueden presentar en forma de supositorios, que se pueden preparar mezclando uno o más polimorfos de rifaximina con uno o más excipientes o vehículos no irritantes adecuados que comprenden, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, un supositorio de cera o un salicilato, y que es sólido a temperatura ambiente, pero líquido a temperatura corporal y, por lo tanto, se fundirá en el recto o en la cavidad vaginal y liberará el agente activo.

Las composiciones que son adecuadas para administración vaginal también incluyen óvulos vaginales, amortiguadores, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de pulverización que contienen dichos vehículos que se sabe en la técnica que son apropiados.

- 40 Las formas farmacéuticas para la administración tópica o transdérmica de polimorfo(s) de rifaximina incluyen polvos, aerosoles, ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhaladores. El o los polimorfo(s) de rifaximina activa puede(n) mezclarse en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y con cualquier conservante, tampón o propulsor que pueda ser necesario.

- 45 Los ungüentos, pastas, cremas y geles pueden contener, además de polimorfo(s) de rifaximina, excipientes, como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de cinc, o una de sus mezclas.

Los polvos y aerosoles pueden contener, además de polimorfo(s) de rifaximina, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Los aerosoles pueden contener adicionalmente propelentes habituales, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos volátiles no sustituidos, como butano y propano.

- 50 El o los polimorfo(s) de rifaximina puede administrarse alternativamente por aerosol. Esto se logra preparando un aerosol acuoso, una preparación liposómica o partículas sólidas que contienen el compuesto. Se podría usar una suspensión no acuosa (p. ej., propulsor de fluorocarbono). Se prefieren los nebulizadores sónicos porque minimizan la exposición del agente al cizallamiento, lo que puede dar como resultado la degradación del compuesto.

- 55 Se fabrica un aerosol acuoso, por ejemplo, formulando una solución o suspensión acuosa del agente junto con vehículos y estabilizantes convencionales farmacéuticamente aceptables. Los vehículos y estabilizantes varían con

los requisitos de cada compuesto, pero generalmente incluyen tensioactivos no iónicos (Tweens, Pluronic o polietilenglicol), proteínas inocuas como albúmina sérica, ésteres de sorbitán, ácido oleico, lecitina, aminoácidos tales como glicina, amortiguadores, sales, azúcares o alcoholes de azúcar. Los aerosoles generalmente se preparan a partir de soluciones isotónicas.

5 Los parches transdérmicos tienen la ventaja añadida de proporcionar la administración controlada de polimorfo(s) de rifaximina al cuerpo. Dichas formas farmacéuticas pueden prepararse disolviendo o dispersando el agente en el medio apropiado. También pueden usarse potenciadores de absorción para aumentar la circulación del principio activo a través de la piel. La velocidad de dicha circulación puede controlarse proporcionando una membrana controladora de la velocidad o dispersando el principio activo en una matriz o gel polimérico.

10 Las formulaciones oftálmicas, ungüentos oculares, polvos, soluciones y similares, también se contemplan dentro del alcance de la invención.

15 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración parenteral pueden comprender uno o más polimorfos de rifaximina en combinación con una o más soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas isotónicas estériles farmacéuticamente aceptables, o polvos estériles que pueden redisolverse en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de su uso, que pueden contener antioxidantes, amortiguadores, bacteriostáticos, solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor deseado o agentes de suspensión o espesantes.

20 Los ejemplos de vehículos acuosos y no acuosos adecuados que pueden emplearse en las composiciones farmacéuticas incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares), y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales, tales como aceite de oliva y ésteres orgánicos inyectables, como el oleato de etilo. La fluidez adecuada puede mantenerse, por ejemplo, usando materiales de recubrimiento, tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones, y usando tensioactivos.

25 Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos puede asegurarse mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, ácido fenolsorbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro de sodio y similares en las composiciones. Además, la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede conseguirse mediante la inclusión de agentes que retrasan la absorción, tales como el monoestearato de aluminio y
30 gelatina.

En algunos casos, para prolongar el efecto de un fármaco, es deseable alterar la absorción del fármaco. Esto puede conseguirse usando una suspensión líquida de material cristalino o salino que tiene poca solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco puede depender entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma
35 farmacéutica se consigue disolviendo o poniendo en suspensión el fármaco en un vehículo oleoso.

Las formas de liberación lenta inyectables se preparan formando matrices microencapsuladas de polimorfo(s) de rifaximina en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicolida. Dependiendo de la proporción de fármaco a polímero, y la naturaleza del polímero concreto empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del fármaco. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las
40 formulaciones inyectables de liberación lenta también se preparan atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con el tejido corporal.

Cuando los polimorfos de rifaximina se administran como productos farmacéuticos, a personas y animales, se les puede administrar por si mismo o como una composición farmacéutica que contiene, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 99,5% (por ejemplo, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 90%)
45 de principio activo en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Independientemente de la vía de administración seleccionada, los polimorfos de rifaximina, que se pueden usar en una forma hidratada adecuada, y/o las composiciones farmacéuticas se pueden formular en formas farmacéuticas farmacéuticamente aceptables por métodos conocidos por los expertos en la técnica.

50 Las cantidades de dosificación reales y el tiempo de administración de los principios activos en las composiciones farmacéuticas se pueden variar para obtener una cantidad del principio activo que sea eficaz para lograr la respuesta terapéutica deseada para un sujeto, composición y modo de administración determinado, sin que sea tóxico para el sujeto. Un ejemplo de intervalo de dosis es de aproximadamente 25 a aproximadamente 3.000 mg al día.

55 En una realización, la dosis de polimorfo de rifaximina es el máximo que un sujeto puede tolerar sin desarrollar efectos secundarios graves. En una realización, el polimorfo de rifaximina se administra a una concentración de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg por kilogramo de peso corporal, aproximadamente 10 -

aproximadamente 100 mg/kg o aproximadamente 40 mg - aproximadamente 80 mg/kg de peso corporal. Los intervalos intermedios a los valores mencionados anteriormente también forman parte.

5 En el tratamiento de politerapia, tanto los compuestos de esta invención como los demás agentes de farmacéuticos se administran a mamíferos (p. ej., personas, hombres o mujeres) por métodos convencionales. Los agentes pueden administrarse en una sola forma farmacéutica o en formas farmacéuticas separadas. Las cantidades eficaces de los demás agentes terapéuticos son bien conocidas por los expertos en la técnica. Sin embargo, está dentro del alcance del experto en la técnica determinar el intervalo óptimo de cantidad eficaz de otro agente terapéutico. En una realización en la que se administra otro agente terapéutico a un animal, la cantidad eficaz del compuesto de esta invención es menor que su cantidad eficaz en caso de que no se administre otro agente terapéutico. En otra realización, la cantidad eficaz del agente convencional es menor que su cantidad eficaz en caso de que no se administre el compuesto de esta invención. De esta forma, se pueden minimizar efectos secundarios no deseados relacionados con altas dosis de cualquiera de los agentes. Otras ventajas potenciales (incluidos, sin limitación, regímenes de dosificación mejorados y/o un menor coste del fármaco) serán evidentes para los expertos en la técnica.

15 En diversas realizaciones, los tratamientos (p. ej., agentes profilácticos o terapéuticos) se administran separados menos de aproximadamente 5 minutos, separados menos de 30 minutos, separados 1 hora, separados aproximadamente 1 hora, separados aproximadamente 1 a aproximadamente 2 horas, separados aproximadamente 2 horas a aproximadamente 3 horas, separados aproximadamente 3 horas a aproximadamente 4 horas, separados aproximadamente 4 horas a aproximadamente 5 horas, separados aproximadamente 5 horas a aproximadamente 6 horas, separados aproximadamente 6 horas a aproximadamente 7 horas, separados aproximadamente 7 horas a aproximadamente 8 horas, separados aproximadamente 8 horas a aproximadamente 9 horas, separados aproximadamente 9 horas a aproximadamente 10 horas, separados aproximadamente 10 horas a aproximadamente 11 horas, separados aproximadamente 11 horas a aproximadamente 12 horas, separados aproximadamente 12 horas a 18 horas, separados 18 horas a 24 horas, separados 24 horas a 36 horas, separados 36 horas a 48 horas, separados 48 horas a 52 horas, separados 52 horas a 60 horas, separados 60 horas a 72 horas, separados 72 horas a 84 horas, separados 84 horas a 96 horas o separados 96 horas a 120 horas. En realizaciones preferidas, se administran dos o más tratamientos en la misma visita del paciente.

30 En algunas realizaciones, uno o más compuestos y uno o más tratamientos diferentes (p. ej., agentes profilácticos o terapéuticos) se administran cíclicamente. El tratamiento cíclico implica la administración de un primer tratamiento (p. ej., un primer agente profiláctico o terapéutico) durante un período, seguido de la administración de un segundo tratamiento (p. ej., un segundo agente profiláctico o terapéutico) durante un período, opcionalmente, seguido de la administración de un tercer tratamiento (p. ej., agente profiláctico o terapéutico) durante un período y así sucesivamente, y repetir esta secuencia de administración, es decir, el ciclo para reducir el desarrollo de resistencia a uno de los tratamientos, para evitar o reducir los efectos secundarios de uno de los tratamientos, y/o para mejorar la eficacia de los tratamientos.

40 En algunas realizaciones, la administración de los mismos compuestos puede repetirse y las administraciones pueden separarse al menos aproximadamente 1 día, 2 días, 3 días, 5 días, 10 días, 15 días, 30 días, 45 días, 2 meses, 75 días, 3 meses o al menos aproximadamente 6 meses. En otras realizaciones, la administración del mismo tratamiento (p. ej., agente profiláctico o terapéutico) distinto de un polimorfo de rifaximina puede repetirse y la administración puede separarse al menos aproximadamente 1 día, 2 días, 3 días, 5 días, 10 días, 15 días, 30 días, 45 días, 2 meses, 75 días, 3 meses o al menos aproximadamente 6 meses.

Algunas indicaciones pueden requerir tiempos de tratamiento más largos. Por ejemplo, el tratamiento de la diarrea del viajero puede durar solo entre aproximadamente 12 horas y aproximadamente 72 horas, mientras que un tratamiento para la enfermedad de Crohn puede ser de aproximadamente 1 día a aproximadamente 3 meses. Un

45 tratamiento para la encefalopatía hepática puede ser, por ejemplo, durante el resto de la vida del paciente. Un tratamiento para el SII puede ser intermitente durante semanas o meses a la vez o por el resto de la vida del paciente.

50 Otra realización incluye artículos de fabricación que comprenden, por ejemplo, un recipiente que contiene una composición farmacéutica adecuada para administración oral o tópica de rifaximina junto con instrucciones impresas de etiquetado que proporcionan comentarios sobre cuándo se puede administrar una forma farmacéutica concreta con alimentos y cuándo debe tomarse con el estómago vacío. Ejemplos de formas farmacéuticas y protocolos de administración se describen a continuación. La composición estará contenida en cualquier recipiente adecuado capaz de contener y distribuir la forma farmacéutica y que no interactuará significativamente con la composición y además estará en relación física con el etiquetado apropiado. Las instrucciones de etiquetado serán coherentes con los métodos de tratamiento como se describe anteriormente en la presente memoria. El etiquetado puede relacionarse con el recipiente por cualquier medio que mantenga una proximidad física de los dos, a modo de ejemplo no restrictivo, ambos pueden estar contenidos en un material de envase, como una caja o envoltura contraída de plástico, o pueden estar asociados a las instrucciones que se unen al recipiente, tal como con pegamento que no oscurece las instrucciones de etiquetado u otros medios de adherencia o sujeción.

Otro aspecto es un artículo de fabricación que comprende un recipiente que contiene una composición farmacéutica que comprende rifaximina en donde el recipiente contiene preferiblemente composición de rifaximina en forma farmacéutica unitaria y está asociado a instrucciones de etiquetado impresas que informan de la diferente absorción cuando la composición farmacéutica se toma con y sin alimentos.

- 5 También se proporcionan composiciones envasadas, y pueden comprender una cantidad terapéuticamente eficaz de rifaximina. Rifaximina y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, en donde la composición se formula para tratar a un sujeto que padece o es propenso a un trastorno intestinal, y se envasa con instrucciones para tratar a un sujeto que padece o es propenso a un trastorno intestinal.

- 10 También se proporcionan kits en la presente memoria, por ejemplo, kits para tratar un trastorno intestinal en un sujeto. Los kits pueden contener, por ejemplo, una o más de entre la forma μ , la forma π , la forma \omicron , la forma ξ , la forma ζ , la forma η , la forma ι o la forma de sal de rifaximina e instrucciones de uso. Las instrucciones de uso pueden contener información de prohibición, información de dosificación, información de almacenamiento y similares.

- 15 También se proporcionan composiciones envasadas, y pueden comprender una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de un polimorfo de rifaximina como se describe en la presente memoria y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, en donde la composición se formula para tratar un sujeto que padece o es propenso a un trastorno intestinal y se empaqueta con instrucciones para tratar a un sujeto que padece o es propenso a un trastorno intestinal.

Ejemplos de métodos para producir formas polimórficas de rifaximina se exponen a continuación.

- 20 Las realizaciones también se refieren a procesos para producir una o más de entre la forma μ (invención), la forma π , la forma \omicron , la forma ξ , la forma ζ , la forma η , la forma ι o la forma de sal de rifaximina. Los métodos se describen en los Ejemplos y en las Tablas más adelante.

En algunas realizaciones, las formas de rifaximina se secan secando con aire en condiciones ambientales. En algunas realizaciones, las formas de rifaximina se secan con una purga de nitrógeno.

- 25 En algunas realizaciones, las formas de rifaximina se secan secando al vacío a temperaturas que varían desde la temperatura ambiente (aproximadamente 25°C) hasta aproximadamente 60°C. En algunas realizaciones, las formas de rifaximina se secan con agitación.

- 30 En algunas realizaciones, las formas de rifaximina se obtienen secando la rifaximina con etanol en diversas condiciones de secado descritas en la presente memoria. En algunas realizaciones, las formas de rifaximina se obtienen por recristalización en etanol seguida de una o más de las diversas condiciones de secado descritas en la presente memoria.

En algunas realizaciones, el contenido de agua del etanol descrito en los procedimientos de la presente memoria es inferior a aproximadamente 10% (p/p), tal como, menos de aproximadamente 5% (p/p), menos de aproximadamente 2% (p/p), y menos de aproximadamente 1% (p/p). En algunas realizaciones, el etanol es absoluto.

- 35 En algunas realizaciones, el método o procedimiento descrito en la presente memoria incluye agitación a temperatura ambiente.

En algunas realizaciones, el método o procedimiento descrito en la presente memoria incluye la recogida de sólidos por filtración.

- 40 En algunas realizaciones, el método o procedimiento descrito en la presente memoria incluye el secado de los sólidos recogidos.

Otras realizaciones y aspectos se describen a continuación.

La forma π (de referencia) de rifaximina puede prepararse secando la forma Omicron de rifaximina mojada en etanol absoluto, o mediante una mezcla de la forma Omicron y la forma Zeta.

- 45 La forma Omicron (de referencia) de rifaximina puede prepararse poniendo en suspensión la forma Eta o la forma Gamma en etanol para generar una suspensión, que puede agitarse y posteriormente filtrarse.

Las formas Eta (de referencia) e Iota (de referencia) de rifaximina pueden prepararse por el proceso según la figura 53. Por ejemplo, en la presente memoria se proporciona al menos un método de preparación de Eta (de referencia), que comprende:

disolver una forma de rifaximina para formar una primera mezcla;

- 50 enfriar la primera mezcla a una temperatura de siembra;

añadir una suspensión de la forma Zeta de rifaximina para formar una segunda mezcla;
 enfriar la segunda mezcla por debajo de la temperatura ambiente; y
 filtrar la segunda mezcla para obtener forma Eta, que opcionalmente se lava y se seca.

5 En un aspecto, la forma de rifaximina comprende una forma sólida. En otro aspecto, la forma de rifaximina se selecciona entre la forma Mu (invención), la forma Pi, la forma alfa, la forma beta, la forma Xi, la forma Nu, la forma Theta, la forma Gamma, la forma Omicron, la forma Zeta, o una sal, o una de sus mezclas. En otro aspecto, la forma de rifaximina es la forma ζ (de referencia).

10 En un aspecto, la primera mezcla comprende etanol. En otro aspecto, el contenido de agua de la primera mezcla es mayor que aproximadamente el 3% en peso. En otro aspecto, el contenido de agua de la primera mezcla varía de aproximadamente de 3% en peso a aproximadamente 10% en peso.

15 La forma μ (invención) de rifaximina puede prepararse por evaporación rápida a partir de una solución de etanol/heptano 1:1 (v/v) a temperatura ambiente. En una realización a modo de ejemplo, aproximadamente 3 gramos de material como se recibe pueden disolverse en aproximadamente 60 ml de etanol. La solución puede diluirse luego con un volumen igual de heptano y filtrarse en un vaso abierto o una placa de cristalización. La solución filtrada puede dejarse en condiciones ambientales en una campana extractora para evaporación rápida.

La forma Mu de rifaximina también se puede generar por hidratación de la forma Theta de rifaximina (que, a su vez, se genera por desolvatación de la forma Zeta de rifaximina).

20 La forma Theta (de referencia) de rifaximina puede convertirse a la forma μ de rifaximina al exponerse a 75% de HR. Además, la forma μ de rifaximina puede generarse a 51% de HR. Puede generarse una forma μ ligeramente desordenada (como una mezcla con la forma i) a 44% de HR. La forma μ de rifaximina puede deshidratarse irreversiblemente a la forma γ .

25 La forma Gamma (de referencia) de rifaximina puede prepararse poniendo en suspensión rifaximina en un disolvente, p. ej. etanol, en un reactor o matraz adecuado que está equipado con agitación, mecánica o magnética, un termómetro y un condensador de reflujo. La suspensión se calienta a una temperatura de entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 80°C, p. ej., entre aproximadamente 45°C y aproximadamente 70°C o entre aproximadamente 55°C y aproximadamente 65°C, con agitación hasta la disolución completa del sólido. Mientras se mantiene esta temperatura, se agrega un segundo disolvente, por ejemplo agua, durante un período de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 120 minutos, por ejemplo de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 60 minutos o de aproximadamente 20 minutos a aproximadamente 40 minutos. Al final de la adición del segundo disolvente, la temperatura se lleva entre aproximadamente 10°C y aproximadamente -50°C, p. ej., de aproximadamente 20°C a aproximadamente 40°C o de aproximadamente 25°C a aproximadamente 35°C, durante un período que dura entre aproximadamente 10 minutos y aproximadamente 120 minutos, p. ej. entre aproximadamente 20 minutos y aproximadamente 60 minutos o entre aproximadamente 30 minutos y aproximadamente 50 minutos, y se mantiene a este valor hasta que se observa la cristalización. Posteriormente, la temperatura se reduce a entre aproximadamente -10°C a aproximadamente 10°C, p. ej., entre aproximadamente -7°C a aproximadamente 7°C o entre aproximadamente -5°C a aproximadamente 5°C, durante un período de tiempo que dura entre aproximadamente 0,5 horas y aproximadamente 5 horas, p. ej. aproximadamente 1 hora a aproximadamente 4 horas o aproximadamente 1,5 horas a aproximadamente 3 horas, y se mantiene a esta temperatura durante aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas, p. ej., aproximadamente 2 horas a aproximadamente 12 horas o aproximadamente 4 horas a aproximadamente 8 horas. La suspensión se filtra a continuación y el sólido se lava con el segundo disolvente, p. ej., agua. La torta de filtro se seca al vacío a temperatura ambiente hasta que se observa un peso constante.

35 40 45 La forma Zeta (de referencia) de rifaximina puede prepararse poniendo en suspensión rifaximina en una mezcla de disolventes, p. ej., etanol y agua, en una proporción de aproximadamente 4:1, a temperaturas que varían de aproximadamente 15°C a aproximadamente 35°C, p. ej., de aproximadamente 20°C a aproximadamente 30°C o de aproximadamente 22°C a aproximadamente 27°C durante un período que varía de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 10 horas, p. ej. de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 8 horas o de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 6 horas. Los sólidos pueden aislarse, p. ej., por decantación o filtración, y los sólidos pueden almacenarse en un frigorífico.

50 En una realización, el proceso para producir la forma ζ (de referencia) de rifaximina comprende formar una suspensión de EtOH de una forma α inicial seca de rifaximina a temperatura ambiente y cristalizar la rifaximina a partir de la suspensión. En una realización, el método comprende además enfriar bruscamente la suspensión antes de la cristalización. En otra realización, la suspensión de EtOH comprende una suspensión en etanol/agua en la proporción de entre 1 a 0,02-0,45.

55 La forma Theta (de referencia) de rifaximina puede prepararse secando la forma ζ al vacío a temperatura ambiente durante aproximadamente 6 horas. La forma Theta puede ser un etanolato basado en los resultados ejemplo de ¹H-RMN. En un ejemplo de realización, una muestra puede contener aproximadamente dos moles de etanol por mol de

rifaximina por ¹H-RMN, pero el volumen estimado a partir de la solución de indización XRPD experimental indica que la celda unitaria puede acomodar hasta aproximadamente 4 moles de etanol por mol de rifaximina. Los patrones por XRPD de la forma Theta θ se indizaron satisfactoriamente. La indización exitosa del patrón de difracción de polvo presentado por esta forma proporciona una indicación de que la forma θ es una sola fase cristalina. La forma θ de rifaximina se puede obtener a gran escala por secado al vacío de la forma Zeta. En un ejemplo de realización, se pueden añadir aproximadamente 58,96 g de rifaximina a aproximadamente 300 ml de etanol con agitación en condiciones ambientales. La rifaximina puede disolverse casi por completo en la agitación inicial y producir una solución de color rojo muy oscuro. Con agitación continua, la solución puede volverse de un color más claro y la turbidez puede aumentar hasta que se forme una pasta naranja/roja. En ese punto, se puede agregar una alícuota de aproximadamente 100 ml de etanol, produciendo un volumen total de etanol de aproximadamente 400 ml. La muestra de suspensión se puede luego filtrar a vacío a través de un papel de filtro en atmósfera de nitrógeno (21% HR, 22°C) para producir una pasta rojo-anaranjada. Una vez que el filtrado deja de gotear desde el extremo del embudo, la torta del filtro se puede romper suelta en el papel de filtro con una espátula mientras el vacío y el nitrógeno continúan en marcha. En el ejemplo de realización, el tiempo total de secado de la muestra en papel de filtro es de aproximadamente 30 minutos. El sólido resultante se puede identificar como forma ζ por XRPD. Esta muestra sólida se puede secar después al vacío durante aproximadamente 6 horas a temperatura ambiente, y el patrón posterior de XRPD se puede usar para confirmar que el sólido se ha convertido en la forma θ después del secado al vacío.

La forma Iota (de referencia) de rifaximina, puede prepararse precipitando rifaximina en etanol; secando la rifaximina precipitada bajo nitrógeno; y manteniendo la rifaximina a temperatura ambiente. En algunas realizaciones, la rifaximina se puede mantener al vacío durante aproximadamente 6 o más horas. En algunas realizaciones, la rifaximina se puede mantener entre aproximadamente 22% y 50% de humedad. En algunas realizaciones, la rifaximina se seca durante aproximadamente 10 minutos o menos.

En una realización, los métodos para producir la forma Eta (de referencia) de rifaximina comprenden:

- 25 obtener una suspensión de rifaximina en etanol absoluto;
- calentar la suspensión a aproximadamente 60°C mientras se agita;
- enfriar la suspensión a 40°C mientras se agita;
- agregar una suspensión de germen de rifaximina para hacer una mezcla de rifaximina y agitar a 40°C;
- enfriar la mezcla a 0°C;
- 30 mantener la mezcla a 0°C;
- filtrar al vacío la mezcla; y
- secar al vacío en la estufa,
- produciendo de este modo la forma Eta de rifaximina.

En una realización relacionada, la agitación es a 300 RPM. En otra realización relacionada, la mezcla se enfría a aproximadamente 0°C durante un tiempo de aproximadamente 200 minutos. En otra realización relacionada, la mezcla se mantiene a aproximadamente 0°C durante aproximadamente 15 horas. En otra realización relacionada, la masa de germen de rifaximina es 1,5% en peso de la suspensión de rifaximina; la concentración de la suspensión de gérmenes es 3 veces menor que la suspensión de rifaximina; la concentración de suspensión de gérmenes de aproximadamente 50 mg/ml; o la suspensión de rifaximina tiene 20 veces más etanol que la masa de rifaximina.

40 En aún otra realización relacionada, el secado al vacío en estufa está a aproximadamente 40°C durante aproximadamente 24 horas.

En aún otra realización relacionada, la suspensión de gérmenes comprende una concentración de aproximadamente 5 mg/ml de rifaximina.

45 En una realización de referencia, los procedimientos para producir una mezcla de polimorfos Zeta γ y δ comprenden humidificar la forma Zeta.

En una realización de referencia, los procedimientos para producir la forma η de rifaximina comprenden secar la forma Zeta.

En una realización de referencia, las formas η e Iota se producen mediante el procedimiento descrito en la figura 11.

50 En una realización de referencia, los procesos de producción de Zeta γ y mezclas de Zeta γ y δ comprenden precipitar las formas iniciales de rifaximina.

En una realización de referencia, los procedimientos de producción de mezclas de forma Gamma, incluidas, pero no limitadas a, mezclas de forma Gamma y forma Eta y mezclas de forma Gamma y forma Zeta comprenden precipitar las formas iniciales.

5 En una realización de referencia, los procedimientos para producir forma Eta de rifaximina y mezclas de formas η y γ de rifaximina comprenden precipitar las formas de rifaximina iniciales de la manera indicada en la tabla 22.

En una realización de referencia, los procedimientos para producir mezclas de forma Eta, forma Zeta, forma Gamma, forma Xi y forma Gamma y mezclas de forma γ y forma η de rifaximina comprenden precipitar las formas iniciales de la manera indicada en las tablas 24 y 25.

10 En una realización de referencia, los procesos para producir forma ι comprenden las condiciones indicadas en la tabla 28.

15 Algunas características de la forma ζ polimorfa de referencia incluyen, por ejemplo: la forma Zeta se observó por análisis XRPD de sólidos en solución (figuras 42 y 43). Estos sólidos se eliminaron y alteraron bajo diversas condiciones de humedad relativa (HR). El análisis de XRPD después de tres días mostró la conversión a la forma γ y bajo 43% de HR, aunque la conversión de forma probablemente se inició después de la eliminación de los sólidos de la solución.

Algunas características de la forma Eta polimorfa de referencia incluyen, por ejemplo: la forma η se generó secando la forma Zeta al vacío durante un día (figura 44). El material de la forma Zeta (después de la formación) permaneció inalterado cuando se secó al vacío a 40°C durante un día.

20 Se pueden encontrar otros protocolos a modo de ejemplo para preparar las formas polimórficas descritas de rifaximina en los Ejemplos así como en la Patente de EE.UU. n° 7.045.620; Publicación de Patente de EE.UU. n° 2009-0130201; Publicación de Patente de EE.UU. n° 2011-0160449; Publicación de Patente de EE.UU. n° 2010-0010028; Publicación de Patente de EE.UU. n° 2011-0105550 y Publicación de Patente de EE.UU. n° 2010-0174064.

Se describirán ahora más realizaciones mediante los siguientes ejemplos no restrictivos.

25 Ejemplos

Materiales

Las muestras se almacenaron en un desecador. Los disolventes y otros reactivos usados se compraron a proveedores comerciales y se usaron tal como se recibieron. Los disolventes fueron de calidad HPLC

o ACS.

30 Ejemplo 1: Preparación de la forma Xi (de referencia)

35 Para preparar la forma Xi de rifaximina, se secó en primer lugar 33,5 g de rifaximina a vacío a 40°C durante 16 horas y a continuación se disolvió en 150 ml de etanol absoluto en un reactor encamisado de 500 ml. Con agitación, la mezcla se calentó a 60°C, se mantuvo durante 15 minutos y luego se enfrió a 0,4°C/min a 40°C. La precipitación se observó visualmente a 43°C. La muestra se volvió a calentar hasta 60°C para disolver el sólido y luego se enfrió a 0,4°C/min a 45°C. La solución se sembró con una suspensión de forma η (500 mg) en 10 ml de etanol, que se puso en suspensión previamente durante 4 horas. La mezcla se calentó a 45°C durante 1 hora, luego se enfrió a 0°C durante 200 minutos. La suspensión se mantuvo a 0°C y se continuó agitando durante 14 horas. El material se filtró, se lavó con 50 ml de etanol frío y se dividió por partes iguales en dos lotes. Un lote se secó mediante evaporación rotatoria durante 10 horas y el otro lote se secó al vacío durante 20 horas.

40 El material se analizó por difracción de rayos X de polvo (XRPD). Además, el material se caracterizó por calorimetría de barrido diferencial (DSC), análisis termogravimétrico (TGA), absorción de humedad (también conocida como absorción dinámica de vapor, DVS), valoración de Karl-Fischer (KF), resonancia magnética nuclear (RMN) protónica en solución (^1H) y de estado sólido (SS) y espectroscopia infrarroja de reflectancia total atenuada (ATR-IR) y Raman.

45 El patrón de XRPD de la forma Xi de rifaximina se muestra en las figuras 22 y 23. Se incluyen listas de picos observados y destacados.

Se analizó un patrón de Panalytical. Los picos observados se muestran en la figura 23.

Los datos de caracterización adicionales para forma Xi de rifaximina por DSC, TGA, DVS y XRPD antes y después de DVS se presentan en la figura 24 a la figura 27.

50 Los resultados de DSC muestran dos endotermas amplias con máximos de señal a aproximadamente 73,9°C y 203,2°C. TGA de la misma muestra indica una pérdida de peso de aproximadamente 10,5% cuando se calienta

hasta 170°C (figura 25). Los episodios térmicos superiores a 230°C son probablemente debidos a la descomposición.

La forma Xi de rifaximina contiene 0,24% en peso de agua por análisis de Karl-Fischer. La ¹H-RMN en solución demuestra que la muestra contiene aproximadamente 2,1 moles de etanol por mol de rifaximina.

- 5 Los datos de absorción de humedad para la forma Xi de rifaximina se muestran en la figura 26. Se observa una pérdida de peso inicial del 7,2% en el equilibrio a 5% de HR. El material presenta un aumento de peso del 7,9% de 5 a 95% de HR y una pérdida de peso de 10,5% de 95 a 5% de HR. El patrón de XRPD de la muestra después de la absorción de humedad (figura 27) indica que el material se volvió desordenado.

Ejemplo 2: Preparación de forma o (de referencia)

- 10 La forma o de rifaximina se preparó por tres métodos como se describe a continuación. La muestra generada por el método 1 se caracterizó además por DSC, TGA, DVS, espectroscopia Raman y de ATR-IR, KF, y espectrometría de RMN protónica en solución y de carbono en estado sólido.

Método 1:

- 15 Se preparó una suspensión de la forma Xi de rifaximina en etanol absoluto a una concentración de 524 mg/ml y se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente un día. La suspensión se filtró y se caracterizó mientras se humedecía con licor madre por XRPD como forma o.

Método 2:

- 20 Se preparó una suspensión de masas aproximadamente iguales de la forma Xi y la forma η de rifaximina en etanol absoluto a una concentración de 230 mg/ml. La mezcla se agitó a ~ 1°C durante aproximadamente siete días. La suspensión se filtró y se caracterizó mientras se humedecía con licor madre por XRPD como forma o.

Método 3:

- 25 Se preparó una suspensión de masas aproximadamente iguales de la forma Xi y la forma γ de rifaximina en etanol absoluto a una concentración de 209 mg/ml. La mezcla se agitó a ~1°C durante aproximadamente siete días. La suspensión se filtró y se caracterizó mientras se humedecía con licor madre por XRPD como forma o.

- 30 La forma o de rifaximina se caracterizó por XRPD de alta resolución, DSC, TGA, DVS, espectroscopia Raman y ATR-IR, análisis de KF y espectrometría de RMN de ¹H en solución y de ¹³C en estado sólido. La figura 33 muestra la solución de indización y los parámetros de celda unidad para la forma o.

- 35 Se describe una lista de las posiciones pico de XRPD para un patrón XRPD de la forma o de rifaximina. Se incluyen las listas de picos observados y destacados, mientras que las listas de picos representativos y característicos no están incluidas. Se analizó un patrón de XRPD de Panalytical. Los picos observados se muestran en la tabla 2, y los picos destacados están listados en la tabla 3.

- 40 El termograma DSC muestra una endoterma ancha mayor a aproximadamente 81,3°C (pico máximo) y una endoterma ancha menor a 135,0°C (del pico máximo) (véase la figura 35). TGA de la misma muestra indica dos etapas de pérdida de peso de aproximadamente 18,6% en peso entre 26 y 90°C y aproximadamente 4,0% en peso entre 90 y 135°C. Los episodios térmicos por encima de 200°C probablemente se deben a la descomposición.

- 45 El análisis de DVS en un equilibrio hídrico de la forma o de rifaximina muestra una pérdida de peso inicial de ~ 15% en peso a 5% de HR tras el equilibrio (véase la figura 36). El material presentó un aumento de peso de 6,2% en peso de 5 a 95% de HR y una pérdida de peso de 9,5% en peso de 5 a 95% de HR. La muestra después de la DVS se caracterizó por XRPD como forma i con una cantidad significativa de desorden (véase la figura 37).

- La muestra de la forma o contenía 4,74% en peso de agua por análisis de KF lo que puede ser aproximadamente equivalente a dos moles de agua. La espectroscopia de RMN de ¹H indicó que la muestra contenía un mol de etanol por mol de rifaximina. Los porcentajes en peso del contenido en agua y etanol según lo indicado por análisis de KF y el espectro de RMN de ¹H en solución, son significativamente menores que la pérdida de peso que se indica en el termograma TG. Esto puede ser el resultado de la pérdida de disolvente en superficie de la muestra entre los análisis ya que la prueba TGA se realizó 14 días antes de la prueba de RMN de ¹H.

