

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 718 614**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 47/50 (2007.01)

A61P 9/12 (2006.01)

A61P 1/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.12.2009 PCT/GB2009/002854**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.06.2010 WO10067072**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.12.2009 E 09771576 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.02.2019 EP 2355805**

54 Título: **Complejos de rifaximina**

30 Prioridad:

10.12.2008 IN MU25772008

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

03.07.2019

73 Titular/es:

**CIPLA LIMITED (100.0%)
Cipla House, Peninsula Business Park,
Ganpatrao Kadam Marg, Lower Parel
Mumbai - 400013, IN**

72 Inventor/es:

**GHAGARE, MARUTI GANPATI;
SAROJ, SUNILKUMAR PARASNATH;
RAO, DHARMARAJ RAMACHANDRA y
KANKAN, RAJENDRA NARAYANRAO**

74 Agente/Representante:

MARTÍN BADAJOZ, Irene

ES 2 718 614 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

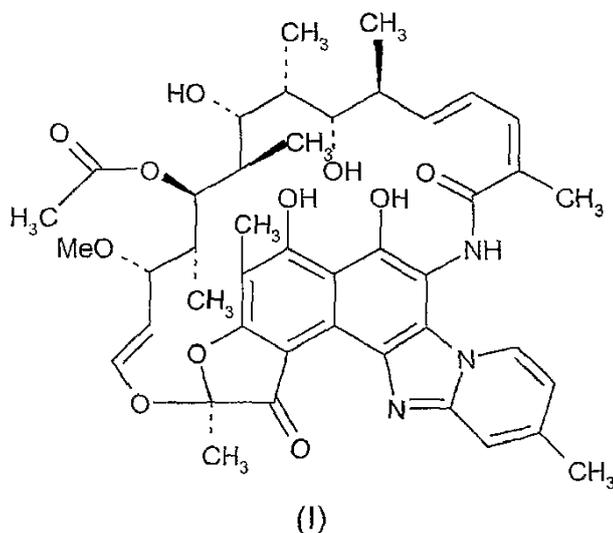
Complejos de rifaximina

5 **Campo técnico de la invención**

La presente invención se refiere a complejos de rifaximina y procedimientos para preparar tales complejos.

10 **Antecedentes**

15 La rifaximina es un fármaco antimicrobiano de rifamicina, semisintético con actividad *in vitro* frente a bacterias anaerobias gram-negativas y gram-positivas. Actúa inhibiendo la síntesis de ácido ribonucleico (ARN) bacteriano. La rifaximina se denomina químicamente 25-acetato de (2S,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-(epoxipentadeca-[1,11,13]-trienimino)-benzofuro-[4,5-e]-pirido-[1,2-a]-bencimidazol-1,15-(2H)-diona (I).



20 La rifaximina se usa para el tratamiento de la diarrea del viajero provocada por cepas no invasivas de *Escherichia coli*.

El documento WO2009137672 divulga un método de tratamiento de la enfermedad intestinal (EI), que comprende administrar un agente para limpieza gastrointestinal a un sujeto que lo necesita; y administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un antibiótico.

25 La rifaximina se divulgó por primera vez en el documento US 4.341.785, que también divulga un procedimiento para su preparación y un método para la cristalización de rifaximina usando disolventes o una mezcla de disolventes adecuados. Esta patente no menciona el polimorfismo de la rifaximina.

30 El documento US 4.557.866, y su equivalente el documento CA1215976, divulgan procedimientos para la preparación de rifaximina.

35 El documento WO2007047253 divulga una composición farmacéutica de hidroxibutenilciclodextrinas con compuestos azólicos antifúngicos. Sin embargo, esta solicitud no proporciona ningún método para conseguirla ni prueba de las ventajas de un complejo de este tipo.

El documento WO2008035109 divulga la forma amorfa de rifaximina.

40 El documento US 7.045.620, divulga diversas formas polimórficas cristalinas de rifaximina que se denominan rifaximina α , rifaximina β y rifaximina γ . Estas formas polimórficas se caracterizan usando difracción de rayos X de polvo. Según el documento US 7.045.620, la presencia de agua en el disolvente de cristalización desempeña un papel importante en la formación de cristales. Por tanto, los polimorfos de rifaximina experimentan cambios con un cambio en el contenido de humedad, y se produce interconversión de una forma en otra con un aumento o una disminución del contenido de agua.

45 El documento US 7.045.620 divulga además la rifaximina α , que tiene un contenido de agua de entre el 2,0-% y el 3,0-%, la rifaximina β que tiene un contenido de agua de entre el 5,0-% y el 6,0-%, y la rifaximina γ que apenas es

cristalina y tiene un contenido de agua de entre el 1,0-% y el 2,0-%.

El documento EP1698630 divulga formas polimórficas adicionales de rifaximina denominadas δ y ϵ . La estabilidad de estas formas también depende del contenido de agua.

5 Sin embargo, todas estas formas son higroscópicas y tienen tendencia a interconvertirse unas en otras. Por tanto, estas formas son difíciles de manipular así como de almacenar, y requieren condiciones controladas, específicamente, humedad y temperatura durante la manipulación y el almacenamiento.

10 Por tanto, las transformaciones de formas polimórficas de principios activos son una gran desventaja, porque provocan dificultades en el cumplimiento de especificaciones y requisitos farmacéuticos. Las propiedades fisicoquímicas de los productos que muestran tal cambio polimórfico varían según la razón real de formas polimórficas. Esto provoca dificultades adicionales cuando se formulan las formas polimórficas en formas farmacéuticas adecuadas.

15 Además, como la rifaximina es poco soluble en agua, el químico de formulación encuentra difícil preparar una formulación constante usando las formas polimórficas conocidas. Por tanto, existe la necesidad de preparar rifaximina en una forma que sea adecuada para formulación y tenga solubilidad y estabilidad aumentadas.

