

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 691 971**

51 Int. Cl.:

C07D 498/22	(2006.01)
A61K 31/437	(2006.01)
A61K 47/18	(2007.01)
A61K 9/00	(2006.01)
A61P 31/00	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.07.2013 PCT/IB2013/055448**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **09.01.2014 WO14006576**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.07.2013 E 13739813 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.09.2018 EP 2870163**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas que comprenden rifaximina y aminoácidos, procedimiento de preparación y sus usos**

30 Prioridad:
06.07.2012 IT BO20120368

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.11.2018

73 Titular/es:
**ALFASIGMA S.P.A. (100.0%)
Via Ragazzi del '99 n. 5
40133 Bologna , IT**

72 Inventor/es:
**VISCOMI, GIUSEPPE CLAUDIO;
CHELAZZI, LAURA;
GREPIONI, FABRIZIA;
BRAGA, DARIO y
KINDT, MADDALENA**

74 Agente/Representante:
ELZABURU, S.L.P

ES 2 691 971 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

Composiciones farmacéuticas que comprenden rifaximina y aminoácidos, procedimiento de preparación y sus usos

Descripción

Campo de la invención

- 5 Rifaximina (INN; véase The Merck Index, XIII ed., 8304) es un no aminoglucósido semisintético derivado de rifamicina. Más precisamente, es una pirido-imidazo rifaximina, descrita y reivindicada en la patente italiana IT 1154655, mientras que la patente europea EP 0161534 describe un proceso para su producción comenzando a partir de rifamicina O.

Desde el punto de vista químico, la rifaximina es 25-acetato de (S-S, 16Z, 18E, 20S, 21S, 22R, 23R, 24R, 25S, 26S, 27S, 28E)-5, 6, 21, 23, 25-pentahidroxi-27-metoxi-2, 4, 11, 16, 20, 22, 24, 26-octametil-2,7-(epoxi pentadeca- [1,11,13] trienimino)-benzofuro [4,5-e]-pirido[1,2-(alfa)]- benzimidazol-1,15(2H) diona y está representada en la Figura 1.

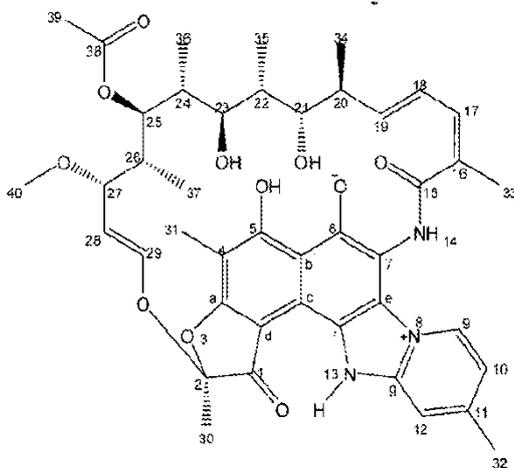


Figura 1

Actualmente, la rifaximina se vende con las marcas registradas Normix®, Rifacol® y Xifaxan®.

- 15 La rifaximina es un antibiótico que se suele utilizar para la acción local con un amplio espectro de acción contra bacterias grampositiva y gramnegativa y organismos aeróbicos y anaeróbicos. La rifaximina tiene un perfil de seguridad excelente y se caracteriza por una absorción no sistémica.

La rifaximina se utiliza para el tratamiento de infecciones intestinales causadas por bacterias no enteroinvasivas, diarrea del viajero, enteritis, inflamaciones del intestino como por ejemplo, la enfermedad de Crohn (CD), recto-colitis ulcerosa, síndrome del intestino irritable (SII), pouchitis, crecimiento bacteriano excesivo en el intestino delgado (SIBO), síndromes diverticulares; patologías que derivan, directa o indirectamente de infecciones intestinales, como por ejemplo, encefalopatía hepática, o que se pueden utilizar en la profilaxis pre o post-operatoria de infecciones intestinales.

El documento US 4,557,866 describe un nuevo proceso para la síntesis de pirido-imidazo rifaximinas que comprenden la reacción de rifamicina O con 4-metil-2-aminopiridina.

- 25 Los documentos EP 1557421 B1, EP 1676847 B1, EP 1676848 B1 y US 7,045,620 B2 describen las formas polimorfas de rifaximina (INN), llamadas rifaximina α , rifaximina β , y una forma cristalina deficiente llamada rifaximina γ . Estas formas se pueden obtener disolviendo con calor la rifaximina pura en alcohol etílico e induciendo la cristalización posterior del producto mediante la adición de agua a una temperatura determinada y por un plazo determinado. La cristalización es seguida por una etapa de secado llevada a cabo en condiciones controladas hasta que se obtiene una cantidad de agua predefinida, y el perfil de difracción por rayos X corresponde a uno observado para las formas de rifaximina mencionadas.

Estas patentes también describen procesos para la transformación de una forma polimorfa en otras, como la obtención de polimorfo α mediante la deshidratación del polimorfo β o del polimorfo γ ; la obtención del polimorfo γ que comienza a partir del polimorfo α y la preparación del polimorfo β mediante hidratación del polimorfo α .

- 35 El documento US 7,906,542 B2 describe composiciones farmacéuticas que comprenden formas polimorfas de rifaximina α , β y γ .

El documento EP 1682556 A2 describe las formas polimorfas de rifaximina α , β y γ caracterizadas porque tienen

absorciones in vivo y perfiles de disolución bastante diferentes.

El documento US 7,915,275 B2 describe el uso de composiciones farmacéuticas que comprenden formas polimorfas de rifaximina α , β y γ para el tratamiento de infecciones intestinales.

5 El documento WO 2008/155728 describe un proceso para obtener rifaximina amorfa donde dicho proceso se lleva a cabo mediante la disolución, en caliente, de rifaximina pura en alcohol etílico y la recolección después de la precipitación mediante el enfriamiento de rifaximina en forma amorfa.

Las formas amorfas de rifaximina y los procesos para su obtención se describen en US 2009/312357 y US 2009/0082558, en particular US 2009/0082558 describe que la rifaximina amorfa se obtiene después de la precipitación mediante la adición de agua a una solución de rifaximina en disolvente orgánico.

10 El documento WO 2009/108730 describe formas polimorfas de rifaximina (forma ζ , forma γ -1 (ζ), forma α -dry, forma η , forma ι , forma β -1, forma β -2, forma ϵ -dry), sales, hidratos y rifaximina amorfa, su uso en la preparación de composiciones farmacéuticas y métodos terapéuticos relacionados con su uso.

El documento WO 2011/153444 describe las formas polimorfas de rifaximina κ y θ y WO 2011/156897 describe las formas polimorfas de rifaximina llamadas APO-1 y APO-2.

15 El documento WO 2006/094662 describe las formas polimorfas δ y ϵ de rifaximina útiles en la preparación de formas farmacéuticas para uso oral y tópico. Dichas formas se obtienen mediante procesos que comprenden la disolución en caliente de rifaximina pura en alcohol etílico, posteriormente, la adición de agua a temperaturas predeterminadas y durante períodos de tiempo predeterminados, y luego el secado al vacío.

20 Viscomi et al. en CrystEngComm, 2008, 10, 1074-1081 describen el proceso para la preparación de formas polimorfas de rifaximina y sus características químicas, físicas y biológicas.

Bacchi A. et al. en New Journal of Chemistry (2008), 32; 10; 1725-1735, describen la obtención de cristales de rifaximina β tetra-hidratada con un contenido en peso de agua que corresponde a un 8,4% (p/p) obtenido mediante la evaporación lenta de una solución en agua/etanol de rifaximina a temperatura ambiente.

25 El documento US 2011/0105550 divulga formas polimorfas y amorfas de Rifaximina y divulga varias composiciones que contienen dichas formas de Rifaximina.

J. Phys. Chem. B 2010, 114, 13455-13462, describe una estrategia de novo para aumentar la solubilidad acuosa de las sustancias farmacológicas utilizando un sistema de solubilización asistida por arginina con alquil galatos como sustancias farmacológicas modelo.

30 La rifaximina es una molécula sustancialmente insoluble en agua, y los disolventes orgánicos se deben agregar para aumentar su solubilidad en soluciones acuosas. Los disolventes orgánicos son difícilmente aceptables en la preparación de sustancias para uso farmacéutico, y su uso requiere controles severos de disolventes residuales en los productos finales.

35 La solubilidad en agua de rifaximina puede variar en intervalos de concentración limitados mediante la selección de formas polimorfas o amorfas. Por ejemplo, WO 2005/044823 establece que el polimorfo α de la rifaximina es sustancialmente insoluble, mientras que WO 2011/107970 establece que una forma amorfa de rifaximina obtenida mediante

secado por pulverización tiene una solubilidad de aproximadamente 40 $\mu\text{g/ml}$ después de treinta minutos en solución acuosa, pero esta forma no es estable y la disminución de la solubilidad en el momento y después de dos horas es de aproximadamente 9 $\mu\text{g/ml}$.

40 Como describen Viscomi et al. en CrystEngComm, 2008, 10, 1074-1081, la solubilidad de la rifaximina en suspensión en presencia de rifaximina sólida puede variar en el tiempo de conformidad con los posibles procesos de transformación en formas cristalinas más estables. En particular, se describe que también en el caso de polimorfos de rifaximina sustancialmente amorfa, la solubilidad disminuye con el tiempo hasta coincidir con los valores obtenibles con formas cristalinas más estables.

45 La rifaximina también es un antibiótico de acción local, y la biodisponibilidad in situ de las composiciones farmacéuticas que contemplan mayores concentraciones de rifaximina local y disponible (por ejemplo, en fluidos fisiológicos como por ejemplo, fluidos gástricos e intestinales) es útil para tratar todas las patologías donde una mayor concentración de rifaximina puede contemplar mayor eficacia terapéutica.

50 En la técnica se necesita una formulación de rifaximina con mayor solubilidad de la rifaximina en solución acuosa para obtener mayores concentraciones de rifaximina, más altas y estables en el tiempo respecto de aquellas obtenibles en la técnica anterior.

También se necesita una composición farmacéutica de rifaximina que comprenda aminoácidos para el tratamiento de

toda la enfermedad donde los aminoácidos son eficaces. También se necesita asociar el efecto antibiótico de la rifaximina, el efecto del amino para el tratamiento de la enfermedad hepática y la enfermedad debilitante.

5 También se necesita obtener composiciones que tienen mayores concentraciones de rifaximina a temperatura ambiente, que se utilizarán directamente en preparaciones farmacéuticas, por ejemplo, en la forma de comprimidos o soluciones claras que reemplazan el granulado en suspensiones turbias, que son aceptadas con dificultad por pacientes, o en composiciones para el uso vaginal o rectal. Preferentemente, se deberían obtener composiciones que tienen concentraciones de rifaximina mayores que 3 µg/ml a temperatura ambiente.

También es conveniente tener soluciones de rifaximina con mayor concentración de rifaximina para reducir los volúmenes de la solución en preparaciones industriales sin la adición de grandes volúmenes de disolventes orgánicos.

10 En particular, en el tratamiento de algunas infecciones intestinales, sería útil tener a disposición composiciones gastroresistentes que promuevan la liberación de concentraciones altas de rifaximina en el intestino.

En la técnica anterior, la rifaximina se puede obtener en polvo, en forma pura, en formas polimorfa o amorfa.