Tabla 1. Caracterización de la forma o de rifaximina

ID de la muestra	Análisis	Resultado
1	XRPD	Forma Omicron
2	XRPD	Forma Omicron

3	XRPD	Forma Omicron
	DSC	Endot. ancha mayor @ 81,3°C (pico máx.) Endot. ancha @ 135°C (pico máx.)
	TGA	18,7% de pérdida de peso de 26 a 90°C (~ 4 equivalente mol EtOH) 4,0% de pérdida de peso de 90 a 135°C (~ 2 equivalente mol de agua)
	DVS	-15,0% de cambio de peso en equilibrio a 5% HR 6,2% de ganancia de peso de 5 a 95% HR 9,5% de pérdida de peso de 95 a 5% HR
	KF	4,74% de agua (~ 2 equivalente mol)
	Después de DVS XRPD	Forma I
	ATR-IR	Espectro obtenido
	Raman	Espectro obtenido
	¹ H RMN	6,0% en peso de EtOH (~1 equivalente mol)
	SS ¹³ C RMN	Espectro obtenido

Tabla 2. Picos observados para la forma Omicron de rifaximina

°2θ	Espacio <i>d</i> (Å)	Intensidad (%)
5,87 ± 0,20	15,063 ± 0,531	100
6,99 ± 0,20	12,652 ± 0,372	39
7,77 ± 0,20	11,375 ± 0,300	8
8,31 ± 0,20	10,644 ± 0,262	23
8,47 ± 0,20	10,434 ± 0,252	10
9,13 ± 0,20	9,691 ± 0,217	20
9,58 ± 0,20	9,235 ± 0,197	8
9,74 ± 0,20	9,077 ± 0,190	8
10,86 ± 0,20	8,144 ± 0,152	5
12,35 ± 0,20	7,166 ± 0,117	9
13,27 ± 0,20	6,672 ± 0,102	13
13,69 ± 0,20	6,469 ± 0,095	17
14,01 ± 0,20	6,323 ± 0,091	10
14,44 ± 0,20	6,134 ± 0,086	10
14,79 ± 0,20	5,989 ± 0,082	10
15,19 ± 0,20	5,832 ± 0,077	7
15,33 ± 0,20	5,782 ± 0,076	6
15,68 ± 0,20	5,653 ± 0,073	8
15,94 ± 0,20	5,559 ± 0,070	5

ES 2 682 965 T3

16,04 ± 0,20	5,524 ± 0,069	5
16,31 ± 0,20	5,434 ± 0,067	5
16,66 ± 0,20	5,321 ± 0,064	10
17,00 ± 0,20	5,217 ± 0,062	6
17,35 ± 0,20	5,112 ± 0,059	7
17,67 ± 0,20	5,021 ± 0,057	20
18,08 ± 0,20	4,906 ± 0,054	8
19,04 ± 0,20	4,662 ± 0,049	12
19,24 ± 0,20	4,614 ± 0,048	7
19,52 ± 0,20	4,548 ± 0,047	10
19,85 ± 0,20	4,472 ± 0,045	8
20,17 ± 0,20	4,402 ± 0,044	9
20,42 ± 0,20	4,349 ± 0,043	18
20,76 ± 0,20	4,279 ± 0,041	7
21,07 ± 0,20	4,216 ± 0,040	16
21,28 ± 0,20	4,176 ± 0,039	11
21,61 ± 0,20	4,113 ± 0,038	15
21,83 ± 0,20	4,072 ± 0,037	11
22,14 ± 0,20	4,014 ± 0,036	7
22,36 ± 0,20	3,976 ± 0,035	7
22,65 ± 0,20	3,927 ± 0,035	13
22,93 ± 0,20	3,879 ± 0,034	7
23,20 ± 0,20	3,835 ± 0,033	6
23,46 ± 0,20	3,791 ± 0,032	8
23,71 ± 0,20	3,752 ± 0,031	7
24,15 ± 0,20	3,685 ± 0,030	7
24,35 ± 0,20	3,655 ± 0,030	5
24,67 ± 0,20	3,609 ± 0,029	7
25,07 ± 0,20	3,552 ± 0,028	8
25,40 ± 0,20	3,506 ± 0,027	5
25,80 ± 0,20	3,453 ± 0,027	4
26,22 ± 0,20	3,399 ± 0,026	9
26,54 ± 0,20	3,359 ± 0,025	4
26,76 ± 0,20	3,332 ± 0,025	5
27,17 ± 0,20	3,282 ± 0,024	7

ES 2 682 965 T3

27,78 ± 0,20	3,212 ± 0,023	4
28,69 ± 0,20	3,111 ± 0,021	5
28,88 ± 0,20	3,092 ± 0,021	6
29,21 ± 0,20	3,057 ± 0,021	4
29,46 ± 0,20	3,032 ± 0,020	4
23,71 ± 0,20	3,752 ± 0,031	100
24,15 ± 0,20	3,685 ± 0,030	39
24,35 ± 0,20	3,655 ± 0,030	8
24,67 ± 0,20	3,609 ± 0,029	23
25,07 ± 0,20	3,552 ± 0,028	10
25,40 ± 0,20	3,506 ± 0,027	20
25,80 ± 0,20	3,453 ± 0,027	8
26,22 ± 0,20	3,399 ± 0,026	8
26,54 ± 0,20	3,359 ± 0,025	5
26,76 ± 0,20	3,332 ± 0,025	9
27,17 ± 0,20	3,282 ± 0,024	13
27,78 ± 0,20	3,212 ± 0,023	17
28,69 ± 0,20	3,111 ± 0,021	10
28,88 ± 0,20	3,092 ± 0,021	10
29,21 ± 0,20	3,057 ± 0,021	10
29,46 ± 0,20	3,32 ± 0,020	7

Tabla 3. Picos destacados para la forma Omicron de rifaximina

°2θ	Espacio d (Å)	Intensidad (%)
5,87 ± 0,20	15,063 ± 0,531	100
6,99 ± 0,20	12,652 ± 0,372	39
8,31 ± 0,20	10,644± 0,262	23
9,13 ± 0,20	9,691 ± 0,217	20
13,27 ± 0,20	6,672 ± 0,102	13
13,69 ± 0,20	6,469 ± 0,095	17
17,67 ± 0,20	5,021 ± 0,057	20

Ejemplo 3: Preparación de la forma Pi (de referencia)

5 Método 1:

Se cargó un reactor con una suspensión de aproximadamente 8,7 g de Rifaximina en 52 ml de etanol absoluto que contiene 0,9% en peso de agua (determinada por análisis de agua de Karl Fisher), que se preparó de antemano agitando durante aproximadamente 45 minutos. Se usó etanol absoluto (9 ml) para enjuagar el recipiente de

preparación de la suspensión y se añadió al recipiente del reactor. La suspensión del germen se preparó agitando 135,7 mg de Rifaximina en 1 ml de etanol absoluto durante aproximadamente 90 minutos. La suspensión del germen se añadió directamente al reactor según se necesitaba. La suspensión se calentó a 55°C, se enfrió a 40°C, y luego se añadió la suspensión del germen y el reactor se mantuvo en agitación durante una hora antes de enfriar a 0°C durante 200 minutos. La suspensión se mantuvo durante aproximadamente 2 horas a 0°C. Después de la cristalización, la suspensión se descargó del recipiente del reactor y se filtró inmediatamente por tierra seca usando un filtro Buchner y un embudo y papel de filtro de grado 1. La torta húmeda se secó en una estufa de vacío a temperatura ambiente durante cuatro días. Los valores de presión típicos para la estufa de vacío son de aproximadamente 40 a aproximadamente 50 mTorr.

10 Método 2:

Se preparó también la forma π secando una mezcla formas Omicron y Zeta de Rifaximin, húmedas con etanol absoluto, en una estufa de vacío a aproximadamente 40°C durante 1 día. Los valores de presión típicos para la estufa de vacío son de aproximadamente 40 a aproximadamente 50 mTorr.

Método 3:

15 La forma beta de Rifaximina se recristalizó en etanol absoluto disolviendo aproximadamente 140 mg/ml en etanol absoluto a 55°C. Los métodos detallados de formación de β son conocidos en la técnica y pueden encontrarse en la patente de EE.UU. n° 7.045.620, que está incorporada por referencia en la presente memoria. La solución se enfrió a continuación a 40°C, se sembró con aproximadamente 1,5% en peso de germen (con respecto a la masa de aporte de Rifaximina), que se preparó disolviendo aproximadamente 140 mg/ml de forma η de Rifaximina en etanol absoluto. La suspensión se enfrió a 0°C durante 200 minutos y luego se mantuvo durante aproximadamente 2 horas antes de filtrar y secar en una estufa de vacío a temperatura ambiente durante aproximadamente 4 días.

Los valores de presión típicos para la estufa de vacío son de aproximadamente 40 a aproximadamente 50 mTorr.

El sólido seco se caracterizó por XRPD como forma Pi, y se muestra en las figuras 9 y 12-14.

25 La forma Pi de Rifaximina parecía ser un solvato variable. Los parámetros de celda unitaria pueden expandirse o contraerse para acomodarse a la composición del solvato. Las posiciones de picos de XRPD son un resultado directo de los parámetros de la celda unitaria, y por lo tanto un solo patrón XRPD no será representativo de la forma cristalina. Se proporciona una lista de las posiciones de picos de XRPD para dos patrones de XRPD que representan los extremos de los volúmenes de celda unitaria para Rifaximin Pi y estos dos patrones se combinaron para proporcionar intervalos de posición de picos, listados en la tabla 10 y la tabla 11. Se incluyen listas de picos observados y destacados, mientras que las listas de picos representativos y característicos no están incluidas. Solo se recogió un patrón XRPD de Panalytical. Los picos observados se muestran en la tabla 6 y la tabla 8, y los picos destacados se listan en las tablas 7 y 9.

35 Para investigar si la orientación preferida estaba presente, se recogieron dos patrones de XRPD en la misma muestra inalterada de la fracción de grano más grueso de la muestra. Estos granos parecían tener superficies facetadas por inspección visual a simple vista. Se recogieron patrones de XRPD en esta muestra usando la geometría de Bragg-Brentano y la geometría de transmisión para determinar si la orientación preferida estaba afectando a las intensidades relativas de los picos agudos (Bragg). La figura 15 muestra una variación considerable intensidades relativas y las posiciones de pico de los dos picos de Bragg destacados. La variación de la intensidad relativa de estos picos muy próximos indica la presencia de una orientación preferida en esta muestra y sugiere que las muestras con superficies facetadas probablemente muestren una orientación preferida porque las facetas son de monocristales de la forma Pi. Estos dos patrones también tenían el fondo difuso más bajo generado por material cristalino desordenado en comparación con todos los otros patrones recogidos en las muestras de la forma Pi.

45 El termograma DSC presenta una endoterma ancha mayor con un pico máximo a 66,4°C y una endoterma menor con un pico máximo a 203,4°C (véase la figura 16). El TGA de la muestra presenta una pérdida de peso de 2,49% en peso entre 26 y 80°C que probablemente esté relacionada con el primer episodio endotérmico amplio y la pérdida de peso de 1,56% en peso entre 80 y 203°C. Los episodios térmicos por encima de 203°C son debidos probablemente a descomposición.

50 El análisis de DVS en un equilibrio hídrico de la muestra de forma Pi de Rifaximina muestra una pérdida de peso inicial de 1,3% en peso a 5% de HR tras el equilibrio (véase la figura 17). El material es reversiblemente higroscópico y presentaba adsorción de 10,5% en peso de 5 a 95% de HR y desorción de 11,3% de 95 a 5% de HR. El análisis del material después de DVS se caracterizó por XRPD como forma Pi.

55 Se encontró que la muestra de la forma Pi contenía 1,67% en peso de agua por análisis de KF lo que es equivalente a aproximadamente 0,75 moles de agua por mol de Rifaximina. La espectroscopia de RMN protónica en solución de la misma muestra fue coherente con la estructura de Rifaximina con la presencia de aproximadamente 0,67 moles de etanol por mol de Rifaximina. También se obtuvieron espectros ATR-IR, Raman y espectros ^{13}C CP/MAS RMN en estado sólido. Los picos en los espectros ^{13}C CP/MAS RMN en estado sólido eran más anchos que los de los espectros en comparación con las formas conocidas de rifaximina, lo que indica que la forma Pi está desordenada.

Tabla 4. Preparación de Rifaximina Pi

ID de la muestra	Análisis	Método de preparación
1	Pi (XRPD)	Método 1
2	Pi (XRPD)	Método 1
3	Pi (XRPD)	Método 3
4	Pi (XRPD)	Método 2
5	Pi (XRPD)	Método 4
6	Pi (XRPD)	Método 4
7	Pi (XRPD)	Método 4

Tabla 5. Caracterización de Rifaximin Pi

Análisis	Resultado
XRPD	Forma Pi
XRPD ^a	Forma Pi
XRPD ^b	Forma Pi
DSC	Endot. ancha mayor @ 66,4°C (pico máx.) Endot. ancha @ 203,4°C (pico máx.)
TGA	2,5% de pérdida de peso de 26 a 80°C (~ 0,4 equivalente mol EtOH) 1,6% de pérdida de peso de 80 a 203°C (~ 0,7 equivalente mol de agua)
DVS	-1,3% de cambio de peso en equilibrio a 5% HR 10,5% de ganancia de peso de 5 a 95% HR 11,3% de pérdida de peso de 95 a 5% HR
KF	1,67% en peso, ~ 0,75 mol de agua
Después de DVS XRPD	Forma Pi
ATR-IR	Espectro obtenido
Raman	Espectro obtenido
¹ H RMN	~0,67 mol EtOH)
SS ¹³ C RMN	Espectro obtenido

^a Se seleccionaron preferentemente partículas grandes de arriba de la muestra después de la oscilación horizontal. Geometría de Bragg-Brentano.

^b HR varió de 24 a 27% durante la recopilación de datos. Geometría de transmisión.

Tabla 6. Picos observados para Rifaximina Pi

°2θ	Espacio d (Å)	Intensidad (%)
6,91 ± 0,20	12,797 ± 0,381	93
7,16 ± 0,20	12,350 ± 0,355	100
9,15 ± 0,20	9,669 ± 0,216	44

5

Tabla 7. Picos destacados para Rifaximina Pi

$^{\circ}2\theta$	Espacio d (Å)	Intensidad (%)
$6,91 \pm 0,20$	$12,797 \pm 0,381$	93
$7,16 \pm 0,20$	$12,350 \pm 0,355$	100

Tabla 8. Picos observados para Rifaximina Pi

$^{\circ}2\theta$	Espacio d (Å)	Intensidad (%)
$7,05 \pm 0,20$	$12,532 \pm 0,365$	94
$7,29 \pm 0,20$	$12,130 \pm 0,342$	100
$9,33 \pm 0,20$	$9,483 \pm 0,207$	52

5

Tabla 9. Picos destacados para Rifaximina Pi

$^{\circ}2\theta$	Espacio d (Å)	Intensidad (%)
$7,05 \pm 0,20$	$12,532 \pm 0,365$	94
$7,29 \pm 0,20$	$12,130 \pm 0,342$	100

Tabla 10. Intervalos de picos observados para Rifaximina Pi

Intervalo de $^{\circ}2\theta$	Intervalo de espacio d (Å)	Intervalo de intensidad (%)
$(6,91 - 7,05) \pm 0,20$	$12,797 \pm 0,381 - 12,532 \pm 0,365$	93 - 94
$(7,16 - 7,29) \pm 0,20$	$12,350 \pm 0,355 - 12,130 \pm 0,342$	100
$(9,15 - 9,33) \pm 0,20$	$9,669 \pm 0,216 - 9,483 \pm 0,207$	44 - 52

10 Tabla 11. Intervalos de picos destacados para Rifaximina Pi

Intervalo de $^{\circ}2\theta$	Intervalo de espacio d (Å)	Intervalo de intensidad (%)
$(6,91 - 7,05) \pm 0,20$	$12,797 \pm 0,381 - 12,532 \pm 0,365$	93 - 94
$(7,16 - 7,29) \pm 0,20$	$12,350 \pm 0,355 - 12,130 \pm 0,342$	100

Ejemplo 4: Preparación de forma Mu (invención)

15 La forma μ se obtuvo por evaporación rápida de rifaximina en etanol/heptano 1:1 (v/v) a temperatura ambiente. También se demostró que la forma θ se convertirá en la forma μ al exponerse al 75% de HR a temperatura ambiente. Además, la forma ζ se convierte en la forma μ al exponerse al 51% de HR a temperatura ambiente. La forma μ se desolvata irreversiblemente en la forma Gamma, cuando se expone a -60°C al vacío durante ~ 24 horas.

Aproximadamente 3 gramos de rifaximina se disolvieron en 60 ml de etanol. La solución se diluyó a continuación con un volumen igual de heptano y se filtró en un vaso abierto o una placa de cristalización. La solución filtrada se dejó a temperatura ambiente en una campana extractora para su rápida evaporación.

20 Los detalles de cada experimento se presentan en la Tabla 12. Por ejemplo, la forma Mu de Rifaximina se preparó disolviendo en primer lugar 3,2422 g de rifaximina en 60 ml de etanol. Se observó una solución roja. La solución se diluyó a continuación 1:1 con 60 ml de heptano, se mezcló y se filtró a través de un filtro de nilón de $0,2 \mu\text{m}$ en una placa de cristalización abierta. La placa de cristalización se dejó a temperatura ambiente en la campana extractora

para la rápida evaporación del disolvente. La evaporación del disolvente se completó durante la noche y se produjeron hojas naranjas con birrefringencia y extinción.

La forma μ de rifaximina es una forma cristalina solvatada/hidratada variable. Se genera por hidratación de la forma θ (que, a su vez, se genera por desolvatación de la forma ζ). Su red cristalina puede expandirse o contraerse para adaptarse a los cambios en el contenido de disolvente y/o agua. La estructura, con un intervalo calculado para su volumen por unidad de fórmula entre 1279 y 1293 Å³, contiene vacíos estimados entre aproximadamente 252 y 266 Å³, respectivamente, que pueden ser ocupados por disolvente y/o agua.

La caracterización de varias muestras de forma μ es coherente con la variabilidad conocida en su contenido de disolvente/agua. Por ejemplo, se observaron aproximadamente 0,6 moles de EtOH (por mol de rifaximina) y 12,7% en peso de agua en una muestra, mientras que en otra muestra se observaron aproximadamente 0,5 moles de EtOH y 14,1% en peso de agua.

La forma Theta de rifaximina se convertirá en forma μ al exponerse a 75% de HR. Además, la forma μ se generó a 51% de HR. Se generó una forma Mu ligeramente desordenada (como mezcla con la forma ι) a 44% de HR. La forma μ de rifaximina se deshidrata irreversiblemente para formar la γ .

La forma gamma de rifaximina se puede preparar poniendo en suspensión rifaximina en un disolvente, p. ej., etanol, en un reactor o matraz adecuado que está equipado con agitación, mecánica o magnética, un termómetro y un condensador de reflujo. La suspensión se calienta a 40-80°C, p. ej., 45°C a 70°C o 55°C a 65°C, con agitación hasta la disolución completa del sólido. Mientras se mantiene esta temperatura, se agrega un segundo disolvente, p. ej. agua, durante 1-120 minutos, p. ej., 10-60 minutos o 20-40 minutos. Al final de la adición del segundo disolvente, la temperatura se lleva a 10-50°C, p. ej., de 20°C a 40°C o de 25°C a 35°C, en 10-120 minutos, p. ej., 20-60 minutos o 30-50 minutos, y se mantiene en este valor hasta que se observe la cristalización, luego la temperatura se reduce aún más a -10-10°C, p. ej. -7°C a 7°C o -5°C a 5°C, durante 0,5-5 horas, p. ej. 1-4 horas o 1,5-3 horas, y se mantiene a esta temperatura durante 1-24 horas, p. ej. 2-12 horas o 4-8 horas. La suspensión se filtra a continuación y el sólido se lava con el segundo disolvente, p. ej., agua. La torta de filtro se seca al vacío a temperatura ambiente hasta que se observa un peso constante.

La forma Zeta de rifaximina puede prepararse poniendo en suspensión rifaximina en una mezcla de disolventes, p. ej., etanol y agua, con una proporción de 4:1, a 15°C a 35°C, p. ej. 20°C a 30°C o 22°C a 27°C durante 1-10 horas, p. ej., de 2 a 8 horas o 466 horas. Los sólidos se aíslan, p. ej., por decantación o filtración, y los sólidos se almacenan en un frigorífico.

La forma Theta de rifaximina puede prepararse secando la forma ζ al vacío a temperatura ambiente durante aproximadamente 6 horas. La forma θ puede ser un etanolato basado en los resultados de ¹H-RMN. Una muestra contiene dos moles de etanol por mol de rifaximina por ¹H-RMN, pero el volumen estimado a partir de la solución de indización XRPD experimental indica que la celda unitaria puede acomodar hasta 4 moles de etanol por mol de rifaximina. Los patrones XRPD de la forma θ se indizaron satisfactoriamente. La indización satisfactoria del patrón de difracción del polvo presentada por esta forma proporciona el apoyo de que la forma Theta es una única fase cristalina. La forma Theta de rifaximina se obtuvo a gran escala por secado al vacío de la forma ζ . En este ejemplo, se añadieron 58,96 g de rifaximina a 300 ml de etanol con agitación en condiciones ambientales. La rifaximina se disolvió casi completamente al principio y produjo una solución de color rojo muy oscuro. Con agitación continua, la solución se volvió de un color más claro y la turbidez aumentó hasta que se formó una pasta naranja/roja. En ese momento, se agregaron otros 100 ml de etanol. El volumen total de etanol fue de 400 ml. La muestra de suspensión se filtró al vacío a continuación a través de un papel de filtro en atmósfera de nitrógeno (21% de HR, 22°C) y se obtuvo una pasta de color rojo anaranjado. Una vez que el filtrado dejó de gotear desde el extremo del embudo, se rompió la torta del filtro sobre el papel de filtro con una espátula, mientras que el vacío y el nitrógeno aún permanecían conectados. El tiempo de secado total de la muestra en papel de filtro fue de aproximadamente 30 minutos.

El sólido resultante se identificó por XRPD como forma Zeta. Esta muestra sólida se secó luego al vacío durante aproximadamente 6 horas a temperatura ambiente. El patrón después de XRPD confirma que el sólido se convirtió a la forma Theta después del secado al vacío.

También se conocen métodos adicionales para preparar la rifaximina forma Mu (como una fase pura o como mezclas con otras formas), que no utilizaron etanol/heptano 1:1 (v/v). Estos experimentos se resumen en la tabla 12A. Se mostró que la forma Theta se convertirá al menos parcialmente en la forma μ con la exposición al 75% de HR. Además, la forma Zeta se convierte en la forma Mu al exponerse al 51% de HR a temperatura ambiente. Se generó una forma Mu ligeramente desordenada (como una mezcla con la forma ι) en etanol a 44% de HR y temperatura ambiente.

El material se analizó por difracción de rayos X de polvo (XRPD) y los patrones se indizaron. Además, el material se caracterizó por calorimetría de barrido diferencial (DSC), análisis termogravimétrico (TGA), absorción dinámica de vapor (DVS), valoración de Karl-Fischer (KF), resonancia magnética nuclear (RMN) de protones (¹H-) en solución y en estado sólido (SS-) y espectroscopia infrarroja de reflectancia total atenuada (ATR-IR) y Raman.

Los patrones de XRPD de dos muestras de forma μ se muestran en la figura 1. Dado que la forma Mu es un sistema variable con una estructura de celda unitaria flexible que puede expandirse o contraerse fácilmente para acomodar varias cantidades de disolvente, debe observarse que los patrones ilustrados son solo representaciones de dos ejemplos discretos de una serie de intervalos de pico que pueden ser presentados por la forma μ .

- 5 La lista de posiciones de los picos para cada patrón de XRPD de la forma μ de rifaximina ilustrada en la tabla 13 se presenta en la figura 2 y en la figura 3, respectivamente. Las listas de picos observados y destacados se incluyen en las tablas 13-16. Las listas de picos representativos y característicos no están incluidas. Se analizó un patrón de PANalytical para cada muestra.

- 10 Los patrones XRPD de la forma Mu de rifaximina se indizaron y se ilustran en la figura 4 y la figura 5. La indización es el proceso de determinar el tamaño y la forma de la celda unitaria dadas las posiciones de los picos en un patrón de difracción.

- 15 El acuerdo entre las posiciones de los picos permitidas, marcados con barras en la figura 4 y la figura 5, y los picos observados indica una determinación uniforme de celda unitaria. La indización satisfactoria del patrón indica que cada muestra se compone principalmente de una sola fase cristalina. Los grupos espaciales coherentes con el símbolo de extinción asignado, los parámetros de celda unitaria y las cantidades derivadas se tabulan en la tabla 17.

- 20 El volumen de rifaximina ($1.027 \text{ \AA}^3/\text{molécula}$) se obtuvo de una estructura de hidrato de rifaximina descrita previamente. Se usó un valor típico de $20 \text{ \AA}^3/\text{molécula}$ para el agua de hidratación. Por lo tanto, dado el volumen por unidad de fórmula de la solución de indización para la forma μ de $1293,4 \text{ \AA}^3$, aproximadamente 226 \AA^3 están disponibles para agua. Hasta 13 moles de agua por rifaximina son posibles en el volumen disponible. Un segundo patrón XRPD de la forma μ también se indizó con un volumen por unidad de fórmula de $1278,5 \text{ \AA}^3$, y hasta 12,5 moles de agua por rifaximina son posibles en el volumen disponible. El análisis de las muestras reales de la forma μ por KF y $^1\text{H-RMN}$ demuestra que la muestra contiene aproximadamente 0,5 moles de etanol y 7 moles de agua por mol de rifaximina, mientras que otra muestra contiene aproximadamente 0,6 mol de etanol y 6 moles de agua por mol de rifaximina (Tabla 20).

- 25 Los patrones de XRPD listados anteriormente representan una sola fase de la rifaximina, denominada forma μ . Debido a que la forma μ es un solvato variable, los parámetros de la celda unitaria pueden cambiar por expansión o contracción para acomodar el disolvente. Las posiciones de los picos de XRPD son un resultado directo de los parámetros de la celda unidad. Se presentan listas de picos para los dos patrones anteriores y se combinan en la tabla 18 y la tabla 19 para proporcionar intervalos de posición de picos.

- 30 Los datos de caracterización adicionales para la forma Mu de rifaximina por DSC, TGA, DVS y XRPD antes y después de DVS se presentan en la figura 6 a la figura 8, y se resumen en la tabla 20.

El resultado de DSC muestra una endoterma amplia con señal máxima a aproximadamente 92°C y cambio de entalpía de $443,1 \text{ J/g}$. TGA de la misma muestra indica una pérdida de peso de aproximadamente 15,7% cuando se calienta hasta 100°C (figura 6).

- 35 Los datos de absorción de humedad para la forma μ de rifaximina se muestran en la figura 7. Se observó una pérdida de peso inicial del 11,0% en el equilibrio a 5% de HR. El material presentó un aumento de peso del 9,5% de 5 a 95% de HR y una pérdida de peso de 9,3% de 95 a 5% de HR. El patrón de XRPD después de la absorción de humedad de la muestra (figura 8) indica que el material se ha convertido a forma γ . No se determinó la composición química de la muestra después de la absorción de humedad.

- 40 Otras caracterizaciones, incluidos los resultados de análisis de RMN, KF, ATR-IR y Raman también se resumen en la tabla 20.

- 45 Los datos de estabilidad física se resumen en la tabla 21. La forma μ se desolvata irreversiblemente a la forma γ , una forma muy desordenada, cuando se expone a -60°C al vacío durante ~24 horas; este resultado fue repetido en un experimento aparte. La forma μ se convirtió en forma β cuando la muestra se expuso al 97% de HR a temperatura ambiente durante ~16 días.

- 50 El patrón de XRPD de la forma Mu se indizó satisfactoriamente. La forma Mu se identifica como un sistema variable del cual los parámetros de la celda unitaria pueden cambiar por expansión o contracción para acomodar el disolvente. Múltiples patrones de XRPD obtenidos en varias muestras sugieren que existe un intervalo para los picos de reflexión observados en la forma Mu. Las soluciones de indización se obtuvieron en dos patrones de XRPD representativos de la forma Mu, pero no necesariamente indican el límite superior e inferior del intervalo. Más bien, se pueden considerar dos ejemplos discretos de la serie de la forma Mu. El cálculo teórico de las soluciones de indización indica que las dos muestras pueden acomodar hasta 12,5 o 13 moles de agua por mol de rifaximina basándose en el espacio vacío dentro de la celda unidad. El análisis de Karl-Fischer en las dos muestras de la forma μ muestra que el material contiene aproximadamente de 6 a 7 moles de agua por mol de rifaximina. El análisis por $^1\text{H-RMN}$ de las dos muestras indizadas de la forma Mu demuestra que contienen 0,5 a 0,6 moles de etanol por mol de rifaximina.

Tabla 12. Preparación de la forma de rifaximina

Rifaximina (g)	EtOH/Heptano (1:1 v/v, ml totales)	Condición ¹	Observación ²	Resultado de XRPD
3,2422	120	ER, T.A., 1 día	Hojas naranja, B/E	μ
3,1467	120	ER, T.A., 1 día	Hojas naranja, B/E	μ
3,2548	120	ER, T.A., 1 día	Hojas rojas, B/E	μ
3,2354	120	ER, T.A., 4 días	Hojas rojas, B/E	μ
3,1974	120	ER, T.A., 1 día	Hojas rojas, B/E	μ
3,2557	120	ER, T.A., 1 día	Hojas rojas, B/E	μ
3,1361	120	ER, T.A., 1 día	Hojas rojas, B/E	μ
3,2052	120	ER, T.A., 1 día	Hojas rojas, B/E	μ
0,1441	6	ER, T.A., 1 día	Hojas, B	μ

¹ ER = evaporación rápida; T.A. = temperatura ambiente.

² B = birrefringente; E = extinción.

5 Tabla 12A. Intentos para preparar la forma Mu de rifaximina por otros métodos

Método	Observaciones	Resultados
Precipitación en EtOH, Aislada a 44% HR (T.A.)	Naranja-rojizo brillante	μ + ι desordenada
ζ expuesta a 51% HR (T.A.), ~20 min	Naranja-rojizo brillante	μ
θ expuesta a 75% HR (T.A.), 6 h	Naranja	μ + ι
θ expuesta a 75% HR (40°C), 6 h	Naranja	μ + η

Tabla 13. Picos observados para la forma Mu de Rifaximina

°2θ	Espacio d (Å)	Intensidad (%)
4,72 ± 0,10	18,729 ± 0,405	100
4,79 ± 0,10	18,467 ± 0,394	84
6,29 ± 0,10	14,054 ± 0,227	7
6,94 ± 0,10	12,736 ± 0,186	10
7,44 ± 0,10	11,879 ± 0,162	5
7,84 ± 0,10	11,272 ± 0,145	20
8,11 ± 0,10	10,901 ± 0,136	55
8,36 ± 0,10	10,575 ± 0,128	32
8,55 ± 0,10	10,348 ± 0,122	44
8,70 ± 0,10	10,169 ± 0,118	44

ES 2 682 965 T3

8,88 ± 0,10	9,959 ± 0,113	5
9,60 ± 0,10	9,215 ± 0,097	13
10,15 ± 0,10	8,716 ± 0,087	6
10,32 ± 0,10	8,575 ± 0,084	3
10,88 ± 0,10	8,128 ± 0,075	10
11,02 ± 0,10	8,030 ± 0,073	9
11,20 ± 0,10	7,899 ± 0,071	11
12,09 ± 0,10	7,322 ± 0,061	3
12,54 ± 0,10	7,059 ± 0,057	18
12,79 ± 0,10	6,922 ± 0,054	6
12,96 ± 0,10	6,833 ± 0,053	6
13,42 ± 0,10	6,596 ± 0,049	5
13,63 ± 0,10	6,499 ± 0,048	9
13,86 ± 0,10	6,390 ± 0,046	19
14,54 ± 0,10	6,090 ± 0,042	21
14,90 ± 0,10	5,948 ± 0,040	16
15,25 ± 0,10	5,811 ± 0,038	6
15,50 ± 0,10	5,718 ± 0,037	8
16,00 ± 0,10	5,540 ± 0,035	14
16,30 ± 0,10	5,438 ± 0,033	10
16,62 ± 0,10	5,335 ± 0,032	8
16,78 ± 0,10	5,282 ± 0,031	6
16,97 ± 0,10	5,226 ± 0,031	6
17,27 ± 0,10	5,135 ± 0,030	8
17,47 ± 0,10	5,077 ± 0,029	6
17,57 ± 0,10	5,048 ± 0,029	6
17,84 ± 0,10	4,973 ± 0,028	5
18,20 ± 0,10	4,873 ± 0,027	9
18,57 ± 0,10	4,778 ± 0,026	13
18,97 ± 0,10	4,678 ± 0,025	24
19,42 ± 0,10	4,570 ± 0,023	22
19,88 ± 0,10	4,467 ± 0,022	4
20,78 ± 0,10	4,275 ± 0,020	16
21,76 ± 0,10	4,084 ± 0,019	10
22,18 ± 0,10	4,008 ± 0,018	10

ES 2 682 965 T3

22,52 ± 0,10	3,949 ± 0,017	12
°2θ	Espacio <i>d</i> (Å)	Intensidad (%)
22,83 ± 0,10	3,895 ± 0,017	7
23,27 ± 0,10	3,823 ± 0,016	8
23,70 ± 0,10	3,754 ± 0,016	7
24,17 ± 0,10	3,682 ± 0,015	9
24,47 ± 0,10	3,638 ± 0,015	8
24,67 ± 0,10	3,609 ± 0,014	7
25,26 ± 0,10	3,526 ± 0,014	12
25,81 ± 0,10	3,452 ± 0,013	7
26,53 ± 0,10	3,360 ± 0,012	11
26,98 ± 0,10	3,305 ± 0,012	11
27,55 ± 0,10	3,238 ± 0,012	11
28,23 ± 0,10	3,161 ± 0,011	7
28,50 ± 0,10	3,132 ± 0,011	6
28,87 ± 0,10	3,093 ± 0,011	7
29,15 ± 0,10	3,064 ± 0,010	10

Tabla 14. Picos destacados para la forma Mu de rifaximina

°2θ	Espacio <i>d</i> (Å)	Intensidad (%)
4,72 ± 0,10	18,729 ± 0,405	100
4,79 ± 0,10	18,467 ± 0,394	84
7,84 ± 0,10	11,272 ± 0,145	20
8,11 ± 0,10	10,901 ± 0,136	55
8,36 ± 0,10	10,575 ± 0,128	32
8,55 ± 0,10	10,348 ± 0,122	44
8,70 ± 0,10	10,169 ± 0,118	44
9,60 ± 0,10	9,215 ± 0,097	13
12,54 ± 0,10	7,059 ± 0,057	18

Tabla 15. Picos observados para la forma Mu de Rifaximina

°2θ	Espacio <i>d</i> (Å)	Intensidad (%)
4,75 ± 0,10	18,597 ± 0,400	99
4,82 ± 0,10	18,339 ± 0,388	100

ES 2 682 965 T3

6,32 ± 0,10	13,980 ± 0,224	8
6,96 ± 0,10	12,705 ± 0,185	14
7,46 ± 0,10	11,852 ± 0,161	7
7,86 ± 0,10	11,248 ± 0,145	23
8,13 ± 0,10	10,879 ± 0,135	77
8,39 ± 0,10	10,533 ± 0,127	60
8,56 ± 0,10	10,328 ± 0,122	53
8,73 ± 0,10	10,130 ± 0,117	57
8,90 ± 0,10	9,941 ± 0,113	8
9,65 ± 0,10	9,167 ± 0,096	17
10,18 ± 0,10	8,687 ± 0,086	7
10,37 ± 0,10	8,533 ± 0,083	5
10,92 ± 0,10	8,104 ± 0,075	14
11,24 ± 0,10	7,875 ± 0,070	14
12,12 ± 0,10	7,302 ± 0,061	5
12,59 ± 0,10	7,031 ± 0,056	15
12,84 ± 0,10	6,895 ± 0,054	10
13,01 ± 0,10	6,807 ± 0,053	6
13,66 ± 0,10	6,483 ± 0,048	15
13,91 ± 0,10	6,367 ± 0,046	23
14,29 ± 0,10	6,197 ± 0,043	16
14,54 ± 0,10	6,090 ± 0,042	33
°2θ	Espacio d (Å)	Intensidad (%)
14,95 ± 0,10	5,928 ± 0,040	23
15,28 ± 0,10	5,799 ± 0,038	7
15,55 ± 0,10	5,700 ± 0,037	10
16,05 ± 0,10	5,523 ± 0,034	21
16,38 ± 0,10	5,411 ± 0,033	11
16,67 ± 0,10	5,319 ± 0,032	10
16,87 ± 0,10	5,256 ± 0,031	11
17,03 ± 0,10	5,205 ± 0,031	9
17,35 ± 0,10	5,111 ± 0,029	9
17,52 ± 0,10	5,062 ± 0,029	10
17,85 ± 0,10	4,968 ± 0,028	7
18,27 ± 0,10	4,856 ± 0,026	12

ES 2 682 965 T3

18,62 ± 0,10	4,765 ± 0,025	15
19,02 ± 0,10	4,665 ± 0,024	24
19,49 ± 0,10	4,554 ± 0,023	22
20,23 ± 0,10	4,390 ± 0,022	7
20,56 ± 0,10	4,320 ± 0,021	11
21,26 ± 0,10	4,179 ± 0,020	12
21,80 ± 0,10	4,077 ± 0,019	13
22,23 ± 0,10	3,999 ± 0,018	15
22,63 ± 0,10	3,929 ± 0,017	12
22,92 ± 0,10	3,881 ± 0,017	9
23,32 ± 0,10	3,815 ± 0,016	9
23,79 ± 0,10	3,741 ± 0,016	9
24,24 ± 0,10	3,672 ± 0,015	10
24,54 ± 0,10	3,628 ± 0,015	10
25,34 ± 0,10	3,515 ± 0,014	14
25,89 ± 0,10	3,441 ± 0,013	8
26,41 ± 0,10	3,375 ± 0,013	12
26,61 ± 0,10	3,350 ± 0,012	11
27,09 ± 0,10	3,291 ± 0,012	11
27,63 ± 0,10	3,229 ± 0,012	13
28,30 ± 0,10	3,154 ± 0,011	9
28,97 ± 0,10	3,083 ± 0,010	10
29,25 ± 0,10	3,053 ± 0,010	11