20 Sumario de la invención

Según un primer aspecto de la presente invención, se proporciona una forma de rifaximina con solubilidad y estabilidad potenciadas. Esta forma de rifaximina es un complejo que comprende rifaximina y un agente complejante.

25 Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona un complejo que comprende rifaximina y un agente complejante. A lo largo de esta memoria descriptiva, este complejo puede denominarse "el complejo de rifaximina". En una realización, el complejo comprende solamente rifaximina y el agente complejante, es decir ningún otro componente está presente en el complejo.

30 Ventajosamente, el complejo de la presente invención muestra solubilidad y estabilidad potenciadas, particularmente en comparación con una mezcla física de rifaximina y un agente complejante.

35 El agente complejante usado en la presente invención comprende una polivinilpirrolidona (PVP) o una ciclodextrina (CD).

En una realización, el agente complejante es una PVP. En una realización alternativa, el agente complejante es una CD.

40 En una realización, el agente complejante no es hidroxibutenilciclodextrina o sulfonilhidroxibutenilciclodextrina.

45 En una realización, el agente complejante es una PVP que tiene un valor de K que oscila entre K-15 y K-90. De manera adecuada, el agente complejante es una PVP seleccionada del grupo que consiste en PVP K-12, K-15, K-17, K-25, K-30, K-60, K-80, K-90 y K-120, preferiblemente, K-25, K-30 o K-90. Normalmente, el agente complejante es PVP K-30.

50 En una realización, el agente complejante es una ciclodextrina no modificada. Dicho de otro modo, la CD es un oligosacárido de glucosa cíclico en el que no se ha modificado ninguno de los grupos hidroxilo. En una realización, el agente complejante es una ciclodextrina seleccionada del grupo que consiste en α -ciclodextrina, β -ciclodextrina o γ -ciclodextrina, preferiblemente β -ciclodextrina.

55 En una realización, la razón en peso de rifaximina con respecto al agente complejante oscila entre 20:1 p/p y 1:20 p/p. Debe entenderse que "p/p" quiere decir en peso. Ventajosamente, la razón de rifaximina con respecto al agente complejante oscila entre 10:1 p/p y 1:2 p/p. Normalmente, la razón de rifaximina con respecto al agente complejante oscila entre 4:1 p/p y 1:2 p/p. La razón puede ser de 1:1 p/p.

Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona el complejo de rifaximina caracterizado por tener un perfil de disolución intrínseca tal como se muestra en una cualquiera de las figuras 1 a 8.

60 Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para preparar un complejo que comprende rifaximina y un agente complejante, comprendiendo el procedimiento:

a) disolver rifaximina en un disolvente;

65 b) añadir el agente complejante a la disolución de rifaximina para formar una mezcla;

c) aislar el complejo de la masa de reacción obtenida en la etapa b).

En una realización, el complejo comprende solamente rifaximina y el agente complejante, es decir no está presente ningún otro componente en el complejo.

5 El agente complejante usado en el procedimiento comprende una polivinilpirrolidona (PVP) o una ciclodextrina (CD).

En una realización, el agente complejante es una PVP. En una realización alternativa, el agente complejante es una CD.

10 En una realización, el agente complejante es una PVP que tiene un valor de K que oscila entre K-15 y K-90. De manera adecuada, el agente complejante es una PVP seleccionada del grupo que consiste en PVP K-12, K-15, K-17, K-25, K-30, K-60, K-80, K-90 y K-120, preferiblemente, K-25, K-30 o K-90. Normalmente, el agente complejante es PVP K-30.

15 En una realización, el agente complejante es una ciclodextrina seleccionada del grupo que consiste en α -ciclodextrina, β -ciclodextrina o γ -ciclodextrina, preferiblemente β -ciclodextrina.

20 En una realización, la razón en peso de rifaximina con respecto al agente complejante oscila entre 20:1 p/p y 1:20 p/p. Debe entenderse que "p/p" quiere decir en peso. Ventajosamente, la razón de rifaximina con respecto al agente complejante oscila entre 10:1 p/p y 1:2 p/p. Normalmente, la razón de rifaximina con respecto al agente complejante oscila entre 4:1 p/p y 1:2 p/p. La razón puede ser de 1:1 p/p. Por tanto, según otro aspecto de la presente invención, se proporciona un complejo que comprende rifaximina y un agente complejante, en el que la razón en peso de rifaximina con respecto al agente complejante oscila entre 20:1 p/p y 1:20 p/p, preferiblemente entre 10:1 p/p y 1:2 y más preferiblemente entre 4:1 p/p y 1:2 p/p.

La rifaximina usada en el procedimiento de la presente invención puede estar en cualquier forma polimórfica o en una mezcla de cualesquiera formas polimórficas.

30 El agente complejante puede añadirse a la disolución de rifaximina tal cual o en forma de una disolución con un disolvente.

35 El disolvente para la rifaximina puede seleccionarse del grupo que consiste en un éter, un alcohol, un éster, un aldehído, un disolvente halogenado, un hidrocarburo y mezclas de los mismos. Preferiblemente, el disolvente es un alcohol, por ejemplo, metanol o etanol. Normalmente, el disolvente es etanol.

40 El agente complejante puede añadirse a la rifaximina en forma de una disolución, en cuyo caso, el disolvente para el agente complejante puede seleccionarse del grupo que consiste en un éter, un alcohol, un éster, un aldehído, un disolvente halogenado, un hidrocarburo y mezclas de los mismos. Preferiblemente, el disolvente es un alcohol, por ejemplo, metanol o etanol. Normalmente, el disolvente es etanol.

Alternativamente, el agente complejante puede añadirse a la disolución de rifaximina tal cual, es decir no en forma de una disolución.

45 De manera adecuada, el aislamiento comprende concentrar la masa de reacción obtenida en la etapa b), y secar para obtener el complejo aislado.

Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona un complejo preparado según el procedimiento descrito anteriormente.