15 La información respecto de las características cristalinas de los derivados de rifaximina disponibles en la técnica anterior se ha obtenido mediante una técnica de difracción de rayos X. Los difractogramas disponibles son el resultado del aporte de varios micro-cristales que forman el polvo; pueden mostrar señales de difracción que suelen ampliarse y tienen una intensidad no constante, incluso analizando la misma muestra, dado que pueden verse afectados por varios factores como, por ejemplo, el tamaño y la morfología de los cristallitos y su distribución en el mismo soporte. Por lo tanto, la atribución unívoca a una fase sedimentada de un contenido de agua así como una proporción exacta de solvatos y/o hidratos posiblemente presentes mediante una difracción de rayos X puede ser bastante difícil.

20 En general, el tamaño y los patrones de cristales pueden tener influencia en algunas propiedades del polvo de un principio activo. Por ejemplo, Kiang Y.H et al. describen en Int. J. Pharm. 368 (2009, 76) que la capacidad de compresión y la fluidez son algunas de las propiedades que se pueden relacionar con la morfología del cristal y que estas propiedades influyen en la preparación de composiciones terminadas en forma sólida.

25 Vippagunta S.R. et al. en Adv. Drug. Del. Rev. 48 (2001), 3-26, establecen la relevancia del control de las formas cristalinas de un principio activo durante las distintas etapas de su desarrollo, dado que cada cambio de fase debido a la interconversión de los polimorfos, en procesos de solvatación, para hidratar la formación y para cambiar el grado de cristalinidad puede variar la biodisponibilidad del fármaco.

30 Ahora se puede determinar correlación entre la estructura sólida y las propiedades farmacológicamente útiles, como por ejemplo, la biodisponibilidad. De hecho, para aprobar la comercialización de fármacos, las autoridades de la salud exigen técnicas analíticas adecuadas para identificar la estructura cristalina del principio activo, así como los procesos de producción del producto terminado para obtener cantidades uniformes de las formas polimorfas específicas.

35 Por lo tanto, la disponibilidad de cristales que muestran una alta calidad, pureza y un tamaño adecuado, es crítica y bastante útil para utilizarlos como estándares analíticos, para determinar polimorfos únicos que están presentes, posiblemente, en mezclas, para determinar propiedades relacionadas con el patrón de molécula en un cristal y para determinar la posible presencia y el número de moléculas de agua u otro disolvente en la estructura.

La disponibilidad de cristales que tienen un tamaño tal que la difracción por rayos X se puede llevar a cabo en un cristal único es altamente relevante; la presencia de los polimorfos en mezclas complejas y también el contenido exacto de agua de un polimorfo se podría determinar gracias a la información brindada por dicha técnica.

40 También es relevante un mayor conocimiento de la estructura cristalina para modificar los procesos de producción con el objeto de obtener compuestos con cristalinidad reproducible, y así garantizar la presencia de propiedades relacionadas con la cristalinidad en la preparación de composiciones farmacéuticas reproducibles.

Se sabe que la presencia o la ausencia de moléculas de agua en posiciones cristalinas específicas puede afectar la posición de los picos en un difractograma de polvo y, en el caso de la rifaximina, saber dichas posiciones permitiría una mejor interpretación de estos difractogramas.

45 Por ejemplo, una caracterización cuantitativa de un compuesto amorfo es difícil dado que no brinda señales específicas, pero solo es detectable mediante la observación de una línea base de un difractograma ascendente. Por lo tanto, la disponibilidad de los cristales con parámetros cristalográficos determinados permitiría la determinación de la cantidad de sustancia amorfa en una mezcla, cuando la forma amorfa coincide con las formas cristalinas conocidas.

50 Un objeto de la presente invención está representado por una composición farmacéutica que comprende rifaximina en una forma cristalina, polimorfa o amorfa, en una forma de hidrato o solvato y/o una mezcla de este, o una de las sales farmacéuticamente aceptables en una dosis entre 20 mg y 1200 mg y al menos uno o más aminoácidos, donde:

- la relación molar entre los aminoácidos y la rifaximina está comprendida entre 1:1 y 10:1 y

- los aminoácidos se seleccionan de triptófano, histidina, isoleucina, valina y leucina o mezclas de estas

junto con excipientes farmacéuticamente aceptables. Dicha composición es adecuada para uso para la preparación de composiciones farmacéuticas.

5 La invención también se relaciona con la composición farmacéutica anterior para uso en el tratamiento o la prevención de infecciones intestinales, diarrea, síndrome del intestino irritable, crecimiento bacteriano en el intestino delgado, enfermedad de Chron, insuficiencia hepática, encefalopatía hepática, enteritis y fibromialgia.

10 También se describen cristales de rifaximina obtenidos cuando las composiciones de la rifaximina y los aminoácidos se solubilizan en soluciones acuosas, sometándose a procesos de secado controlado. Dichos cristales son útiles como estándares analíticos. También se describe el uso de aminoácidos para obtener mayores concentraciones de rifaximina si se compara con la técnica de avanzada.

En particular el efecto de los aminoácidos es tal que proporciona concentraciones de rifaximina en agua mayores que 3 µg/ml a temperatura ambiente y mayores que 7 µg/ml a 37°C.

15 La presente invención también muestra que los aminoácidos tienen un efecto sinérgico junto con disolventes orgánicos en una solubilidad creciente de rifaximina en soluciones acuosas que contienen bajos porcentajes de disolventes orgánicos.

El uso de aminoácidos, objeto de la presente invención, permite la preparación de composiciones con rifaximina, la obtención de cristales de rifaximina, el aumento de la concentración de rifaximina en soluciones acuosas y la preparación de composiciones farmacéuticas.

Sumario de la invención

20 La presente invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende rifaximina en una forma cristalina, polimorfa o amorfa, en una forma de un hidrato o solvato y/o en una mezcla de estos, o una de las sales farmacéuticamente aceptables de estos en una dosis entre 20 mg y 1200 mg y al menos uno o más aminoácidos, donde:

- la relación molar entre los aminoácidos y la rifaximina está comprendida entre 1:1 y 10:1 y

25 - los aminoácidos se seleccionan de triptófano, histidina, isoleucina, valina y leucina o mezclas de estas

junto con excipientes farmacéuticamente aceptables. La composición proporciona mayor solubilidad de rifaximina en solución acuosa.

La invención se relaciona con un proceso para preparar dichas composiciones farmacéuticas que comprenden las etapas de

- 30
- mezclar rifaximina y aminoácidos;
 - agregar los excipientes y mezclar la mezcla final en un mezclador V durante un tiempo entre 10 y 30 minutos y
 - granular en un rodillo compactador.

35 Se describe el uso de un aminoácido para obtener una composición farmacéutica que tiene una concentración de rifaximina entre 4,5 µg/ml y 60 µg/ml.

Se describen además cristales de rifaximina caracterizados porque se obtienen mediante un proceso que comprende:

A) la disolución de las composiciones de rifaximina y aminoácidos, donde los aminoácidos y la rifaximina tienen una relación molar entre 1:1 y 10:1 en soluciones formadas por etanol/agua, en una relación volumétrica comprendida entre 1:1 y 1:10 (v/v);

40 B) la evaporación de la solución obtenida en la etapa a) a temperaturas comprendidas entre temperatura ambiente y 40°C, en un plazo comprendido entre 1 y 10 días;

donde los cristales resultantes tienen un grupo espacial monoclinico $P2_1$ y parámetros celulares comprendidos en los intervalos: a: 13,7(1)-13,8(1) Å; b: 19,7(1)-19,9 (1)Å; c: 16,4(6)-16,6(6) Å; β : 92,1(1)-91,9(1) deg.

Se describe además un proceso para la producción de cristales de rifaximina, caracterizado porque comprende:

45 A) la disolución de las composiciones de rifaximina y aminoácidos, donde los aminoácidos y la rifaximina tienen una relación molar entre 1:1 y 10:1 en soluciones formadas por etanol/agua, en una relación volumétrica comprendida entre 1:1 y 1:10 (v/v);

B) la evaporación de la solución obtenida en la etapa a) a temperaturas comprendidas entre temperatura ambiente y 40°C, en un plazo comprendido entre 1 y 10 días;

donde los cristales resultantes se caracterizan por un grupo espacial monoclinico $P2_1$ y parámetros celulares comprendidos en los intervalos: a: 13,7(1)-13,8(1) Å; b: 19,7(1)-19,9 (1)Å; c: 16,4(6)-16,6(6) Å; β : 92,1(1)-91,9(1) deg.

5 Se describe además un proceso para la producción de cristales de rifaximina, caracterizado porque comprende:

A) la disolución de las composiciones de rifaximina y aminoácidos, donde los aminoácidos y la rifaximina tienen una relación molar entre 1:1 y 10:1 en soluciones formadas por etanol/agua, en una relación volumétrica comprendida entre 1:1 y 1:10 (v/v);

10 B) la evaporación de la solución obtenida en la etapa a) a temperaturas comprendidas entre temperatura ambiente y 40°C, en un plazo comprendido entre 1 y 10 días, en presencia de agentes deshidratantes;

donde los cristales resultantes tienen un grupo espacial monoclinico $P2_1$ y parámetros celulares comprendidos en los intervalos: a: 14,2(1)-14,5(1) Å; b: 19,7(1)-20,1(1) Å; c: 16,1(1)-16,2(1) Å; β : 108,7(1)-111,4(1) deg.

15 Además, se describe el uso de aminoácidos y rifaximina en una relación molar comprendida entre 1:1 y 10:1 para obtener cristales de rifaximina, caracterizados por el grupo espacial monoclinico $P2_1$ y parámetros celulares comprendidos en los rangos: a: 13,7(1)-13,8(1) Å; b: 19,7(1)-19,9 (1) Å; c: 16,4(6)-16,6(6) Å; β : 92,1(1)-91,9(1) deg.

Además, se describe el uso de aminoácidos y rifaximina en una relación molar comprendida entre 1:1 y 10:1 para obtener cristales de rifaximina, caracterizados por el grupo espacial monoclinico $P2_1$ y parámetros celulares comprendidos en los rangos: a: 14,2(1)-14,5(1) Å; b: 19,7(1)-20,1(1) Å; c: 16,1(1)-16,2(1) Å; β : 108,7(1)-111,4(1) deg.

20 La forma cristalina de la rifaximina en las composiciones farmacéuticas de conformidad con la presente invención se puede seleccionar de

i) cristales que tienen un grupo espacial monoclinico $P2_1$ y parámetros celulares comprendidos en los intervalos: a: 13,7(1)-13,8(1) Å; b: 19,7(1)-19,9 (1) Å; c: 16,4(6)-16,6(6) Å; β : 92,1(1)-91,9(1) deg.,

ii) cristales que tienen las características de i) y que tienen 3 o 4,5 moléculas de agua por cada molécula de rifaximina,

25 iii) cristales que tienen un grupo espacial monoclinico $P2_1$ y parámetros celulares comprendidos en los intervalos: a: 14,2(1)-14,5(1) Å; b: 19,7(1)-20,1(1) Å; c: 16,1(1)-16,2(1) Å; β : 108,7(1)-111,4(1) deg., o

iv) cristales que tienen las características de iii) y que tienen cero o 0,5 o 1,5 moléculas de agua por cada molécula de rifaximina

Las composiciones de la presente invención comprenden rifaximina en la forma de hidrato, solvato, forma polimorfa, amorfa, o cristalina o sus mezclas.

30 Estas composiciones son útiles para tratar y prevenir enfermedades inflamatorias e infecciosas susceptibles de tratamiento con rifaximina.