Tabla 16. Picos destacados para la forma Mu de Rifaximina

°2θ	Espacio d (Å)	Intensidad (%)
4,75 ± 0,10	18,597 ± 0,400	99
4,82 ± 0,10	18,339 ± 0,388	100
7,86 ± 0,10	11,248 ± 0,145	23
8,13 ± 0,10	10,879 ± 0,135	77
8,39 ± 0,10	10,533 ± 0,127	60
8,56 ± 0,10	10,328 ± 0,122	53
8,73 ± 0,10	10,130 ± 0,117	57
9,65 ± 0,10	9,167 ± 0,096	17

Tabla 17. Soluciones de indización provisionales y cantidades derivadas

Forma/Patrón	Rifaximina, Forma μ	
Familia y grupo espacial	Monoclínico	
	P2 ₁ (n°4)	
Z'/Z	4/8	
a (Å)	13,043	13,063
b (Å)	21,040	21,144
c (Å)	37,502	37,697
α (grad.)	90	90
β (grad.)	96,36	96,42
γ (grad.)	90	90
Volumen (Å ³ /celda)	10.228,1	10.346,8
V/Z (Å ³ /unidad de fórmula)	1.278,5	1.293,4

Tabla 18. Intervalos de picos observados para la forma Mu de Rifaximina

Intervalo de 2θ	Intervalo de espacio d (Å)	Intervalo de intensidad (%)
(4,72 - 4,75) \pm 0,10	18,597 \pm 0,400 - 18,729 \pm 0,405	99 - 100
(4,79 - 4,82) \pm 0,10	18,339 \pm 0,388 - 18,467 \pm 0,394	84 - 100
(6,29 - 6,32) \pm 0,10	13,980 \pm 0,224 - 14,054 \pm 0,227	7 - 8
(6,94 - 6,96) \pm 0,10	12,705 \pm 0,185 - 12,736 \pm 0,186	10 - 14
(7,44 - 7,46) \pm 0,10	11,852 \pm 0,161 - 11,879 \pm 0,162	5 - 7
(7,84 - 7,86) \pm 0,10	11,248 \pm 0,145 - 11,272 \pm 0,145	20 - 23
(8,11 - 8,13) \pm 0,10	10,879 \pm 0,135 - 10,901 \pm 0,136	55 - 77
(8,36 - 8,39) \pm 0,10	10,533 \pm 0,127 - 10,575 \pm 0,128	32 - 60
(8,55 - 8,56) \pm 0,10	10,328 \pm 0,122 - 10,348 \pm 0,122	44 - 53
(8,70 - 8,73) \pm 0,10	10,130 \pm 0,117 - 10,169 \pm 0,118	44 - 57
(8,88 - 8,90) \pm 0,10	9,941 \pm 0,113 - 9,959 \pm 0,113	5 - 8
(9,60 - 9,65) \pm 0,10	9,167 \pm 0,096 - 9,215 \pm 0,097	13 - 17
(10,15 - 10,18) \pm 0,10	8,687 \pm 0,086 - 8,716 \pm 0,087	6 - 7
(10,32 - 10,37) \pm 0,10	8,533 \pm 0,083 - 8,575 \pm 0,084	3 - 5
(10,88 - 10,92) \pm 0,10	8,104 \pm 0,075 - 8,128 \pm 0,075	10 - 14
(11,20 - 11,24) \pm 0,10	7,875 \pm 0,070 - 7,899 \pm 0,071	11 - 14
(12,09 - 12,12) \pm 0,10	7,302 \pm 0,061 - 7,322 \pm 0,061	3 - 5
(12,54 - 12,59) \pm 0,10	7,031 \pm 0,056 - 7,059 \pm 0,057	15 - 18
(12,79 - 12,84) \pm 0,10	6,895 \pm 0,054 - 6,922 \pm 0,054	6 - 10

ES 2 682 965 T3

(12,96 - 13,01) ± 0,10	6,807 ± 0,053 - 6,833 ± 0,053	6 - 6
(13,63 - 13,66) ± 0,10	6,483 ± 0,048 - 6,499 ± 0,048	9 - 15
(13,86 - 13,91) ± 0,10	6,367 ± 0,046 - 6,390 ± 0,046	19 - 23
(14,90 - 14,95) ± 0,10	5,928 ± 0,040 - 5,948 ± 0,040	16 - 23
(15,25 - 15,28) ± 0,10	5,799 ± 0,038 - 5,811 ± 0,038	6 - 7
(15,50 - 15,55) ± 0,10	5,700 ± 0,037 - 5,718 ± 0,037	8 - 10
(16,00 - 16,05) ± 0,10	5,523 ± 0,034 - 5,540 ± 0,035	14 - 21
(16,30 - 16,38) ± 0,10	5,411 ± 0,033 - 5,438 ± 0,033	10 - 11
(16,62 - 16,67) ± 0,10	5,319 ± 0,032 - 5,335 ± 0,032	8 - 10
(16,78 - 16,87) ± 0,10	5,256 ± 0,031 - 5,282 ± 0,031	6 - 11
(16,97 - 17,03) ± 0,10	5,205 ± 0,031 - 5,226 ± 0,031	6 - 9
(17,27 - 17,35) ± 0,10	5,111 ± 0,029 - 5,135 ± 0,030	8 - 9
(17,47 - 17,52) ± 0,10	5,062 ± 0,029 - 5,077 ± 0,029	6 - 10
(17,84 - 17,85) ± 0,10	4,968 ± 0,028 - 4,973 ± 0,028	5 - 7
(18,20 - 18,27) ± 0,10	4,856 ± 0,026 - 4,873 ± 0,027	9 - 12
(18,57 - 18,62) ± 0,10	4,765 ± 0,025 - 4,778 ± 0,026	13 - 15
(18,97 - 19,02) ± 0,10	4,665 ± 0,024 - 4,678 ± 0,025	24 - 24
(19,42 - 19,49) ± 0,10	4,554 ± 0,023 - 4,570 ± 0,023	22 - 22
(21,76 - 21,80) ± 0,10	4,077 ± 0,019 - 4,084 ± 0,019	10 - 13
(22,18 - 22,23) ± 0,10	3,999 ± 0,018 - 4,008 ± 0,018	10 - 15
(22,52 - 22,63) ± 0,10	3,929 ± 0,017 - 3,949 ± 0,017	12 - 12
(22,83 - 22,92) ± 0,10	3,881 ± 0,017 - 3,895 ± 0,017	7 - 9
(23,27 - 23,32) ± 0,10	3,815 ± 0,016 - 3,823 ± 0,016	8 - 9
(23,70 - 23,79) ± 0,10	3,741 ± 0,016 - 3,754 ± 0,016	7 - 9
(24,17 - 24,24) ± 0,10	3,672 ± 0,015 - 3,682 ± 0,015	9 - 10
(24,47 - 24,54) ± 0,10	3,628 ± 0,015 - 3,638 ± 0,015	8 - 10
(25,26 - 25,34) ± 0,10	3,515 ± 0,014 - 3,526 ± 0,014	12 - 14
(25,81 - 25,89) ± 0,10	3,441 ± 0,013 - 3,452 ± 0,013	7 - 8
(26,53 - 26,61) ± 0,10	3,350 ± 0,012 - 3,360 ± 0,012	11 - 11
(26,98 - 27,09) ± 0,10	3,291 ± 0,012 - 3,305 ± 0,012	11 - 11
(27,55 - 27,63) ± 0,10	3,229 ± 0,012 - 3,238 ± 0,012	11 - 13
(28,23 - 28,30) ± 0,10	3,154 ± 0,011 - 3,161 ± 0,011	7 - 9
(28,87 - 28,97) ± 0,10	3,083 ± 0,010 - 3,093 ± 0,011	7 - 10
(29,15 - 29,25) ± 0,10	3,053 ± 0,010 - 3,064 ± 0,010	10 - 11

Tabla 19 Intervalos de picos destacados para la forma Mu de Rifaximina

Intervalo de 2θ	Intervalo de espacio d (Å)	Intervalo de intensidad (%)
$(4,72 - 4,75) \pm 0,10$	$18,597 \pm 0,400 - 18,729 \pm 0,405$	99 - 100
$(4,79 - 4,82) \pm 0,10$	$18,339 \pm 0,388 - 18,467 \pm 0,394$	84 - 100
$(7,84 - 7,86) \pm 0,10$	$11,248 \pm 0,145 - 11,272 \pm 0,145$	20 - 23
$(8,11 - 8,13) \pm 0,10$	$10,879 \pm 0,135 - 10,901 \pm 0,136$	55 - 77
$(8,36 - 8,39) \pm 0,10$	$10,533 \pm 0,127 - 10,575 \pm 0,128$	32 - 60
$(8,55 - 8,56) \pm 0,10$	$10,328 \pm 0,122 - 10,348 \pm 0,122$	44 - 53
$(8,70 - 8,73) \pm 0,10$	$10,130 \pm 0,117 - 10,169 \pm 0,118$	44 - 57
$(9,60 - 9,65) \pm 0,10$	$9,167 \pm 0,096 - 9,215 \pm 0,097$	13 - 17
$(12,54 - 12,59) \pm 0,10$	$7,031 \pm 0,056 - 7,059 \pm 0,057$	15 - 18

Tabla 20. Caracterizaciones de la forma Mu de Rifaximina

Técnica analítica	Resultados ¹
¹ H-RMN	Estructura química intacta 0,5 moles de etanol por mol de API
	Estructura química intacta 0,6 moles de etanol por mol de API
Karl-Fisher	14,1% en peso de agua (aproximadamente 7 moles)
	12,7% en peso de agua (aproximadamente 6 moles)
DSC	Endot. 92°C (máx.), AH = 443,1 J/g
TG	15,7% de pérdida de peso hasta 100°C
ATR-IR	Espectro obtenido
Raman	Espectro obtenido
¹³ C RMN en estado sólido	Espectro obtenido
Equilibrio hídrico	Cambio de -11,0% de peso en el equilibrio a 5% de HR Ganancia de 9,5% de peso desde 5% -95% de HR Pérdida de 9,3% de peso desde 95% -5% de HR
XRPD después de BH	Forma γ

¹ Endot. = endoterma

5

Tabla 21. Estudio de sobrecarga de la forma μ de Rifaximina

Condición	Observaciones ²	Resultado de XRPD
60°C/vacío, ~24 horas	Hojas rojo oscuro, B/E	γ

59-62°C/vacío, ~24 horas	Sólido rojo oscuro	γ
97% HR (T.A.), 16 días	Naranja	$\mu + \beta$

² B = birrefringente; E = extinción.

Ejemplo 5. Preparación de la forma γ

5 La forma γ es una mesofase cristalina higroscópica. Esta forma demuestra 1,2 – 3,8% de pérdida de peso por TGA y una endoterma a aproximadamente 203°C (Tabla 4).

10 La forma γ de Rifaximina se obtuvo a partir de la solución en mezclas de etanol/agua. Los sólidos se obtuvieron por enfriamiento acelerado de una solución de etanol/agua (1/0,45) en un baño de hielo y secando al aire durante 45 minutos y a partir de una suspensión de la forma α en etanol/agua (1/0,5). El análisis de TG demostró una pérdida de peso del 1,2 al 3,8% correspondiente a una endoterma amplia a 89°C en la curva de DSC. Una endoterma menor, se observó en ambas muestras, a 203°C. La absorción/desorción del equilibrio hídrico mostró una pérdida de peso del 2,4% tras el equilibrado a 5% de HR. El material es higroscópico, ganando 10,8% de peso por debajo de 95% de HR. Este peso (11,7%) se perdió después de la desorción a 5% de HR. Los estudios de humedad relativa a largo plazo de la forma γ no mostraron conversión de forma cuando se expusieron a humedades relativas del 11 al 94% durante dos días. La forma permaneció inalterada por análisis XRPD después de secar al vacío a temperatura ambiente durante un día. Otros métodos se describen más adelante, por ejemplo, en las tablas más adelante.

Forma ζ

20 La forma ζ es una mesofase cristalina. El material se generó poniendo en suspensión la forma α seca en etanol/agua (1/0,45 a 0°C y 1/1 a temperatura ambiente) durante dos días. Los sólidos recuperados se dejaron secar al aire y se almacenaron en condiciones ambientales durante tres días. La forma ζ también se formó al almacenar la forma ζ a 58 y 75% de HR durante tres días. Otros métodos se describen más adelante, por ejemplo, en las tablas que siguen.

Ejemplo 6. Preparación de la forma ζ (de referencia)

25 La forma ζ se observó por análisis XRPD de sólidos en solución (figura 42). Estos sólidos se eliminaron y estresaron en diversas condiciones de HR. El análisis de XRPD después de tres días mostró la conversión a la forma γ a 43% de HR; la forma γ -1 a 58 y 75% de HR y la forma β + γ -1 a 94% de HR, aunque la conversión de la forma probablemente se inició después de la eliminación de los sólidos de la solución. Otros métodos se describen más adelante, por ejemplo, en las tablas que siguen.

Ejemplo 7. Preparación de la forma η (de referencia)

30 La forma η se generó según la figura 53. Más adelante se describen otros métodos, por ejemplo, en las Tablas siguientes. Por ejemplo, como se muestra en la figura 53, el proceso de cristalización de η consiste en la disolución de rifaximina en etanol seguido de enfriamiento a una temperatura de siembra, añadiendo una suspensión preparada por separado de semillas de forma ζ en etanol a temperatura de siembra, manteniendo durante una hora seguido de enfriamiento a una temperatura inferior a la ambiente para generar una suspensión de la forma ζ . La suspensión a continuación se filtra, lava y seca.

Ejemplo 8. Preparación de la forma ι (de referencia)

35 La forma ι se generó según la figura 53. Otros métodos se describen más adelante, por ejemplo, en las tablas que siguen. Se determinó que el grupo espacial era P212121. El motivo del relleno de la forma ι de rifaximina es diferente a la disposición estratificada observada en las dos estructuras anteriores. La estructura cristalina contenía densidad residual de electrones adicional, generalmente atribuida a un disolvente muy desordenado, en la red cristalina.

40 Tabla 22. Forma η y mezclas de forma η

Forma inicial	Condiciones	Forma final
η	estufa de vacío, 40°C, 1 día	η
ζ	estufa de vacío, ambiente, 1 día	η
ζ	seco a vacío	$\gamma + \eta$
ζ	estufa de vacío, 45°C, 2 días	η

Tabla 23. Cristalización en EtOH y mezclas de EtOH/agua

Disolventes	Condiciones ^a	Observaciones ^b	Forma XRPD
EtOH	suspensión, ambiente, 3 días	naranja; fragmentos; B y E	ζ
	a) EL, 5 días; b) b) sembrados con ε	naranja; aguja; B y E	ζ
EtOH/H ₂ O 1/0,02 ml	suspensión, ambiente, 3 días	naranja; irregular; fragmentos; B y E	ζ
EtOH/H ₂ O 1/0,1 ml	suspensión, ambiente, 3 días	naranja; fragmentos; B y E	ζ
EtOH/H ₂ O 1/0,25 ml	a) FL, frigorífico b) sembrados con ε	naranja; aguja; B y E	ζ
EtOH/H ₂ O 2/0,5 ml	suspensión, ambiente, 5 horas	-	ζ
EtOH/H ₂ O 1/0,45 ml	enfriamiento de control; 3°C/h, 70-20°C	en solución	ζ
	enfriamiento acelerado en agua con hielo	en solución	ζ
EtOH/H ₂ O 1/0,5 ml	suspensión, 0°C, 2 días; secado al aire y almacenado a temperatura ambiente 3 días	naranja claro; aguja pequeña; B y E	(ζ)
	suspensión, temperatura ambiente, 2 días; secado al aire y almacenado a temperatura ambiente 3 días	naranja; aguja pequeña; B y E	(ζ)
H ₂ O	Suspensión (β-1), t. ambiente, 1 día; secado al aire 7 h	naranja claro; aguja pequeña; B y E	α + β

a. EL = evaporación lenta; FL = enfriamiento lento.

b. B y E = birrefringencia y extinción.

c. Las muestras se determinaron en solución en un capilar.

5

Tabla 24. Experimentos de secado de rifaximina

Material de partida	Condiciones	Observaciones ^a	Forma XRPD
ζ	almacenado en el frigorífico 3 semanas	-	ζ
ζ	vial abierto en campana	naranja; pequeños fragmentos; B y E	γ
ζ	estufa de vacío, t. ambiente, 1 día	naranja; irregular; B y E	η
ζ	estufa de vacío, 45°C, 2 días	naranja; fragmentos; B y E	η
ζ	secado con aire 2329-06-02a	naranja oscuro; irregular; B y E	γ
	secado a vacío 2329-06-02a	naranja oscuro; irregular; B y E	γ + η
η	estufa de vacío, 40°C, 1 día	naranja; fragmentos; B y E	η

a. B y E = birrefringencia y extinción.

Tabla 25. Sobrecarga a diversas humedades relativas

Forma inicial	Condiciones ^a	Observaciones	Forma XRPD
α	P ₂ O ₅ , 4 días	color naranja oscuro; partículas irregulares; B y E	α seca
α seca	58% HR, 2 días	color naranja claro; partícula pequeña irregular; B y E	β
	75% HR, 2 días	color naranja claro; pequeña partícula irregular; B y E	β
	94% HR, 2 días	color naranja claro; pequeña partícula irregular; B y E	β
ζ	43% HR, 3 días	color naranja; pequeña partícula; B y E	γ
	58% HR, 3 días	color naranja; pequeña partícula; B y E	ζ
	75% HR, 3 días	color naranja; pequeña partícula; B y E	ζ
	94% HR, 3 días	color naranja claro; pequeña partícula; B y E	β + ζ
ζ	cámara de estabilidad 75% HR @ 40°C, 1 día	color naranja; aguja; B y E	ζ + γ

a. Todas las muestras se almacenan a temperatura ambiente a menos que se indique lo contrario; HR =

5 humedad relativa

b. B = birrefringencia; E = extinción

Se describen a continuación las técnicas siguientes, pero se usan en todos los ejemplos.

Evaporación lenta (EL)

10 Se añadió un disolvente a cantidades pesadas de rifaximina en viales. Las mezclas se expusieron a ultrasonidos para conseguir la completa disolución de los sólidos. Las soluciones se filtraron a continuación en viales limpios. Los disolventes se evaporaron lentamente en condiciones ambientales.

Enfriamiento acelerado (EA)

15 Se preparó una muestra de rifaximina en etanol/agua 1/0,45 y se pasó a través de un filtro de nilón de 0,2 μm en un vial limpio. El vial que contenía la solución se enfrió rápidamente por inmersión en un baño con hielo durante varios segundos. Los sólidos que precipitan se recogen por filtración y se secan.

Experimentos de suspensión

Se añadieron disolventes de prueba a la rifaximina en viales de forma que hubiera exceso de sólidos no disueltos en las soluciones. Las mezclas se pusieron en suspensión a continuación en un bloque agitador o rueda giratoria a temperatura por debajo del ambiente o ambiente.

20 Sobrecarga a diversas humedades relativas (HR)

Se colocó un vial que contenía rifaximina sin cubrir dentro de un frasco que contenía pentóxido de fósforo (P₂O₅) o una solución saturada de sal en agua. El recipiente se selló y se almacenó a temperatura ambiente o en una estufa a temperatura elevada.

Enfriamiento lento (FL)

25 Se prepararon soluciones saturadas de rifaximina poniendo en suspensión el exceso de sólidos en el disolvente de prueba a temperatura elevada. La solución saturada se filtró mientras se calentaba en un vial limpio. La muestra se dejó enfriar a temperatura ambiente, y luego se enfrió a temperatura inferior a la ambiental usando un frigorífico, seguido de un congelador.

Molienda

30 Se cargó una muestra sólida de rifaximina en un recipiente de molienda con una bola de molienda. Las muestras se molieron durante intervalos de 5 o 15 minutos (2 x 5 minutos, 2 x 15 minutos y 3 x 15 minutos) a 30 Hz usando un molino mezclador Retsch MM200. Se rasparon los sólidos de los lados del vial después de cada intervalo.

Microscopia óptica

Se realizó microscopia óptica utilizando un estereomicroscopio Leica MZ12.5. Se usaron varios objetivos que variaban generalmente entre 0,8 y 4x con luz cruzada polarizada para ver las muestras. Las muestras se vieron *in situ*.

5 Análisis térmico

Calorimetría de barrido diferencial (DSC)

10 La calorimetría de barrido diferencial (DSC) se realizó usando un calorímetro de barrido diferencial 2920 de TA Instruments. La muestra se colocó en una bandeja DSC de aluminio, y el peso se registró con precisión. La bandeja se cubrió con una tapa y luego se engarzó o se dejó sin engarzar. La celda de muestra se equilibró a 25°C y se calentó bajo una purga de nitrógeno a un ritmo de 10°C/min, hasta una temperatura final de 250°C o 350°C.

Se usó metal indio como patrón de calibración. Las temperaturas indicadas están en los máximos de transición.

Método A: equilibrado inicial a 25°C, calentado a 250°C a 10°C/min.

Método B: equilibrado inicial a 25°C, calentado a 350°C a 10°C/min

Calorimetría de barrido diferencial cíclico

15 El DSC cíclico se realizó con un calorímetro de barrido diferencial 2920 de TA Instruments. La muestra se colocó en una bandeja DSC sellada herméticamente y el peso se registró con precisión. La bandeja estaba cubierta con una tapa que contenía un orificio estenopeico de láser. El método fue el siguiente:

1. Equilibrar a -50°C
2. Rampa 20°C/min a 80°C
- 20 3. Isotherma a 80°C durante 1 min
4. Equilibrado a -50°C
5. Rampa 20°C/min a 220°C

Se usó metal Indio como patrón de calibración. La temperatura indicada está en el máximo de transición.

Absorción dinámica de vapor (DVS)

25 Se recopilaron datos automáticos de absorción de vapor (VS) en un analizador de absorción de vapor VTI SGA-100. Se usaron NaCl y PVP como patrones de calibración. Las muestras no se secaron antes del análisis. Los datos de absorción y desorción se recopilaron en un intervalo de 5 a 95% de HR a incrementos de 10% de HR bajo una purga de nitrógeno. El criterio de equilibrio utilizado para el análisis fue menos de 0,0100% de cambio de peso en 5 minutos con un tiempo máximo de equilibrio de 3 horas. Los datos no se corrigieron por el contenido de humedad inicial de las muestras.

30

Microscopia de fase caliente

35 La microscopía de fase caliente se realizó usando una fase caliente Linkam (FTIR 600) con un controlador TMS93 montado en un microscopio Leica DM LP equipado con una cámara digital en color SPOT Insight™. Las calibraciones de temperatura se realizaron usando patrones de punto de fusión de USP. Las muestras se colocaron sobre un cubreobjetos y se colocó un segundo cubreobjetos encima de la muestra. A medida que se calentaba la fase, cada muestra se observaba visualmente usando un objetivo de larga distancia de funcionamiento 20x0,4 N.A. con polarizadores cruzados y un compensador rojo de primer orden. Las imágenes se capturaron utilizando el programa SPOT (v. 4.5.9).

Calorimetría diferencial de barrido modulada (MDSC)

40 Se obtuvieron datos de calorimetría diferencial de barrido modulada (MDSC) en un calorímetro de barrido diferencial 2920 de TA Instruments equipado con un sistema de enfriamiento refrigerado (RCS). La muestra se colocó en una bandeja DSC de aluminio, y se registró el peso con precisión. La bandeja se cubrió con una tapa perforada con un orificio estenopeico de láser para permitir la liberación de presión, y luego se selló herméticamente. Los datos de MDSC se obtuvieron usando una amplitud de modulación de $\pm 0,8^\circ\text{C}$ y un período de 60 segundos con un ritmo de calentamiento subyacente de 1°C/min desde 25 a 225°C. La temperatura y la capacidad calorífica se calibraron usando metal indio y zafiro como patrones de calibración, respectivamente. Las temperaturas de transición vítrea publicadas se obtienen a partir de la altura media/inflexión del cambio de fase en la curva de flujo térmico reversible frente a temperatura.

45

Análisis termogravimétricos (TG)

Se realizaron análisis termogravimétricos (TG) usando un analizador termogravimétrico 2950 de TA Instruments. Cada muestra se colocó en una bandeja de aluminio para la muestra y se insertó en el horno TG. El horno se equilibró en primer lugar a 25°C o se inició directamente a partir de la temperatura ambiente, luego se calentó bajo nitrógeno a un ritmo de 10°C/min, hasta una temperatura final de 350°C. Se usaron níquel y Alumel™ como patrones de calibración. Los métodos para muestras específicas se mencionan como se resume a continuación.

Método A: sin equilibrio inicial; el análisis comenzó directamente desde la temperatura ambiente, la muestra se calentó a 350°C a 10°C/min.

Método B: equilibrado inicial a 25°C, muestra calentada a 350°C a 10°C/min.

Método C: sin equilibrado inicial; el análisis comenzó directamente desde la temperatura ambiente, la muestra se calentó a 300°C a 10°C/min.

Espectroscopia

Infrarrojo por transformada de Fourier (FT-IR)

Los espectros IR se obtuvieron en un espectrofotómetro de infrarrojo por transformada de Fourier Magna-IR 860® (Thermo Nicolet) equipado con una fuente de IR medio/lejano Ever-Glo, un divisor de haz de bromuro de potasio (KBr) de intervalo ampliado y un detector de sulfato de triglicina deuterado (DTGS). Se utilizó un accesorio de reflectancia total atenuada (ATR) (Thunderdome™, Thermo Spectra-Tech) con un cristal de germanio (Ge) para la adquisición de datos. Los espectros representan 256 escaneos coagregados recogidos a una resolución espectral de 4 cm⁻¹. Se obtuvo un conjunto de datos de fondo con un cristal de Ge limpio. Se obtuvo un espectro Log 1/R (R = reflectancia) tomando una relación de estos dos conjuntos de datos uno frente al otro. La calibración de la longitud de onda se realizó usando poliestireno.

Raman de transformada de Fourier (FT-Raman)

Se obtuvieron espectros FT-Raman en un módulo accesorio Raman interconectado a un espectrofotómetro de infrarrojo por transformada de Fourier Magna 860® (FT-IR) (Thermo Nicolet).

Este módulo utiliza una longitud de onda de excitación de 1.064 nm y un detector de arseniuro de indio y galio (InGaAs). Aproximadamente 0,6-2,0 W de potencia de láser Nd: YVO₄ se usaron para irradiar la muestra. Las muestras se prepararon para análisis colocando el material en un tubo de vidrio y colocando el tubo en un soporte de tubo recubierto de oro en el accesorio. Se obtuvieron un total de 256 o 1.024 escaneos de muestras de 98-3.600 cm⁻¹ a una resolución espectral de 4 cm⁻¹, usando la apodización de Happ-Genzel. La calibración de la longitud de onda se realizó usando azufre y ciclohexano.

Selección de picos de espectros IR y Raman

La selección de picos se realizó utilizando la versión 7.2. de Omnic.

Las variabilidades de posición de picos se dan dentro de ± 2 cm⁻¹, en función de la nitidez observada de los picos seleccionados y la adquisición de datos utilizando un espaciado de puntos de datos de 2 cm⁻¹ (resolución de 4 cm⁻¹). Las mediciones de la tercera parte en muestras preparadas independientemente en diferentes instrumentos pueden dar lugar a una variabilidad mayor de 2 cm⁻¹.

Absorción/Desorción automática de humedad

Se recolectaron datos de absorción/desorción de humedad en un Analizador de absorción de vapor VTI SGA-100. Los datos de absorción y desorción se recogieron en un intervalo de 5% a 95% de humedad relativa (HR) a intervalos de 10% de HR bajo una purga de nitrógeno. Las muestras no se secaron antes del análisis. Los criterios de equilibrio utilizados para el análisis fueron menos de 0,0100% de cambio de peso en 5 minutos, con un tiempo máximo de equilibrio de 3 horas si no se cumplía el criterio de peso. Los datos no se corrigieron por el contenido de humedad inicial de las muestras. Se usaron NaCl y PVP como patrones de calibración.

Valoración de Karl-Fischer (KF)

El análisis coulombimétrico de Karl Fischer (KF) para la determinación del agua se realizó usando un valorador DL39 KF de Mettler Toledo. Se realizó una valoración del blanco antes del análisis. La muestra se preparó bajo una atmósfera de nitrógeno anhidro, donde aproximadamente 1 gramo de la muestra se disolvió en aproximadamente 1 ml de Hydranal® Coulomat AD anhidro en un vial secado previamente. La solución completa se añadió al

coulombímetro KF a través de un septo y se mezcló durante 10 segundos. La muestra se valoró a continuación mediante un electrodo generador, que produce yodo por oxidación electroquímica: $2 \text{I}^- \rightarrow \text{I}_2 + 2\text{e}^-$.

Espectroscopia de ^1H RMN de 1D en solución (SSCI)

Se obtuvieron espectros de RMN en solución con un espectrómetro *INOVA-400 de Varian* ^{UNITY}. Las muestras se prepararon disolviendo aproximadamente 5 a 10 mg de muestra en CDCl_3 que contenía TMS.

Espectroscopia de ^1H RMN 1D (SDS, Inc.)

- 5 Spectral Data Services of Champaign, IL obtuvo un espectro de ^1H RMN en solución a 25°C con un espectrómetro *INOVA-400 de Varian* ^{UNITY} a una frecuencia ^1H Larmor de 399,796 MHz. Las muestras se disolvieron en CDCl_3 . Los espectros se obtuvieron con una amplitud de pulso ^1H de 6,0 μs , un retraso de 5 segundos entre barridos, una amplitud espectral de 10 KHz con 35K puntos de datos y 40 barridos coagregados. La caída libre de la inducción (FID) se procesó con 64K puntos y un factor de ampliación lineal exponencial de 0,2 Hz para mejorar la relación señal a ruido.
- 10

Resonancia Magnética Nuclear (RMN) ^{13}C en estado sólido

Se prepararon muestras para espectroscopia de RMN en estado sólido rellenándolas en rotores de circonia de tipo PENCIL de 4 mm.

- 15 Los espectros de RMN de ángulo mágico de polarización cruzada ^{13}C (CP/MAS) en estado sólido se adquirieron a temperatura ambiente en un espectrómetro *INOVA-400 de Varian* ^{UNITY} (frecuencias de Larmor: ^{13}C = 100,542 MHz, ^1H = 399,787 MHz). La muestra se llenó en un rotor de circonia tipo PENCIL de 4 mm y se giró a 12 kHz en el ángulo mágico. Los desplazamientos químicos de los picos espectrales se referenciaron externamente a la resonancia del carbono carbonílico de la glicina a 176,5 ppm.

Ejemplo 9. Métodos de preparación alternativos para formas de Rifaximina seleccionadas

- 20 Forma ζ de Rifaximina (de referencia)

Se puso en suspensión Rifaximina (404,5 mg) en una mezcla de etanol/agua (2 ml/0,5 ml) a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 horas. El disolvente se separó por decantación y los sólidos húmedos se almacenaron en el frigorífico durante menos de un día antes del análisis por XRPD. Los sólidos se humedecieron antes y después del análisis de XRPD (figura 43).

- 25 Forma η de Rifaximina (de referencia)

Después de eliminar una porción de la rifaximina para el análisis de XRPD, el resto de la muestra se secó al vacío a temperatura ambiente durante aproximadamente un día. Los sólidos se almacenaron en un desecador antes del análisis por XRPD. (Figura 45).

- 30 El método para formar ETA, mostrado en la figura 54, consiste en la disolución de Rifaximina (de cualquier forma sólida) en etanol seguido de enfriamiento a una temperatura de siembra, añadir una suspensión preparada aparte de gérmenes de forma ζ en etanol a la temperatura de siembra, mantener durante una hora seguido de enfriamiento a temperatura inferior a la ambiental para generar una suspensión de la forma ζ . La suspensión se filtra, lava y seca a continuación. El proceso de cristalización incluye las etapas de filtración y lavado. Determinadas realizaciones de los procesos de la forma η de Rifaximina son para 1) controlar la forma sólida del material seco para la forma η , y 2) producir un alto rendimiento. Los siguientes parámetros pueden influir en la forma sólida seca y el rendimiento:
- 35

- Contenido de agua en el material de partida de Rifaximina
- Contenido de agua en etanol
- Concentración de rifaximina
- Temperatura final
- 40 • Tiempo de retención a temperatura final
- Composición de lavado
- Tiempo de exposición de la torta de filtro a la atmósfera
- Temperatura de secado
- Presión de secado
- 45 • Tiempo de secado

Los parámetros de velocidad de siembra y enfriamiento no parecen estar involucrados en el control de la forma "húmeda" en las condiciones investigadas.

Difracción de rayos X de polvo (XRPD)

Diffractómetro Inel XRG-3000

5 Los análisis de difracción de rayos X de polvo (XRPD) se realizaron con un diffractómetro Inel XRG-3000 equipado con un detector CPS (Curved Position Sensitive) con un intervalo 2θ de 2000 de 120° . Se recopilaron datos en tiempo real usando radiación Cu-K α . El voltaje y el amperaje del tubo se ajustaron a 40 kV y 30 mA, respectivamente. La rendija del monocromador se ajustó a 1-5 mm por 160 μm . Los patrones se presentan de 2,5 a $40 2^\circ\theta$. Se prepararon muestras para análisis rellenándolas en capilares de vidrio de paredes delgadas. Cada capilar se montó en un cabezal de goniómetro que está motorizada para permitir el giro del capilar durante la obtención de datos. Las muestras se analizaron durante 300 segundos. La calibración del instrumento se realizó utilizando un patrón de referencia de silicio.

10

Diffractómetro X'Pert Pro de PANalytical

15 Las muestras también se analizaron usando un diffractómetro X'Pert Pro de PANalytical. La muestra se analizó utilizando radiación de Cu producida utilizando una fuente de foco fino largo Optix. Se usó un espejo multicapa graduado elípticamente para enfocar los rayos X Cu K α de la fuente a través de la muestra y sobre el detector. La muestra se intercaló entre películas de 3 micras de espesor, se analizó en geometría de transmisión y se rotó para optimizar las estadísticas de orientación. Se usaron una parada de haz y una purga de helio para minimizar el fondo generado por la dispersión de aire. Se usaron rendijas Soller para minimizar la divergencia axial de los rayos incidente y difractado. Los patrones de difracción se recogieron usando un detector sensible a la posición de barrido (X'Celerator) situado a 240 mm de la muestra. Para el análisis se analizó una muestra de silicio (material de referencia 640c patrón NIST) para verificar la posición del pico de silicio 111.

15

20

Tabla 26. Posiciones de picos de XRPD de la forma ζ de Rifaximina

Posición (2θ)	I/I_0^a
4,7 (doblete)	86
6,3	8
6,4	16
7,3	25
7,6 (doblete)	100
8,2	10
8,6	20
9,5	12
10,2 (tripleto)	6
10,5	4
11,2 (doblete)	3
11,9 (doblete)	5
12,2 (débil)	5
12,6 (quinteto)	16
12,9 (doblete)	7
13,2 (doblete)	5

a. I/I_0 = intensidad relativa.

Tabla 27. Posiciones de picos de XRPD de la Forma η de Rifaximina

25

Posición ($^{\circ}2\theta$)	I/I_0^a
5,3	28
6,1	71
7,3	24
7,5	28
7,9	100
8,8	76
12,7	34

a. I/I_0 = intensidad relativa.