50 Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona un complejo que comprende rifaximina y un agente complejante, complejo que potencia al menos uno de los siguientes:

a) estabilización de la rifaximina frente a la degradación (por ejemplo, hidrólisis, oxidación, etc.)

55 b) solubilidad en agua

c) disolución

60 d) fluidez libre y ausencia de higroscopicidad

e) solubilidad, administración y/o rendimiento

65 f) manipulación segura

Según aún otro aspecto de la presente invención, se proporciona un complejo de rifaximina tal como se describió

anteriormente para su uso en medicina.

Según aún otro aspecto de la presente invención, se proporciona un complejo de rifaximina tal como se describió anteriormente para su uso en el tratamiento de la diarrea del viajero provocada por cepas no invasivas de *Escherichia coli*. La presente invención proporciona además un complejo de rifaximina tal como se describió anteriormente para su uso en el tratamiento de la enfermedad intestinal.

Según aún otro aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de un complejo de rifaximina tal como se describió anteriormente para su uso en la fabricación de un medicamento para tratar la diarrea del viajero provocada por cepas no invasivas de *Escherichia coli* así como para tratar la enfermedad intestinal.

Según aún otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método de tratamiento de la hipertensión o hiperplasia prostática benigna o para tratar la enfermedad intestinal, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un complejo de rifaximina tal como se describió anteriormente.

Breve descripción de los dibujos adjuntos

Figura 1 - perfil de disolución intrínseca de un complejo de PVP de rifaximina (rifaximina:PVP 1:2 p/p) de la presente invención en comparación con el de una mezcla física de β -rifaximina y PVP (rifaximina:PVP 1:2 p/p) mediante un método de HPLC-UV.

Figura 2 - perfil de disolución intrínseca de un complejo de PVP de rifaximina (rifaximina:PVP 1:1 p/p) de la presente invención en comparación con el de una mezcla física de β -rifaximina y PVP (rifaximina:PVP 1:1 p/p) mediante un método de HPLC-UV

Figura 3 - perfil de disolución intrínseca de un complejo de PVP de rifaximina (rifaximina:PVP 4:1 p/p) de la presente invención en comparación con el de una mezcla física de β -rifaximina y PVP (rifaximina:PVP 4:1 p/p) mediante un método de HPLC-UV.

Figura 4 - perfil de disolución intrínseca de un complejo de PVP de rifaximina (rifaximina:PVP 10:1 p/p) de la presente invención en comparación con el de una mezcla física de β -rifaximina y PVP (rifaximina:PVP 10:1 p/p) mediante un método de HPLC-UV.

Figura 5 - perfil de disolución intrínseca de un complejo de β -ciclodextrina de rifaximina (rifaximina: β -CD 1:2 p/p) de la presente invención en comparación con el de una mezcla física de β -rifaximina y CD (rifaximina: β -CD 1:2 p/p) mediante un método de HPLC-UV.

La figura 6 indica el perfil de disolución intrínseca de un complejo de β -ciclodextrina de rifaximina (rifaximina: β -CD 1:1 p/p) de la presente invención en comparación con el de una mezcla física de β -rifaximina y CD (rifaximina: β -CD 1:1 p/p) mediante un método de HPLC-UV.

La figura 7 indica el perfil de disolución intrínseca de un complejo de β -ciclodextrina de rifaximina (rifaximina: β -CD 4:1 p/p) de la presente invención en comparación con el de una mezcla física de β -rifaximina y CD (rifaximina: β -CD 4:1 p/p) mediante un método de HPLC-UV.

La figura 8 indica el perfil de disolución intrínseca de un complejo de β -ciclodextrina de rifaximina (rifaximina: β -CD 10:1 p/p) de la presente invención en comparación con el de una mezcla física de β -rifaximina y CD (rifaximina: β -CD 10:1 p/p) mediante un método de HPLC-UV.

La figura 9 indica un difractograma de rayos X de polvo (XRD) de un complejo de β -ciclodextrina de rifaximina a una concentración de 1:1 p/p.

La figura 10 indica un difractograma de rayos X de polvo (XRD) de un complejo de PVP de rifaximina (rifaximina:PVP 10:1 p/p).

Descripción detallada de la invención

Ahora se describirá la invención con detalle en relación con determinadas realizaciones preferidas y opcionales, de modo que diversos aspectos de la misma puedan apreciarse y entenderse con mayor plenitud.

La presente invención proporciona una forma de rifaximina con solubilidad y estabilidad potenciadas. Esta forma de rifaximina comprende un complejo de rifaximina con un agente complejante. Los agentes complejantes usados en la presente invención incluyen más particularmente una polivinilpirrolidona o una ciclodextrina.

La presente invención también proporciona un procedimiento para preparar el complejo rifaximina-agente

complejante de la presente invención, comprendiendo el procedimiento:

a) disolver la rifaximina en un disolvente adecuado;

5 b) añadir el agente complejante a la disolución de rifaximina o bien tal cual o bien en forma de disolución para formar una mezcla;

c) aislar el complejo, concentrando por ejemplo la masa de reacción obtenida en la etapa b) y secar adicionalmente para obtener el complejo.

10 La rifaximina usada en el procedimiento de la presente invención puede obtenerse mediante uno cualquiera de los métodos divulgados en la técnica anterior. Por ejemplo, la rifaximina usada en el procedimiento de la presente invención puede estar en la forma polimórfica α , β , γ , δ o ϵ . En una realización preferida de la presente invención, la rifaximina usada está en forma β . La forma β de rifaximina es la forma de rifaximina conocida menos soluble.

15 El disolvente usado puede seleccionarse de éteres, alcoholes, ésteres, aldehídos, disolventes halogenados, hidrocarburos y combinaciones de los mismos.

20 En el procedimiento de la presente invención, el agente complejante usado puede seleccionarse de polivinilpirrolidona (PVP) o ciclodextrina (CD).