Las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden rifaximina en una forma de dosificación entre 20 mg y 1200 mg con aminoácidos en una relación molar entre 1:1 y 10:1, preferentemente entre 1:1 y 5:1 y se pueden administrar en un intervalo de dosis entre 20 y 3000 mg por día.

35 Las composiciones farmacéuticas de las invenciones pueden tener la forma de granulados, comprimidos, cápsulas, crema, ungüento, supositorio, suspensión o solución. Son para uso animal o humano.

40 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden comprender aminoácidos como se definió anteriormente y rifaximina en la forma de polvo, mezcladas en forma homogénea, o en la forma de «conglomerado», donde el término conglomerado indica cristales de rifaximina y aminoácidos, que se generan para formar una masa más cohesiva entre rifaximina y aminoácidos.

Los conglomerados se obtienen cuando los aminoácidos y la rifaximina, en una relación molar entre 1:1 y 10:1, preferentemente entre 1:1 y 5:1, se solubilizan en soluciones acuosas en presencia de disolvente orgánico, preferentemente alcohol, en una relación volumétrica entre un 5% y un 25% a una temperatura entre temperatura ambiente y temperatura de ebullición y el disolvente se evapora.

45 Otro aspecto de la invención está constituido por composiciones farmacéuticas que comprenden conglomerados de rifaximina y excipientes aceptables, caracterizados porque brindan mayor solubilidad de la rifaximina respecto de la técnica anterior.

Otro aspecto de la invención es conglomerados de rifaximina que se caracterizan porque comprenden cristales de rifaximina.

Los cristales de rifaximina, obtenidos mediante conglomerado tienen la forma de cristal y en particular la forma de cristal único, caracterizados por parámetros de cristal definidos y contenidos de agua.

5 Otro aspecto de la invención son los procesos para la preparación de las composiciones farmacéuticas como se definió anteriormente que comprenden aminoácidos y rifaximina, donde los aminoácidos están en una relación molar entre 1:1 y 10:1 para la preparación de formas sólidas como comprimidos, granulados, ungüentos, crema, supositorios, solución.

También se describen aminoácidos y composiciones farmacéuticas de rifaximina para el tratamiento o la prevención de infecciones y enfermedades, donde la rifaximina y los aminoácidos pueden ser eficaces.

10 Un aspecto particular de la invención es la composición como se definió anteriormente que comprende aminoácidos y rifaximina para uso en el tratamiento de la diarrea del viajero, encefalopatía hepática, diarrea infecciosa, enfermedad diverticular, profilaxis antibacteriana antes y después de una cirugía de colon, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Chron, diarrea asociada con *Clostridium difficile*, exceso de crecimiento bacteriano en el intestino delgado, profilaxis para la diarrea del viajero, disenteria, pouchitis, enfermedad ulcerosa péptica, profilaxis quirúrgica y dispepsia gástrica.

15 Otro aspecto son los aminoácidos y las composiciones farmacéuticas de rifaximina como se definió anteriormente que comprenden un aminoácido ramificado en el tratamiento de la enfermedad hepática como la encefalopatía hepática y la complicación de la enfermedad de la cirrosis.

20 Las composiciones farmacéuticas objeto de la presente invención brindan mayores concentraciones locales de rifaximina y combinan el efecto antibiótico de la rifaximina con el efecto energético y nutritivo de los aminoácidos obteniendo un efecto beneficioso para el paciente.

Otro aspecto es el uso de aminoácidos para aumentar la solubilidad de rifaximina, también en presencia de un volumen bajo de disolventes orgánicos.

Descripción detallada de la invención

25 El objeto de la presente invención está representado por una composición farmacéutica que comprende rifaximina en una forma cristalina, polimorfa o amorfa, en una forma de hidrato o solvato y/o una mezcla de este, o una de las sales farmacéuticamente aceptables en una dosis entre 20 mg y 1200 mg y al menos uno o más aminoácidos, donde:

- la relación molar entre los aminoácidos y la rifaximina está comprendida entre 1:1 y 10:1 y
- los aminoácidos se seleccionan de triptofano, histidina, isoleucina, valina y leucina o mezclas de estas junto con excipientes farmacéuticamente aceptables.

30 Las composiciones pueden tener una forma sólida o ser soluciones acuosas.

Las composiciones farmacéuticas como se definieron anteriormente, que comprenden rifaximina y aminoácidos, donde los aminoácidos tienen una relación molar con rifaximina entre 1:1

35 y 10:1, preferentemente entre 1:1 y 5:1 y brindan mayor solubilidad de rifaximina entre 1,5 y 20 veces, en soluciones acuosas a temperatura ambiente y entre 1,1 y 10 veces a 37°C de conformidad con el aminoácido elegido, respecto de la solución sin un aminoácido.

El aumento de la solubilidad de rifaximina en presencia de aminoácidos se observa cuando las composiciones comprenden rifaximina en la forma de rifaximina pura, rifaximina amorfa, polimorfo de rifaximina o sus mezclas.

40 Cuando los aminoácidos están en solución con porcentajes volumétricos bajos de disolventes orgánicos, en particular entre un 1% y un 25% (v/v), se observa un efecto sinérgico de aminoácidos y disolventes orgánicos en el aumento de la solubilidad de rifaximina y la solubilidad aumenta hasta mil veces alcanzando concentraciones mayores que 30 mg/ml en solución, respecto de la solución orgánica sin aminoácidos.

45 La propiedad del efecto sinérgico de los aminoácidos y los disolventes orgánicos en el aumento de la solubilidad de rifaximina acuosa también es una ventaja para el proceso de fabricación de las composiciones farmacéuticas, dado que se puede evitar o reducir el disolvente orgánico. El efecto sinérgico logrado por los aminoácidos en presencia de un volumen pequeño de disolvente orgánico permite obtener una solución con una concentración mayor de rifaximina respecto de las soluciones independientes y la solución con una concentración de rifaximina alta permite obtener el conglomerado.

El uso de diferentes aminoácidos deriva en diferentes concentraciones de rifaximina disponibles, y es posible modular la solubilidad de rifaximina para diferentes tipos de enfermedades.

50 Se ha descubierto que los aminoácidos aromáticos o los aminoácidos que comprenden un anillo heterocíclico proporcionan una mayor solubilidad de rifaximina.

En particular, se ha descubierto que el triptófano y la histidina emplean una solubilización de rifaximina más alta.

Las composiciones de la presente invención comprenden rifaximina en la forma de hidrato, solvato, polimorfo, amorfo o sus mezclas y aminoácidos, donde los aminoácidos y la rifaximina están en una relación molar preferentemente entre 1:1 y 10:1, más preferentemente entre 1:1 y 5:1 y se pueden utilizar juntos con excipientes farmacéuticamente aceptables para la preparación de composiciones farmacéuticas en forma sólida o líquida.

En seres humanos y animales, los aminoácidos tienen funciones importantes como intermedios metabólicos y cuando llegan al cuerpo humano a través de la dieta, los aminoácidos se utilizan para sintetizar proteínas u otras biomoléculas a medida que se oxidan en urea y dióxido de carbono como una fuente de energía.

Los aminoácidos también tienen un efecto energético y nutritivo, por lo tanto, el uso de aminoácidos en composiciones farmacéuticas que comprenden rifaximina para el tratamiento de todas las patologías con enfermedades debilitantes relacionadas deriva en un efecto beneficioso para el paciente.

Las composiciones que comprenden mezclas de aminoácidos se describen en la presente invención. Las composiciones que comprenden aminoácido aromático y aminoácidos ramificados como leucina, isoleucina y valina son útiles para aumentar la solubilidad de rifaximina y beneficiosos para el tratamiento de la encefalopatía hepática. Estas composiciones tienen la ventaja de producir rifaximina

disponible a una concentración más alta respecto de la técnica anterior y de ser ventajosas en particular en el tratamiento de la encefalopatía hepática.

Las composiciones de rifaximina y aminoácidos, objeto de la presente invención, también tienen la ventaja de proporcionar una cantidad mayor de rifaximina soluble y por lo tanto, una concentración mayor de rifaximina disponible en el lugar de acción, lo que permite una mejor eficacia y/o la cantidad total de fármaco administrado. En particular, la adición de aminoácidos a la rifaximina en composiciones gastrorresistentes y/o de liberación controlada permite la liberación de concentraciones más altas de rifaximina en el tracto intestinal donde se ubica la infección.

Las composiciones de la presente invención también pueden comprender rifaximina y aminoácidos en la forma de conglomerado de rifaximina y aminoácidos, donde el término «conglomerado» significa el material sólido obtenido mediante el secado de una solución acuosa de rifaximina y aminoácido.

Los aminoácidos y los conglomerados de rifaximina que deben constituir las composiciones farmacéuticas se pueden obtener mediante secado bajo evaporación, soluciones acuosas en una relación entre 1:1 y 10:1 respecto de la rifaximina. Estos conglomerados se pueden agregar a los excipientes farmacéuticos para la preparación de la forma deseada y también proporcionan cristales de rifaximina únicos, caracterizados por estar en la forma de cristal puro.

Los cristales de rifaximina obtenidos son útiles como estándares analíticos.

Las composiciones de aminoácidos-rifaximina también pueden comprender conglomerados de rifaximina con excipientes farmacéuticos aceptables y sus preparaciones comprenden la etapa de la obtención de conglomerado y la etapa de preparación de las composiciones farmacéuticas que comprenden conglomerado con excipientes farmacéuticamente aceptables.

La rifaximina y el aminoácido o el conglomerado de rifaximina y aminoácidos pueden estar comprendidos en gránulos recubiertos opcionalmente por agentes de liberación controlada y los gránulos junto con los excipientes extra granulares se pueden utilizar para preparaciones farmacéuticas. El término «ingredientes aceptables» incluye material farmacéuticamente aceptable, composiciones o un portador, como un relleno líquido o sólido, diluyente, excipientes, disolvente o material de encapsulación involucrado en el uso humano o animal.

Los agentes diluyentes, los agentes desintegrantes, los agentes lubricantes, los polímeros para brindar gastrorresistencia o liberación controlada están comprendidos entre los excipientes útiles en la preparación de composiciones farmacéuticas.

Los agentes diluyentes útiles en la preparación de composiciones farmacéuticas se eligen en el grupo que comprende celulosa, celulosa microcristalina, fosfato de calcio, almidón, caolín, sulfato de calcio deshidratado, carbonato de calcio, lactosa, sacarosa, glucosa, sorbitol, manitol.

Los agentes aglutinantes útiles en la preparación de composiciones farmacéuticas se eligen en el grupo que comprende celulosa, derivados de celulosa, carboximetilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, almidones, almidón de papa, almidón de maíz, almidón parcialmente gelatinizado, gomas, goma sintética, gomas naturales, polivinilpirrolidona, polietilenglicol, gelatina, polioles, propilenglicol, alginatos, azúcares o sus mezclas.

Los agentes desintegrantes útiles en la preparación de composiciones farmacéuticas se eligen en el grupo que comprende carboximetilcelulosa sódica, también llamada carmelosa sódica, carboximetilcelulosa sódica reticulada, también llamada croscarmelosa sódica, polivinilpirrolidona, también llamada povidona, polivinilpirrolidona reticulada, también llamada crosopovidona, almidón, almidón pregelatinizado, sílice y agentes lubricantes, elegidos entre magnesio

o estearato de calcio, estearilfumarato de sodio, aceites vegetales hidrogenados, aceites minerales, polietilenglicoles, laurilsulfato de sodio, glicéridos, benzoato de sodio.