Tabla 28. Forma I

Métodos de preparación de la forma I de Rifaximina

Disolvente	Condiciones	Observación	Resultado de XRPD ^b
Metanol	EA	naranja rojizo, hojas, individuales y en esferulitas, birrefringentes	I
	FL	rojo anaranjado, formaciones dendríticas, birrefringentes	I

5

Ejemplo 10. Cristalización, aislamiento y secado. Cristalización para obtener la forma η (de referencia)

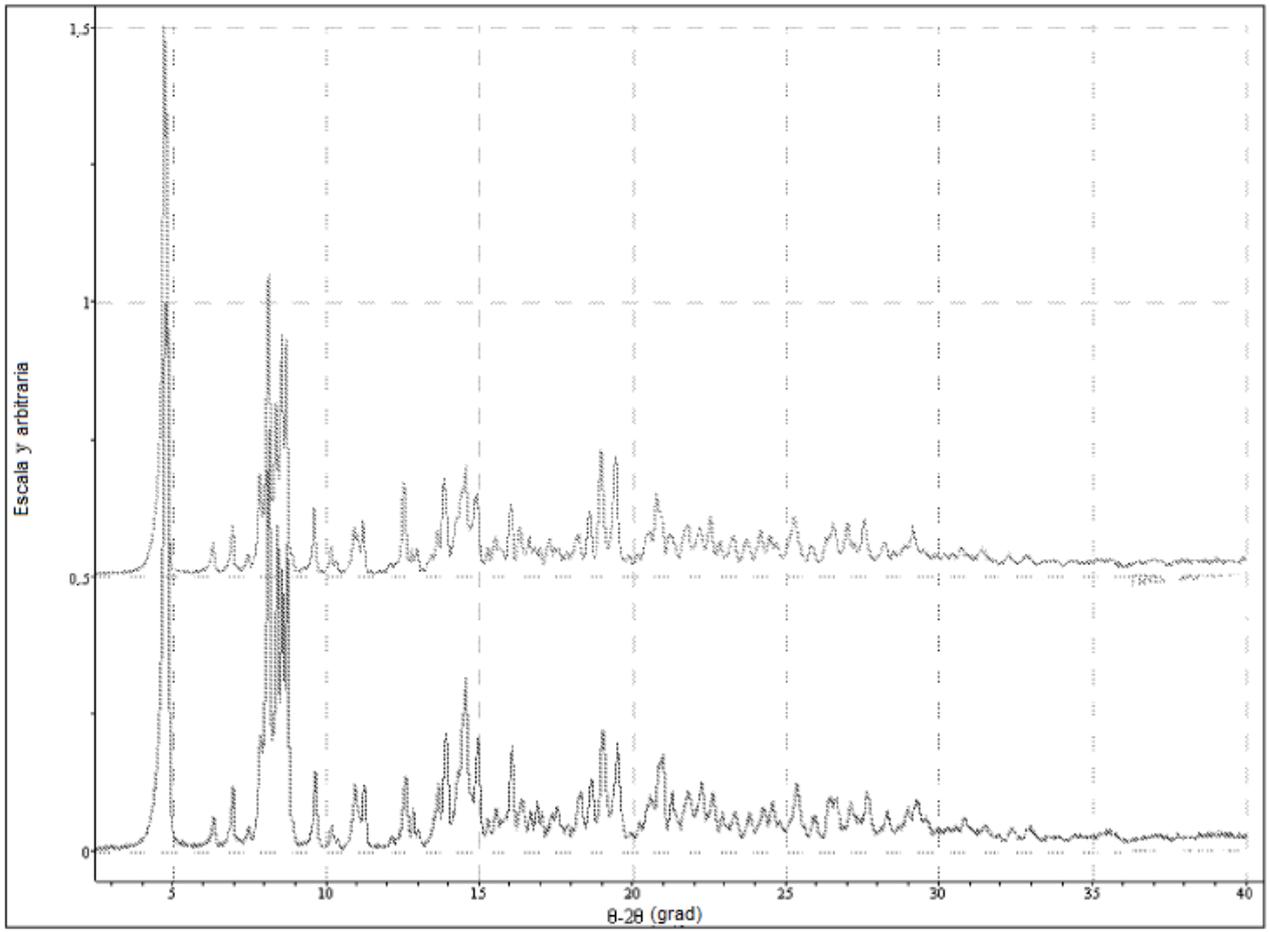
El proceso para la producción de la forma η se expone en el diagrama de flujo 1 (figura 11).

- 10 Se preparó una suspensión de la forma ζ de Rifaximina agitando 33,4 g de Rifaximina en 150 ml de etanol absoluto durante aproximadamente 5 h. La suspensión de gérmenes se preparó agitando 500 mg de Rifaximina en 10 ml de etanol absoluto a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 h. La suspensión de Rifaximina se cargó en un reactor de laboratorio controlado de 250 ml y se disolvió calentando a 60°C y manteniéndolo en agitación a 300 rpm durante 15 minutos. La solución se enfrió a 40°C durante 30 minutos, luego se añadió la suspensión de gérmenes y se mantuvo en agitación a 40°C durante 60 minutos. La mezcla se enfrió a 0°C a -0,2°C/min (200 min) y se mantuvo durante aproximadamente 14 h. La suspensión se descargó luego en un embudo Buchner para filtración.
- 15 Aproximadamente 50 ml de etanol absoluto enfriado (enfriado sobre hielo) se añadieron al reactor para enjuagar las partículas restantes y se reservaron. La suspensión se filtró a vacío hasta tierra seca, luego se añadió el aclarado del reactor y se filtró hasta tierra seca, seguido de la adición de 1 volumen de torta de etanol absoluto enfriado. La filtración al vacío de la torta húmeda del filtro continuó durante aproximadamente 30 minutos. La torta del filtro se transfirió a una placa de cristalización, se cubrió con papel poroso y se secó en una estufa de vacío a 40°C durante
- 20 aproximadamente 24 h. Rendimiento = 88%, LOD = 27%, forma η (XRPD), 2,0% de pérdida de peso (TGA), 1,66% de etanol residual (H RMN). 0,82% de agua (KF).

REIVINDICACIONES

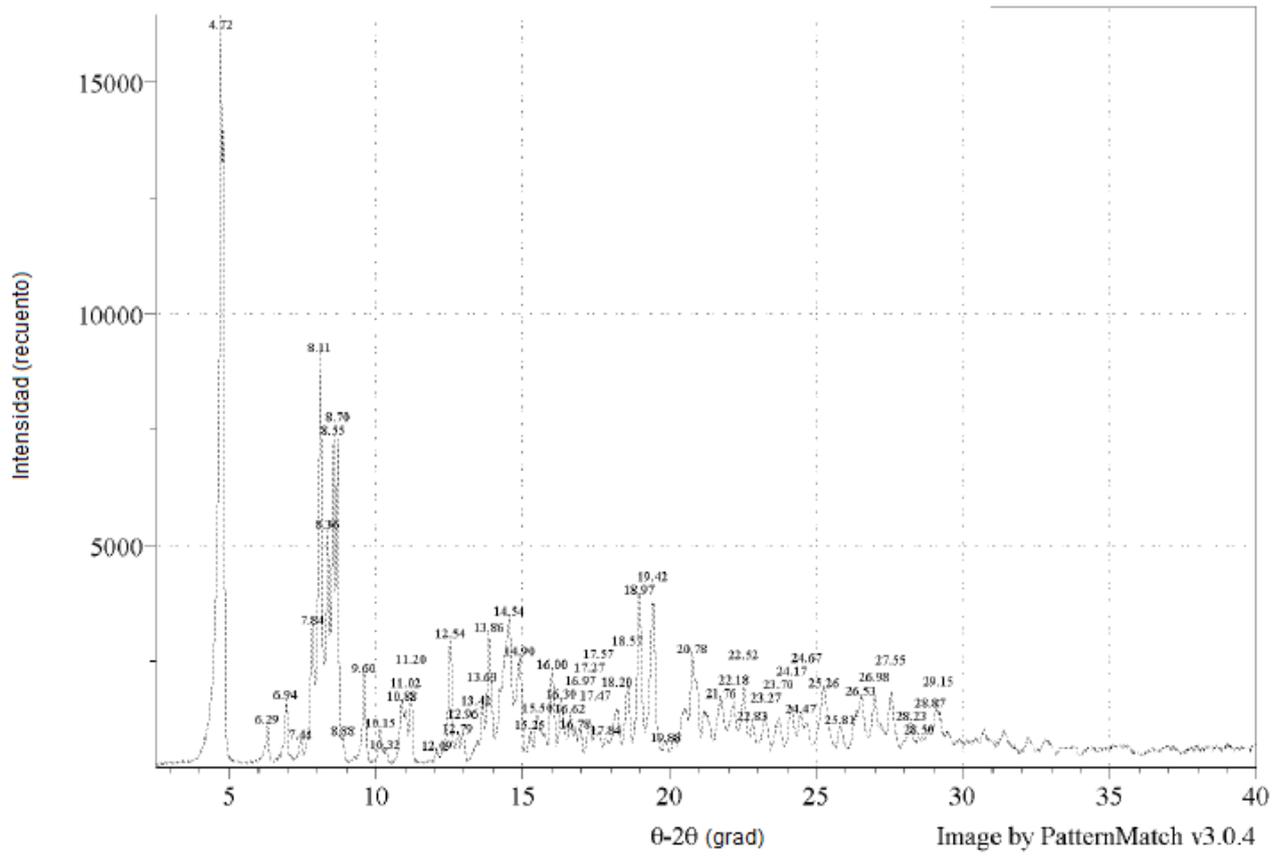
1. Una forma polimórfica Mu de rifaximina, caracterizada por una difracción de rayos X del polvo que comprende picos, en términos de 2θ , a 4,72, 4,79, 7,84, 8,11, 8,36, 8,55, 8,70, 9,60 y 12,54.
- 5 2. La forma Mu de rifaximina de la reivindicación 1, caracterizada por una difracción de rayos X del polvo que comprende picos, en términos de 2θ , a 4,72, 4,79, 6,29, 6,94, 7,44, 7,84, 8,11, 8,36, 8,55, 8,70, 8,88, 9,60, 10,15, 10,32, 10,88, 11,02, 11,20, 12,09, 12,54, 12,79, 12,96, 13,42, 13,63, - 13,86, 14,54, 14,90, 15,25, 15,50, 16,00, 16,30, 16,62, 16,78, 16,97, 17,27, 17,47, 17,57, 17,84, 18,20, 18,57, 18,97, 19,42, 19,88, 20,78, 21,76, 22,18, 22,52, 22,83, 23,27, 23,70, 24,17, 24,47, 24,67, 25,26, 25,81, 26,53, 26,98, 27,55, 28,23, 28,50, 28,87 y 29,15.
- 10 3. La forma Mu de rifaximina de la reivindicación 1, en donde la forma Mu contiene menos del 5% en peso de impurezas.
4. La forma Mu de rifaximina de la reivindicación 1, en donde la forma Mu es al menos 50% pura, o al menos 75% pura, al menos 80% pura, al menos 90% pura, al menos 95% pura, o al menos 98% pura.
5. Una composición farmacéutica que comprende la forma Mu de rifaximina según la reivindicación 1; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 15 6. La composición farmacéutica según la reivindicación 7, formulada como comprimidos recubiertos o no recubiertos, cápsulas de gelatina dura o blanda, píldoras revestidas de azúcar, pastillas, obleas, gránulos o polvos en un paquete sellado.
7. Forma polimórfica Mu de rifaximina según la reivindicación 1, para su empleo en el tratamiento, prevención o alivio de un trastorno intestinal.
- 20 8. Un método de producción de la forma Mu polimórfica de rifaximina según la reivindicación 1 por evaporación rápida a partir de una solución de etanol/heptano 1:1 (v/v) a temperatura ambiente.

Figura 1. Patrones XRPD representativos de la forma μ de rifamixina



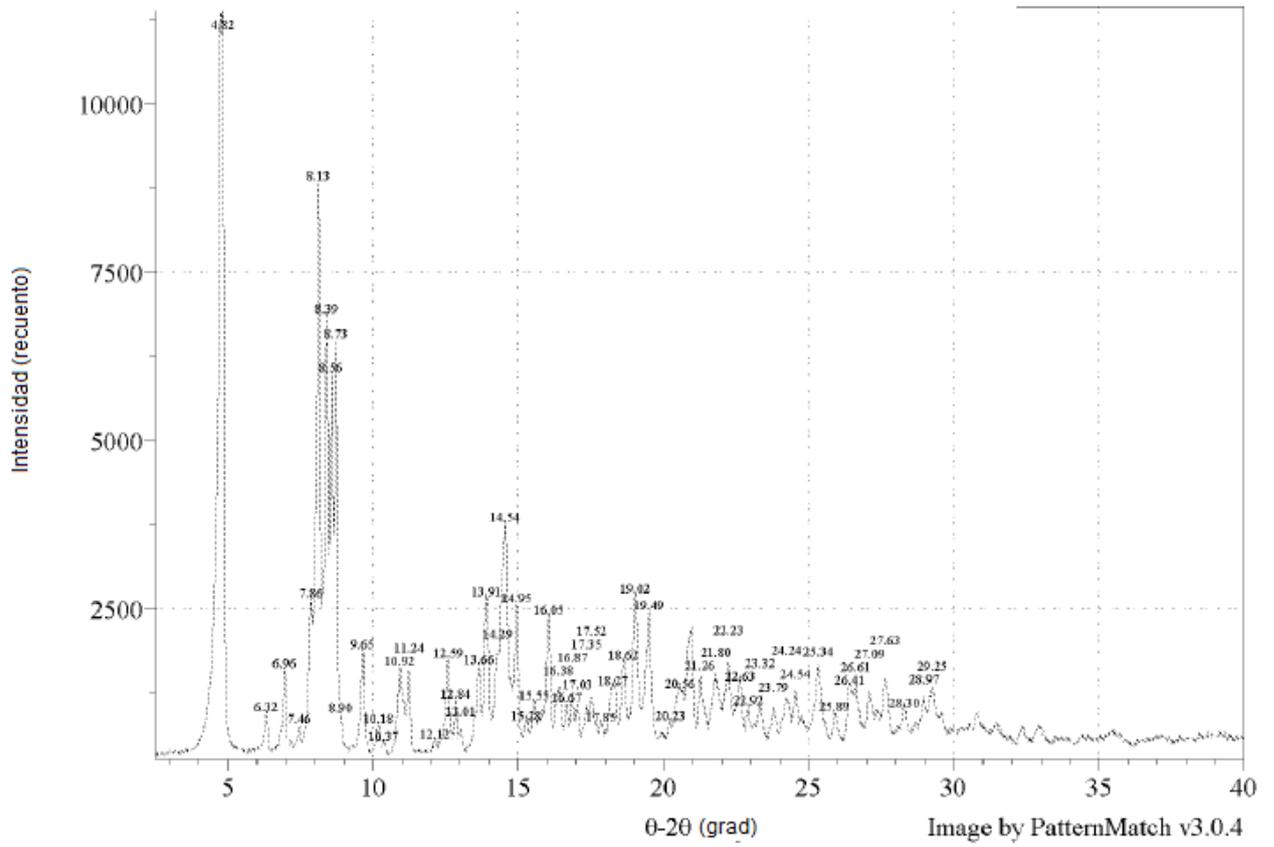
ES 2 682 965 T3

Figura 2. Lista de picos observados para la forma μ de rifamixina.



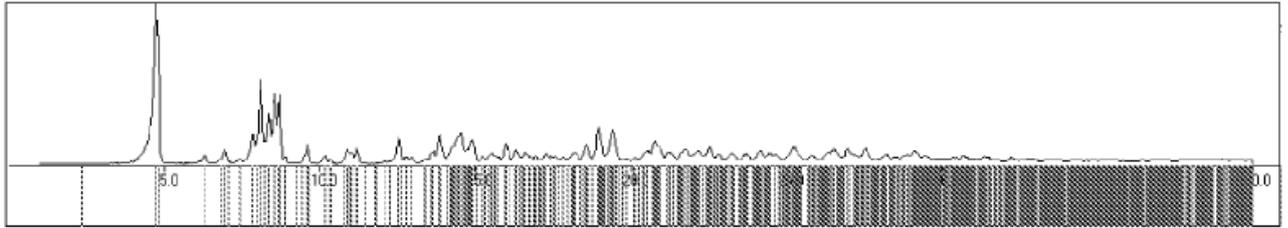
ES 2 682 965 T3

Figura 3. Lista de picos observados para la forma μ de rifamixina.



ES 2 682 965 T3

Figura 4. Solución de indización experimental para la forma μ de rifaximina. Las barras indican reflexiones permitidas basadas en las dimensiones de la celda unidad y el grupo espacial asignado.



ES 2 682 965 T3

Figura 5. Solución de indización experimental para la forma μ de rifaximina. Las barras indican reflexiones permitidas basadas en las dimensiones de la celda unidad y el grupo espacial asignado ($P2_1, n^{\circ}4$).

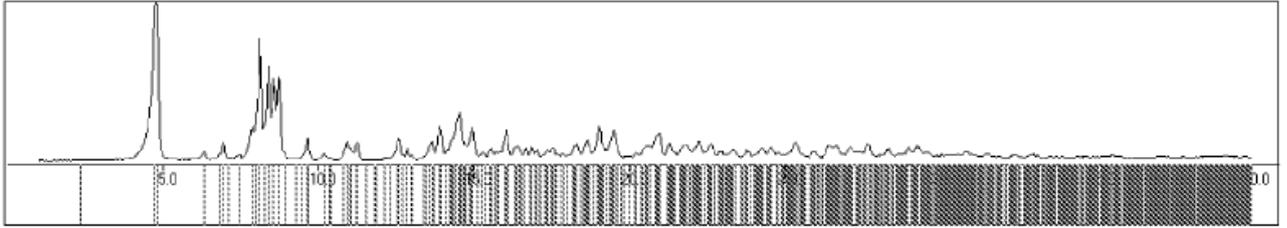


Figura 6. Termogramas DSC y TGA de la forma μ de rifaximina.

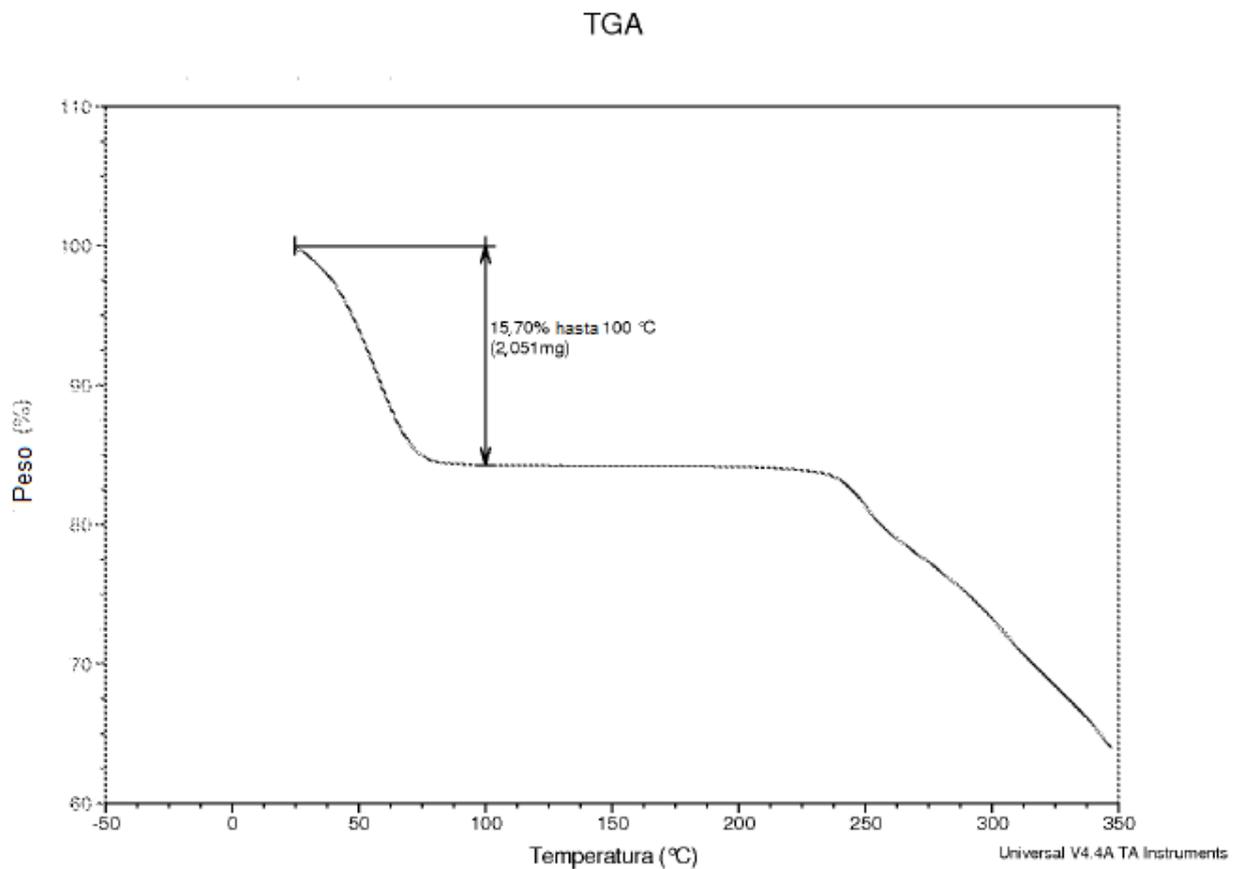
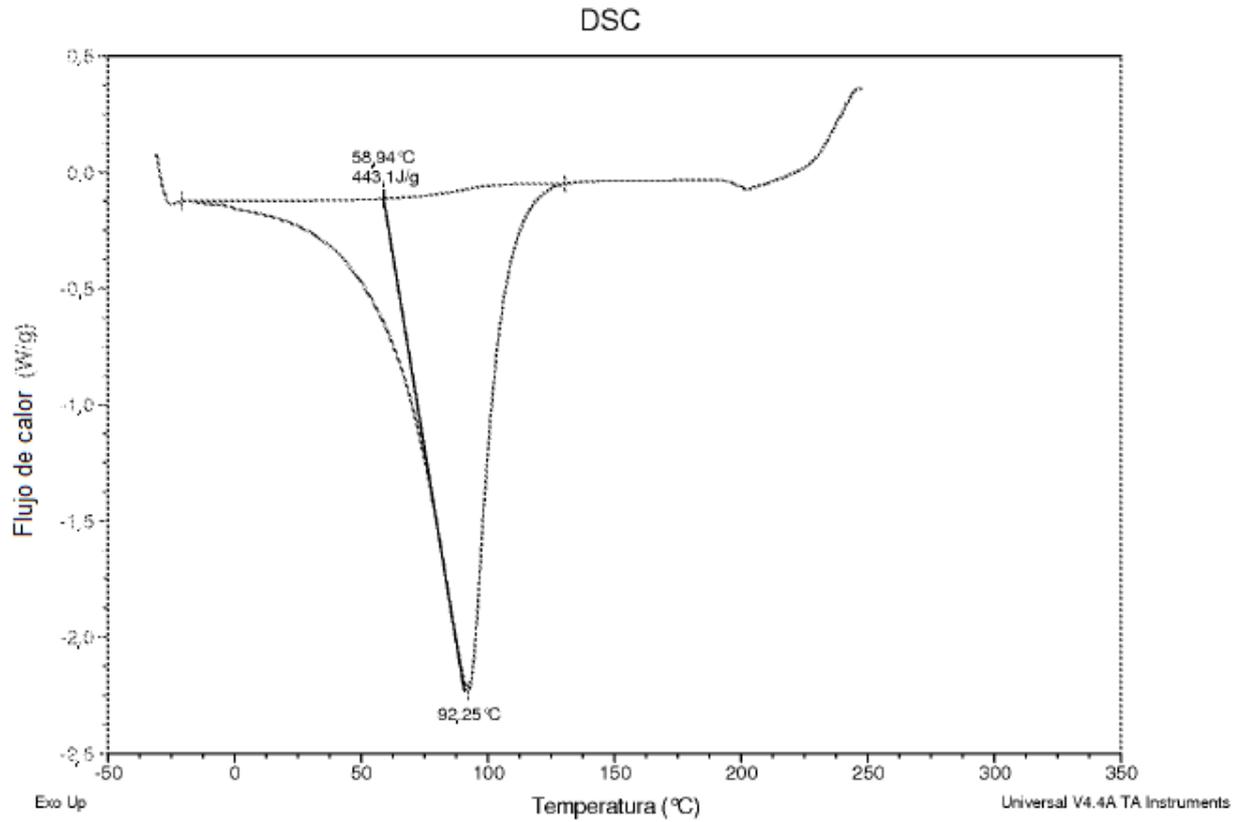


Figura 7. Absorción de humedad de la forma μ de rifaximina.

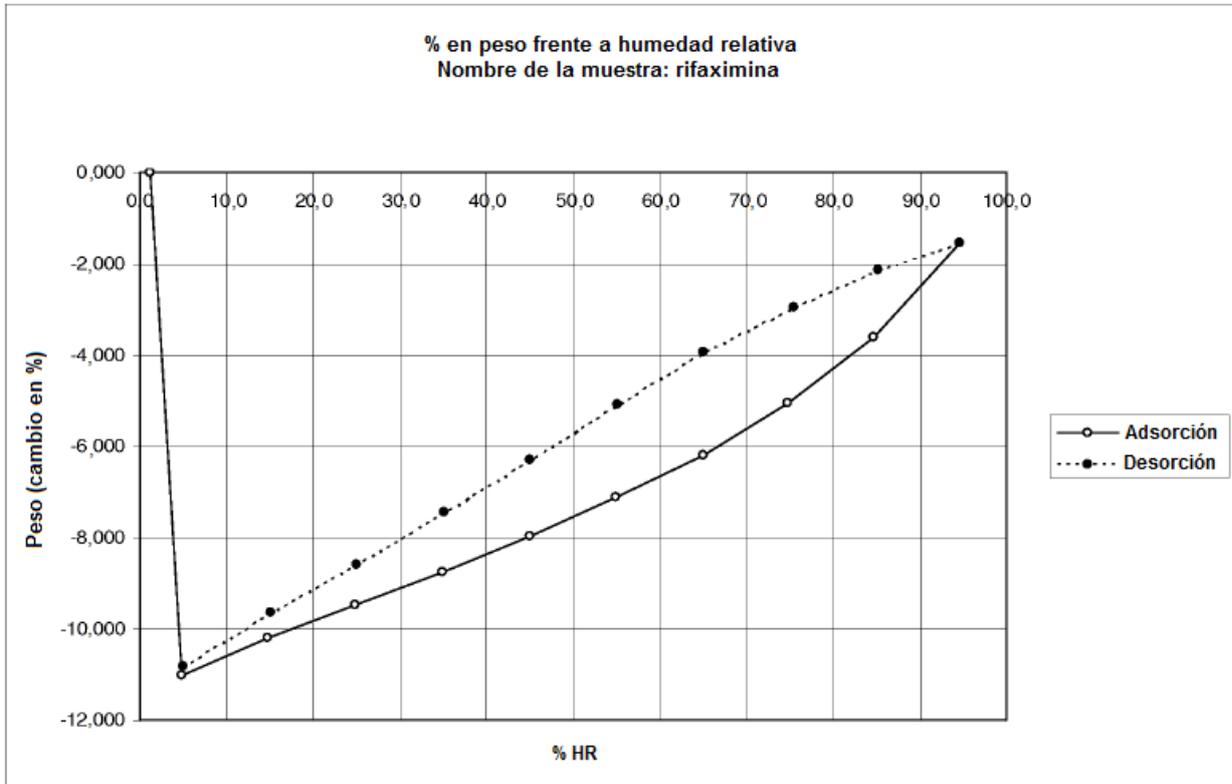
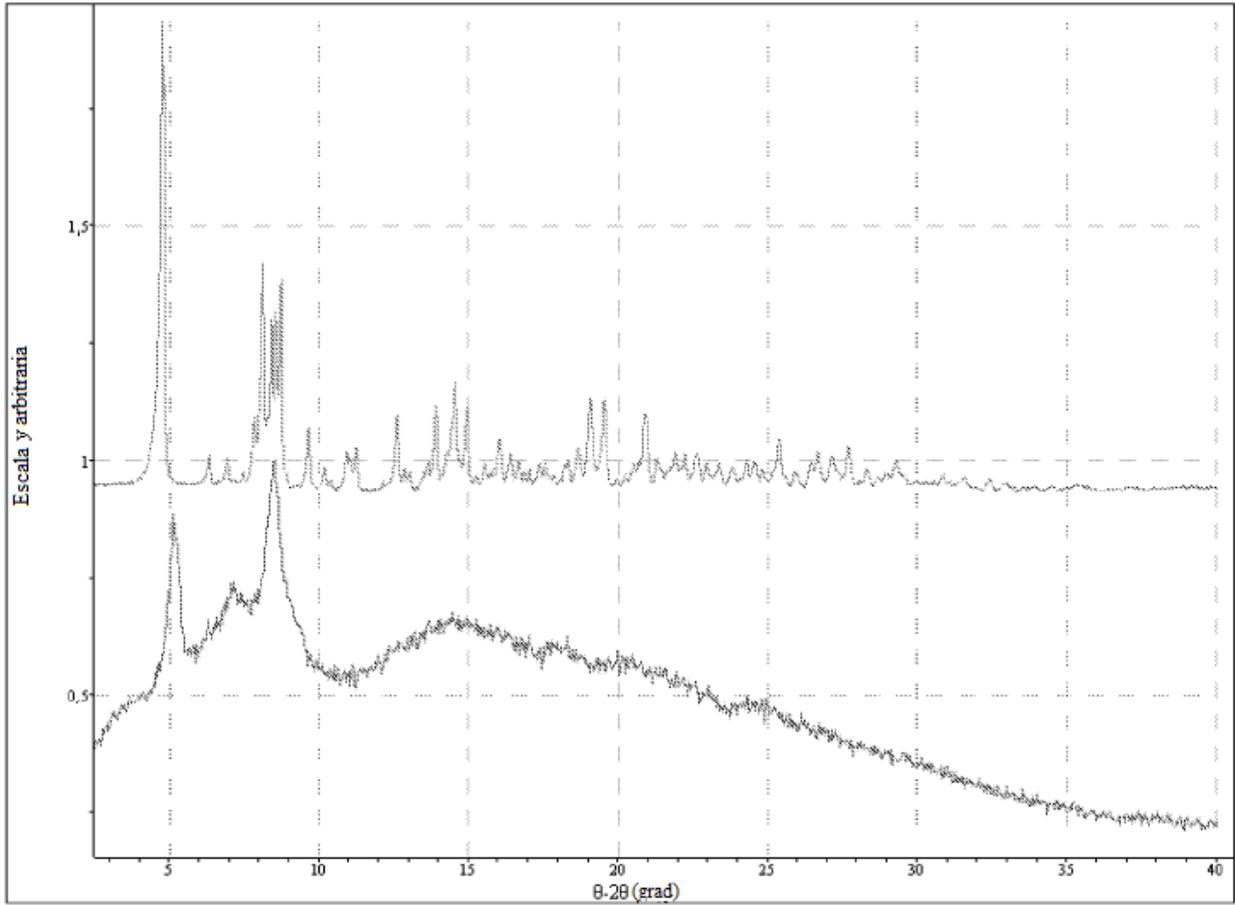


Figura 8. Después de la absorción por XRPD de la humedad de la forma μ de rifaximina.

Superior: antes de la absorción de humedad;

Inferior: después de la absorción de humedad (forma γ).



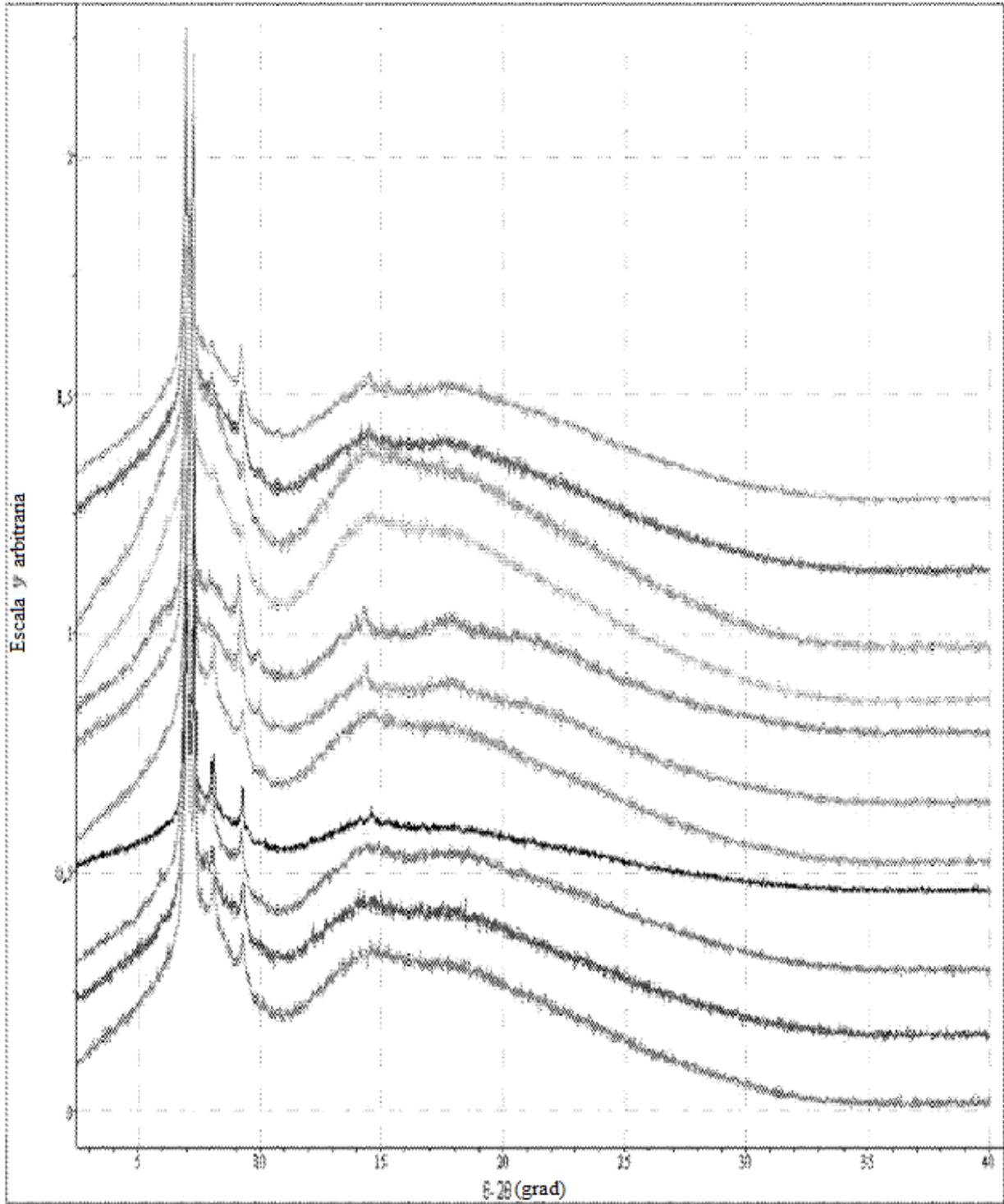


Figura 9

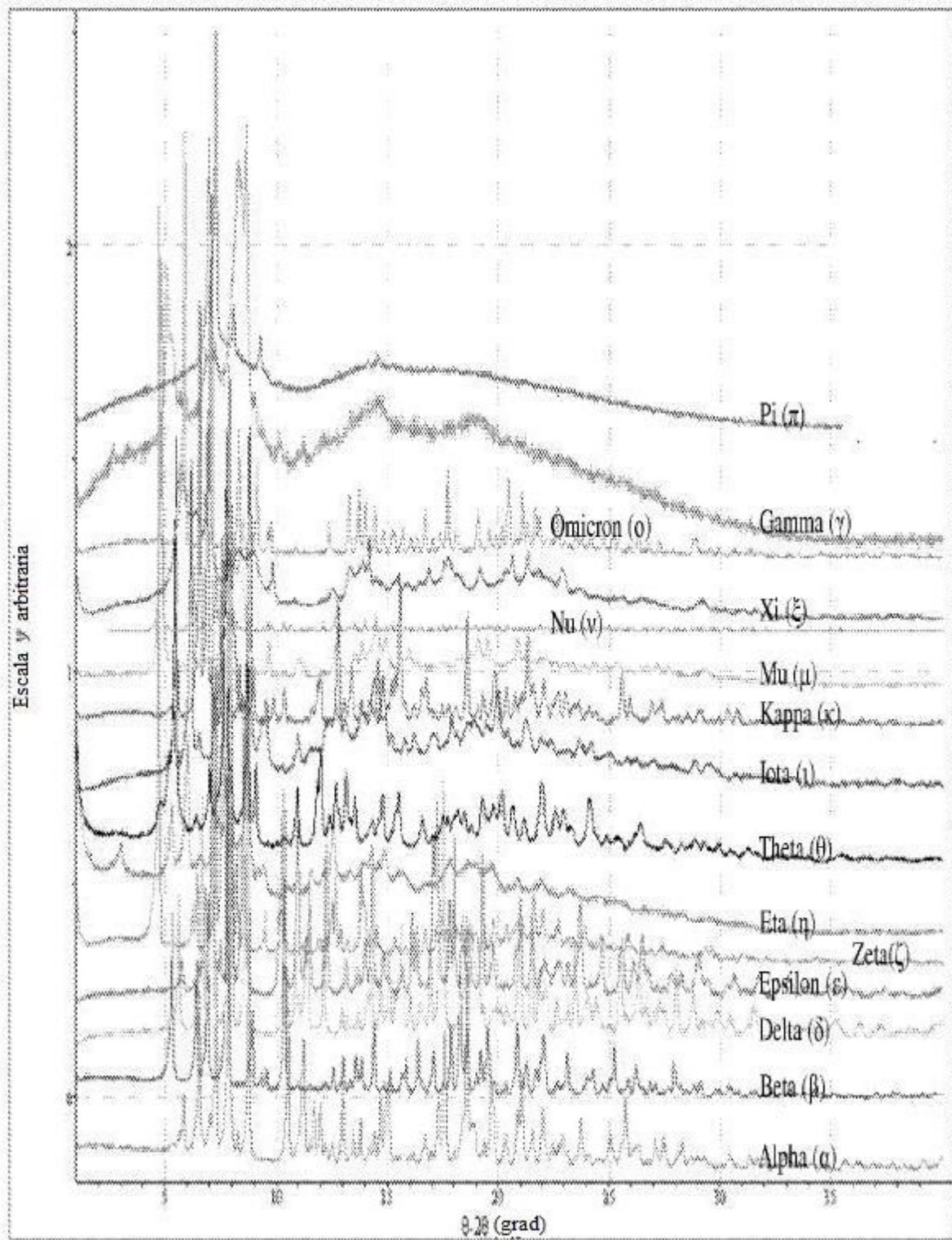


Figura 10

Figura 11. Resumen de resultados de experimentos de secado.