25 La polivinilpirrolidona (PVP, también conocida como "povidona") está disponible comercialmente como un polvo blanco de un peso molecular dado. Generalmente, los pesos moleculares de los polímeros de PVP vienen dados por sus valores de K, por ejemplo, K-15 a K-90. El valor de K indica el peso molecular promedio que oscila entre 20.000 y 1.000.000. Una PVP preferida es K-30, que tiene normalmente un peso molecular de aproximadamente 40.000. Una propiedad inusual de PVP es su solubilidad en agua así como en diversos disolventes orgánicos.

30 En el procedimiento de la presente invención, la PVP puede seleccionarse del grupo que consiste en PVP K-12, K-15, K-17, K-25, K-30, K-60, K-80, K-90 y K-120. Preferiblemente, K-25, K-30, K-90, y lo más preferiblemente K-30.

35 En el procedimiento de la presente invención, la ciclodextrina usada para formar el complejo puede estar en cualquier forma de ciclodextrina, incluyendo α -ciclodextrina que tiene 6 unidades de glucosa, β -ciclodextrina que tiene 7 unidades de glucosa, o γ -ciclodextrina que tiene 8 unidades de glucosa. La ciclodextrina también puede estar en forma anhidra o hidratada. La ciclodextrina preferida es β -ciclodextrina.

El agente complejante puede añadirse tal cual o como una disolución en un disolvente adecuado. La cantidad de rifaximina que puede encapsularse está relacionada directamente con el peso molecular de la rifaximina.

40 En algunas realizaciones, un mol de agente complejante encapsula un mol de rifaximina. Preferiblemente, las cantidades de rifaximina y agente complejante usadas en la formulación normalmente son suficientes para proporcionar el efecto terapéutico deseado. En función del peso, la razón entre rifaximina y agente complejante en la composición dada (denominada "p/p"), oscila entre 20:1 y 1:20, preferiblemente entre 10:1 y 1:2. Normalmente, la razón de rifaximina con respecto al agente complejante oscila entre 4:1 y 1:2. La razón puede ser de 1:1.

45 El disolvente puede eliminarse rápida y completamente mediante secado a vacío o evaporación a vacío. En una realización, el disolvente puede eliminarse mediante secado por pulverización para producir el complejo de rifaximina. En otra realización, el complejo de rifaximina puede obtenerse mediante liofilización. En aún otra realización, el complejo de rifaximina puede aislarse mediante técnicas de tratamiento con microondas.

50 Según un tercer aspecto de la presente invención, se proporciona un complejo de rifaximina que potencia al menos uno de los siguientes:

a) estabilización de la rifaximina frente a la degradación (por ejemplo, hidrólisis, oxidación, etc.)

55 b) potenciación de la solubilidad en agua de rifaximina

c) mejor disolución

60 d) fluidez libre y rifaximina no higroscópica

e) solubilidad, administración o rendimiento modificados

f) manipulación segura de rifaximina

65 El complejo de rifaximina de la presente invención no es una simple mezcla física de los componentes. Este

complejo de rifaximina es superior a la base libre convencional de rifaximina, por ejemplo en cuanto a la estabilidad en almacenamiento.

5 Además, se observó que el uso de un agente complejante como excipiente en la formulación potencia la solubilidad en cierta medida, pero la formación de un complejo con rifaximina potencia la solubilidad mucho más que mezclándolo físicamente como excipiente. Además, se halló que la solubilidad acuosa del complejo de rifaximina con ciclodextrina o PVP era mayor que la solubilidad acuosa de rifaximina. La solubilidad potenciada del complejo puede aumentar más la velocidad de disolución tal como se muestra en las figuras 1 a 8 y, por tanto, hace que estos complejos estén más biodisponibles en el cuerpo. Este aumento de la biodisponibilidad y estabilidad del complejo permite además alcanzar a dosis menores el efecto terapéutico deseado en comparación con una dosis mayor de rifaximina sola. Además, estos complejos evitan la interconversión de formas cristalinas de rifaximina. Además, estos complejos pueden usarse para reducir o prevenir la irritación ocular y gastrointestinal, para reducir o eliminar olores o sabores desagradables, así como para impedir interacciones entre fármacos o entre fármacos y aditivos.

15 Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona un complejo de rifaximina caracterizado por tener un perfil de disolución intrínseca tal como se muestra en una cualquiera de las figuras 1 a 8.

20 Para medir la disolución intrínseca de un complejo de rifaximina, por ejemplo un complejo rifaximina-PVP o un complejo rifaximina-CD, se midieron muestras de rifaximina para comparar la influencia de los diferentes ajustes de parámetros. A intervalos de tiempo apropiados, un colector de muestras automatizado retira alícuotas del medio de disolución para su análisis. El intervalo de tiempo para la toma de muestras puede variar, por ejemplo, entre 2 y 30 minutos, dependiendo de las propiedades del fármaco y el medio de disolución usados. Los equipos de disolución adecuados para estas operaciones incluyen el aparato LAB INDIA DISSO 2000.

25 Los complejos pueden usarse en una variedad de aplicaciones. En una realización, la composición de la presente invención está en forma de un comprimido, una cápsula o una solución oral. La composición puede incluir opcionalmente además componentes adicionales para potenciar o alcanzar el efecto terapéutico deseado de rifaximina. Los ejemplos de tales componentes incluyen, pero no están limitados a tensioactivos, excipientes, agentes disgregantes, aglutinantes, lubricantes, agentes dispersantes, agentes espesantes.

30 Ahora se ilustrará adicionalmente la presente invención mediante los siguientes ejemplos, que no limitan el alcance de la invención de ningún modo.

35 Ejemplo 1 - Preparación del complejo rifaximina-PVP (razón 1:2 p/p)

Preparación 1

40 Se disolvieron 2 g de rifaximina en 30 ml de etanol a 25-30 °C. Se disolvieron 4 g de PVP K-30 en 40 ml de etanol. Se añadió la disolución de PVP K-30 a la disolución de rifaximina y se agitó. Se concentró a vacío la masa de reacción a 35 °C hasta sequedad y entonces se secó completamente a 30-35 °C durante 24 horas para obtener 5,4 g del complejo rifaximina-PVP.