5 Los agentes lubricantes útiles en la preparación de composiciones farmacéuticas se eligen en el grupo que comprende sílice, magnesio o estearato de calcio, estearilfumarato de sodio, aceites vegetales hidrogenados, aceites minerales, polietilenglicoles, laurilsulfato de sodio, glicéridos, dibehenato de glicerilo, estearato de glicerol.

10 Los polímeros adecuados para obtener una liberación controlada pueden tener un origen natural o sintético. Los polímeros adecuados para la preparación de las composiciones farmacéuticas se eligen en el grupo que comprende copolímeros de ácido acrílico, como el copolímero ácido metacrílico-etilacrilato 1:1, copolímero de ácido metacrílico con un éster acrílico o metacrílico como el copolímero ácido metacrílico-etilacrilato 1:1, y el compolímero ácido metacrílico-metil metacrilato 1:2, acetato ftalato de polivinilo, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y acetato ftalato de celulosa, productos comercialmente disponibles, por ejemplo, con las marcas registradas Kollicoat®, Eudragit®, Aquateric®, Aqoat®; polímeros naturales como laca, comercialmente disponible con la marca registrada Aquagold® (laca 25%) y etilcelulosa.

15 Las composiciones farmacéuticas también pueden tener propiedades bioadhesivas o mucoadhesivas para adherirse a la mucosa intestinal.

Los ejemplos de polímeros, oligómeros o sus mezclas que pueden conferir propiedades bioadhesivas se eligen del grupo que comprende: pectinas, zeínas, caseína, gelatina, albúmina, colágeno, quitosano, oligosacáridos y polisacáridos como, por ejemplo, celulosa, dextrano, polisacáridos de semillas de tamarindo, goma xantana, goma arábiga, ácido hialurónico, ácido algínico, alginato de sodio.

20 Cuando el polímero bioadhesivo es un polímero sintético, el polímero se selecciona entre poliamidas, policarbonatos, polialquilenos, polialquilenglicoles, óxidos de polialquileno, tereftalatos de polialquileno, alcoholes polivinílicos, ésteres de polivinilo, polivinilpirrolidona, polisiloxanos, poliuretanos, poliestirenos, polímeros de ácido acrílico y ésteres metacrílicos, copolímero de ácido metacrílico-etilacrilato, poliláctidos, poliácidos barbitúricos, polianhídridos, poliortoésteres y sus mezclas.

25 Otros polímeros útiles son metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxibutilmetilcelulosa, acetato de celulosa, propionato de celulosa, acetato butirato de celulosa, acetato ftalato de celulosa, carboximetilcelulosa, triacetato de celulosa, sal sódica de sulfato de celulosa, polimetilmetacrilato, poliisobutilacrilato, polioctadecilacrilato, polipropileno, polietilenglicol, óxido de polietileno, tereftalato de polietileno, acetato de polivinilo, cloruro de polivinilo, poliestireno, polivinilpirrolidona, polivinilfenol y sus mezclas.

30 Otro grupo de polímeros útiles en la obtención de bioadhesividad son polímeros que tienen una ramificación con al menos un grupo hidrófobo enlazado, donde los grupos hidrófobos son generalmente grupos no polares. Los ejemplos de dichos grupos hidrófobos comprenden alquilos, alqueniols y grupos alquilo. Preferentemente, los grupos hidrófobos se seleccionan para aumentar la bioadhesividad polimérica. Otros polímeros se caracterizan por ramificaciones hidrófobas con al menos un grupo hidrofílico, como ácidos carboxílicos, ácidos sulfónicos y ácidos fosfónicos, aminas, amidas e iminas con carga neutral o positiva, donde los grupos hidrofílicos son tales para aumentar la bioadhesividad polimérica.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden rifaximina y aminoácidos pueden comprender, opcionalmente, agentes edulcorantes, agentes colorantes, agentes antioxidantes, agentes tamponantes y agentes saborizantes.

40 Los agentes edulcorantes/endulzantes útiles en la preparación de composiciones farmacéuticas se eligen del grupo que comprende acesulfame de potasio, sorbitol, manitol, isomaltitol, maltitol, lactitol, xilitol, aspartame, ácido ciclámico, ciclamato de sodio, lactosa, sucralosa, sacarina y sales de sacarina.

Cuando las composiciones de aminoácidos-rifaximina se administran como farmacéuticos, en humanos y animales, se pueden administrar como se encuentran o como una composición farmacéutica que contiene, por ejemplo y pueden comprender entre un 0,1 y un 90% de ingrediente activo en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable.

45 Las composiciones farmacéuticas que comprenden rifaximina y aminoácidos junto con excipientes farmacéuticamente aceptable pueden tener la forma de granulados, comprimidos, cápsulas, cremas, ungüentos, supositorios, suspensiones, o soluciones de rifaximina para la administración humana y animal.

50 Las composiciones farmacéuticas que comprenden rifaximina y aminoácidos en una cantidad entre 20 y 1200 mg, preferentemente entre 100 y 600 mg, son útiles en la prevención y el tratamiento de diarrea del viajero, insuficiencia hepática, encefalopatía hepática, diarrea infecciosa, enfermedad diverticular, profiláctico antibacteriano pre y post cirugía de colon, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Crohn, diarrea asociada a *Clostridium difficile*, exceso de crecimiento bacteriano en el intestino delgado, profilaxis por diarrea del viajero, disenteria, pouchitis, enfermedad ulcerosa péptica, profilaxis quirúrgica, dispepsia gástrica, enteritis, fibromialgia e infecciones vaginales.

55 Los niveles de dosificación reales y el tiempo de administración de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas pueden variar para obtener una cantidad de ingrediente activo que sea efectivo para lograr la respuesta

terapéutica deseada para un sujeto particular, composición y modo de administración, sin ser tóxicos para el sujeto. Un rango de dosificación ejemplar oscila entre 20 y 3000 mg por día. Otras dosis incluyen, por ejemplo, 600 mg/día, 1100 mg/día, y 1650 mg/día. Otras dosis ejemplares incluyen, por ejemplo, 1000 mg/día, 1500 mg/día, entre 500 mg y aproximadamente 1800 mg/día, o cualquier valor intermedio.

5 La dosis de aminoácidos se encuentra en una relación molar entre 1 y 10 respecto de la rifaximina, preferentemente entre 1 y 5, y cuando aminoácidos ramificados están comprendidos en la composición, se encuentran en una relación molar entre 1 y 10 respecto de la rifaximina.

10 Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden formar mediante varios métodos de la técnica como granulación, compresión directa, compresión doble. En una realización preferida, los procesos para producir la composición farmacéutica de la invención, donde los aminoácidos están en una relación molar entre 10:1 y 5:1 respecto de la rifaximina, comprenden la etapa de mezclar rifaximina y aminoácidos para obtener una mezcla homogénea y la adición de excipientes para la preparación en forma sólida o líquida para la administración oral, por ejemplo, comprimidos, polvo, gránulos, pastas, cápsulas; la administración parenteral, por ejemplo, mediante inyecciones subcutáneas, intramusculares o intravenosas, por ejemplo, una solución o suspensión estéril; aplicación tópica, por ejemplo, como una crema, ungüento o spray aplicado en la piel, por vía intravaginal o intrarrectal, por ejemplo, como un pesario, una crema o una espuma; o aerosol.

15 Los conglomerados de rifaximina y aminoácidos permiten el almacenamiento de rifaximina sin ninguna transformación de la rifaximina y también son útiles para obtener cristales únicos.

20 La preparación de cristales de rifaximina en los conglomerados comprende la primera etapa de mezcla de rifaximina y aminoácidos en soluciones acuosas, la segunda etapa de evaporación completa del disolvente a temperatura ambiente o a temperaturas comprendidas entre temperatura ambiente y 100°C y la etapa final de secado en presencia o no de agentes deshidratantes a presión ambiente o al vacío. Los cristales analizados se caracterizan por tener pureza alta y sus tamaños son adecuados para la caracterización de la estructura mediante una difracción de rayos X del cristal. Los cristales son paralelepípedos o cubos y sus tamaños oscilan entre 0,1 y 0,3 mm x 0,1 y 0,3 mm x 0,1 y 0,3 mm.

25 Las composiciones de la rifaximina y los aminoácidos permiten la obtención de cristales de rifaximina. Estos últimos se obtienen cuando las composiciones de rifaximina y aminoácidos, donde los aminoácidos y la rifaximina están en una relación molar entre 1:1 y 10:1, preferentemente entre 1:1 y 5:1 se disuelven en soluciones acuosas que comprenden alcoholes en una relación molar agua/alcohol comprendida entre 1:1 y 10:1 (v/v), preferentemente 5:1 (v/v), donde la concentración de rifaximina en solución es mayor que 15 mg/ml.

30 Los cristales de rifaximina se obtienen mediante el proceso que comprende una baja evaporación de las soluciones mencionadas de rifaximina y aminoácidos, a temperatura ambiente o a temperaturas comprendidas entre temperatura ambiente y 100°C y posteriormente, su secado, posiblemente en presencia de agentes deshidratantes. Los cristales analizados se caracterizan por tener pureza alta y tamaño suficiente para ser analizados mediante una difracción de rayos X del cristal.

35 Dichos cristales se obtienen cuando la rifaximina comprendida en las composiciones es rifaximina pura, rifaximina amorfa, polimorfos de rifaximina pura o sus mezclas en presencia de aminoácidos únicos o sus mezclas.

Los cristales de rifaximina se han caracterizado mediante la técnica de difracción por rayos X, que permitió obtener parámetros celulares y detalles estructurales (coordinados atómicos, conectividad, distancias y ángulos de enlace).

40 Los cristales de rifaximina así obtenidos, analizados mediante la difracción por rayos X, se caracterizan por tener parámetros celulares a, b, c y α , β e γ comprendidos en los rangos informados en la Tabla 1.

Tabla 1

Valores de los parámetros celulares	
a/Å	13,7(1) - 13,8(1)
b/Å	19,7(1) - 19,9(1)
c/Å	16,4(6) - 16,6(6)
α /deg	90
β /deg	92,1(1) - 91,9(1)
γ /deg	90

En particular, se han descubierto los cristales de rifaximina que se caracterizan por los siguientes parámetros celulares:

- Cristal 1: a: 13,7960(8) Å; b: 19,944 (4) Å; c: 16,607(6) Å; β : 92,180(1) deg; α e γ : 90 deg;
- Cristal 2: a: 13,753(8) Å; b: 19,749 (4) Å ; c: 16,378(6) Å; β : 91,972(1) deg; α e γ : 90 deg.

5 Conociendo los parámetros celulares y los detalles estructurales, es posible calcular el difractograma teórico que se compara, posteriormente, con el experimental obtenido de los polvos. Esta comparación muestra que los cristales descritos en la Tabla 1 y los cristales 1 y 2 son cristales de rifaximina β . El cristal 1 contiene solamente y estequiométricamente, 3 moléculas de agua por cada molécula de rifaximina, y se denomina $\beta_{3,0}$ (donde el subíndice indica el número de moléculas de agua por cada molécula de rifaximina); el cristal 2 contiene únicamente y estequiométricamente 4,5 moléculas de agua por cada molécula de rifaximina y se denomina rifaximina $\beta_{4,5}$.