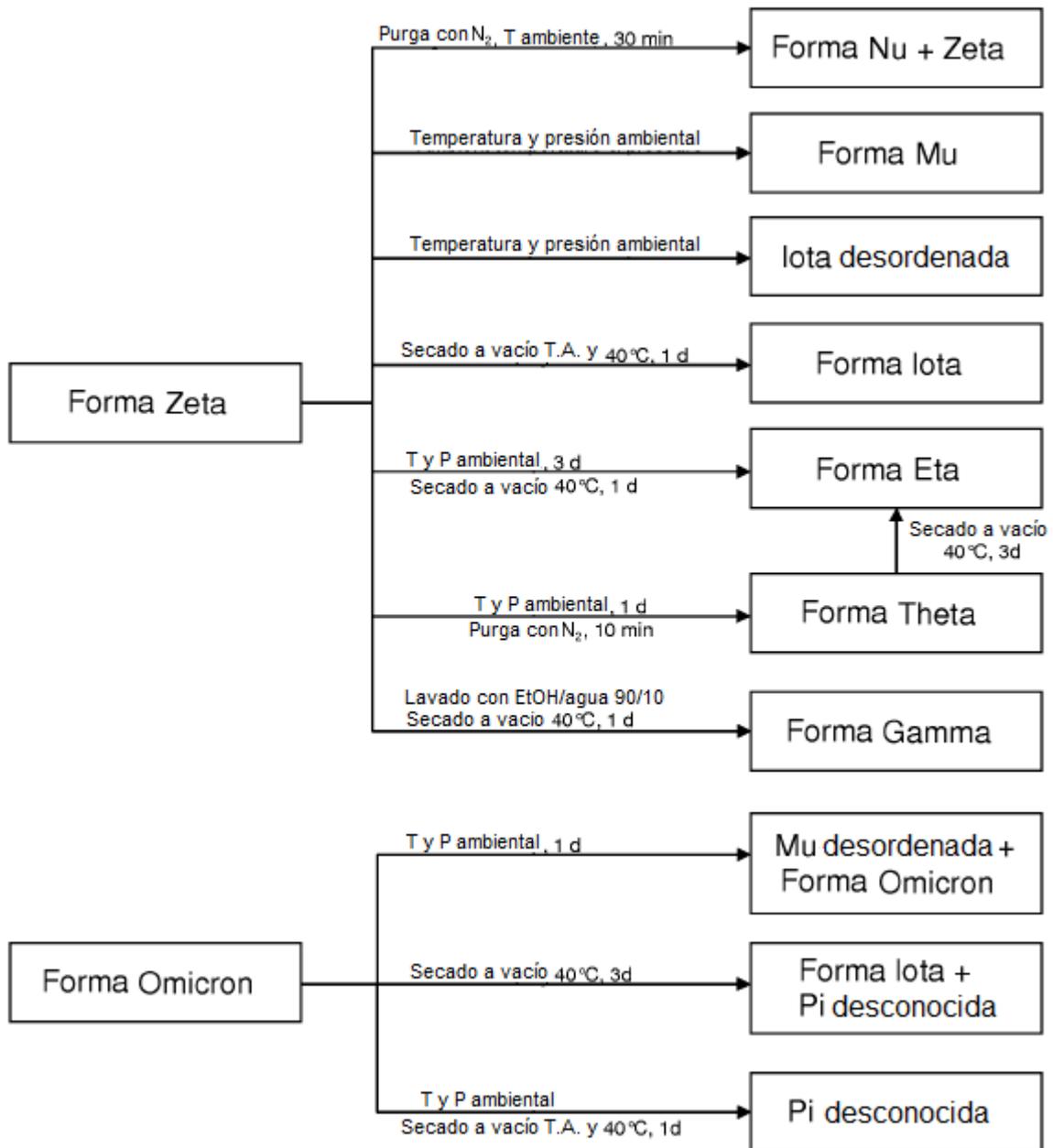
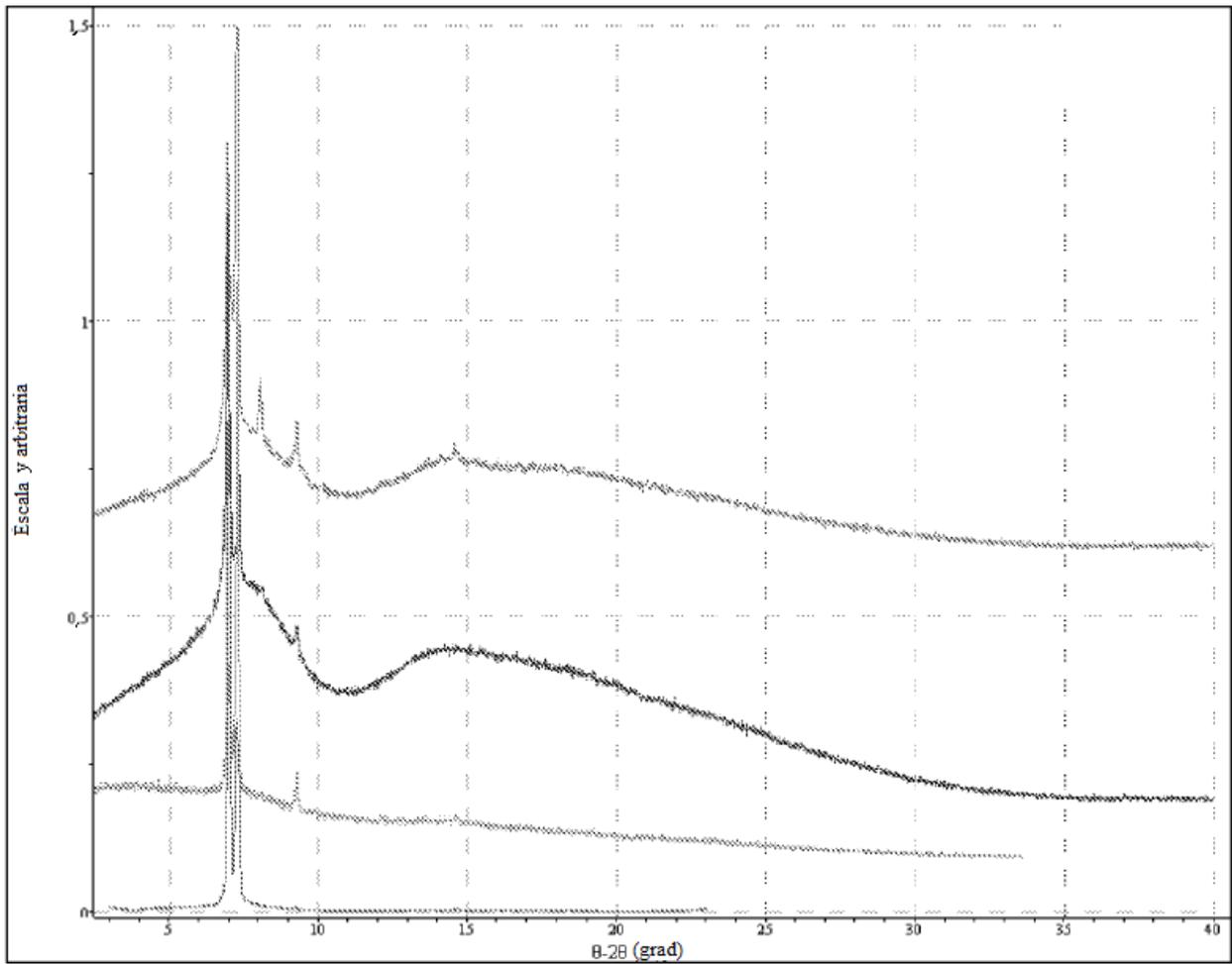


Figura 12: Patrones de XRPD de muestras de la forma Pi desconocida de rifaximina.



ES 2 682 965 T3

Figura 13. Lista de los picos observados para la forma Pi de rifaximina,

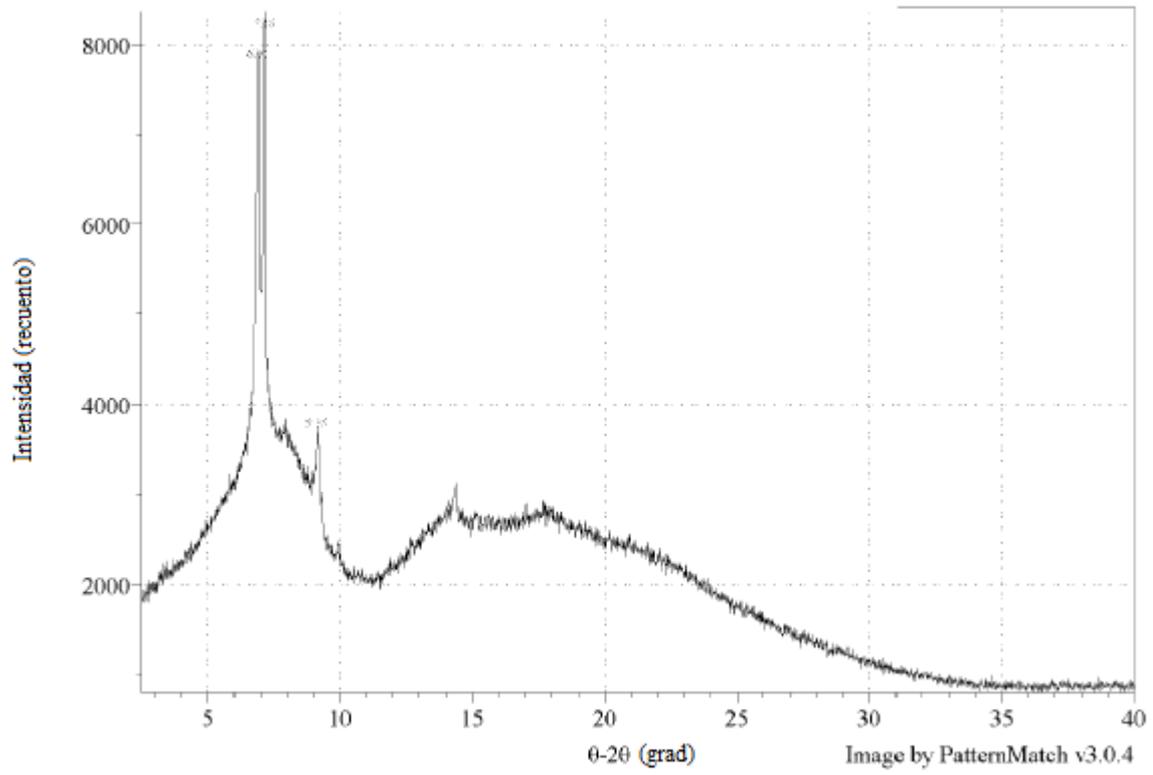


Figura 14. Lista de los picos observados para la forma Pi de rifaximina,

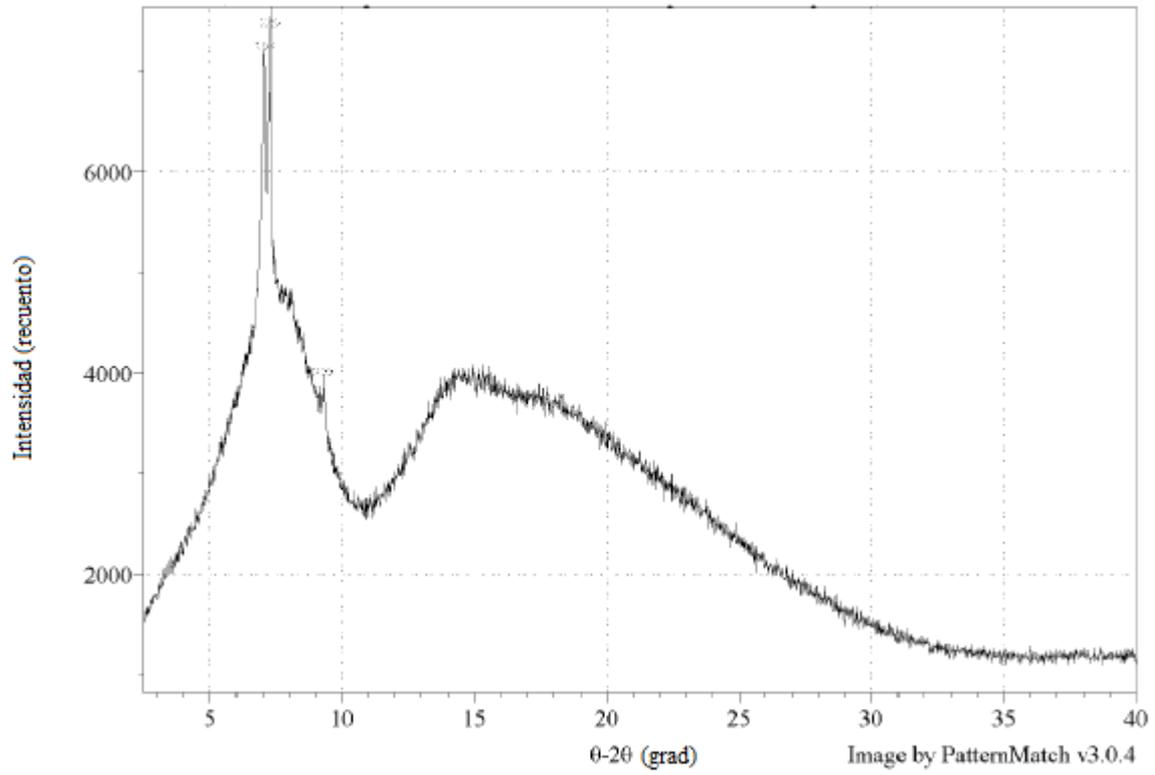


Figura 15. Comparación de patrones de XRPD de rifaximina

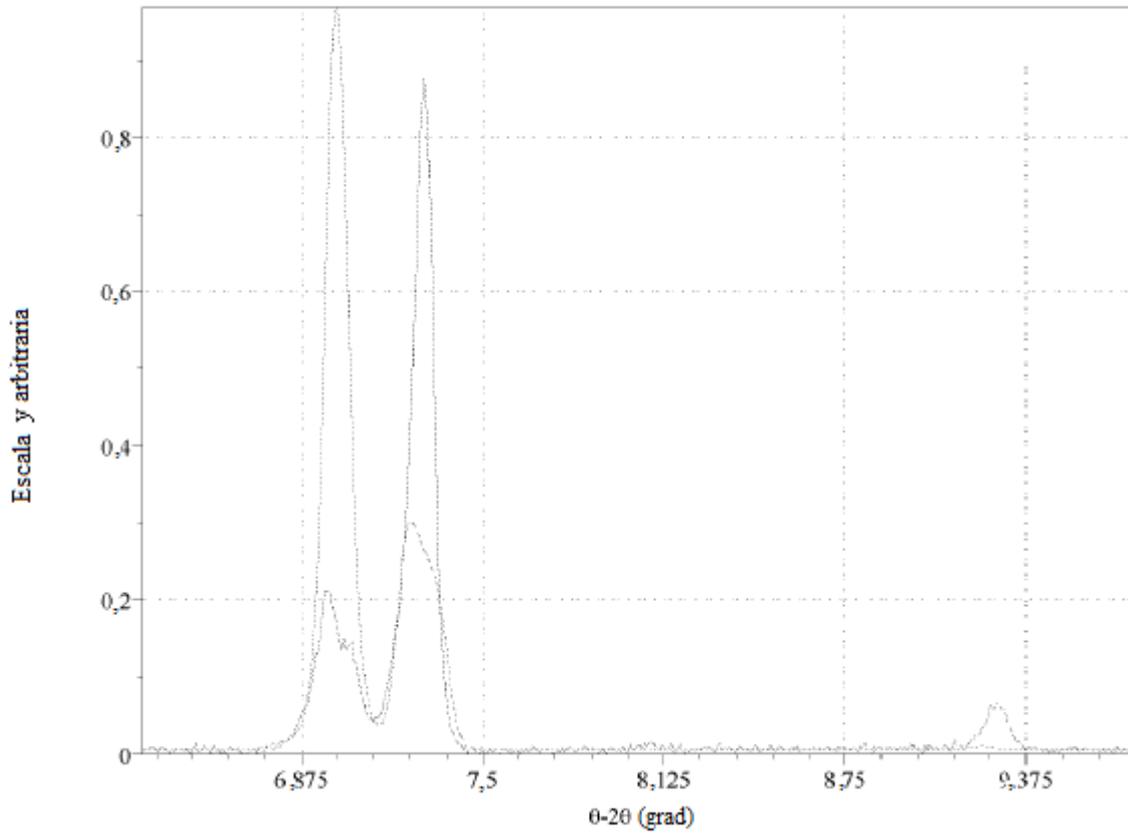


Figura 16. Análisis térmico de rifaximina Pi

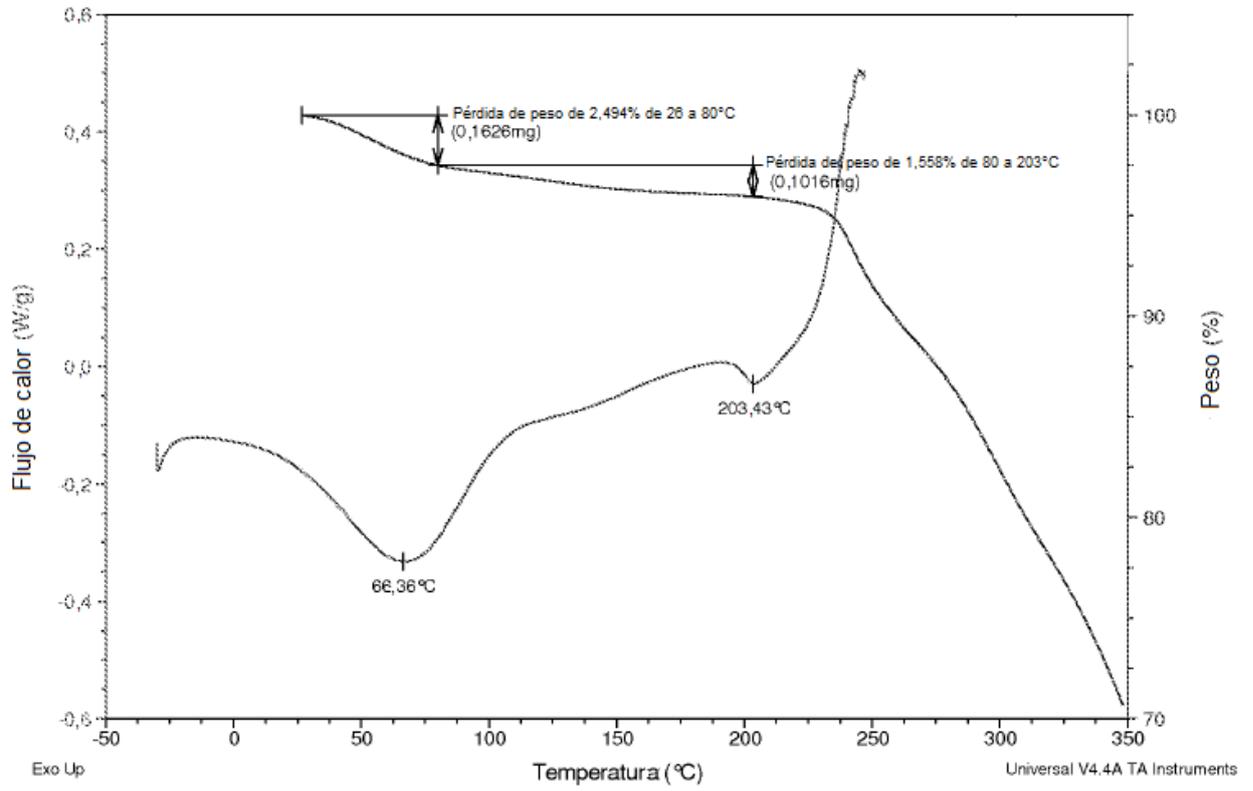


Figura 17. Isoterma de absorción de vapor dinámica de una muestra de rifaximina Pi