Preparación 2

45 Se disolvieron 5 g de rifaximina en 75 ml de etanol a 25-30 °C. Se calentó la masa de reacción hasta 35 °C y se añadieron 10 g de PVP K-30 a la disolución de rifaximina y se agitó. Se concentró a vacío la masa de reacción a 35 °C hasta sequedad y entonces se secó completamente a 30-35 °C durante 24 horas para obtener 13 g del complejo rifaximina-PVP.

50 Ejemplo 2 - Preparación del complejo rifaximina-PVP (razón 1:1 p/p)

Preparación 1

55 Se disolvieron 2 g de rifaximina en 30 ml de etanol a 25-30 °C. Se disolvieron 2 g de PVP K-30 en 20 ml de etanol. Se añadió la disolución de PVP K-30 a la disolución de rifaximina y se agitó. Se concentró a vacío la masa de reacción a 35 °C hasta sequedad y entonces se secó completamente a 30-35 °C durante 24 horas para obtener 3,1 g del complejo rifaximina-PVP.

Preparación 2

60 Se disolvieron 5 g de rifaximina en 75 ml de etanol a 25-30 °C. Se calentó la masa de reacción hasta 35 °C y se añadieron 5 g de PVP K-30 a la disolución de rifaximina y se agitó. Se concentró a vacío la masa de reacción a 35 °C hasta sequedad y entonces se secó completamente a 30-35 °C durante 24 horas para obtener 8,8 g del complejo rifaximina-PVP.

65 Ejemplo 3 - Preparación del complejo rifaximina-PVP (razón 4:1 p/p)

Preparación 1

5 Se disolvieron 10 g de rifaximina en 150 ml de etanol a 30-35 °C. Se preparó una disolución de PVP K-30 disolviendo 2,5 g de PVP K-30 en 25 ml de etanol. Se añadió esta disolución a la disolución de rifaximina a 30-35 °C. Se agitó la masa de reacción, se concentró hasta sequedad a vacío a 30-35 °C y entonces se secó completamente a 70 °C durante 24-30 horas para obtener 12,5 g del complejo rifaximina-PVP.

Preparación 2

10 Se disolvieron 5 g de rifaximina en 75 ml de etanol a 25-30 °C. Se calentó la masa de reacción hasta 35 °C y se añadieron 1,25 g de PVP K-30 a la disolución de rifaximina y se agitó. Se concentró a vacío la masa de reacción a 35 °C hasta sequedad y entonces se secó completamente a 30-35 °C durante 24 horas para obtener 5,5 g del complejo rifaximina-PVP.

15 Ejemplo 4 - Preparación del complejo rifaximina-PVP (razón 10:1 p/p)

Preparación 1

20 Se disolvieron 10 g de rifaximina en 150 ml de etanol a 30-35 °C. Se preparó una disolución de PVP K-30 disolviendo 1 g de PVP K-30 en 15 ml de etanol. Se añadió la disolución a la disolución de rifaximina. Se agitó la masa de reacción a 30-35 °C, se concentró hasta sequedad a vacío a 30-35 °C y entonces se secó completamente a 30-35 °C durante 24-30 horas para obtener 10,3 g del complejo rifaximina-PVP.

25 Preparación 2

30 Se disolvieron 5 g de rifaximina en 75 ml de etanol a 25-30 °C. Se calentó la masa de reacción hasta 35 °C y se añadieron 0,5 g de PVP K-30 a la disolución de rifaximina y se agitó. Se concentró a vacío la masa de reacción a 35 °C hasta sequedad y entonces se secó completamente a 30-35 °C durante 24 horas para obtener 5,0 g del complejo rifaximina-PVP.

Ejemplo 5 - Preparación del complejo rifaximina-β-ciclodextrina (razón 1:2 p/p)

Preparación 1

35 Se disolvieron 2 g de rifaximina en 30 ml de etanol a 25-30 °C. A esta disolución se le añadieron 4 g de β-ciclodextrina y se agitó. Se concentró a vacío la masa de reacción a 35 °C, se separó con 20 ml de etanol. Se concentró este residuo hasta sequedad y se secó a vacío a 30-35 °C durante 20-24 horas para obtener 5,1 g del complejo rifaximina-β ciclodextrina.

40 Ejemplo 6 - Preparación del complejo rifaximina β-ciclodextrina (razón 1:1 p/p)

45 Se disolvieron 4 g de rifaximina en 60 ml de etanol a 25-30 °C. Se calentó la masa de reacción hasta 35 °C y se añadieron 8 g de β-ciclodextrina a la disolución de rifaximina y se agitó. Se concentró a vacío la masa de reacción a 35 °C hasta sequedad y entonces se secó completamente a 30-35 °C durante 24 horas para obtener 10,7 g del complejo rifaximina-β ciclodextrina.

Ejemplo 7 - Preparación del complejo rifaximina-β-ciclodextrina (razón 4:1 p/p)

50 Se disolvieron 2 g de rifaximina en 30 ml de etanol a 25-30 °C. A esta disolución se le añadieron 2 g de β-ciclodextrina y se agitó. Se concentró a vacío la masa de reacción a 35 °C y entonces se secó completamente a 30-35 °C durante 20-24 horas para obtener 2,8 g del complejo rifaximina-β ciclodextrina.

55 Ejemplo 8 - Preparación del complejo rifaximina-β-ciclodextrina (razón 10:1 p/p)

60 Se disolvieron 7 g de rifaximina en 100 ml de etanol a 30-35 °C. A esta disolución se le añadieron 1,75 g de β-ciclodextrina y se agitó. Se agitó la masa de reacción, se concentró hasta sequedad a vacío a 30-35 °C y entonces se secó completamente a 30-35 °C durante 24-30 horas para obtener 8,1 g del complejo rifaximina-β ciclodextrina.