Se han obtenido otros cristales de rifaximina mediante el secado controlado de soluciones que comprenden rifaximina y aminoácidos, o mediante el secado directo (P_2O_5) de cristales de rifaximina β , donde el tamaño de estos cristales es lo suficientemente grande para ser analizado mediante una sola difracción de rayos X de cristal.

15 Los cristales de rifaximina así obtenidos, analizados mediante la difracción por rayos X, se caracterizan por tener parámetros celulares a, b, c y α , β e γ comprendidos en los rangos informados en la Tabla 2.

Tabla 2

Valores de los parámetros celulares	
a/Å	14,2(1) - 14,5(1)
b/Å	19,7(1) - 20,1(1)
c/Å	16,1(1) - 16,2(1)
α /deg	90
β /deg	108,7(1) - 111,4(1)
γ /deg	90

En particular, se han descubierto los cristales de rifaximina que se caracterizan por los siguientes parámetros celulares:

- Cristal 3: a: 14,232(4) Å; b: 19,822 (4) Å; c: 16,164(4) Å; β : 108,74(3) deg; α e γ : 90 deg;
- 20 – Cristal 4: a: 14,579(4) Å; b: 20,232 (4) Å; c: 16,329(4) Å; β : 111,21(3) deg; α e γ : 90 deg;
- Cristal 5: a: 14,492(4) Å; b: 20,098 (4) Å; c: 16,215(4) Å; β : 111,21 (3); α e γ : 90 deg.

Conociendo los parámetros celulares y los detalles estructurales, es posible calcular el difractograma teórico que se compara, posteriormente, con el experimental obtenido de los polvos. Esta comparación muestra que los cristales descritos previamente en la Tabla 2, cristal 3, cristal 4 y cristal 5 son cristales de rifaximina α .

25 En particular, el cristal 3 no contiene ninguna molécula de agua y se denomina α_0 ; el cristal 4 contiene, solamente y estequiométricamente, 0,5 moléculas de agua por cada molécula de rifaximina y se denomina $\alpha_{0,5}$; el cristal 5 contiene, solamente y estequiométricamente, 1,5 moléculas de agua por cada molécula de rifaximina y se denomina rifaximina $\alpha_{1,5}$.

30 Los cristales únicos de rifaximina se obtienen cuando la rifaximina y los aminoácidos se mezclan en solución acuosa; la rifaximina puede ser rifaximina pura, rifaximina amorfa, polimorfo de rifaximina o sus mezclas.

Los cristales de rifaximina se han caracterizado mediante la técnica de difracción por rayos X, que permite obtener parámetros celulares y detalles estructurales coordinados atómicos, conectividad, distancias y ángulos de enlace.

Sobre la base de los parámetros celulares y los detalles estructurales, es posible calcular el difractograma teórico que se compara, posteriormente, con el experimental obtenido de los polvos.

35 Los cristales de rifaximina obtenidos por los conglomerados de rifaximina y aminoácido son cristales de rifaximina β y

en particular, se han obtenido de un cristal de forma β con 3 moléculas de agua por cada molécula de rifaximina, denominada rifaximina $\beta_{3,0}$; un cristal de forma β con 4,5 moléculas de agua por cada molécula de rifaximina, denominada rifaximina $\beta_{4,5}$.

5 Se han obtenido otros cristales de rifaximina mediante del secado controlado de soluciones que comprenden rifaximina y aminoácidos, o mediante el secado directo (P_2O_5) de cristales de rifaximina β , donde el tamaño de estos cristales es lo suficientemente grande para ser analizado mediante una sola difracción de rayos X de cristal.

Sobre la base de los parámetros celulares y los detalles estructurales, es posible calcular el difractograma teórico que se compara, posteriormente, con el experimental obtenido de los polvos.

10 El cristal obtenido es rifaximina α y en particular, se ha obtenido de un cristal que no contiene ninguna molécula de agua; denominada α_0 ; un cristal con 0,5 moléculas de agua por cada molécula de rifaximina, denominada rifaximina $\alpha_{0,5}$ y un cristal con 1,5 moléculas de agua por cada molécula de rifaximina, denominada rifaximina $\alpha_{1,5}$.

Las estructuras cristalinas de rifaximina $\beta_{4,5}$, β_3 , $\alpha_{1,5}$ y $\alpha_{0,5}$ tienen la característica de contener al menos una molécula de agua por cada unidad dimérica, caracterizada porque interactúa mediante un enlace hidrógeno con el nitrógeno amida en posición 14; esta molécula de agua ingresa en la cadena *ansa* de la estructura de rifaximina.

15 En los polvos microcristalinos descritos en la bibliografía, el perfil de difracción está dado por la superposición de los perfiles de difracción de cristallitos únicos que constituyen el polvo, cada uno de los cuales se caracteriza por un posible contenido diferente de agua de cristalización. Por lo tanto, la relevancia de haber obtenido cristales de rifaximina con un tamaño apropiado para el análisis estructural mediante una difracción de rayos X única está dada por el hecho que, conociendo los parámetros estructurales, es posible calcular los difractogramas de rifaximina que corresponden a contenidos diferentes de agua de cristalización.

20

Los cristales de rifaximina únicos se pueden utilizar, por lo tanto, como estándares analíticos en el análisis cristalográfico para la determinación cuantitativa y cualitativa de mezclas de rifaximina, incluso complejas, donde los cristales se caracterizan por un

25 contenido de agua diferente y por parámetros celulares en los rangos informados en las Tablas 1 y 2 que se presentan en proporción variable.

El número y la posición de las moléculas de agua en los cristales de rifaximina pueden afectar los parámetros de la unidad de celda y en la posición de los picos en el difractograma de rayos X. Los cristales obtenidos permiten determinar la presencia de una forma polimorfa, incluso en mezclas complejas.

30 Los parámetros que caracterizan los cristales de rifaximina descritos en los Ejemplos 2, 4, 6 y 8 se han obtenido en laboratorio mediante un difractómetro X'calibur Oxford con radiación $MoK\alpha$ ($\lambda=0,71073 \text{ \AA}$) o mediante una línea XRD1 en Elettra Sincrotron en Trieste.

35 Los cristales de rifaximina únicos son útiles en la determinación cualitativa y cuantitativa de la presencia de dichas formas polimorfas en mezclas de rifaximina complejas, en lotes de producción y en composiciones farmacéuticas terminadas que comprenden rifaximina y también pueden ser útiles en la determinación de la cantidad amorfa en una mezcla de polvo.

40 El uso de un aminoácido es también ventajoso en el proceso industrial para la preparación de composiciones farmacéuticas de rifaximina, el aumento de la solubilidad en solución acuosa evita o reduce el volumen de los disolventes orgánicos que se utilizarán. Es muy importante evitar o reducir los disolventes orgánicos dado que cuando el producto está dirigido a seres humanos o animales, las autoridades de la salud exigen controles severos para los disolventes orgánicos residuales.

Además, la reducción del disolvente orgánico hace que los procesos industriales sean más seguros, dado que cantidades menores de disolventes orgánicos reducen el punto de inflamación de la solución.

También se describe el uso de aminoácidos para obtener composiciones que permiten la obtención de cristales de

45 Rifaximina y para aumentar la solubilidad de la rifaximina en soluciones que contienen agua entre disolventes. Las composiciones de rifaximina en presencia de aminoácidos, donde los aminoácidos son puros o están presentes en mezclas, en una relación molar respecto de la rifaximina entre 1:1 y 10:1, preferentemente entre 1:1 y 5:1 aumentan de 1,5 a 20 veces la solubilidad de la rifaximina en soluciones acuosas a temperatura ambiente y de 1.1 a 10 veces a 37°C de conformidad con el aminoácido elegido.

50 El aumento de la solubilidad de rifaximina en presencia de aminoácidos se observa con rifaximina pura, rifaximina amorfa, polimorfos puros de rifaximina o sus mezclas en presencia de aminoácidos únicos o sus mezclas.

También se ha observado que los aminoácidos tienen un efecto sinérgico en la solubilidad de la rifaximina en soluciones acuosas, en presencia de porcentajes bajos de disolventes orgánicos, en particular cuando los disolventes orgánicos tienen porcentajes que son menores o iguales que un 20% (v/v).

Como se muestra en el Ejemplo 11, la rifaximina en una solución de etanol/agua 1:4 (v/v) tiene una solubilidad de 48 µg/ml, cuando se agregan aminoácidos a la solución en una relación molar respecto de la rifaximina entre 1:3 y 1:5; como se muestra en los Ejemplos 2, 4, 6, 8 y 10, la rifaximina se solubiliza en concentraciones que son casi mil veces mayores alcanzando concentraciones mayores que 30 mg/ml en solución.

5 El posible uso de soluciones de agua/etanol con un contenido bajo de etanol en el proceso de producción de rifaximina cristalina representa una ventaja desde el punto de vista de la seguridad del proceso. De hecho, dichas soluciones tienen un punto de inflamabilidad más alto, también llamado punto de inflamación, que se define como la temperatura mínima a la que, a presión ambiente, un líquido produce vapores en una cantidad que, junto con el aire, forman una mezcla que se puede brotar o explotar. Por lo tanto, cuanto más alto es el punto de inflamación, más seguro es el proceso.

10 En el caso de soluciones con un 20% de etanol (v/v) en agua, como en el Ejemplo 2, el punto de inflamación es de 36°C mientras que para soluciones con un 70% de etanol, como aquellas descritas en la técnica conocida para la cristalización de rifaximina, el punto de inflamación disminuye a 21°C.

15 Además, otra ventaja está representada por el hecho que en estas soluciones que tienen un contenido bajo de etanol, la cristalización de rifaximina se puede acoplar a la cristalización de aminoácidos, obteniendo así cristalizaciones y su mezcla en el estado sólido en una sola etapa.

Los diferentes aminoácidos derivan en diferentes concentraciones de rifaximina disponibles, lo que permite la modulación de la solubilidad de rifaximina.

20 Los ejemplos de la presente invención describen la preparación de composiciones sólidas que comprenden diferentes aminoácidos en una relación molar diferente respecto de la rifaximina, en la forma de gránulos para la suspensión inmediata y/o comprimidos. En particular se describe la preparación de composiciones sólidas que comprenden rifaximina y triptófano, serina e histidina en una relación molar entre 10 y 1 con respecto a la rifaximina.

Se describen composiciones en la forma de gránulos para la suspensión inmediata o para preparaciones de comprimidos y dichos gránulos pueden incluir o estar revestidos con agentes para controlar la liberación.

25 La composición también puede tener la forma de comprimidos preparados mediante la mezcla de los componentes y se pueden revestir con película de revestimiento o película para lograr la liberación controlada.

Los ejemplos de la invención también demuestran el aumento de la solubilidad de rifaximina cuando los aminoácidos están comprendidos en la composición y también un efecto sinérgico de los aminoácidos en presencia de un volumen bajo de disolventes orgánicos en la solubilización de rifaximina.

30 Los Ejemplos también demuestran que el efecto de los aminoácidos en el aumento de la solubilidad de rifaximina es mayor que la solubilidad de la composición de rifaximina en un sujeto en condiciones rápidas y de alimentación.

El Ejemplo 1 describe la preparación de composiciones sólidas de rifaximina y aminoácidos donde diferentes aminoácidos como triptófano, serina (referencial) e histidina, se mezclan en relaciones molares comprendidas entre 1 y 5 si se compara con la rifaximina en forma amorfa o polimorfo α.