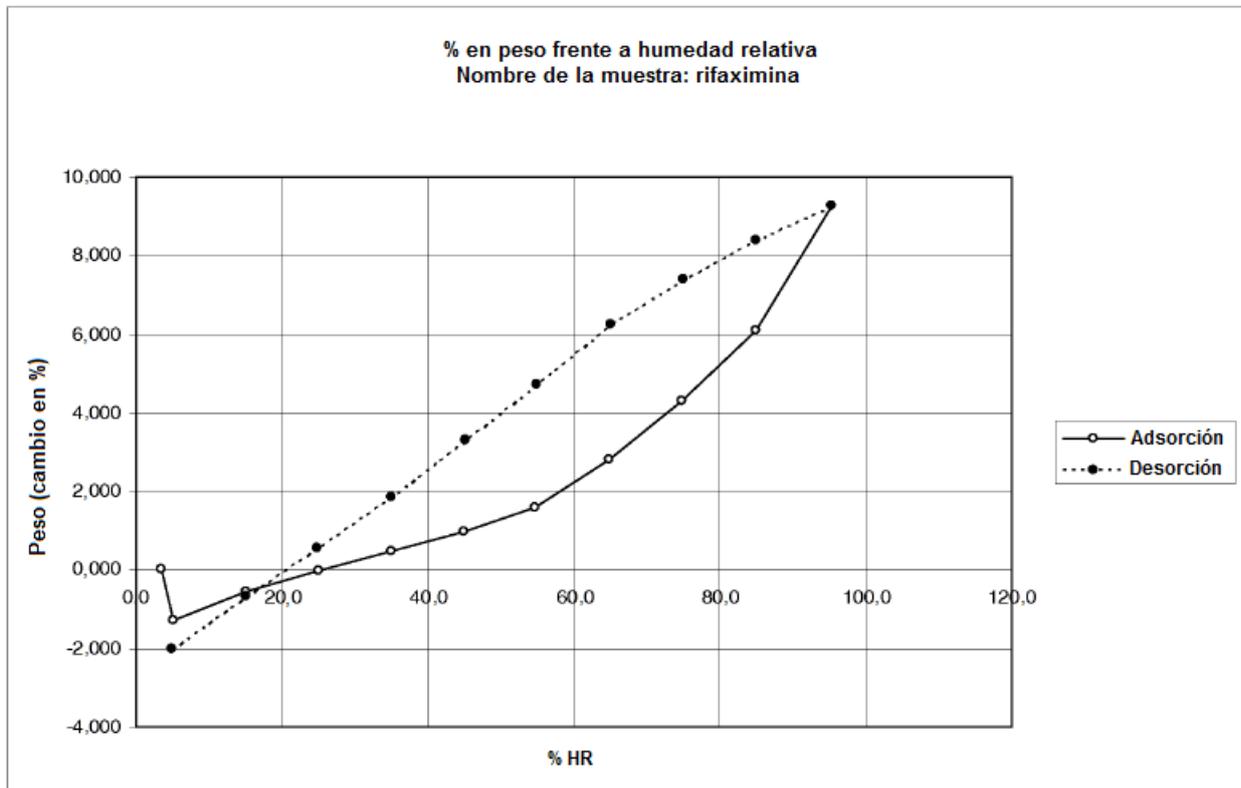


Figura 18. Espectro de RMN protónica de rifaximina Pi

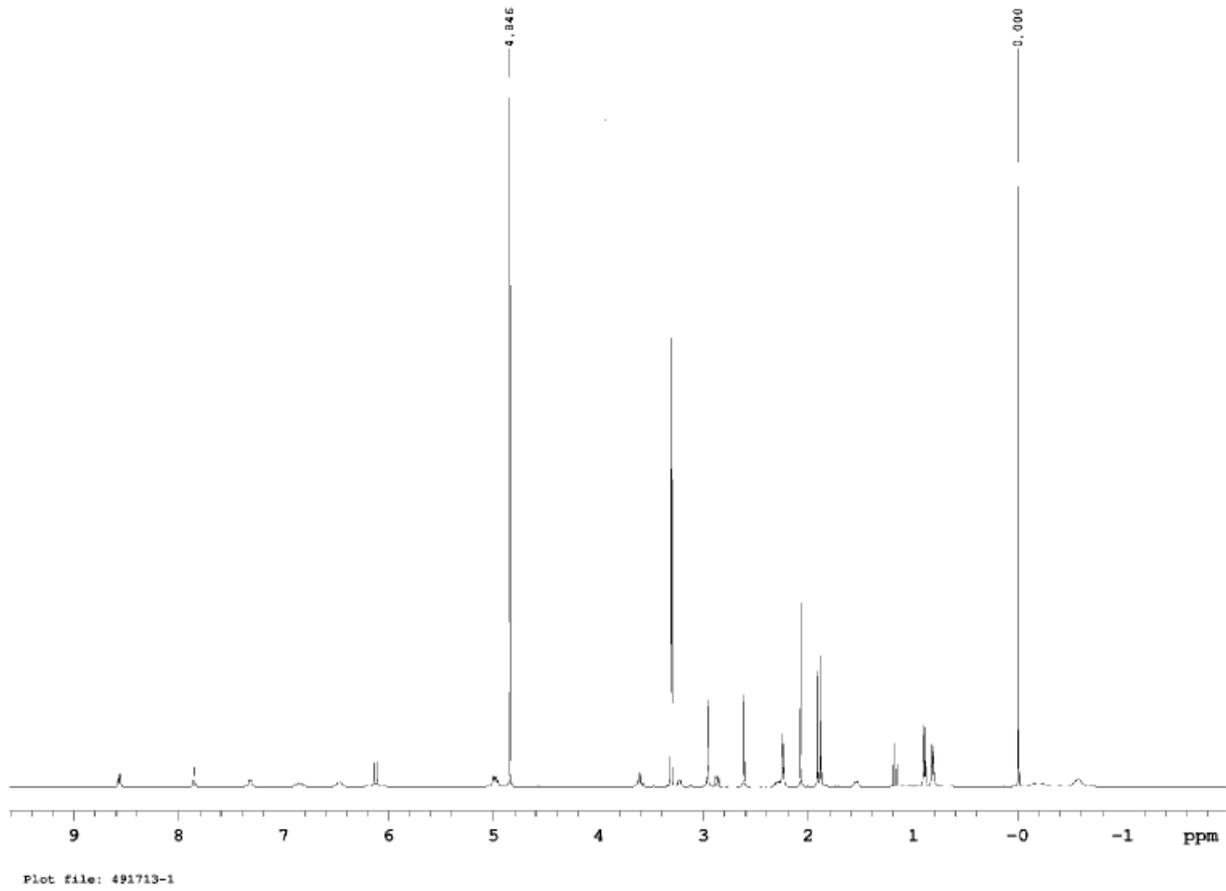


Figura 19. Espectro ATR-IR de Rifaximina Pi

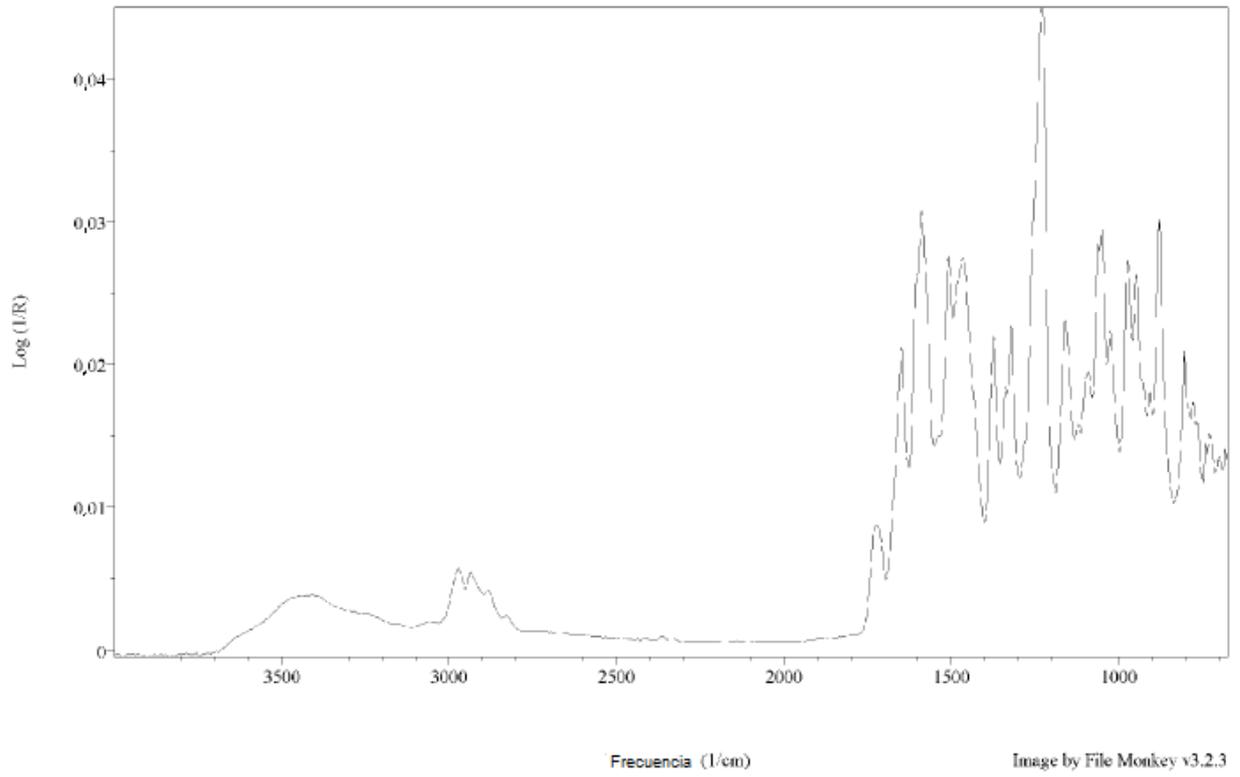


Figura 20. Espectro Raman de Rifaximina Pi

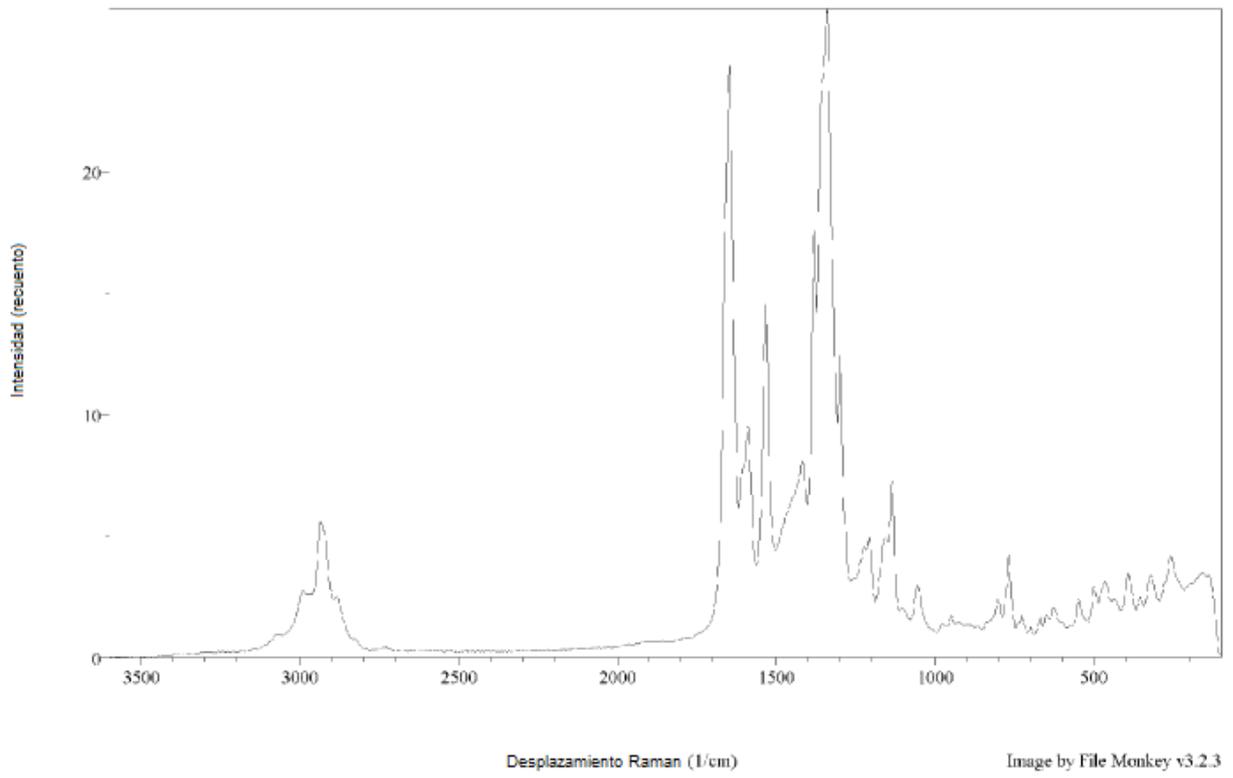


Figura 21. Espectro de RMN de carbono en estado sólido de Rifaximina Pi

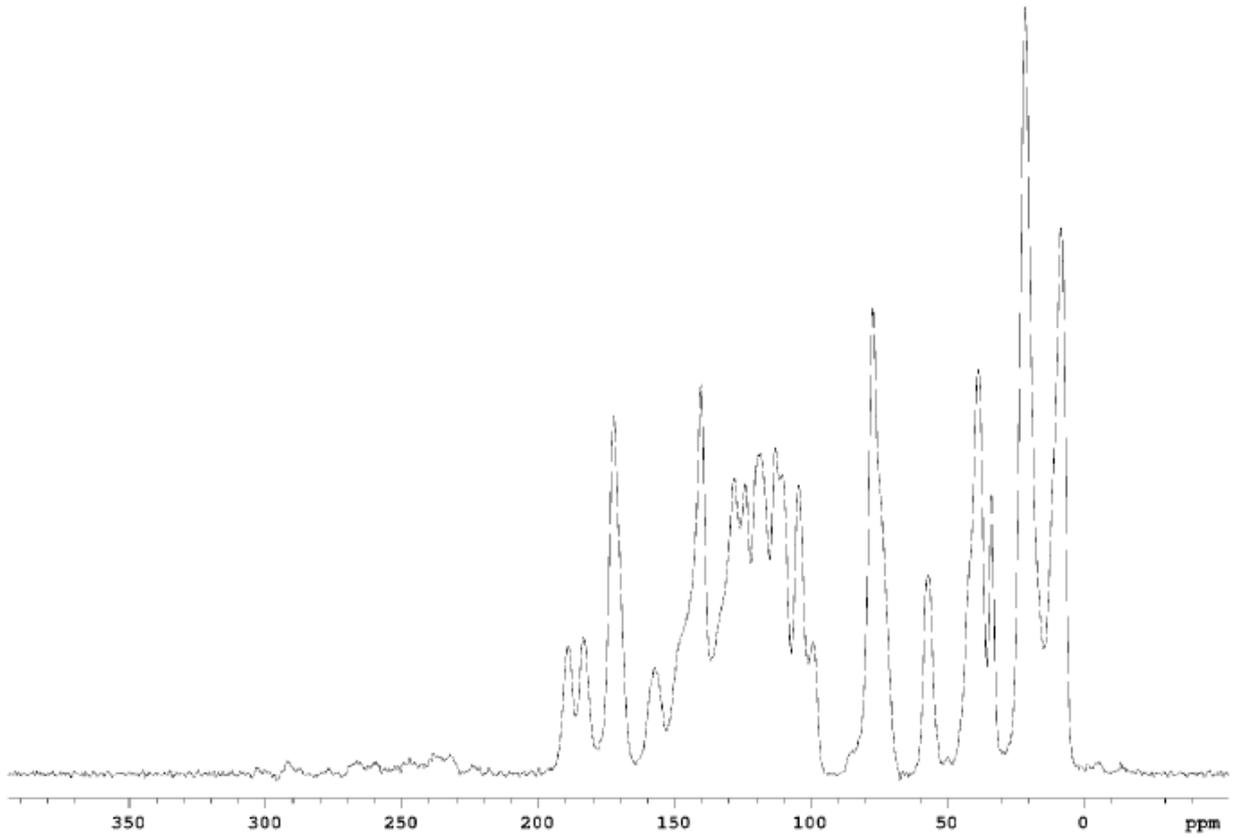


Figura 22. Patrón de XRPD de la forma Xi (ξ) de rifaximina

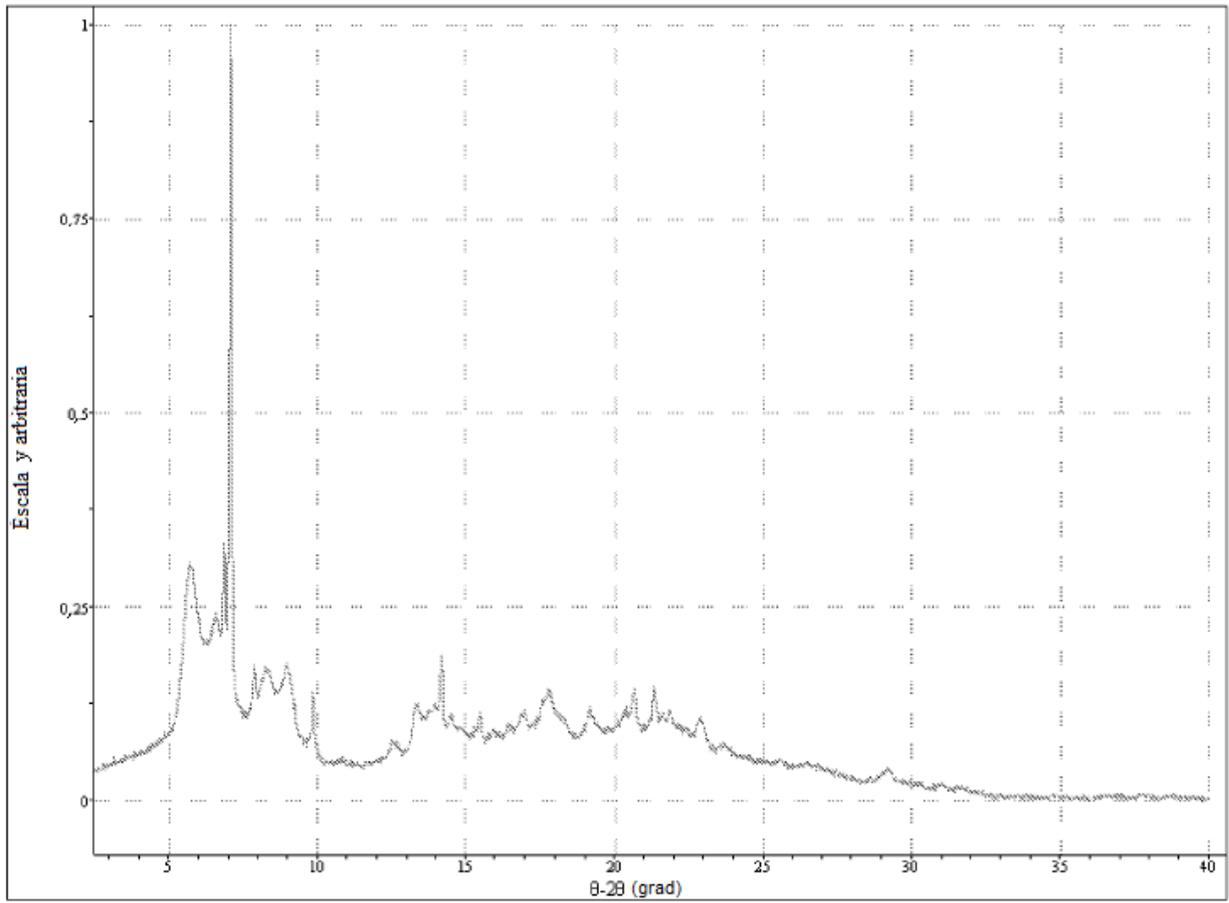


Figura 23. Lista de picos observados para la forma Xi (ξ) de rifaximina

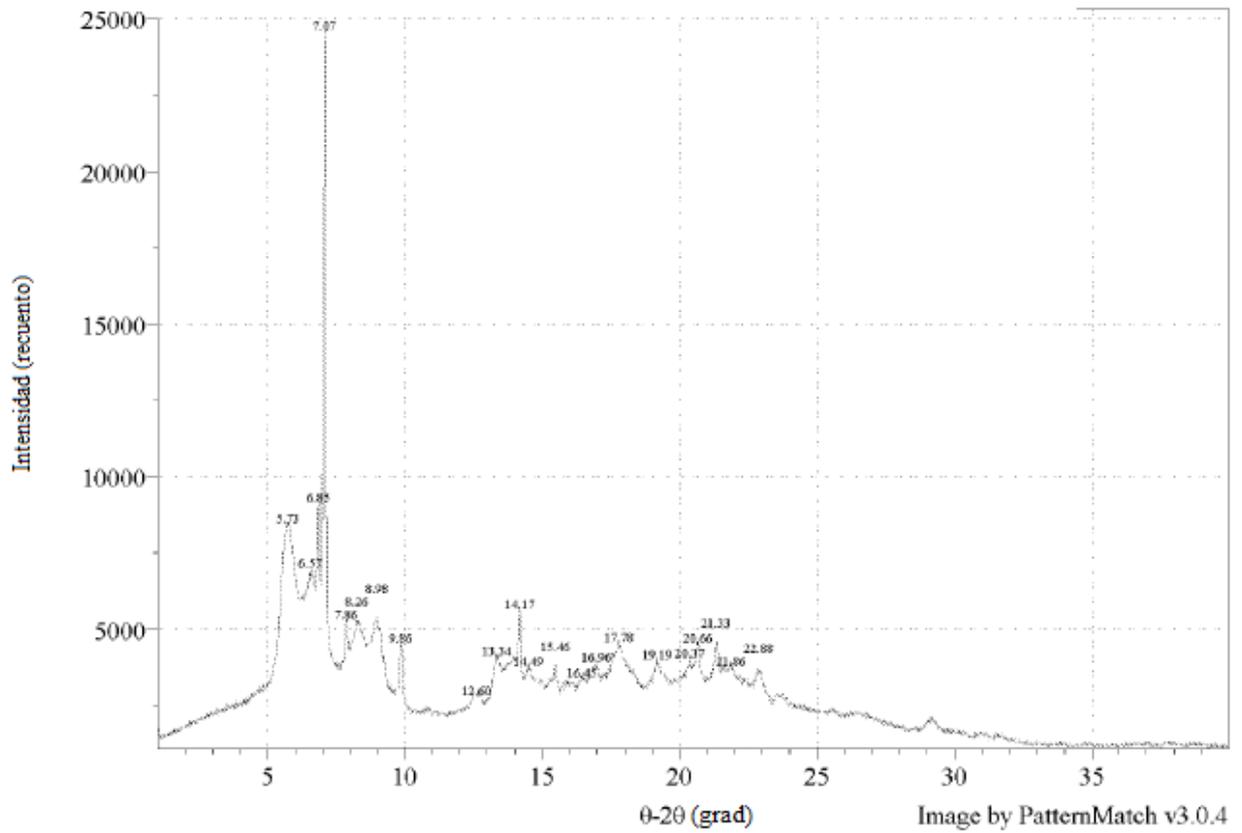


Figura 24. Termograma de DSC de la forma Xi (ξ) de rifaximina

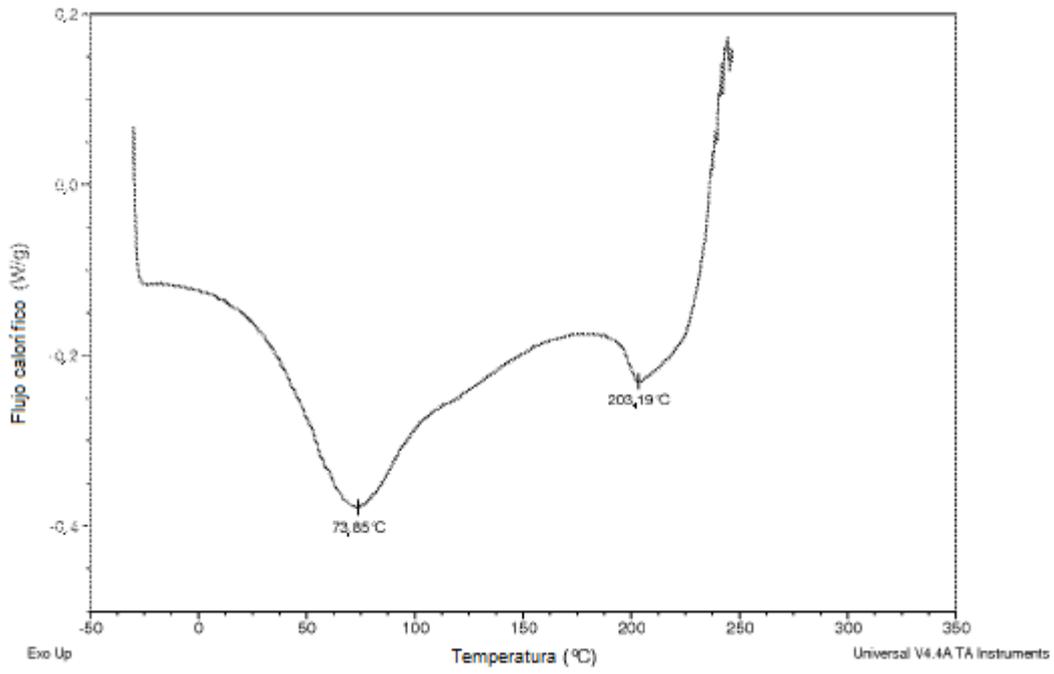


Figura 25. Termograma de TGA de la forma Xi (ξ) de rifaximina

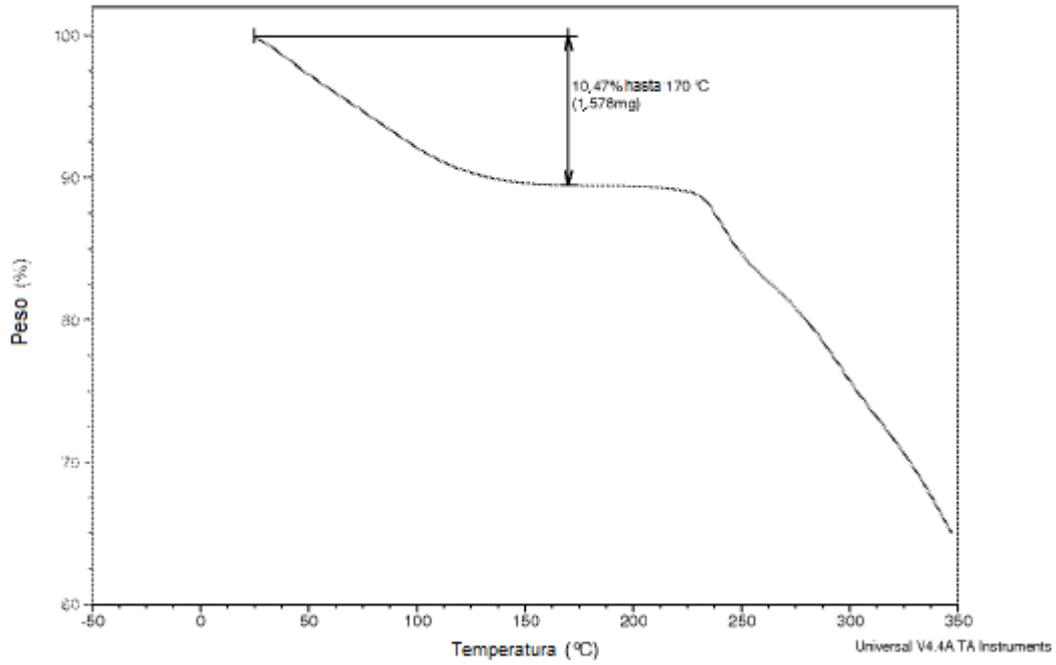


Figura 26. Isotherma de absorción de humedad de la forma Xi (ξ) de rifaximina

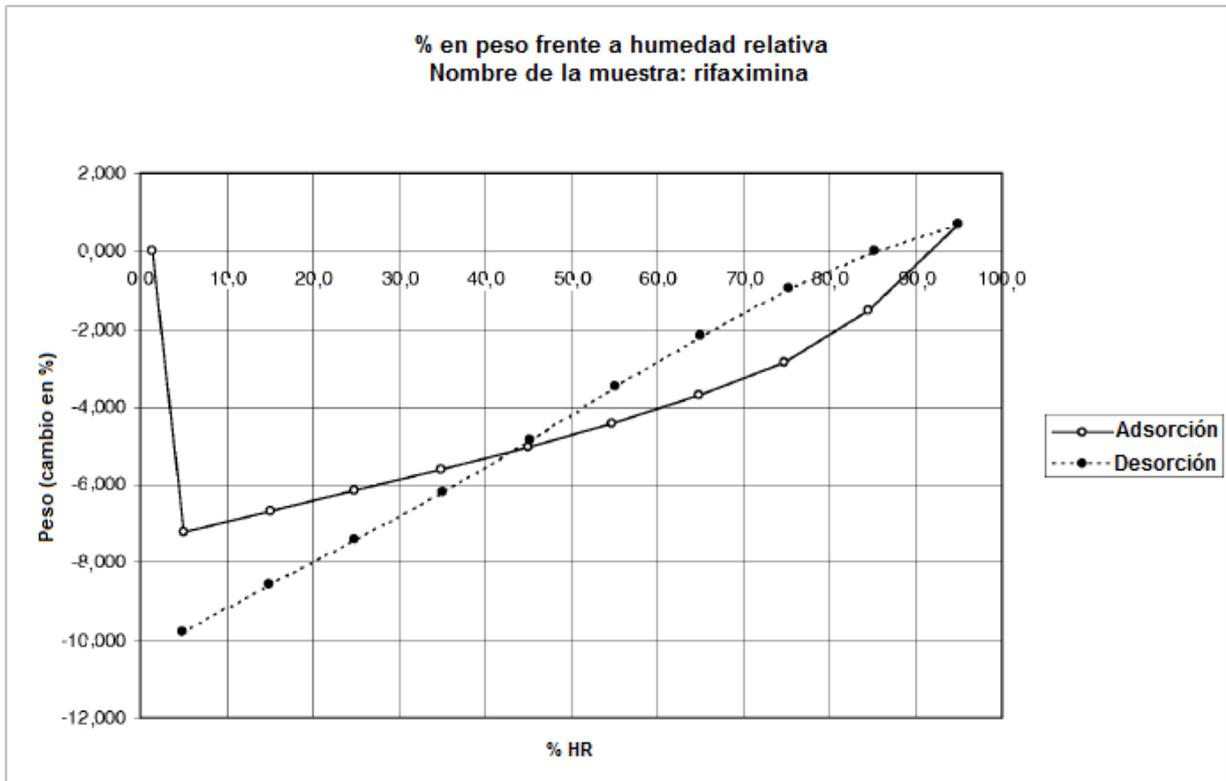


Figura 27. Patrón de XRPD de la forma Xi (ξ) de rifaximina antes y después del experimento de absorción de humedad

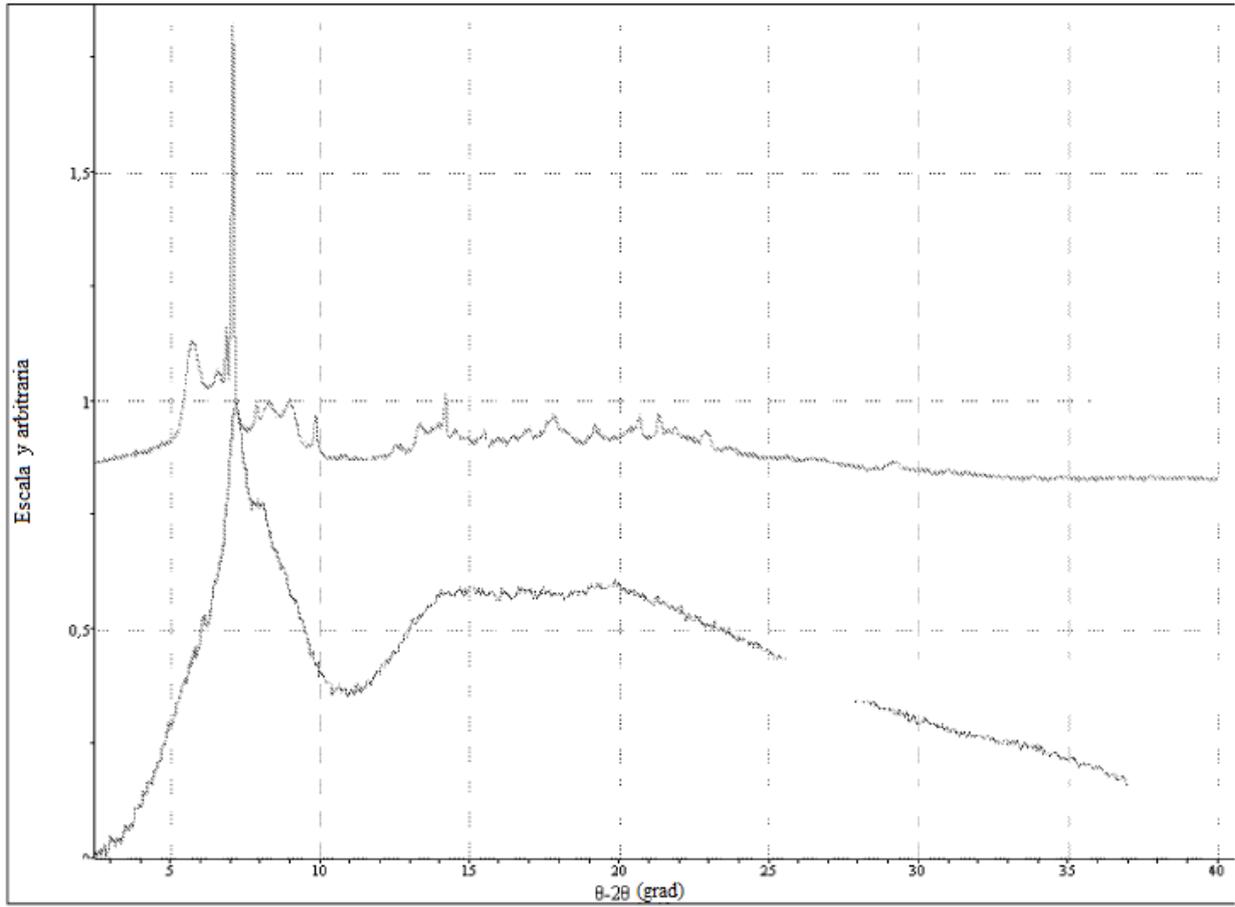


Figura 28

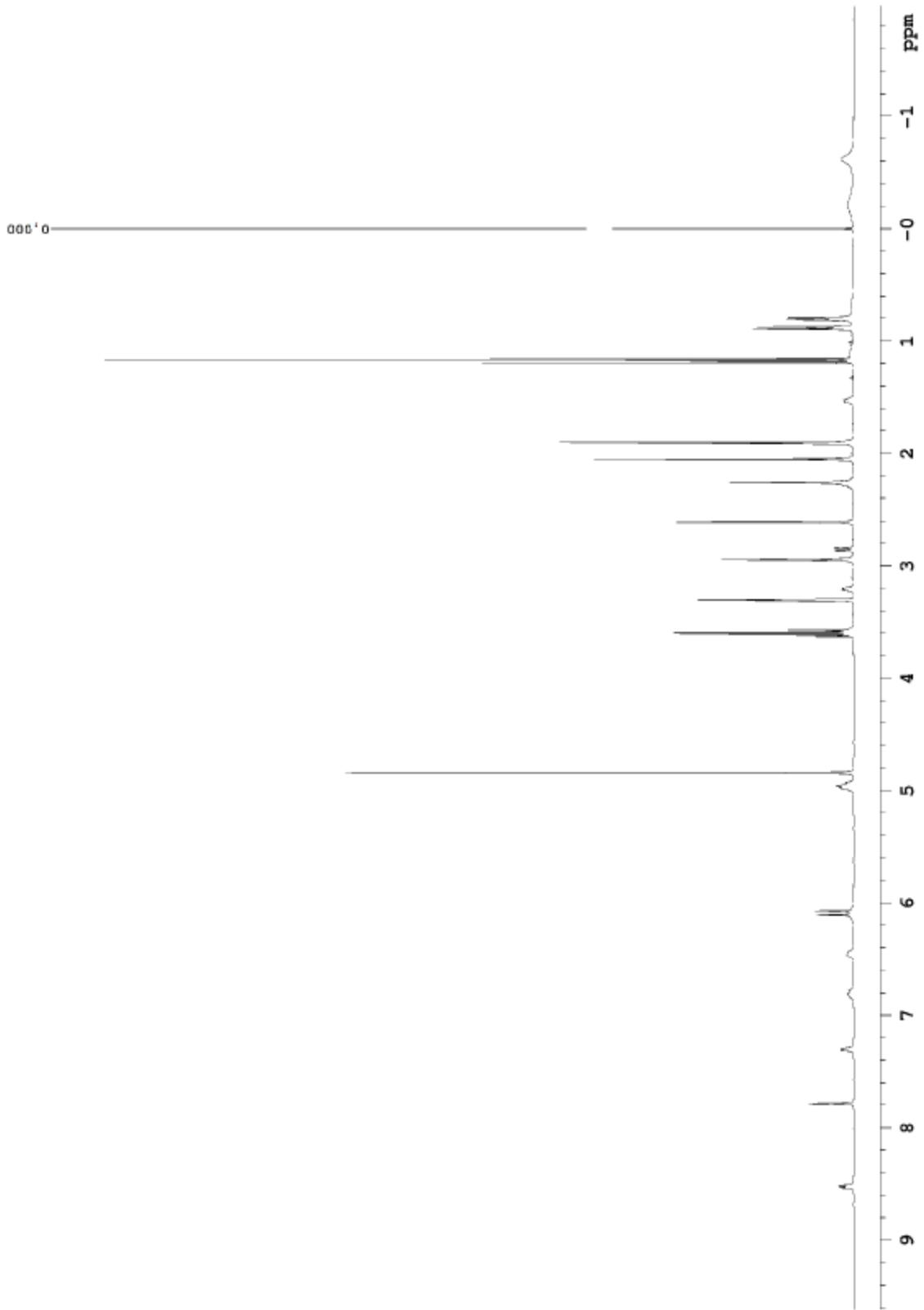


Figura 29. Espectro de RMN en estado sólido de la forma Xi (ξ) de Rifaximina

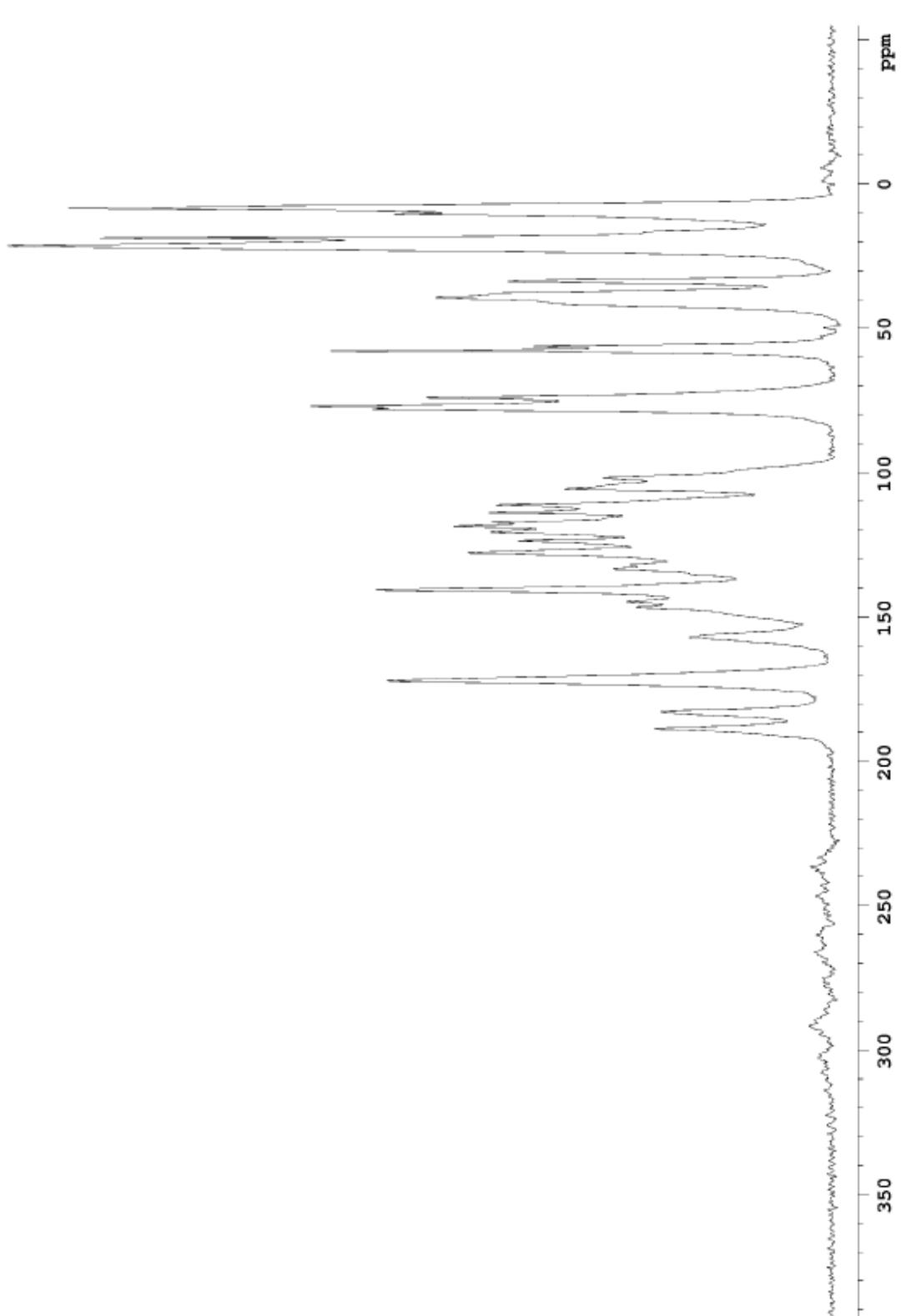


Figura 30. Espectro infrarrojo (IR) de la forma Xi (ξ) de Rifaximina

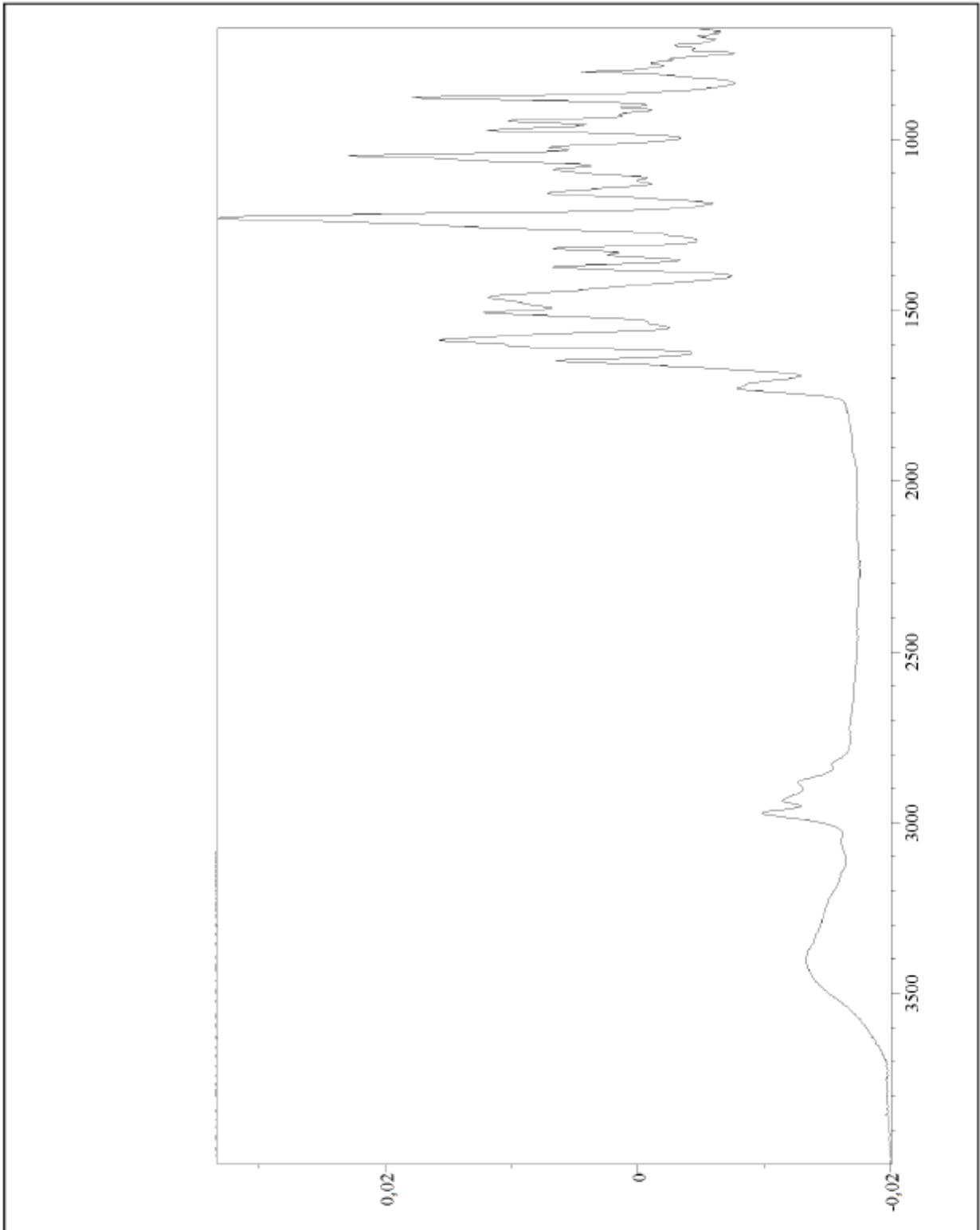


Figura 31. Espectro Raman de la forma Xi (ξ) de Rifaximina

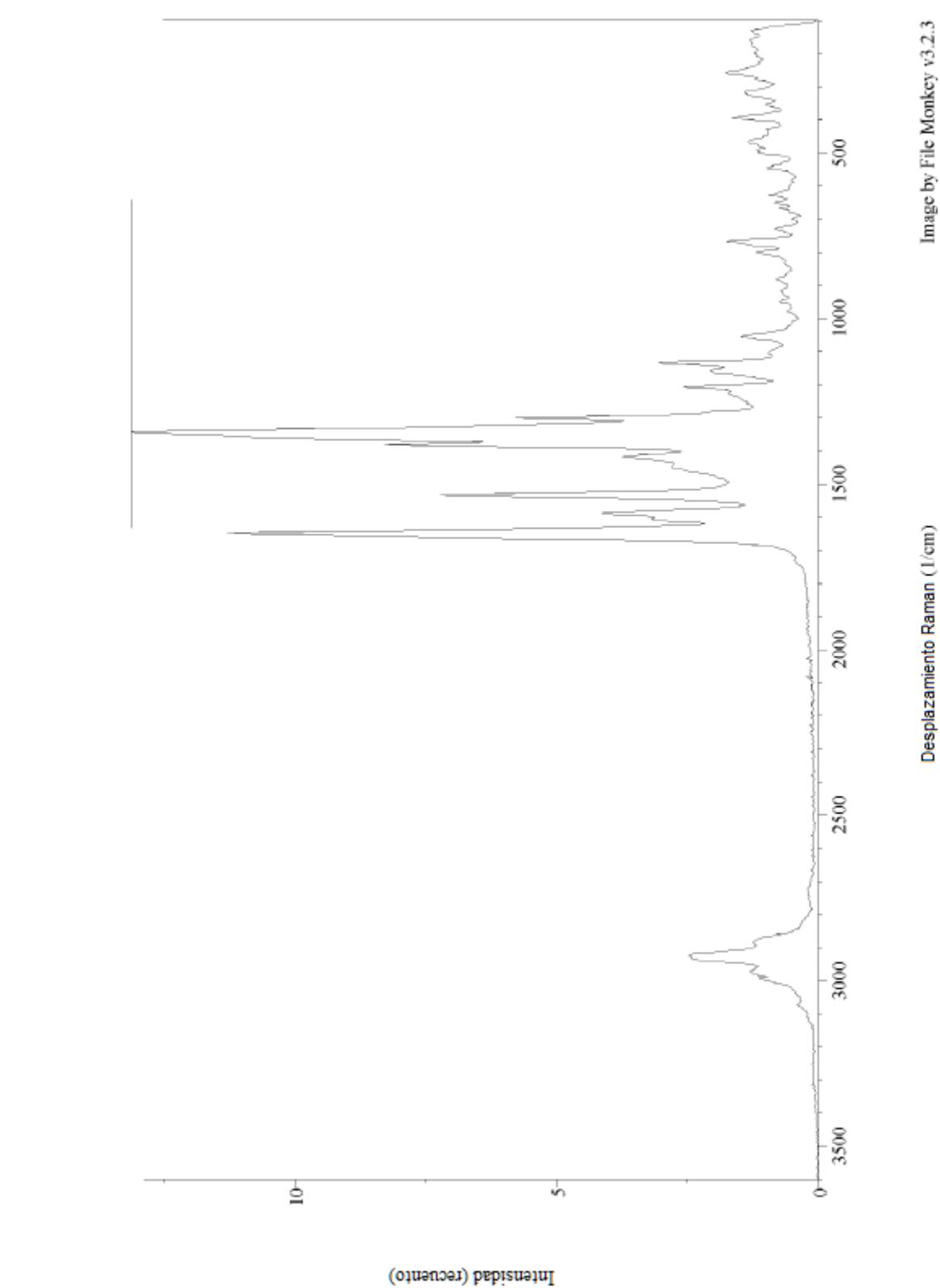
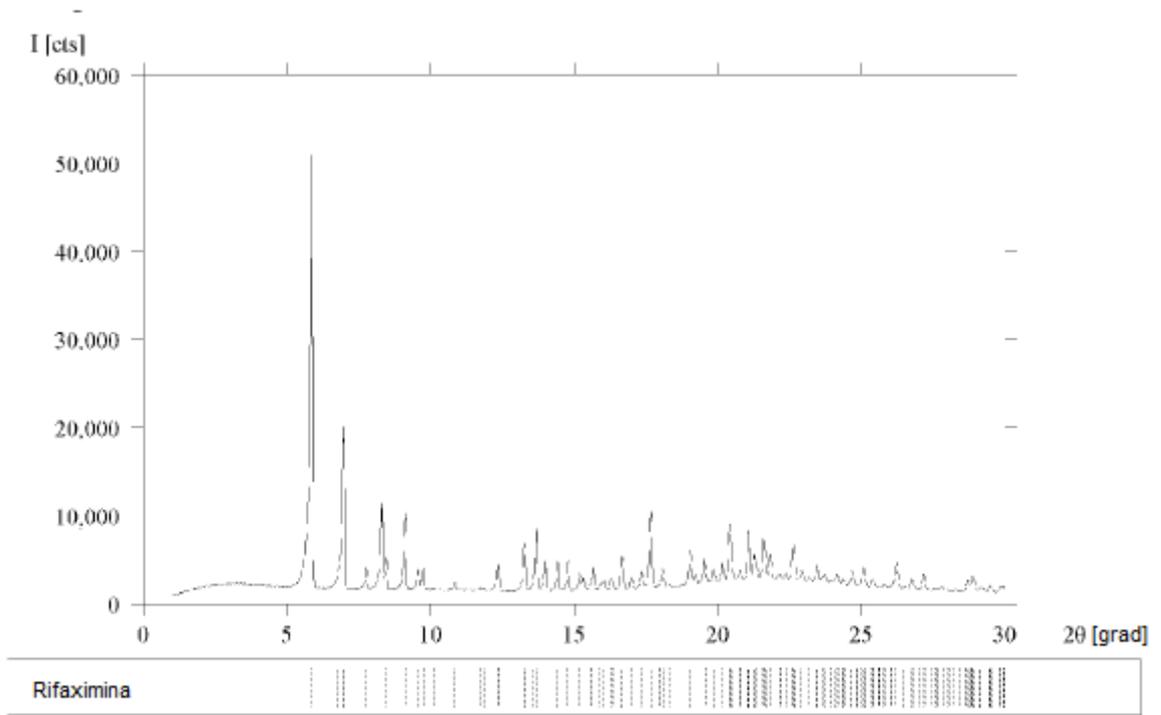


Figura 32



ES 2 682 965 T3

Figura 33. Parámetros de la celda unitaria indizada de Rifaximina

	Rifaximina
Tipo Bravais	Ortorrómbico primitivo
a [Å]	12,636
b [Å]	18,461
c [Å]	26,003
α [grad]	90
β [grad]	90
γ [grad]	90
Volumen [Å ³ /celda]	6.065,7
¿Contenidos quirales?	Quirales
Símbolo de extinción	P – 21 21
Grupo(s) espacial(es)	P22 ₁ 2 ₁ (18)*
Fuente	Algoritmo Triads

* = Configuración del grupo espacial no convencional.