65 Ejemplo 9 - Preparación del complejo rifaximina-β-ciclodextrina (razón 10:1 p/p)

Se disolvieron 7 g de rifaximina en 100 ml de etanol a 30-35 °C. A esta disolución se le añadieron 0,7 g de β-ciclodextrina y se agitó. Se agitó la masa de reacción, se concentró hasta sequedad a vacío a 30-35 °C y entonces se secó completamente a 30-35 °C durante 24-30 horas para obtener 6,75 g del complejo rifaximina-β ciclodextrina.

Estudio comparativo de disolución intrínseca

Ejemplo 9 - Preparación de un comprimido:-

5 Procedimiento general para preparar la mezcla para la obtención de comprimidos que comprende complejo de rifaximina:

10 Se preparó una mezcla para la obtención de comprimidos (100 mg) que comprendía solamente complejo de rifaximina preparado según cualquiera de los ejemplos 1 a 8 (es decir, sin excipientes) y se comprimió para dar un gránulo usando una prensa de mano manual que funcionaba a una presión de compresión de 2,5 toneladas durante 5 minutos.

15 Procedimiento general para preparar una mezcla para la obtención de comprimidos que comprende una mezcla física de rifaximina y agente complejante:

20 De manera similar, se preparó una mezcla para la obtención de comprimidos (100 mg) que comprendía solamente una mezcla física de rifaximina y agente complejante en la razón proporcional (es decir, sin excipientes) mezclando la rifaximina y agente complejante en la razón deseada en un mortero y mano de mortero durante 5 minutos y comprimiéndola para dar un gránulo usando una prensa de mano manual que funcionaba a una presión de compresión de 2,5 toneladas durante 5 minutos.

Ejemplo 10 - Preparación de una mezcla física 1:2 que comprende rifaximina y PVPK (donde PVPK es PVP K-30)

25 Se mezclaron de manera uniforme 100 mg de principio activo de rifaximina introducido y 200 mg de PVPK y se usaron para la preparación de gránulos. (Volumen de iny.: 30 µl)

Se realizaron estudios de disolución *in vitro* en el gránulo de 100 mg en un aparato LAB INDIA DISSO 2000.

30 Se fijó el gránulo en un soporte de PFTE, de modo que sólo la superficie del gránulo entrase en contacto con el medio de disolución. Se colocó el soporte cargado con PFTE en el recipiente de disolución que contenía 900 ml de dihidrogenofosfato de sodio 0,1 M que tenía pH 7,4 a $37 \pm 0,5$ °C. Se midieron dos gránulos para cada serie del diseño de los experimentos. Se realizó agitación con una paleta que rotaba a 100 rpm. Se siguió con la disolución hasta los 1440 min y se determinó la concentración de principio activo, rifaximina, disuelto en el medio de prueba retirando muestras de 10 ml en el tiempo especificado.

35 Se cuantificó la concentración del complejo de rifaximina mediante un método de HPLC-UV a una longitud de onda máxima de 300 nm en las condiciones tal como se especifica a continuación:

40	Fase móvil	Tampón:acetonitrilo: 45:55
	Tampón	Dihidrogenofosfato de sodio 0,025 M. El pH ajustado hasta 3,0 con ácido ortofosfórico
	Columna	Zorbax SB-Phenyl, 4,6 mm, 5 µm
45	Temp. de columna	25 °C
	Flujo	1,0 ml/min
50	Volumen de inyección	30 µl
	Diluyente	Tampón:acetonitrilo: 1:1
55	Preparación de patrón	25 mg de patrón disueltos hasta 25 ml con diluyente. 5 ml de esta disolución diluidos hasta 50 ml con medio de disolución.

Se representaron gráficamente el porcentaje de rifaximina liberada del complejo de PVPK (1:2 p/p) así como de la mezcla física (1:2 p/p) frente al tiempo tal como se muestra en la figura 1. La velocidad de disolución intrínseca se derivó de la pendiente de esta curva. La tabla 1 muestra los resultados en forma de tabla.

60 Tabla 1

TIEMPO EN MINUTOS	COMPLEJO DE PVP (1:2)	MEZCLA FÍSICA CON PVPK (1:2)
15	0,65	0,12
30	0,97	0,11

45	1,92	0,14
60	2,62	0,19
120	6,42	0,42
180	9,78	1,34
240	11,51	3,10
360	15,98	10,09
480	20,08	15,48
600	26,79	18,02
720	30,40	21,20
840	31,25	21,10
960	32,40	22,78
1080	31,40	23,65
1200	30,86	22,66

Ejemplo 11 - Preparación de mezcla física 1:1 que comprende rifaximina y PVPK

5 Se mezclaron de manera uniforme 100 mg de principio activo de rifaximina introducido y 100 mg de PVPK, respectivamente, y se usaron para la preparación de gránulos. (Volumen de iny.: 20 µl)

10 Se representaron gráficamente el porcentaje de rifaximina liberada del complejo de PVP (1:1 p/p) así como de la mezcla física (1:1 p/p) frente al tiempo tal como se muestra en la figura 2. La velocidad de disolución intrínseca se derivó de la pendiente de esta curva. La tabla 2 muestra los resultados en forma de tabla.