35 El Ejemplo 2 describe la preparación de cristales de rifaximina mediante un proceso que comprende la solubilización de la composición A del Ejemplo 1 en una solución de etanol/agua 1:4 (v/v), donde la rifaximina alcanza una concentración en solución que corresponde a 40 mg/ml. Una masa sólida, que se puede definir como un conglomerado, un ensamblaje de cristales distinguibles y separables de rifaximina y aminoácidos, se obtiene mediante la evaporación lenta de la solución.

40 El Ejemplo 3 describe la caracterización estructural, mediante la difracción de rayos X de una fuente convencional o de un sincrotrón, de cristales de rifaximina obtenidos del Ejemplo 2. La resolución estructural permite establecer que los cristales analizados son cristales de rifaximina β, caracterizados por tener 3 y 4,5 moléculas de agua.

45 Los Ejemplos 4 y 5 describen la preparación y la caracterización de cristales de rifaximina obtenidos mediante la solubilización de la composición B del Ejemplo 1 en una solución de etanol/agua 1:4 (v/v), donde la rifaximina alcanza una concentración que corresponde a 40 mg/ml.

Los Ejemplos 6 y 7 describen la preparación y la caracterización de cristales de rifaximina obtenidos de la composición C del Ejemplo 1.

Los Ejemplos 8 y 9 describen la preparación y la caracterización de cristales de rifaximina obtenidos de la composición D del Ejemplo 1.

50 El Ejemplo 10 describe la preparación de cristales de rifaximina α obtenidos mediante transformación del cristal de rifaximina obtenido en el Ejemplo 2 en presencia de agentes deshidratantes. Se puede obtener el mismo resultado secando la masa sólida que comprende cristales de rifaximina y aminoácidos obtenidos de conformidad con los Ejemplos 2, 4, 6 y 8 en presencia de agentes deshidratantes o al vacío y a temperaturas comprendidas entre

temperatura ambiente y 40°C.

El Ejemplo comparativo 11 demuestra que, ante la ausencia de aminoácidos, la rifaximina en una solución de etanol/agua 1:4 alcanza una concentración máxima de 48 µg/ml.

5 El Ejemplo 12 muestra una comparación de la solubilidad de rifaximina en soluciones acuosas con o sin aminoácidos a varias temperaturas. La solubilidad de la rifaximina en soluciones acuosas resulta ser de aproximadamente 3 µg/ml a temperatura ambiente y de aproximadamente 7 µg/ml a 37°C, mientras que en presencia de aminoácidos su solubilidad es mayor que 30 µg/ml en ambos casos. Este resultado permite preparar composiciones farmacéuticas donde la rifaximina está más disponible.

10 El Ejemplo 13 describe la solubilidad de la masa sólida, definida como un conglomerado de aminoácidos y cristales de rifaximina, preparado de conformidad con el Ejemplo 2 que, en solución tamponosa a pH 6.8, alcanza una concentración de rifaximina que corresponde a aproximadamente 30 µg/ml.

Estos ejemplos demuestran que las composiciones objeto de la presente invención derivan en una concentración adecuada de rifaximina en agua si se compara con los ejemplos donde los aminoácidos no están presentes.

15 Los Ejemplos 14 y 15 se han llevado a cabo como una comparación. Estos ejemplos determinan la solubilidad de la rifaximina en agua y tampones a temperatura ambiente y a 37°C en ausencia de disolventes orgánicos y aminoácidos.

El Ejemplo 14 describe la solubilidad de rifaximina en agua y en tampones a pH 4, pH 7 y pH 10 y demuestra que la rifaximina es sustancialmente insoluble en agua, en particular en los valores de pH que son similares a los fisiológicos.

20 El Ejemplo 15 describe la solubilidad de la rifaximina obtenida mediante una prueba de disolución de comprimidos revestidos y comprimidos que comprenden gránulos gastroresistentes a la rifaximina, en soluciones que simulan fluidos intestinales antes de comidas, soluciones FaSSIF, y después de las comidas, soluciones de FeSSIF.

Los comprimidos revestidos de rifaximina (Normix®) muestran los valores de solubilidad de la rifaximina en soluciones FaSSIF de aproximadamente 8 µg/ml después de 360 minutos, mientras que en las soluciones FeSSIF la concentración de rifaximina es de aproximadamente 11 µg/ml después de 360 minutos.

25 Los comprimidos que comprenden gránulos gastroresistentes en rifaximina muestran una solubilidad en rifaximina en soluciones FaSSIF de aproximadamente 13 µg/ml después de 360 minutos, mientras que en soluciones FeSSIF, la concentración de rifaximina es de aproximadamente 20 µg/ml después de 360 minutos.

30 Los ejemplos de la invención muestran que el efecto ejercido por los aminoácidos en el aumento de la solubilidad en rifaximina excede el proporcionado por fluidos intestinales; por lo tanto, la adición de aminoácidos a composiciones gastroresistentes y no gastroresistentes permite obtener mayores concentraciones de rifaximina, en particular después de las comidas.

Ejemplo 1

Preparación de composiciones sólidas que comprenden rifaximina y aminoácidos

Se mezcló una cantidad de rifaximina que corresponde a 200 mg en un mezclador V junto con las cantidades respectivas de aminoácido (AA) como se informa en la Tabla 3.

35 **Tabla 3**

Composición	Aminoácido (AA)	Forma de rifaximina	Relación molar AA:rifaximina
A	Triptófano	Rifaximina α	4:1
B	Serina (referencial)	Rifaximina α	3:1
C	Histidina	Rifaximina α	4:1
D	Histidina	Rifaximina amorfa	4:1

La mezcla obtenida se puede mantener a temperatura ambiente sin ninguna otra precaución particular además de las tomadas para mantener la rifaximina o los aminoácidos solos.

Ejemplo 2**Preparación de cristales de rifaximina β comenzando a partir de la composición A del Ejemplo 1**

5 Se agregaron 5 ml de una solución formada por etanol/agua en una relación volumétrica 1:4 (v/v) a la composición A del Ejemplo 1; la solución se calentó posteriormente a 100°C hasta lograr la disolución completa, y se dejó evaporar el disolvente por completo a temperatura ambiente durante 4 días. Se observó la formación de conglomerados de rifaximina caracterizados por la presencia contemporánea de cristales de rifaximina y cristales de triptófano.

Ejemplo 3**Análisis de cristales de rifaximina $\beta_{3,0}$ y $\beta_{4,5}$ obtenidos en el Ejemplo 2**

10 Los cristales de rifaximina obtenidos en el Ejemplo 2 se separaron de los aminoácidos y se midieron mediante difracción de rayos X utilizando:

a) Un difractómetro X'calibur de Oxford Diffraction, proporcionado con un detector de área CCD que utiliza radiación MoK α ($\lambda = 0,71073$ Å) y un monocromador de grafito; los datos se recolectaron a temperatura ambiente. Las estructuras se resolvieron mediante métodos directos utilizando el programa SHELX97 (Sheldrick, 2008) implementado en el paquete WinGX (Farrugia, 1999);

15 b) sincrotrón ELETTRA (Trieste) en la línea del haz XRD1 a temperatura ambiente y a 295 K, utilizando el sistema de enfriamiento MARSCH 300.

Las estructuras se resolvieron utilizando el programa SHELX97 (Sheldrick, 2008) implementado en el paquete WinGX (Farrugia, 1999). La Tabla 4 informa los parámetros cristalográficos relacionados con los cristales de rifaximina analizados.

20

Tabla 4

	Parámetros cristalográficos	Parámetros cristalográficos
Fórmula química	C ₄₃ H ₅₇ N ₃ O ₁₄	C ₄₃ H ₆₀ N ₃ O _{15,5}
Moléculas de H ₂ O para cada molécula de rifaximina	3,0	4,5
MW	839,93	866,95
Temperatura/K	295	295
λ (Å)	0,71073	1
Sistema cristalino	monoclínico	monoclínico
Grupo espacial	<i>P</i> ₂ ₁	<i>P</i> ₂ ₁
<i>a</i> /Å	13,7960(8)	13,753(8)
<i>b</i> /Å	19,944(4)	19,749(4)
<i>c</i> /Å	16,607(6)	16,378(6)
β /deg	92,180(1)	91,972(1)
<i>V</i> /Å ³	4566,1	4445,8(6)
<i>Z</i>	4	4
<i>D</i> _c /Mg m ⁻³	1,222	1,295

Conociendo los parámetros celulares y los detalles estructurales, es posible determinar que los cristales son cristales de rifaximina β , llamados rifaximina $\beta_{3,0}$ y rifaximina $\beta_{4,5}$.

Ejemplo 4 (referencial)**Preparación de cristales de rifaximina comenzando a partir de la composición B del Ejemplo 1**

5 Se agregaron 5 ml de una solución formada por etanol/agua en una relación volumétrica 1:4 (v/v) a la composición B del Ejemplo 1. Posteriormente, la solución se calentó a 100°C hasta alcanzar una disolución completa y se dejó evaporar el disolvente por completo a temperatura ambiente durante 4 días. Se observó la formación de cristales de rifaximina y cristales de serina.

Ejemplo 5 (referencial)**Análisis de los cristales de rifaximina obtenidos en el Ejemplo 4**

10 Los cristales de rifaximina obtenidos en el Ejemplo 4 se separaron de los cristales de aminoácidos y posteriormente, para uno de ellos se determinaron los parámetros celulares a temperatura ambiente mediante un difractor X'calibur de Oxford Diffraction utilizando la radiación MoK α ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$). La Tabla 5 informa los parámetros cristalográficos relacionados con el cristal de rifaximina analizado.

Tabla 5

	Parámetros cristalográficos
Temperatura/K	295
Morfología	Prisma naranja
Sistema cristalino	monoclonal
Grupo espacial	P2 ₁
a/Å	13,86(1)
b/Å	19,90(1)
c/Å	16,69(1)
β /deg	91,85(1)

15 Conociendo los parámetros celulares, es posible determinar que el cristal es un cristal de rifaximina β .

Ejemplo 6**Preparación de cristales de rifaximina comenzando a partir de la composición C del Ejemplo 1**

20 Se agregaron 5 ml de una solución formada por etanol/agua en una relación volumétrica 1:4 (v/v) a la composición C del Ejemplo 1. Posteriormente, la solución se calentó a 100°C hasta alcanzar una disolución completa y se dejó para la evaporación espontánea a temperatura ambiente durante 4 días. Se observó la formación de cristales de rifaximina y cristales de histidina.

Ejemplo 7**Análisis de los cristales de rifaximina obtenidos en el Ejemplo 6**

25 Los cristales de rifaximina obtenidos en el Ejemplo 6 se separaron de los cristales de aminoácidos y posteriormente, para uno de ellos se determinaron los parámetros celulares a temperatura ambiente mediante un difractor X'calibur de Oxford Diffraction utilizando la radiación MoK α ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$). La Tabla 6 informa los parámetros cristalográficos relacionados con el cristal de rifaximina analizado.

Tabla 6

	Parámetros cristalográficos
Temperatura/K	295
Morfología	Prisma naranja
Sistema cristalino	monoclonal
Grupo espacial	P2 ₁
a/Å	13,75(1)
b/Å	19,76(1)
c/Å	16,35(1)
β/deg	92,09(1)

Conociendo los parámetros celulares, es posible determinar que el cristal analizado es un cristal de rifaximina β.