ES 2 682 965 T3

Figura 34. Lista de picos observados para la forma Omicron de Rifaximina

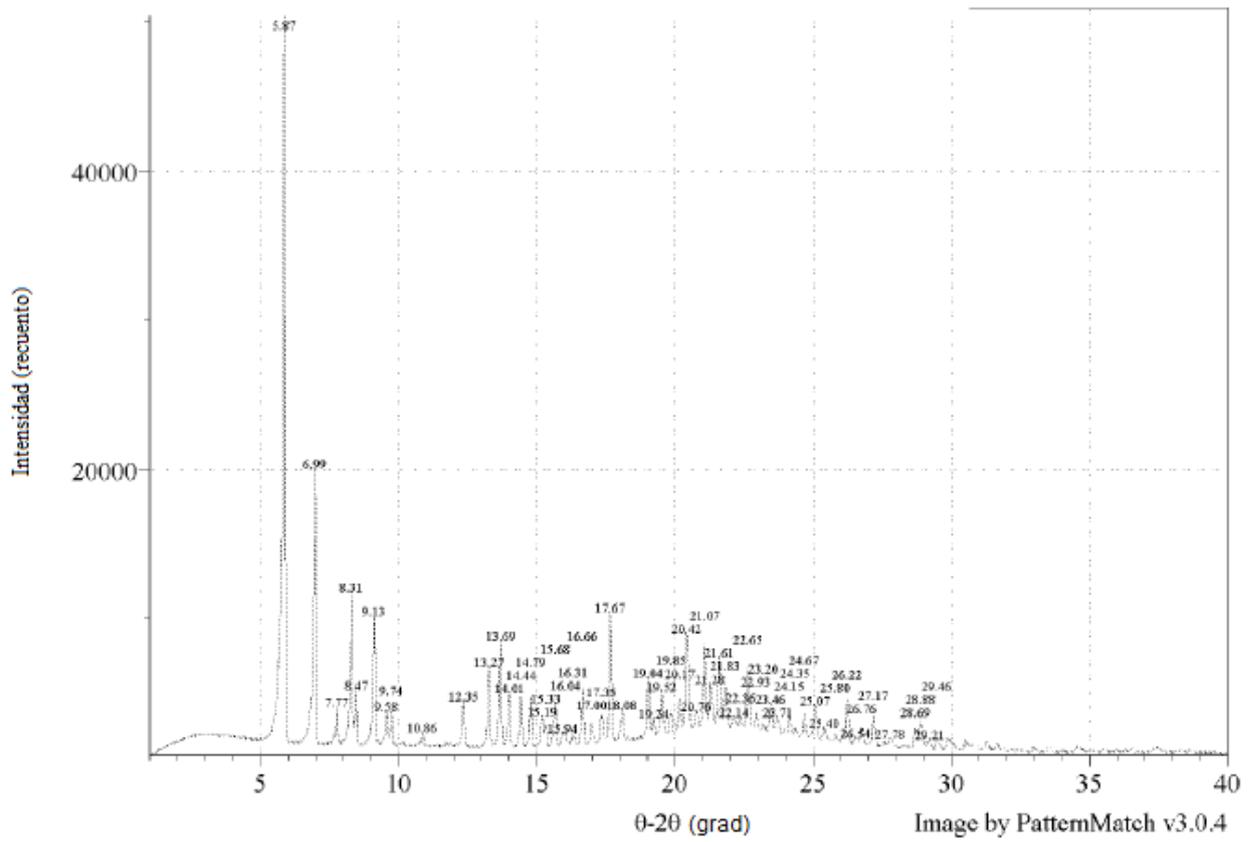


Figura 35. Análisis térmico de la forma Omicron de Rifaximina

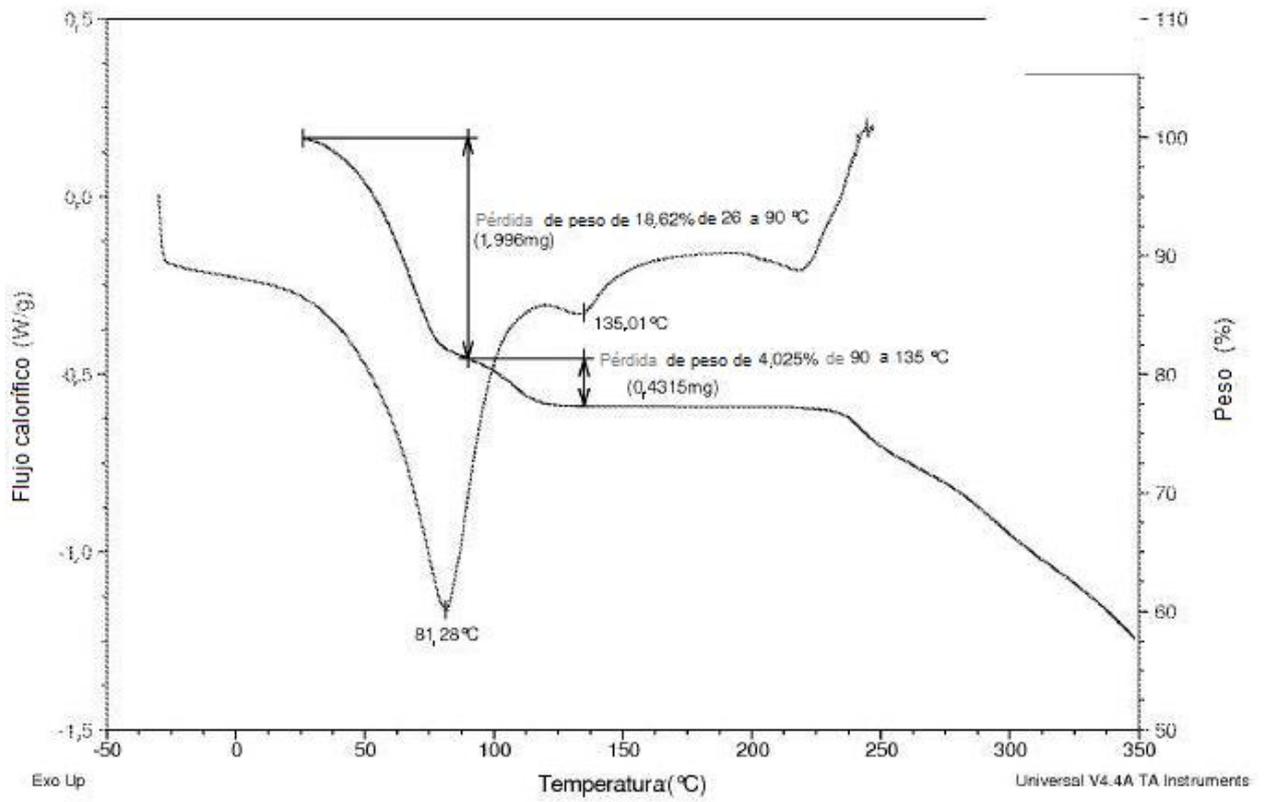
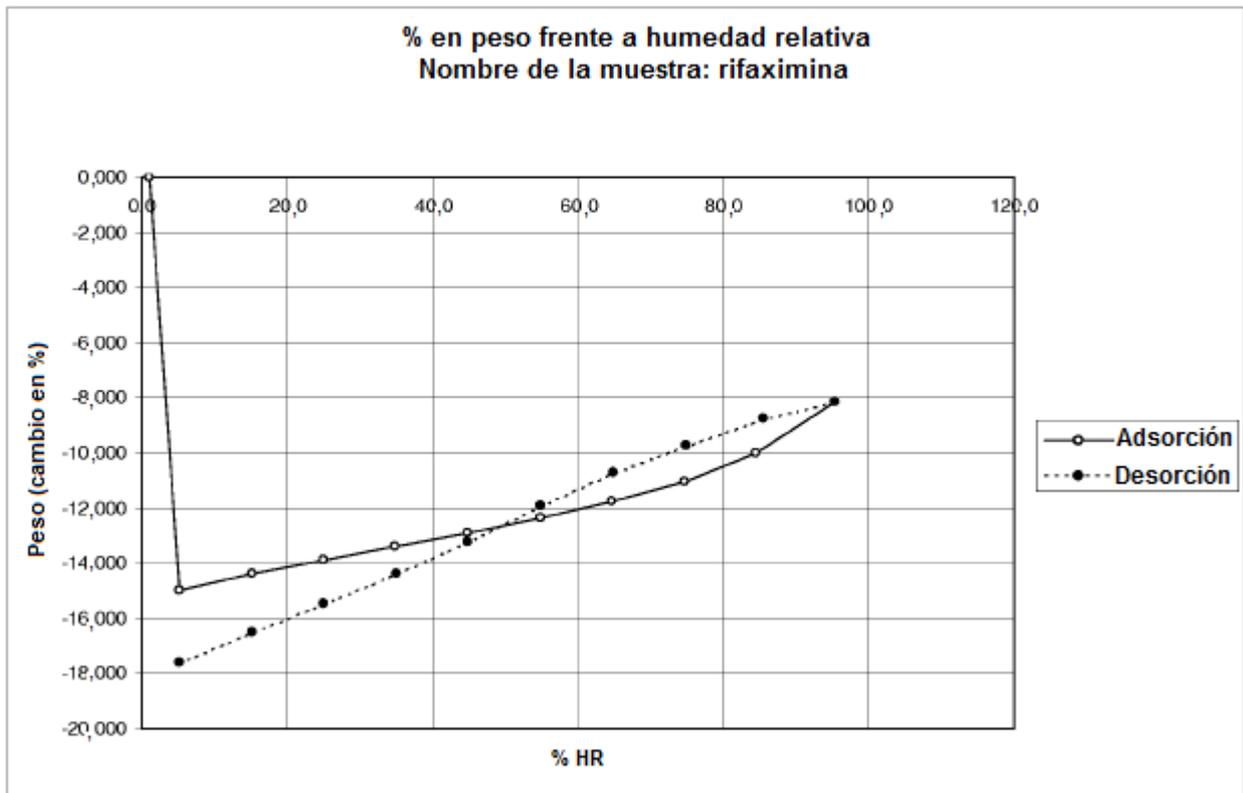


Figura 36. Isoterma de absorción dinámica de vapor de una muestra de la forma Omicron de Rifaximina



ES 2 682 965 T3

Figura 37. Comparación de patrones de XRPD de la forma Omicron de Rifaximina y la forma iota de la muestra después de DVS.

Arriba: Forma Iota

Abajo: Forma Omicron

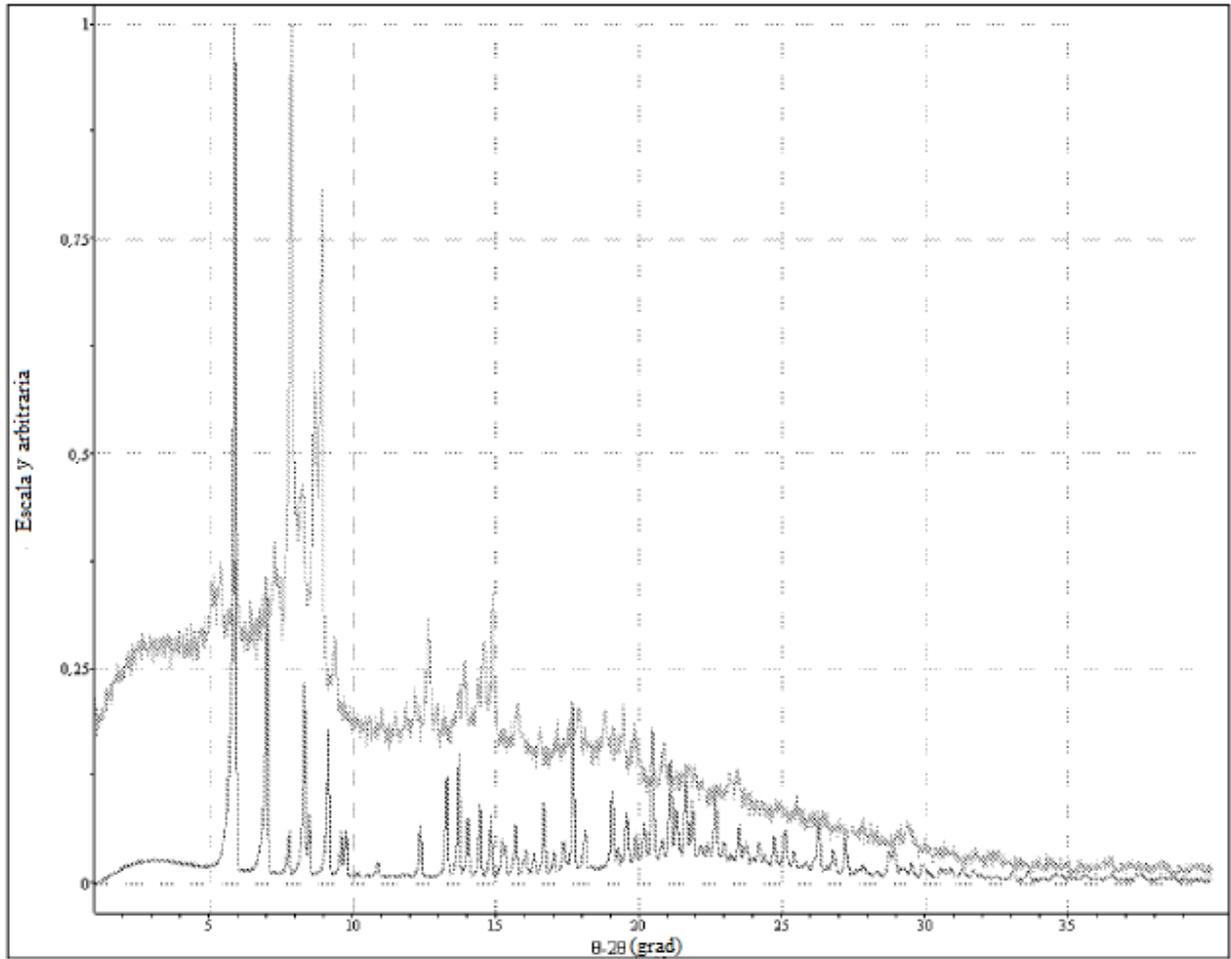


Figura 38. Espectro ATR-IR de la forma Omicron de Rifaximina

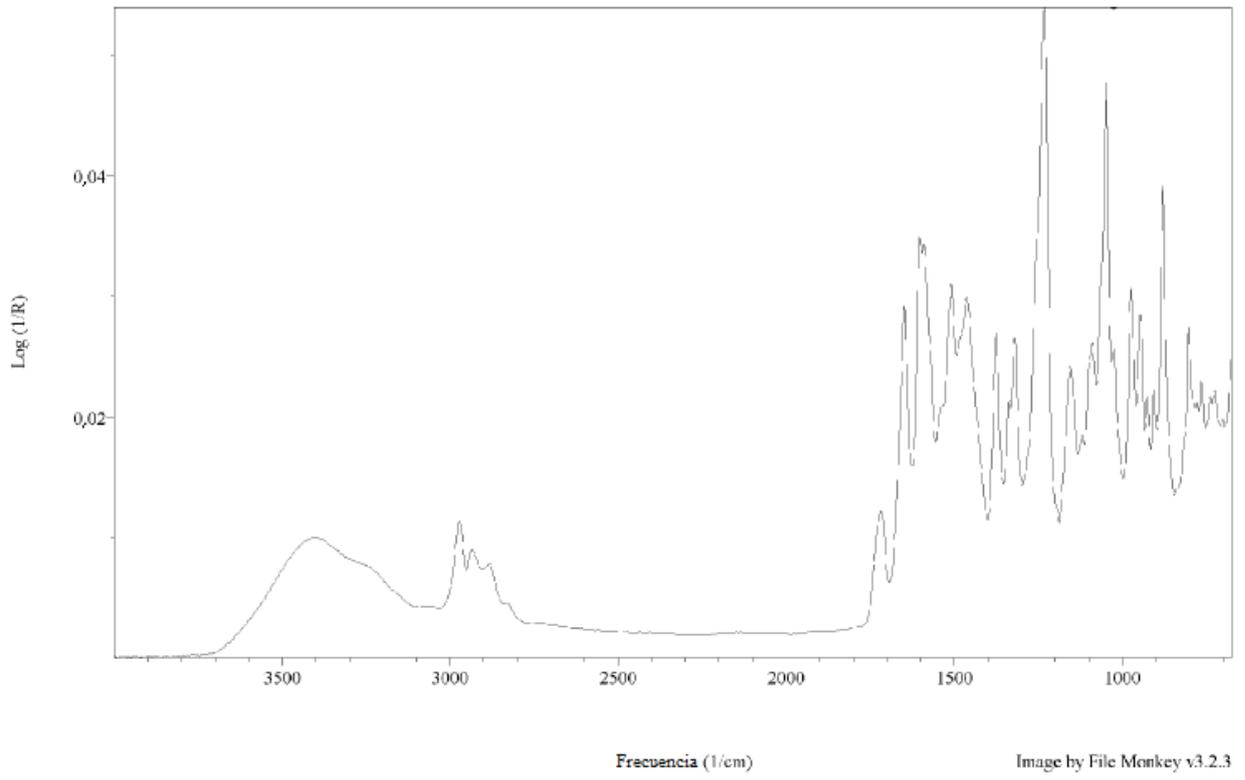
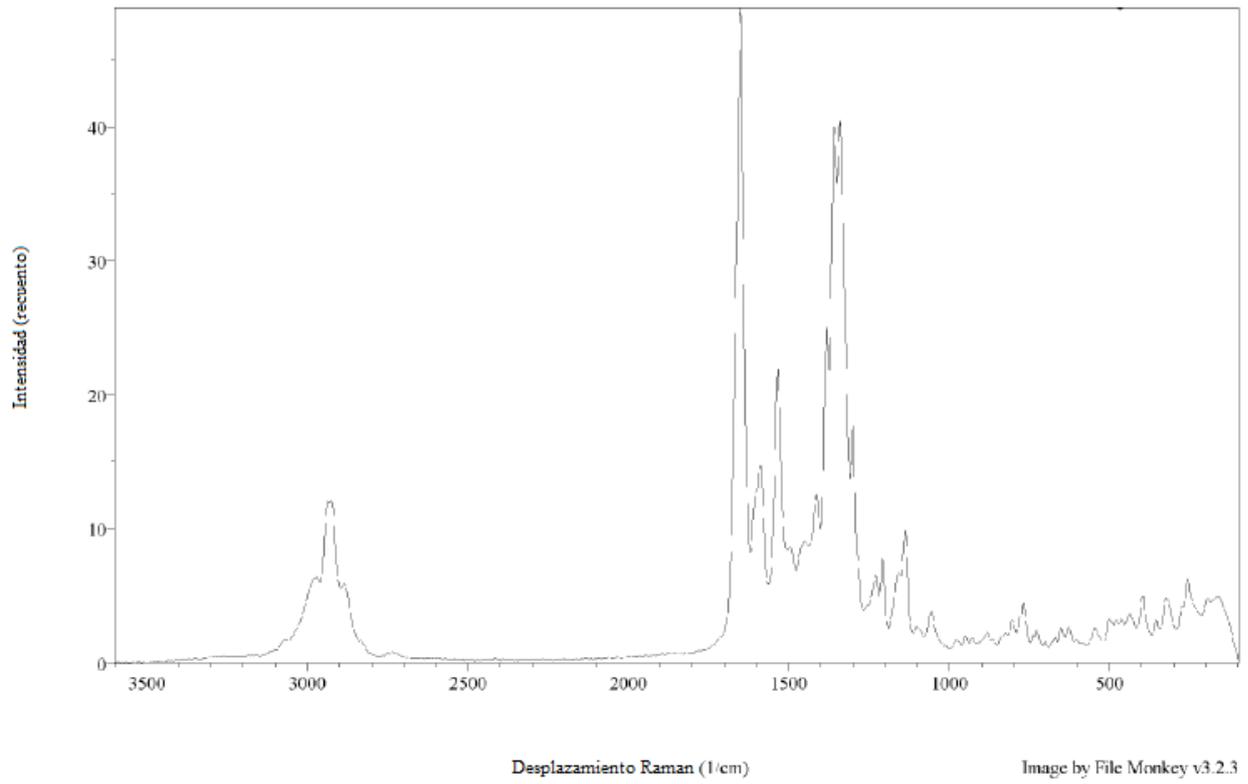


Figura 39. Espectro Raman de la forma Omicron de Rifaximina



ES 2 682 965 T3

Figura 40. Espectro de RMN ^1H en solución de la forma Omicron de Rifaximina

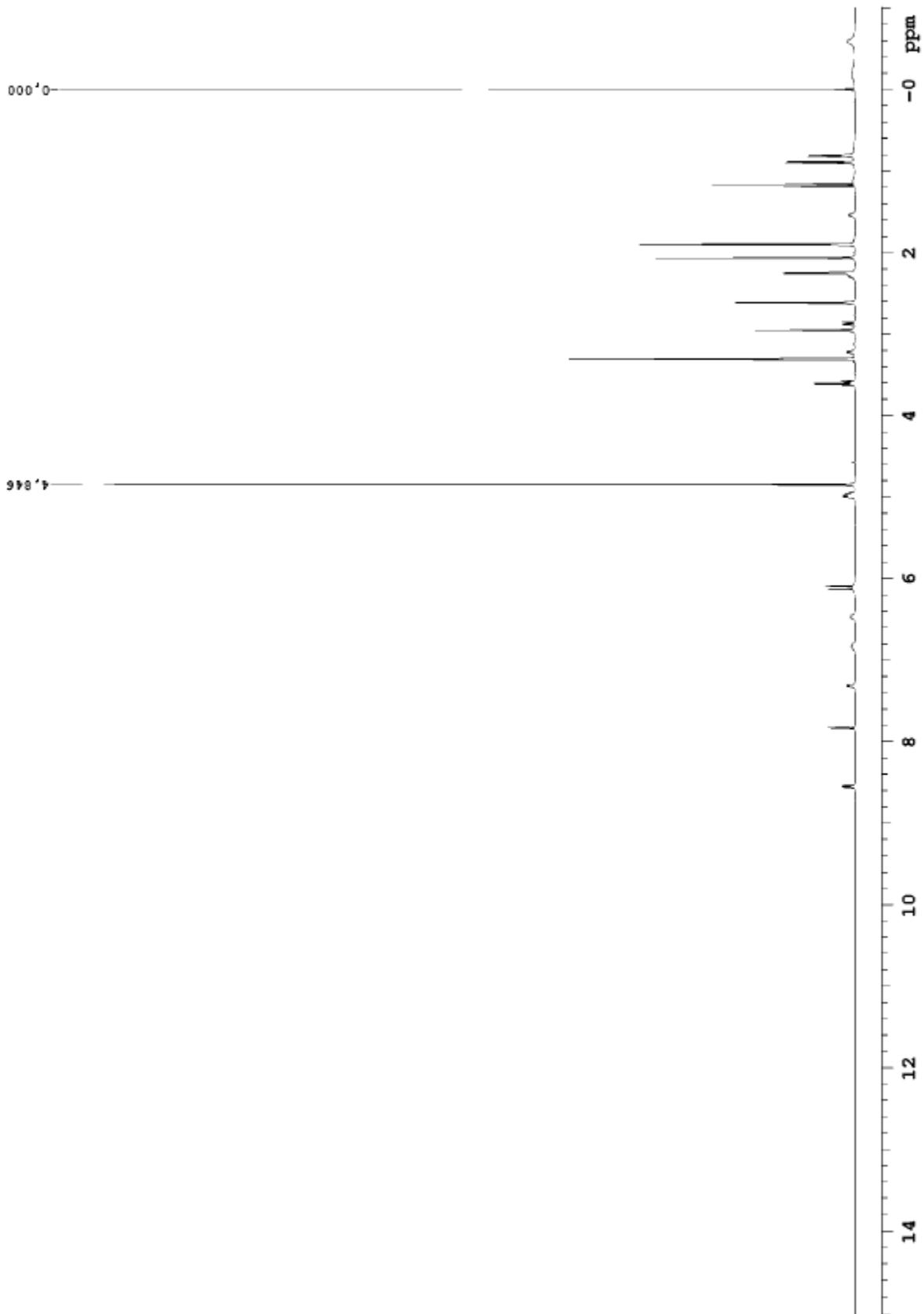


Figura 41. Espectro de RMN ^{13}C en estado sólido de la forma Omicron de Rifaximina