Tabla 2

TIEMPO EN MINUTOS	COMPLEJO DE PVP (1:1)	MEZCLA FÍSICA CON PVP (1:1)
15	0,86	0,19
30	1,71	0,16
45	2,54	0,19
60	3,39	0,20
120	7,15	0,37
180	10,39	0,94
240	13,21	2,22
360	18,45	5,69
480	23,42	8,33
600	28,48	10,72
720	33,64	12,67
840	38,94	14,23
960	42,13	15,28
1080	42,46	16,17
1200	42,26	16,99

15 Ejemplo 12 - Preparación de una mezcla física 4:1 que comprende rifaximina y PVPK

Se mezclaron uniformemente 100 mg de principio activo de rifaximina introducido y 25 mg de PVPK y se usaron para la preparación de gránulos. (Volumen de iny.: 15 µl)

20 Se representaron gráficamente el porcentaje de rifaximina liberada del complejo de PVP (4:1 p/p) así como de la mezcla física (4:1 p/p) frente al tiempo tal como se muestra en la figura 3. La velocidad de disolución intrínseca se derivó de la pendiente de esta curva. La tabla 3 muestra los resultados en forma de tabla.

Tabla 3

TIEMPO EN MINUTOS	COMPLEJO DE PVPK (4:1)	MEZCLA FÍSICA CON PVPK (4:1)
15	1,37	0,17
30	2,68	0,27
45	5,65	0,48
60	7,09	0,77
120	13,22	1,29
180	18,01	2,06
240	20,34	3,09
360	29,76	7,99
480	37,20	15,86

ES 2 718 614 T3

600	41,53	22,53
720	49,81	27,01
840	54,99	29,87
960	60,41	32,22
1080	66,82	35,53
1200	71,08	33,83

Ejemplo 13 - Preparación de una mezcla física 10:1 que comprende rifaximina y PVPK

5 Se mezclaron uniformemente 100 mg de principio activo de rifaximina introducido y 10 mg de PVPK y se usaron para la preparación de gránulos. (Volumen de iny.: 10 μ l)

10 Se representaron gráficamente el porcentaje de rifaximina liberada del complejo de PVP (10:1 p/p) así como de la mezcla física (10:1 p/p) frente al tiempo tal como se muestra en la figura 4. La velocidad de disolución intrínseca se derivó de la pendiente de esta curva. La tabla 4 muestra los resultados en forma de tabla.

Tabla 4

TIEMPO EN MINUTOS	COMPLEJO DE PVPK (10:1)	MEZCLA FÍSICA CON PVPK (10:1)
15	1,01	0,41
30	1,81	0,38
45	2,63	0,44
60	3,41	0,54
120	6,50	0,94
180	9,65	1,34
240	12,76	1,83
360	18,78	3,86
480	24,96	7,32
600	30,90	10,83
720	36,68	13,82
840	42,74	16,43
960	48,70	18,73
1080	53,95	21,13
1200	59,02	23,50
1320	63,10	25,54
1440	65,72	27,08

Ejemplo 14

15 Se repitió el ejemplo 10 usando beta-ciclodextrina en lugar de PVPK y se representaron gráficamente el porcentaje de rifaximina liberada del complejo de CD (1:2 p/p) así como de la mezcla física (1:2 p/p) frente al tiempo tal como se muestra en la figura 5. La velocidad de disolución intrínseca se derivó de la pendiente de esta curva. La tabla 5 muestra los resultados en forma de tabla.

20 Tabla 5

TIEMPO EN MINUTOS	COMPLEJO DE BETA-CICLODEXTRINA (1:2)	MEZCLA FÍSICA CON BETA-CICLODEXTRINA (1:2)
15	0,48	0,17
30	0,82	0,25
45	1,35	0,35
60	2,05	0,48
120	4,83	0,80
180	7,67	1,33
240	9,87	1,81
360	15,23	2,82
480	20,21	4,14
600	23,58	4,84
720	25,33	6,43
840	24,97	6,97
960	25,67	7,19
1080	26,37	8,80
1200	26,37	8,50

Ejemplo 15

5 Se repitió el ejemplo 11 usando beta-ciclodextrina en lugar de PVPK y se representaron gráficamente el porcentaje de rifaximina liberada del complejo de CD (1:1 p/p) así como de la mezcla física (1:1 p/p) frente al tiempo tal como se muestra en la figura 6. La velocidad de disolución intrínseca se derivó de la pendiente de esta curva. La tabla 6 muestra los resultados en forma de tabla.

Tabla 6

TIEMPO EN MINUTOS	COMPLEJO DE BETA-CICLODEXTRINA (1:1)	MEZCLA FÍSICA CON BETA-CICLODEXTRINA (1:1)
15	0,85	0,17
30	1,46	0,29
45	2,29	0,40
60	3,04	0,53
120	6,02	0,95
180	9,07	1,39
240	12,08	1,89
360	17,88	2,86
480	23,66	4,97
600	29,22	4,93
720	34,43	5,88
840	37,54	6,69
960	38,32	7,27
1080	38,49	7,82
1200	38,66	8,32

10

Ejemplo 16

15 Se repitió el ejemplo 12 usando beta-ciclodextrina en lugar de PVPK y se representaron gráficamente el porcentaje de rifaximina liberada del complejo de CD (4:1 p/p) así como de la mezcla física (4:1 p/p) frente al tiempo tal como se muestra en la figura 7. La velocidad de disolución intrínseca se derivó de la pendiente de esta curva. La tabla 7 muestra los resultados en forma de tabla.

Tabla 7

TIEMPO EN MINUTOS	BETA-CICLODEXTRINA (4:1)	MEZCLA FÍSICA CON BETA-CICLODEXTRINA (4:1)
15	1,09	0,52
30	2,85	0,64
45	3,54	0,81
60	6,29	1,01
120	10,61	1,91
180	15,88	2,33
240	18,66	3,09
360	26,97	3,64
480	34,74	4,28
600	42,07	4,36
720	47,29	8,14
840	54,05	8,92
960	60,82	11,09
1080	66,13	10,90
1200	68,04	11,39

20

Ejemplo 17

25 Se repitió el ejemplo 13 usando beta-ciclodextrina en lugar de PVPK y se representaron gráficamente el porcentaje de rifaximina liberada del complejo de CD (10:1 p/p) así como de la mezcla física (10:1 p/p) frente al tiempo tal como se muestra en la figura 8. La velocidad de disolución intrínseca se derivó de la pendiente de esta curva. La tabla 8 muestra los resultados en forma de tabla.