Ejemplo 8**5 Preparación de cristales de rifaximina comenzando a partir de la composición D del Ejemplo 1**

Se agregaron 5 ml de una solución formada por etanol/agua en una relación volumétrica 1:4 (v/v) a la composición D del Ejemplo 1. Posteriormente, la solución se calentó a 100°C hasta alcanzar una disolución completa y se dejó para la evaporación espontánea a temperatura ambiente durante 4 días. Se observó la formación de cristales de rifaximina y cristales de histidina.

10 Ejemplo 9**Análisis de los cristales de rifaximina obtenidos en el Ejemplo 8**

Los cristales de rifaximina obtenidos en el Ejemplo 8 se separaron de los cristales de aminoácidos y posteriormente, para uno de ellos se determinaron los parámetros celulares a temperatura ambiente mediante un difractor X'calibur de Oxford Diffraction utilizando la radiación MoKα ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$).

15 La Tabla 7 informa los parámetros cristalográficos relacionados con el cristal de rifaximina analizado.

Tabla 7

	Parámetros cristalográficos
Temperatura/K	295
Morfología	Prisma naranja
Sistema cristalino	monoclonal
Grupo espacial	P2 ₁
a/Å	13,78(1)
b/Å	19,74(1)
c/Å	16,38(1)
β/deg	92,12(1)

Conociendo los parámetros celulares, es posible determinar que el cristal analizado es un cristal de rifaximina β .

Ejemplo 10

Preparación de cristales de rifaximina α_0 , $\alpha_{0,5}$ y $\alpha_{1,5}$

5 Los cristales de rifaximina obtenidos en el Ejemplo 2 se colocaron en un secador a temperatura y presión ambiente en presencia de P_2O_5 durante 24 horas.

Los cristales de rifaximina se analizaron mediante difracción de rayos X utilizando:

10 a) Un difractor X'calibur de Oxford Diffraction, proporcionado con un detector de área CCD que utiliza radiación $MoK\alpha$ ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) y un monocromador de grafito; los datos se recolectaron a temperatura ambiente. Las estructuras se resolvieron mediante métodos directos utilizando el programa SHELX97 (Sheldrick, 2008) implementado en el paquete WinGX (Farrugia, 1999);

b) sincrotrón ELETTRA (Trieste) en la línea del haz XRD1 a temperatura ambiente y a 100 K y 295 K, utilizando el sistema de enfriamiento MARSCH 300.

Las estructuras se resolvieron utilizando el programa SHELX97 (Sheldrick, 2008) implementado en el paquete WinGX (Farrugia, 1999).

15 La Tabla 8 informa los parámetros cristalográficos relacionados con los cristales de rifaximina analizados.

Estos cristales se caracterizan porque son cristales de rifaximina α y porque tienen relaciones molares de agua precisas.

Tabla 8

	Parámetros de cristal 3	Parámetros de cristal 4	Parámetros de cristal 4	Parámetros de cristal 5
Fórmula química	$C_{43}H_{51}N_3O_{11}$	$C_{43}H_{51}N_3O_{11,5}$	$C_{43}H_{51}N_3O_{11,5}$	$C_{43}H_{54}N_3O_{12,5}$
Moléculas de H_2O para cada molécula de rifaximina	0	0,5	0,5	1,5
MW	785,87	794,89	794,89	812,83
temperatura/K	295	295	100	295
$\lambda(\text{\AA})$	1	0,71073	1	0,71073
Sistema cristalino	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico
Grupo espacial	$P2_1$	$P2_1$	$P2_1$	$P2_1$
a/ \AA	14,232(4)	14,579(4)	14,401(4)	14,492(4)
b/ \AA	19,822(4)	20,232(4)	19,662(4)	20,098(4)
c/ \AA	16,164(4)	16,329(4)	16,153(4)	16,215(4)
β/deg	108,74(3)	111,21(3)	111,04(3)	111,21(3)
V/ \AA^3	4318,2(5)	4402,7(5)	4268,6(5)	4402,7(5)
Z	4	4	4	4
$D_c/\text{Mg m}^{-3}$	1,209	1,237	1,237	1,226

20 Los resultados análogos se obtuvieron mediante secado en las mismas condiciones comenzando con cristales de rifaximina obtenidos en los Ejemplos 4, 6 y 8.

Ejemplo 11**Determinación de la solubilidad de la rifaximina en soluciones de agua y etanol**

Se disolvió una cantidad de rifaximina que corresponde a 200 mg en 10 ml de una solución formada por etanol/agua 1:4 (v/v), se dejó durante dos días bajo agitación a temperatura ambiente.

- 5 La solubilidad de la rifaximina se determinó mediante un procedimiento espectrofotométrico a una longitud de onda de 276 nm con una curva de calibración de rifaximina y es de 48 µg/ml.

Ejemplo 12**Determinación de la solubilidad de rifaximina en soluciones acuosas en presencia de aminoácidos**

- 10 El ejemplo describe la determinación de la solubilidad de rifaximina en soluciones acuosas en presencia y en ausencia de aminoácidos.

En particular, los ensayos se enumeran en la Tabla 9.

- El experimento 1 describe la determinación de la solubilidad obtenida mediante la colocación de 20 mg de rifaximina en tampón de fosfato a pH 6,8 (P.B.) a temperatura ambiente durante 2 horas;
- Los experimentos 2, 3 y 4 describen la solubilidad de la rifaximina en agua obtenida colocando 200 mg de rifaximina y 195 mg de triptófano, serina e histidina, respectivamente correspondientes a las relaciones molares rifaximina:aminoácido 1:4, 1:7,5 y 1:5 y las soluciones se mantuvieron bajo agitación a temperatura ambiente durante 24 horas.
- Los experimentos 5 - 14 describen la solubilidad obtenida colocando 20 g de rifaximina en 500 ml de tampón de fosfato a pH 6,8 con varios aminoácidos en relaciones molares informadas en la Tabla 9 y las soluciones se mantuvieron bajo agitación durante 24 horas a 37°C en un recipiente.

Las soluciones de rifaximina se filtraron y se determinaron las concentraciones de rifaximina mediante la espectrometría de la curva de calibración, a una longitud de onda de 364 nm.

- 25 La Tabla 9 también informa valores relacionados con el aumento de las concentraciones de rifaximina en soluciones con diferentes aminoácidos si se compara con las soluciones respectivas de referencia de la rifaximina sola en agua o tampón de fosfato (Experimentos 1 y 14).

Tabla 9

Experimento	AA	V (ml)	T (°C)	Solución	AA/Rifax (mol/mol)	Conc. (µg/ml)	Conc. Ensayo N./ Conc. Ensayos 1 y 5
1	-	50	r.t.	P.B.	-	3,5	1
2	Triptófano	5	r.t.	H ₂ O	4:1	35	10
3	Serina (referencial)	5	r.t.	H ₂ O	7,5:1	5,7	1,6
4	Histidina	5	r.t.	H ₂ O	5:1	21,8	6,2
5	-	500	37°C	H ₂ O	-	7	1
6	Triptófano	500	37°C	P.B.	10:1	22	3,1
7	Triptófano	500	37°C	P.B.	3:1	30	4,2
8	Triptófano	500	37°C	P.B.	1:1	21	3
9	Histidina	500	37°C	P.B.	10:1	16	2,3
10	Histidina	500	37°C	P.B.	3:1	12	1,7
11	Histidina	500	37°C	P.B.	1:1	10	1,4

Experimento	AA	V (ml)	T (°C)	Solución	AA/Rifax (mol/mol)	Conc. (µg/ml)	Conc. Ensayo N./ Conc. Ensayos 1 y 5
12	Valina	500	37°C	P.B.	3:1	8	1,1
13	Leucina	500	37°C	P.B.	3:1	8	1,1
14	Isoleucina	500	37°C	P.B.	3:1	10	1,4

Ejemplo 13**Determinación de la solubilidad en agua de conglomerados de rifaximina y triptófano obtenidos en el Ejemplo 2**

- 5 La solubilidad de los conglomerados de rifaximina y triptófano, obtenidos en el Ejemplo 2 se determinó colocando 653 mg de este sólido en 5 ml de tampón de fosfato a pH 6,8 a temperatura ambiente y la solución se dejó durante 24 horas en agitación.

La concentración de la rifaximina en solución se determinó mediante un procedimiento espectrofotométrico a una longitud de onda de 364 nm y es de 28 µg/ml.

10 **Ejemplo 14****Determinación de la solubilidad de rifaximina en agua y en soluciones de tampón a varios pH (Ejemplo comparativo)**

- 15 Los valores de solubilidad de rifaximina se determinaron colocando las cantidades de rifaximina respectivamente informadas en la Tabla 10 en un volumen de 50 ml, respectivamente de agua, tampón de fosfato a pH 4, tampón de fosfato a pH 7, y tampón de borato a pH 10.

Las suspensiones almacenadas en atmósfera de nitrógeno y termorreguladas a 30°C se mantuvieron en agitación durante 24 horas.

- 20 La determinación de la concentración de rifaximina en solución se realizó mediante un procedimiento cromatográfico en condiciones informadas en Farmacopea Europea, Ed. 7.1, 04/2011, párrafo 2362, pag.3459 y los resultados obtenidos se informaron en la Tabla 10.

Tabla 10

Ensayo	Solución	Cantidad de rifaximina (mg)	Concentración de rifaximina (µg/ml)
1	H ₂ O	20	3,63 µg/ml
2	Tampón de fosfato pH 4	15	4,12 µg/ml
3	Tampón de fosfato pH 7	20	3,22 µg/ml
4	Tampón de borato pH 10	65	299 µg/ml

Ejemplo 15

- 25 **Determinación del perfil de disolución de la rifaximina en comprimidos revestidos que comprenden microgránulos gastrorresistentes (Ejemplo comparativo)**

- 30 Los perfiles de disolución para comprimidos revestidos comercialmente disponibles Normix®, que comprenden 200 mg de rifaximina y comprimidos que comprenden 400 mg de rifaximina en microgránulos gastrorresistentes, se determinaron en las condiciones informadas en Farmacopea Europea, Ed. 7.1, párrafo 2.9.3, página 256-263 y se obtuvo la determinación cuantitativa de la rifaximina en las condiciones descritas en la Farmacopea Europea, Ed. 7.1, 04/2011, párrafo 2362, pág. 3459.

Los perfiles de disolución de los comprimidos Normix® y de los comprimidos de rifaximina en microgránulos gastrorresistentes se determinaron en soluciones a pH 5, pH 6,5 en soluciones FaSSIF y soluciones FeSSIF.

La solución FaSSIF contiene 3 mM de taurocolato de sodio, 0,75 mM de lecitina, 65 mM NaH₂PO₄, 85 mM de NaCl, y agua purificada hasta 1 litro, y así tiene un pH de 6,5.

La solución FeSSIF contiene 15 mM de taurocolato de sodio, 3,75 mM de lecitina, 144,05 mM de ácido acético glacial, 203,18 mM de NaCl y agua purificada hasta 1 litro, y así tiene un pH de 5.

- 5 Los perfiles de disolución informados en la Tabla 11 se determinaron utilizando dos comprimidos Normix® y un comprimido de rifaximina en microgránulos gastroresistentes, en tampón pH 5, tampón pH 6,5, solución FaSSIF y solución FeSSIF, en 360 minutos.

Los perfiles de disolución de los 2 comprimidos de Normix® y de los comprimidos de rifaximina en los microgránulos gastroresistentes se informan en la Tabla 11.