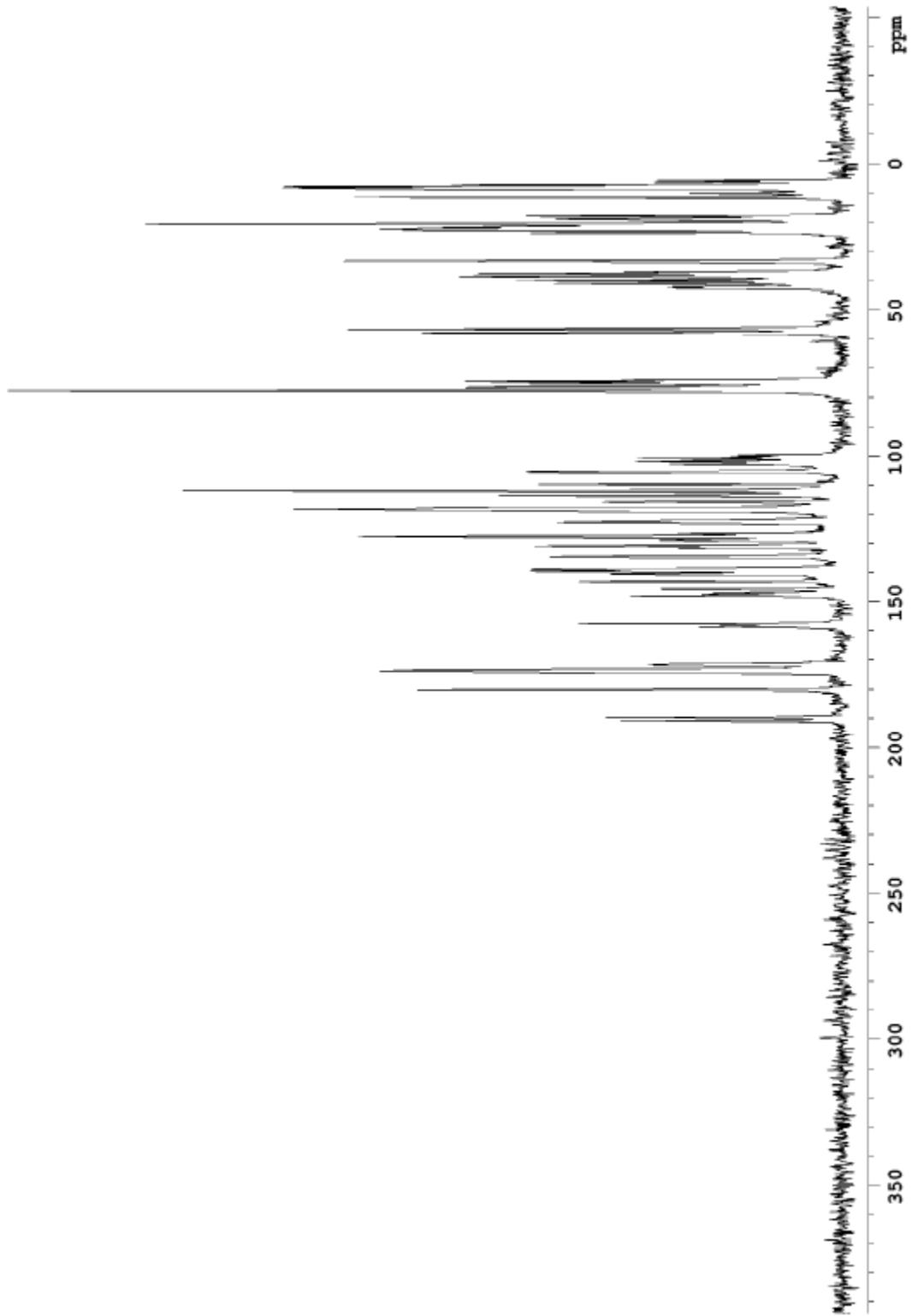


Figura 42

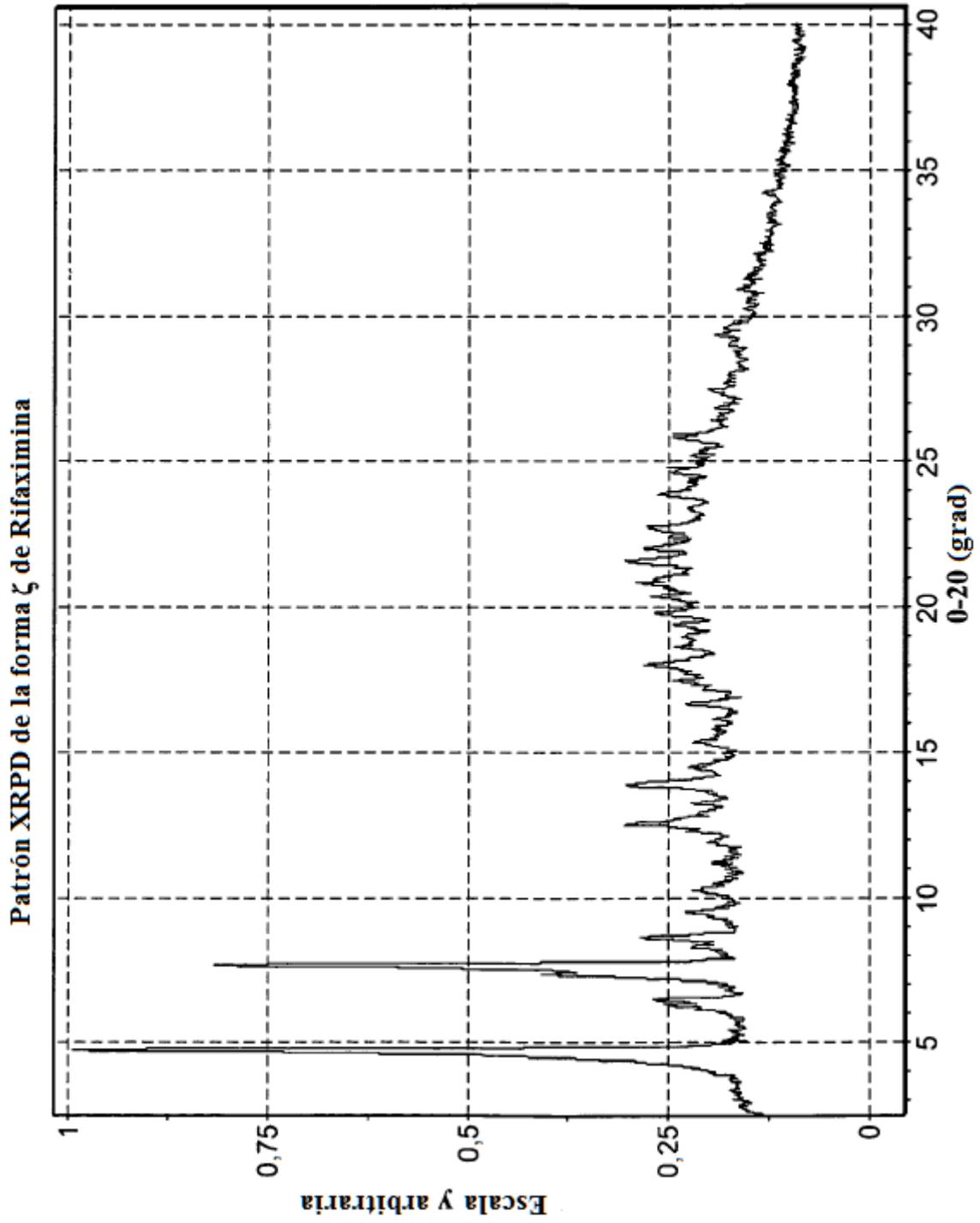


Figura 43

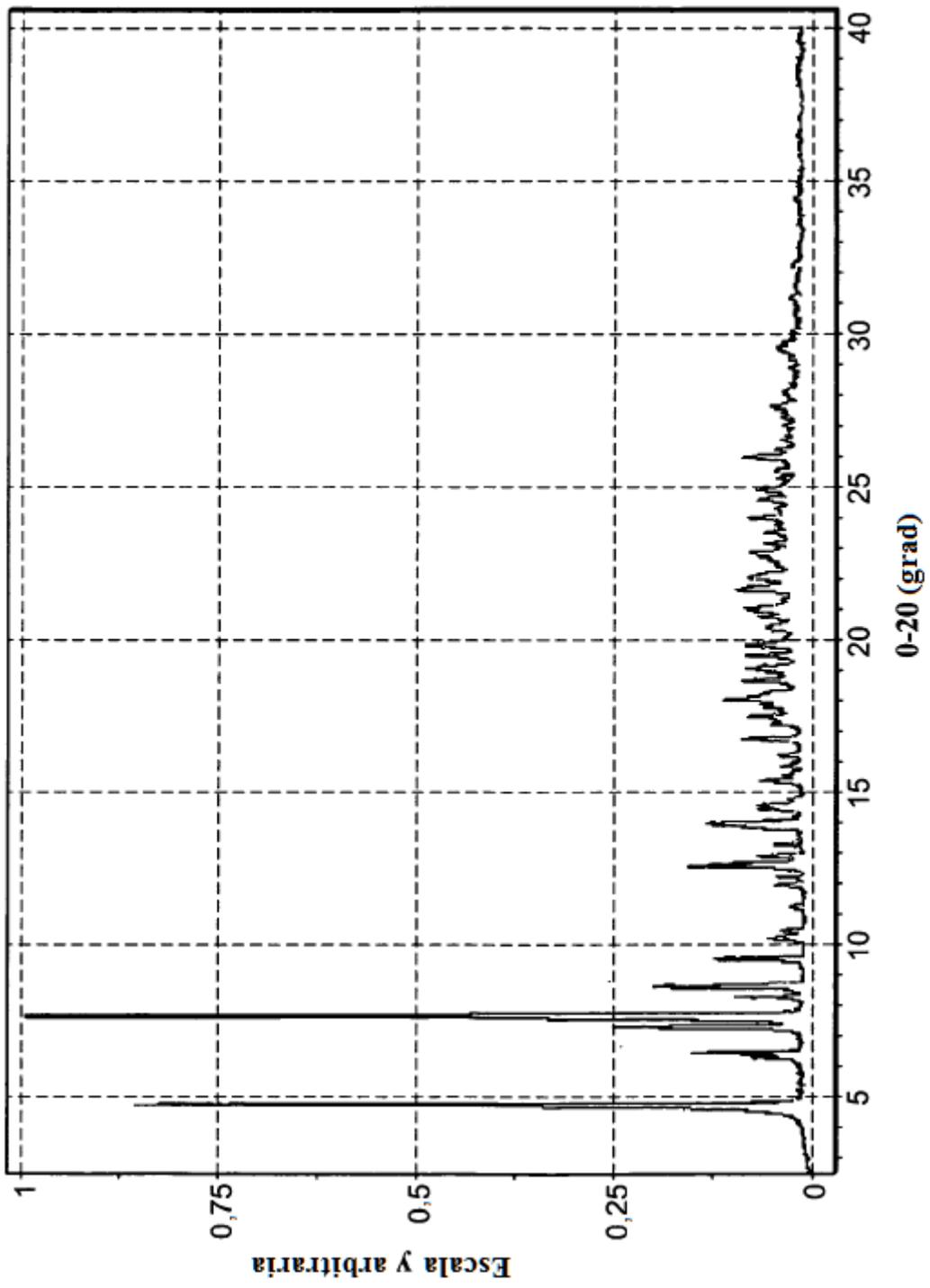


Figura 44

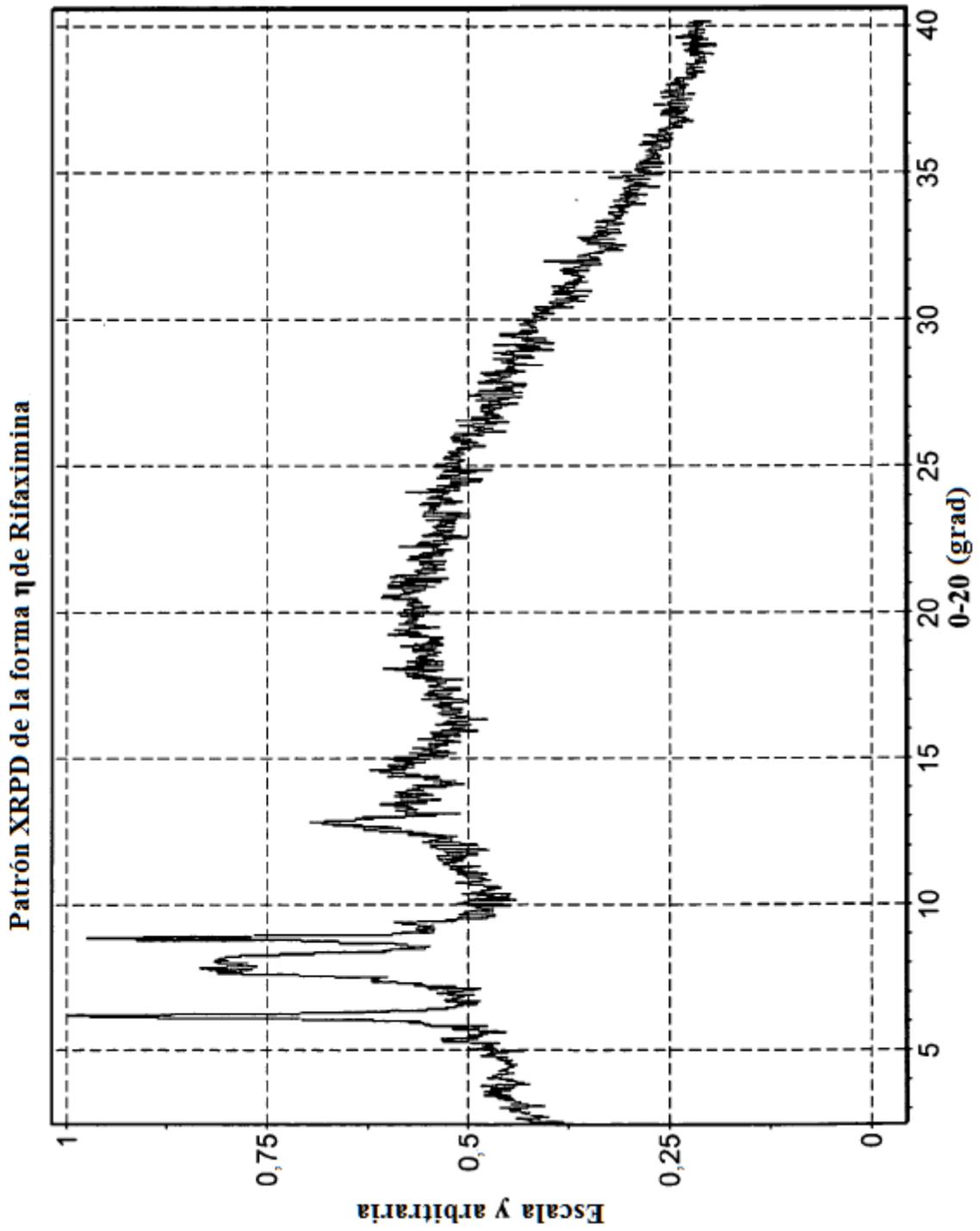


Figura 45

Patrón de XRPD de la forma η de Rifaximina

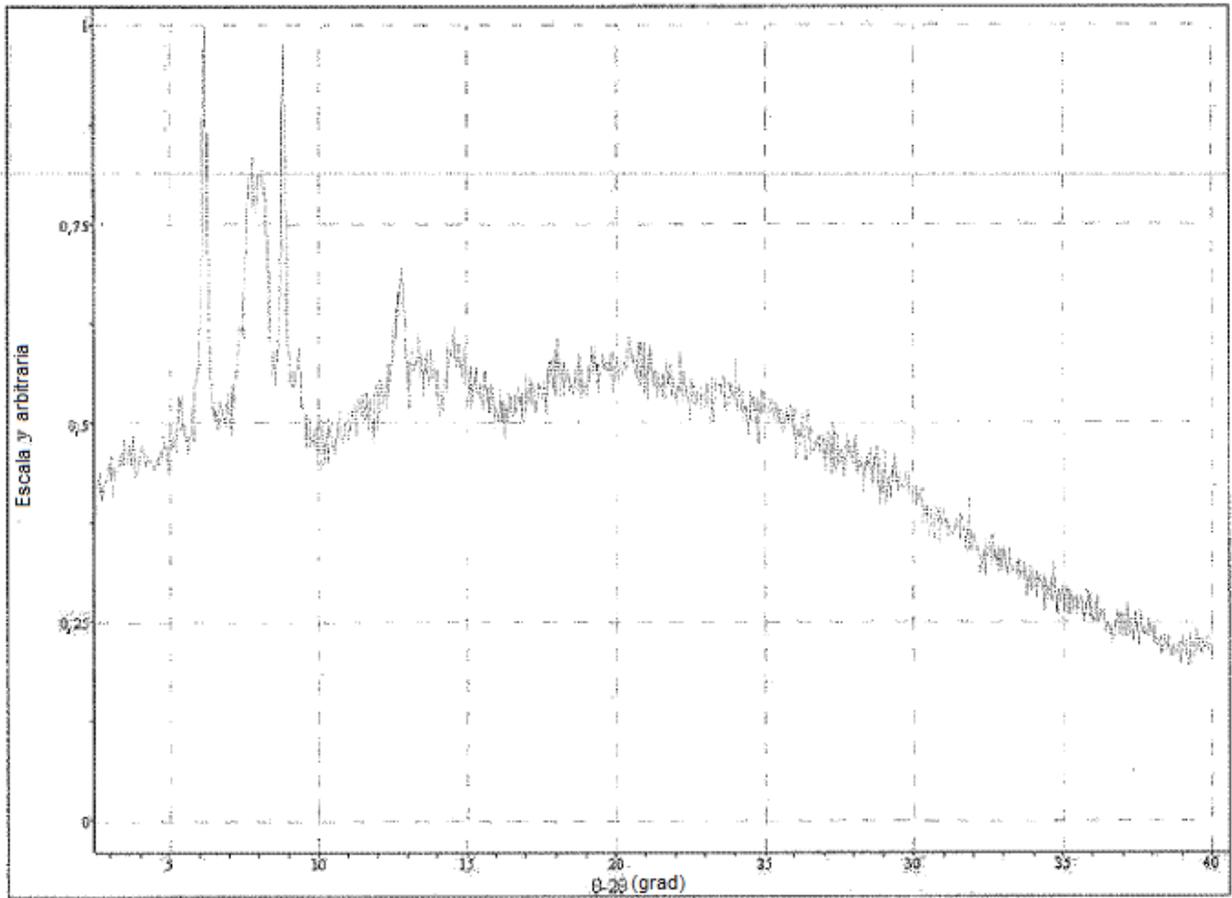


Figura 46

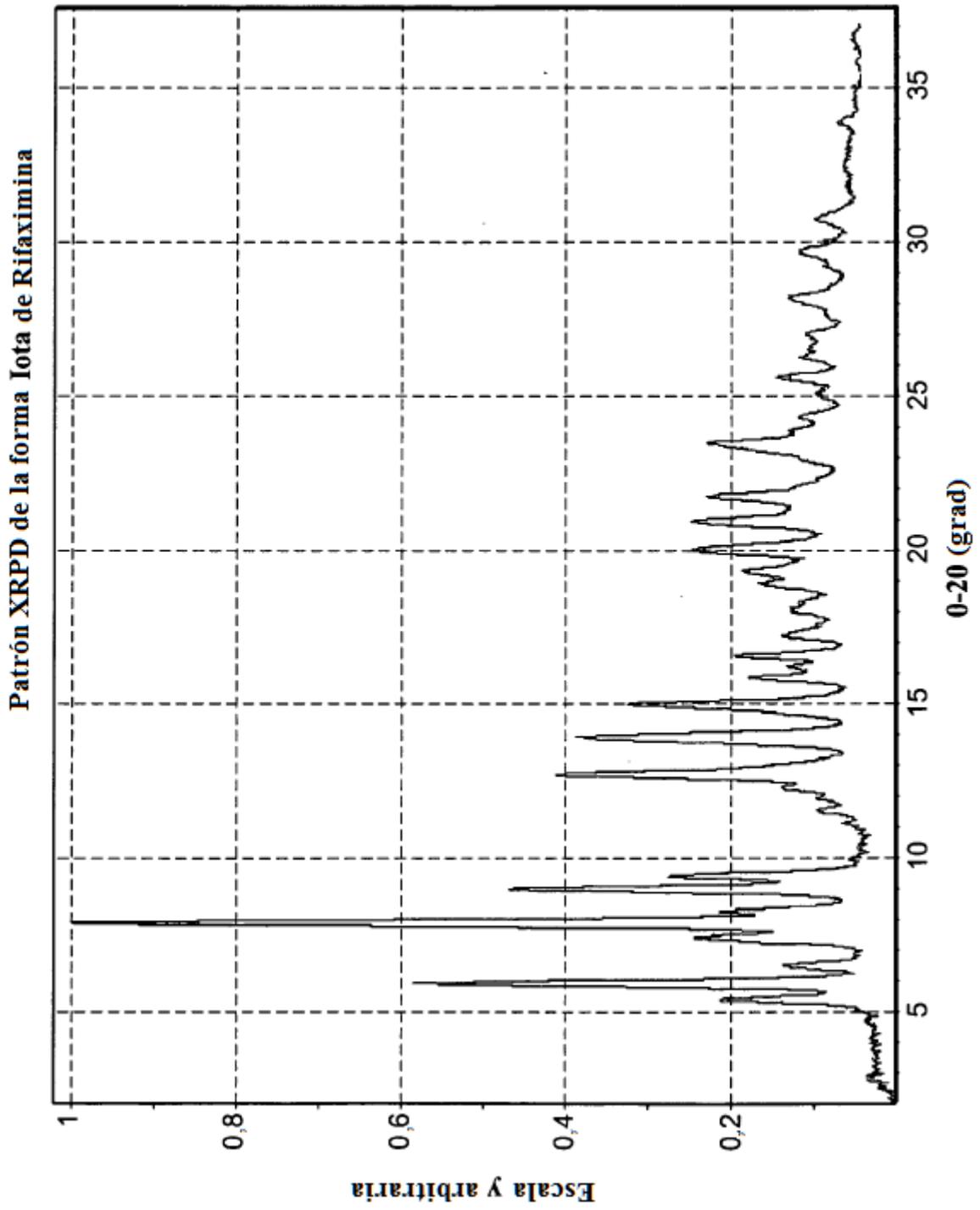


Figura 47

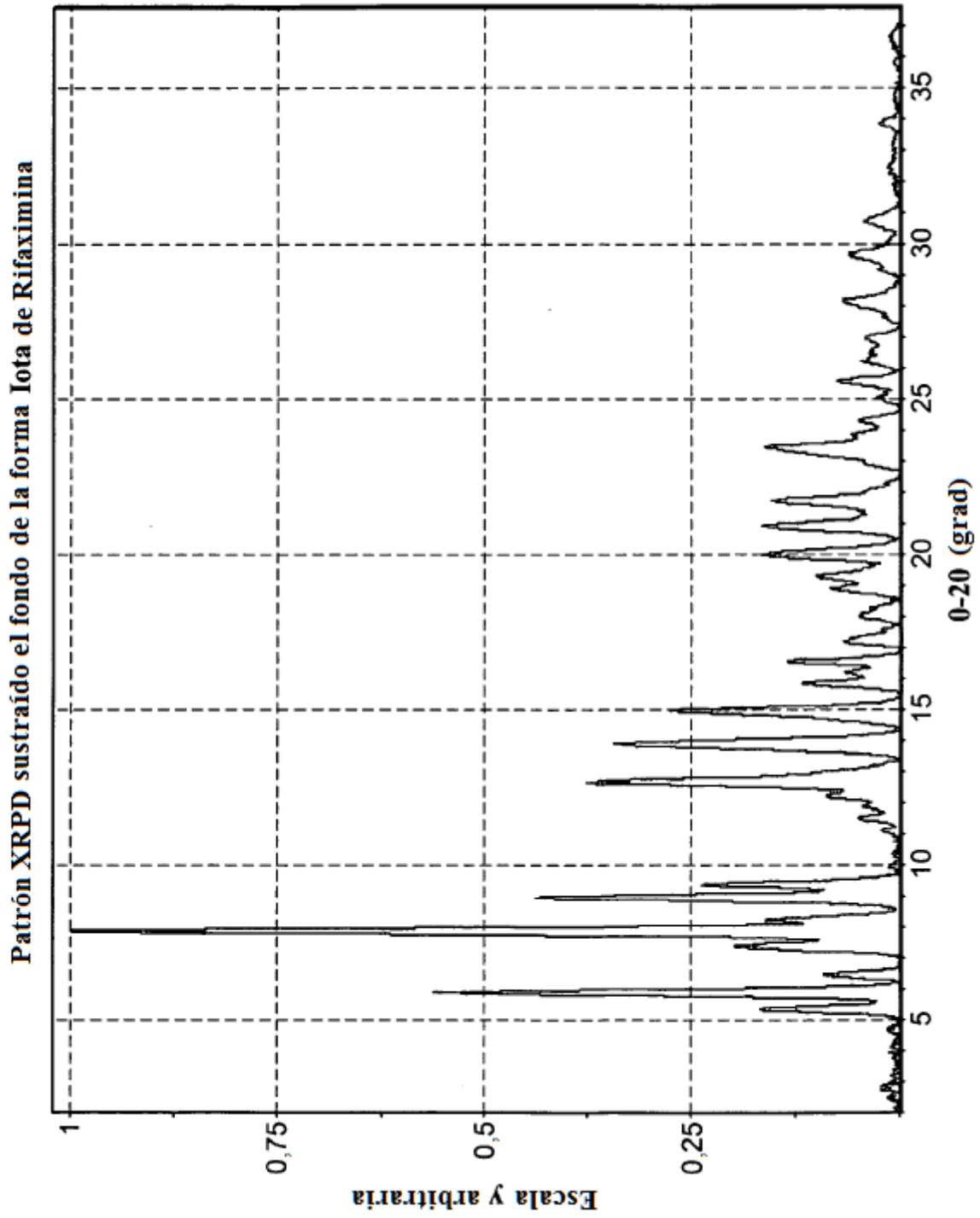


Figura 48

Lista de picos observados para la forma iota de Rifaximina. Obsérvese que las etiquetas de los picos en esta imagen están pensadas como ayuda visual.

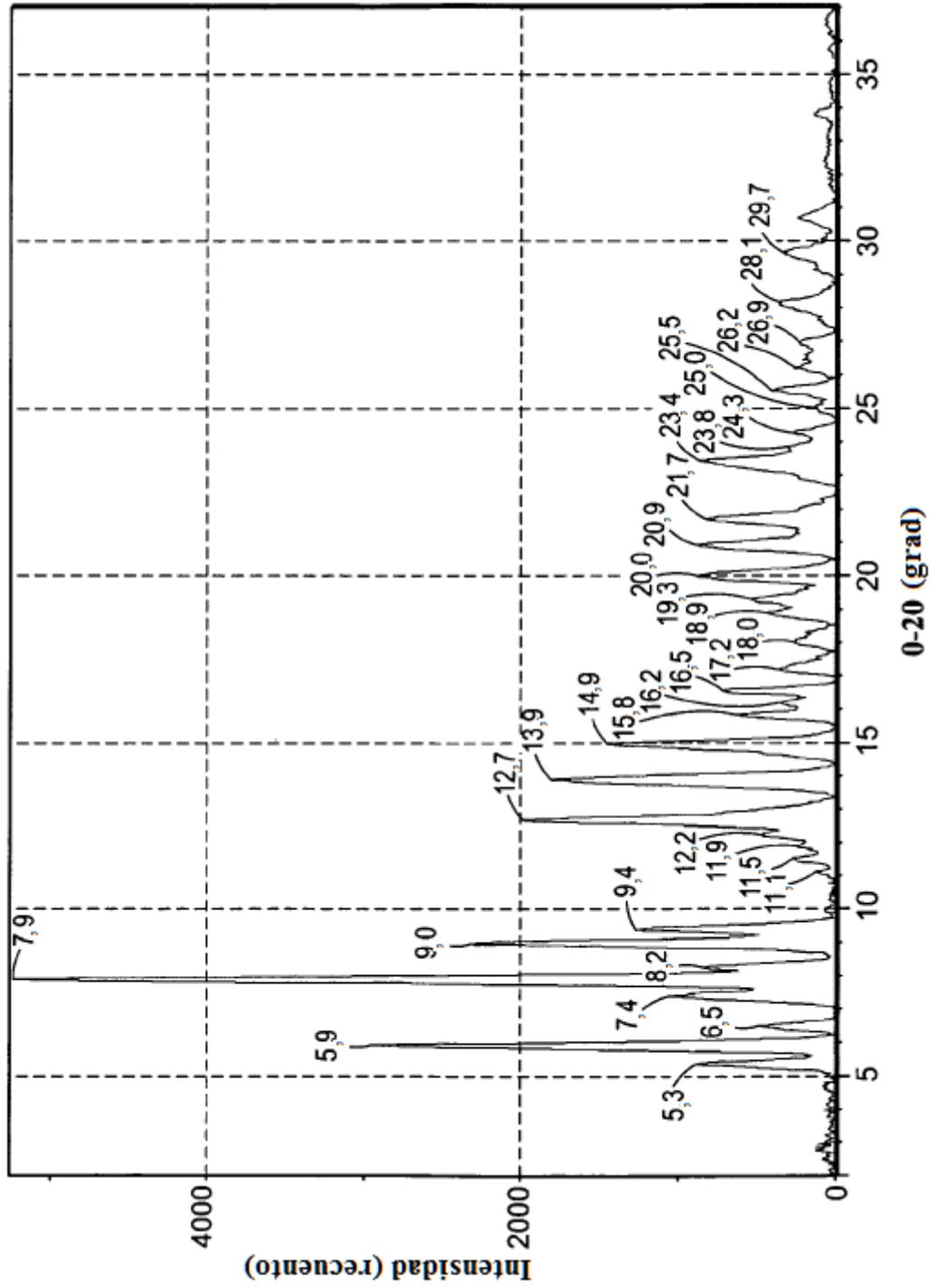


Figura 49A

Picos observados para la forma iota (i) de Rifaximina

2θ	Espacio d (Å)	Intensidad (%)
5,3 ± 0,1	16,550 ± 0,316	17
5,9 ± 0,1	15,031 ± 0,260	54
6,5 ± 0,1	13,683 ± 0,215	9
7,4 ± 0,1	12,011 ± 0,165	20
7,9 ± 0,1	11,220 ± 0,144	100
8,2 ± 0,1	10,757 ± 0,132	16
9,0 ± 0,1	9,870 ± 0,111	44
9,4 ± 0,1	9,449 ± 0,102	24
11,1 ± 0,1	7,957 ± 0,072	2
11,5 ± 0,1	7,695 ± 0,067	5
11,9 ± 0,1	7,450 ± 0,063	5
12,2 ± 0,1	7,231 ± 0,059	9
12,7 ± 0,1	6,992 ± 0,055	37
13,9 ± 0,1	6,371 ± 0,046	34
14,9 ± 0,1	5,930 ± 0,040	27
15,8 ± 0,1	5,602 ± 0,035	12
16,2 ± 0,1	5,478 ± 0,034	7
16,5 ± 0,1	5,360 ± 0,032	14
17,2 ± 0,1	5,162 ± 0,030	7
18,0 ± 0,1	4,928 ± 0,027	5
18,9 ± 0,1	4,700 ± 0,025	8
19,3 ± 0,1	4,604 ± 0,024	10
20,0 ± 0,1	4,448 ± 0,022	17
20,9 ± 0,1	4,250 ± 0,020	17
21,7 ± 0,1	4,099 ± 0,019	15
23,4 ± 0,1	3,795 ± 0,016	16
23,8 ± 0,1	3,733 ± 0,015	6
24,3 ± 0,1	3,663 ± 0,015	5
25,0 ± 0,1	3,559 ± 0,014	3
25,5 ± 0,1	3,488 ± 0,013	8
26,2 ± 0,1	3,401 ± 0,013	5
26,9 ± 0,1	3,310 ± 0,012	4
28,1 ± 0,1	3,176 ± 0,011	7
29,7 ± 0,1	3,010 ± 0,010	6

Figura 49B

Picos destacados para la forma iota (i) de Rifaximina

2θ	Espacio d (Å)	Intensidad (%)
$5,9 \pm 0,1$	$15,031 \pm 0,260$	54
$7,9 \pm 0,1$	$11,220 \pm 0,144$	100
$9,0 \pm 0,1$	$9,870 \pm 0,111$	44
$12,7 \pm 0,1$	$6,992 \pm 0,055$	37
$13,9 \pm 0,1$	$6,371 \pm 0,046$	34
$14,9 \pm 0,1$	$5,930 \pm 0,040$	27

Figura 50

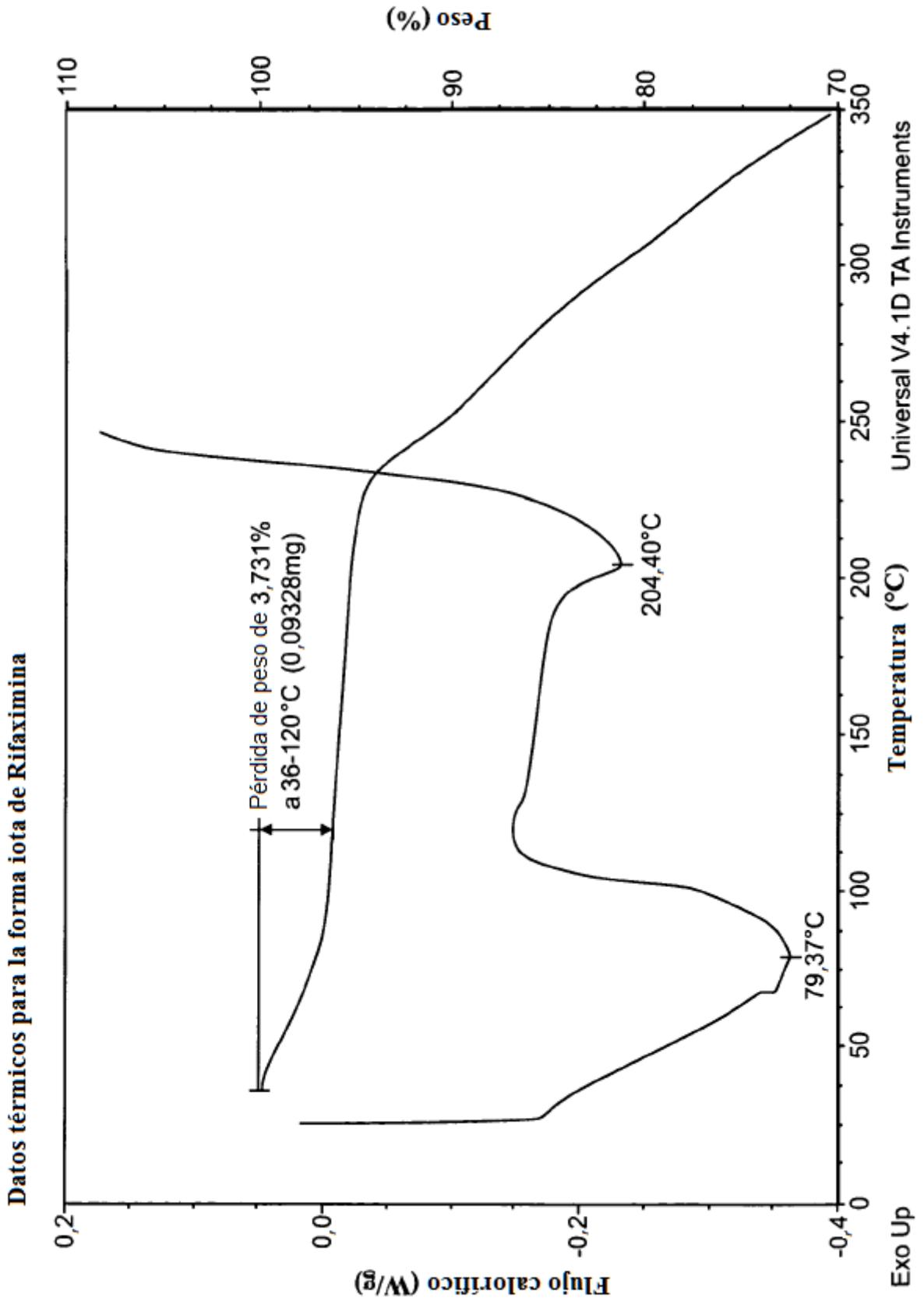
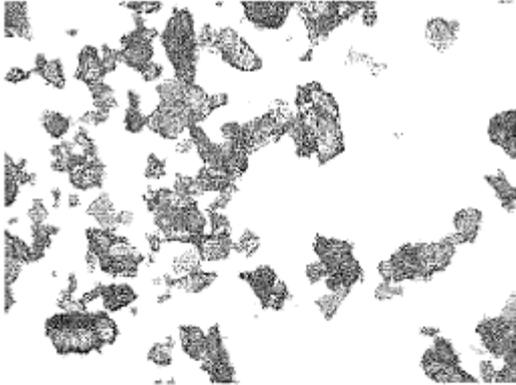
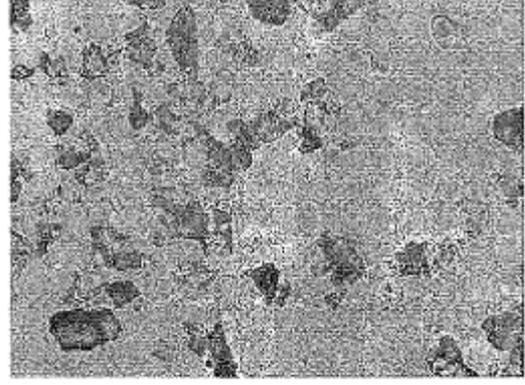


Figura 51A

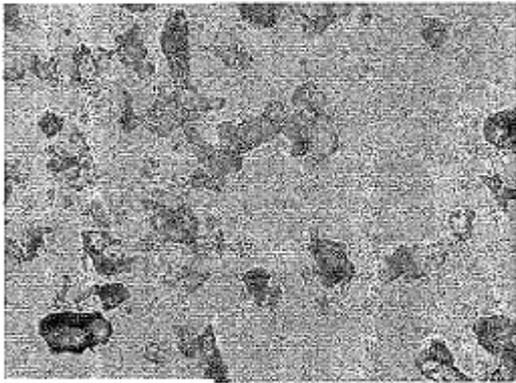
Microscopia de etapa caliente de la forma I de Rifaximina



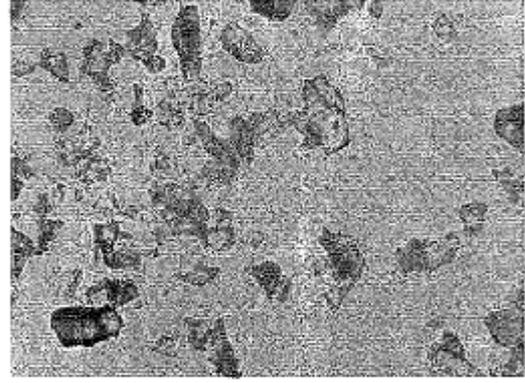
T= 30°C



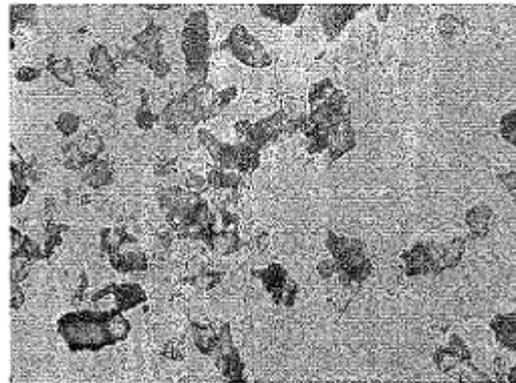
T= 30°C



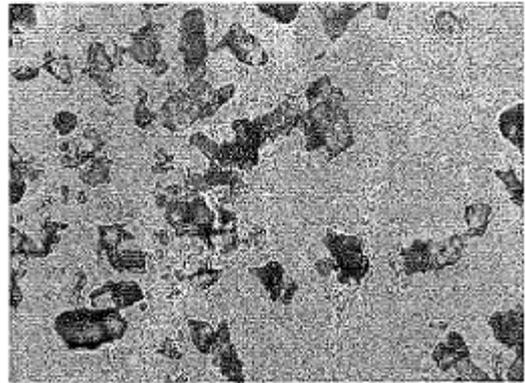
T= 80°C



T= 120°C



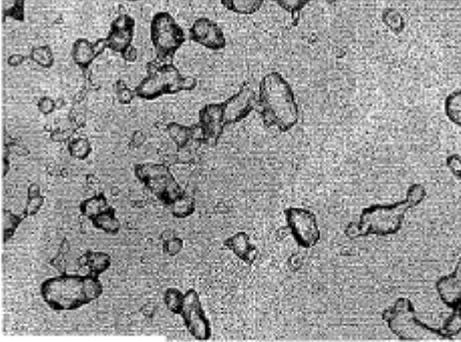
T= 190°C



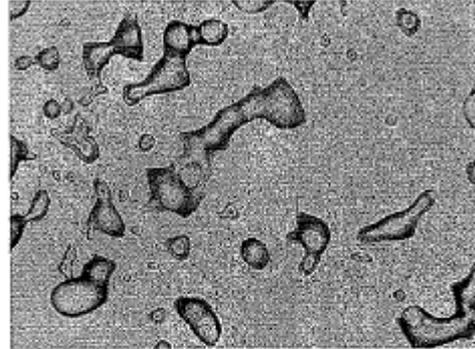
T= 204°C

Figura 51B

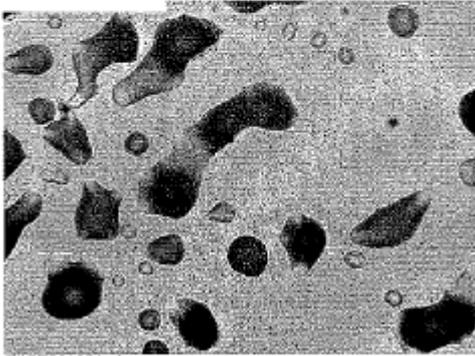
Microscopia de etapa caliente de la forma I de Rifaximina



T= 218°C



T= 222°C



T= 250°C

Figura 52

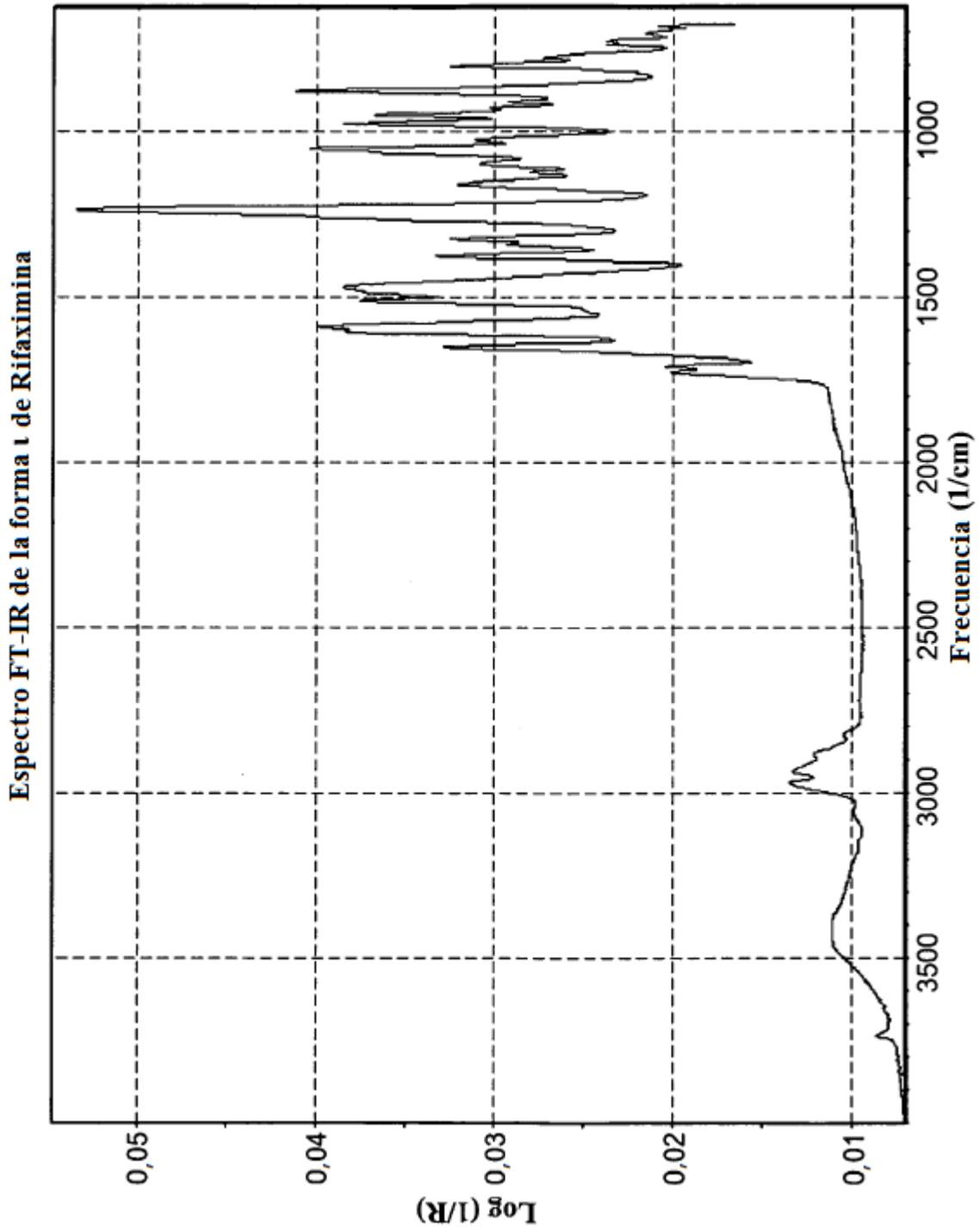


Figura 53