10

Tabla 11

	Comprimidos Normix® de rifaximina (Concentración de rifaximina µg/ml)	Comprimidos de rifaximina en microgránulos gastroresistentes (concentración de rifaximina µg/ml)
Tampón pH 5	6,67±0,29	4,49±0,23
Tampón pH 6,5	6,09±1,01	9,56±0,81
FaSSIF	8,40±0,56	13,78±0,64
FeSSIF	11,73±1,99	20,58±3,27

Ejemplo 16

Preparación de gránulos que comprenden rifaximina y aminoácidos

- 15 Se mezclaron 200 g de rifaximina, aminoácidos, hidroxipropilmetilcelulosa, sílice pirogenada y talco en un mezclador V durante 15 minutos a una velocidad de 16 rpm. Las mezclas sólidas se cargaron en un rodillo compactador y se aplicaron a una presión hasta 100 bar.

La composición del gránulo se informa en la Tabla 12.

Tabla 12

Componente	Gránulo 1 (gramos)	Gránulo 2 (gramos)	Gránulo 3 (gramos)
Rifaximina	200	200	200
Triptófano	195	-	-
Serina (referencial)	-	75	-
Histidina	-	-	145
Hidroxipropilmetilcelulosa	84,6	104,6	134,6
Sílice pirogenada	0,4	0,4	0,4
Talco	20	20	20

- 20 Los gránulos obtenidos se pueden revestir con una película de revestimiento o gastroresistente y se pueden utilizar para la preparación de suspensiones o comprimidos.

Ejemplo 17**Preparación de gránulos que comprenden rifaximina y aminoácidos**

5 Se mezclaron 200 g de rifaximina y aminoácidos, hidroxipropilmetilcelulosa, sílice pirogenada y talco en un mezclador V durante 15 minutos a una velocidad de 16 rpm. Las mezclas sólidas se cargaron en un rodillo compactador y se aplicaron a una presión hasta 100 bar.

La composición del gránulo se informa en la Tabla 13.

Tabla 13

Componente	Gránulo 4 (gramos)	Gránulo 5 (gramos)	Gránulo 6 (gramos)
Rifaximina	200	200	200
Triptófano	195	195	195
Valina	117		-
Leucina	-	131	
Isoleucina			131
Hidroxipropilmetilcelulosa	84,6	104,6	134,6
Sílice pirogenada	0,4	0,4	0,4
Talco	20	20	20

10 Los gránulos obtenidos se pueden revestir con una película de revestimiento o gastroresistente y se pueden utilizar para la preparación de suspensiones o comprimidos.

Ejemplo 18**Preparación de bolsas que comprenden gránulos de aminoácido y rifaximina**

Los gránulos obtenidos como en el Ejemplo 16 se agregaron a excipientes y las mezclas sólidas resultantes se dividieron en bolsas. La composición unitaria de la bolsa se informa en la Tabla 14.

15

Tabla 14

Componente	Bolsa 1 (mg)	Bolsa 2 (mg)	Bolsa 3 (mg)	Bolsa 4 (mg)	Bolsa 5 (mg)	Bolsa 6 (mg)
Gránulo 1 - (Ejemplo 16)	500					
Gránulo 2 - (Ejemplo 16) (referencial)		400				
Gránulo 3 - (Ejemplo 16)			500			
Gránulo 4 - (Ejemplo 17)				500		
Gránulo 5 - (Ejemplo 17)					400	
Gránulo 6 - (Ejemplo 17)						500
Sílice coloidal hidrófobo	10	10	10	10	10	10
Aspartamo	20	20	20	20	20	20

Componente	Bolsa 1 (mg)	Bolsa 2 (mg)	Bolsa 3 (mg)	Bolsa 4 (mg)	Bolsa 5 (mg)	Bolsa 6 (mg)
Sabor cereza	100	100	100	100	100	100
Sorbitol	3370	3470	3370	3370	3470	3370
TOT	4000	4000	4000	4000	4000	4000

Ejemplo 19**Preparación de comprimidos que comprenden rifaximina y aminoácidos**

5 Los gránulos de rifaximina preparados como en el Ejemplo 17 se mezclaron con excipientes y todo el componente se mezcló en un aglutinante V y las mezclas obtenidas se comprimieron en una máquina de fabricación de comprimidos. Los comprimidos se revistieron con revestimiento de película.

La composición unitaria de los comprimidos se informa en la Tabla 15.

Tabla 15

Componentes	Comprimido 1 (mg)	Comprimido 2 (mg)	Comprimido 3 (mg)	Comprimido 4 (mg)	Comprimido 5 (mg)	Comprimido 6 (mg)
Gránulo 1 - (Ejemplo 16)	500					
Gránulo 2 - (Ejemplo 16) (referencial)		400				
Gránulo 3 - (Ejemplo 16)			500			
Gránulo 4 - (Ejemplo 17)				500		
Gránulo 5 - (Ejemplo 17)					400	
Gránulo 6 - (Ejemplo 17)						500
Almidón glicolato sódico	15	15	15			
Sílice coloidal	1	1	1			
Talco	1	1	1			
Película de revestimiento						
Hidroxipropilmetilcelulosa		5,15	5,15	5,15	5,15	5,15
Dióxido de titanio		1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Edetato disódico		0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Propilenglicol		0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Óxido de hierro rojo E172		0,15	0,15	0,15	0,15	0,15

10 Los excipientes se tamizaron y posteriormente se mezclaron con gránulos de rifaximina; las mezclas resultantes se comprimieron utilizando una máquina de fabricación de comprimidos rotatorio equipado con oblongo y el comprimido obtenido.

Los comprimidos se revistieron utilizando un equipo convencional para mejorar la apariencia y lograr propiedades de

enmascaramiento del sabor.

Los comprimidos se pueden revestir con revestimiento de película gastrorresistente.

Ejemplo 20

Preparación de conglomerados de rifaximina y aminoácidos

- 5 Conglomerado A: Rifaximina - Triptófano 1:4 Se agregó un volumen de 5 ml de una solución de etanol/agua en una relación 1:4 (v/v) a la composición A - Ejemplo 1; la solución se calentó posteriormente a 100°C hasta lograr la disolución completa, y se dejó evaporar el disolvente por completo a temperatura ambiente durante 4 días. Se obtuvieron los conglomerados de rifaximina caracterizados por la presencia contemporánea de cristales de rifaximina y cristales de triptófano.
- 10 Conglomerado B: Rifaximina - Serina 1:3 Se agregó un volumen de 5 ml de solución de etanol/agua 1:4 (v/v) a la composición B - Ejemplo 1 Posteriormente, la solución se calentó a 100°C hasta alcanzar una disolución completa y se dejó evaporar el disolvente por completo a temperatura ambiente durante 4 días. El conglomerado de rifaximina se caracterizó por la presencia de cristales de rifaximina y cristales de serina.
- 15 Conglomerado C: Rifaximina - Histidina 4-1. Se agregó un volumen de 5 ml de solución de etanol/agua 1:4 (v/v) a la composición C - Ejemplo 1. Posteriormente, la solución se calentó a 100°C hasta alcanzar una disolución completa y se dejó para la evaporación espontánea a temperatura ambiente durante 4 días. Se obtuvieron los conglomerados de rifaximina caracterizados por la presencia de cristales de rifaximina y cristales de histidina.
- 20 Conglomerado D: Rifaximina - Histidina 4:1. Se agregó un volumen de 5 ml de solución de etanol/agua 1:4 (v/v) a la composición D - Ejemplo 1. Posteriormente, la solución se calentó a 100°C hasta alcanzar una disolución completa y se dejó para la evaporación espontánea a temperatura ambiente durante 4 días. Se obtuvieron los conglomerados de rifaximina caracterizados por la presencia de cristales de rifaximina y cristales de histidina.

Ejemplo 21

Determinación de la solubilidad en agua de los conglomerados de rifaximina

- 25 La solubilidad de los conglomerados A, obtenidos de conformidad con el Ejemplo 20 se determinó colocando 653 mg de este sólido en 5 ml de tampón de fosfato a pH 6,8 a temperatura ambiente y la solución se dejó durante 24 horas en agitación.

La concentración de la rifaximina en solución se determinó mediante un procedimiento espectrofotométrico a una longitud de onda de 364 nm. La concentración de rifaximina fue de 28 µg/ml.

REIVINDICACIONES

- 1.** La composición farmacéutica que comprende rifaximina en una forma cristalina, polimorfa o amorfa, en una forma de un hidrato o solvato y/o en una mezcla de estos, o una de las sales farmacéuticamente aceptables de estos en una dosis entre 20 mg y 1200 mg y al menos uno o más aminoácidos, donde:
- 5 - la relación molar entre los aminoácidos y la rifaximina está comprendida entre 1:1 y 10:1 y
- los aminoácidos se seleccionan de triptofano, histidina, isoleucina, valina y leucina o mezclas de estas junto con excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 2.** La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, donde la relación molar entre los aminoácidos y la rifaximina está comprendida entre 1:1 y 5:1.
- 10 **3.** La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 o 2 donde la forma cristalina de la rifaximina se selecciona de
- i) cristales que tienen un grupo espacial monoclinico $P2_1$ y parámetros celulares comprendidos en los intervalos:
a: 13,7(1)-13,8(1) Å; b: 19,7(1)-19,9 (1)Å; c: 16,4(6)-16,6(6) Å; β : 92,1(1)-91,9(1) deg.,
- ii) cristales que tienen las características de i) y que tienen 3 o 4,5 moléculas de agua por cada molécula de rifaximina,
- 15 iii) cristales que tienen un grupo espacial monoclinico $P2_1$ y parámetros celulares comprendidos en los intervalos:
a: 14,2(1)-14,5(1) Å; b: 19,7(1)-20,1 (1) Å; c: 16,1(1)-16,2(1) Å; β : 108,7(1)-111,4(1) deg., o
- iv) cristales que tienen las características de iii) y que tienen cero o 0,5 o 1,5 moléculas de agua por cada molécula de rifaximina.
- 20 **4.** La composición farmacéutica de conformidad con una de las reivindicaciones 1 o 3, donde los ingredientes farmacéuticamente aceptables incluyen agentes diluyentes, agentes aglutinantes, agentes de disgregación, agentes lubricantes, polímeros de control de la liberación o polímeros bioadhesivos.
- 5.** La composición farmacéutica de conformidad con una de las reivindicaciones 1 a 4, donde la composición tiene la forma de un comprimido, cápsula, crema, suspensión, solución granulados, ungüento o supositorio apto para la administración a seres humanos o animales.
- 25 **6.** La composición farmacéutica de conformidad con una de las reivindicaciones 1 a 5, donde la composición tiene una forma para la administración oral.
- 7.** Una composición farmacéutica de conformidad con una de las reivindicaciones 1 a 6 para uso en el tratamiento o la prevención de infecciones intestinales, diarrea, síndrome del intestino irritable, crecimiento bacteriano en el intestino delgado, enfermedad de Chron, insuficiencia hepática, encefalopatía hepática, enteritis y fibromialgia.
- 30 **8.** Un proceso para la preparación de una composición farmacéutica de conformidad con una de las reivindicaciones 1 a 6 que comprende las etapas de:
- mezclar rifaximina y aminoácidos;
- agregar los excipientes y mezclar la mezcla final en un mezclador V durante un tiempo entre 10 y 30 minutos y
- granular en un rodillo compactador.
- 35 **9.** El proceso de conformidad con la reivindicación 8 donde la rifaximina y el aminoácido se mezclan y posteriormente se agregan para obtener la composición como comprimidos, gránulos, ungüentos, cremas, supositorios, solución.