Tabla 8

TIEMPO EN MINUTOS	BETA-CICLODEXTRINA (10:1)	MEZCLA FÍSICA CON BETA-CICLODEXTRINA (10:1)
15	0,96	0,28
30	1,78	0,38
45	2,58	0,49
60	3,36	0,56
120	6,65	1,00
180	9,84	1,37
240	12,87	1,78
360	19,00	2,58
480	25,52	3,41
600	31,48	4,22
720	37,35	4,92
840	43,19	5,65
960	46,88	6,34
1080	48,74	7,01
1200	49,97	7,67
1320	49,81	8,28
1440	50,01	8,86

Se notificaron los resultados como un promedio de 2 resultados cada uno.

5 Cuando se comparó con una mezcla física de rifaximina con un agente complejante, el complejo de rifaximina mostró una velocidad de disolución superior tal como se muestra en las tablas 9 y 10 a continuación.

10 Se calculó el porcentaje de liberación real de rifaximina a partir de los datos de características obtenidos en las figuras 1 a 8. La fórmula para calcular el porcentaje de liberación real de rifaximina del complejo se proporciona a continuación:

$$\% \text{ de liberación real de rifaximina} = \frac{\% \text{ de liberación de rifaximina del complejo}}{\% \text{ en peso de rifaximina en el complejo}} \times 100$$

Tabla 9: La liberación real de rifaximina del complejo rifaximina-PVP en comparación con la mezcla física:

Contenido de agente complejante (p/p)	% de rifaximina liberada del complejo de PVP	% de rifaximina liberada de la mezcla física
1:2	92,67	68,05
1:1	84,52	33,98
4:1	88,85	42,29
10:1	73,00	30,09

15 Los datos anteriores muestran que el complejo de PVP tiene una mayor ventaja con respecto a una mezcla física. Esta ventaja es máxima a una concentración más baja, es decir, cuando la razón es de 10:1 (73:30), mientras que a alta concentración, es decir, cuando la razón es de 1:2 o del 33,3-%, la ventaja es de aproximadamente 1,36 veces (92,67:68,05)

20 Tabla 10: La liberación real de rifaximina del complejo rifaximina-CD en comparación con la mezcla física:

Contenido de agente complejante (p/p)	% de rifaximina liberada del complejo de CD	% de rifaximina liberada de la mezcla física
1:2	79,18	25,52
1:1	77,32	16,64
4:1	85,00	14,23
10:1	55,55	9,84

25 Los datos anteriores muestran que el complejo de CD tiene una mayor ventaja con respecto a una mezcla física. Esta ventaja es máxima a una menor concentración de CD, es decir, cuando la razón es de 10:1 (55,55:9,84), mientras que a alta concentración, es decir, cuando la razón es de 1:2 o del 33,3-% la ventaja es de aproximadamente 3,1 veces (79,18:25,52)

30 Estos resultados probaron además que el complejo de rifaximina se había formado según está técnica.

Se apreciará que la invención puede modificarse dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Complejo que comprende rifaximina y un agente complejante, en el que el agente complejante es una polivinilpirrolidona (PVP) o una ciclodextrina, con la condición de que el agente complejante no es hidroxibutenilciclodextrina o un derivado de la misma, en el que la razón de rifaximina con respecto al agente complejante oscila entre 20:1 p/p y 1:20 p/p.
- 10 2. Complejo según la reivindicación 1, en el que el agente complejante es una PVP que tiene un valor de K que oscila entre K-15 y K-90.
- 15 3. Complejo según la reivindicación 2, en el que el agente complejante es una PVP seleccionada del grupo que consiste en PVP K-12, K-15, K-17, K-25, K-30, K-60, K-80, K-90 y K-120, preferiblemente el agente complejante es PVP K-30.
- 20 4. Complejo según la reivindicación 1, en el que el agente complejante es una ciclodextrina seleccionada del grupo que consiste en α -ciclodextrina, β -ciclodextrina o γ -ciclodextrina, preferiblemente la ciclodextrina es β -ciclodextrina.
- 25 5. Complejo según la reivindicación 1, en el que el complejo está en la forma amorfa.
- 30 6. Complejo según cualquier reivindicación anterior, en el que la razón de rifaximina con respecto al agente complejante oscila entre 10:1 p/p y 1:2 p/p.
- 35 7. Procedimiento para preparar un complejo de rifaximina y un agente complejante según cualquier reivindicación anterior, comprendiendo el procedimiento a) disolver rifaximina en un disolvente; b) añadir el agente complejante a la disolución de rifaximina; y c) aislar el complejo de la disolución.
- 40 8. Procedimiento según la reivindicación 7, en el que el agente complejante se añade a la disolución de rifaximina tal cual o en forma de una disolución con un disolvente, en el que el disolvente para la rifaximina se selecciona del grupo que consiste en un éter, un alcohol, un éster, un aldehído, un disolvente halogenado, un hidrocarburo y mezclas de los mismos y el disolvente para el agente complejante se selecciona del grupo que consiste en un éter, un alcohol, un éster, un aldehído, un disolvente halogenado, un hidrocarburo y mezclas de los mismos.
- 45 9. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que el disolvente para la rifaximina y/o el disolvente para el agente complejante es etanol.
- 50 10. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en el que el aislamiento comprende concentrar la masa de reacción obtenida en la etapa b), y secar para obtener el complejo aislado.
- 55 11. Composición farmacéutica que comprende un complejo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
12. Complejo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o composición farmacéutica según la reivindicación 11, para su uso en medicina.
13. Complejo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o composición farmacéutica según la reivindicación 11, para su uso en el tratamiento de trastornos relacionados con el intestino.
14. Complejo o composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 13, en el que el trastorno relacionado con el intestino se selecciona del grupo que consiste en síndrome del intestino irritable, diarrea, diarrea del viajero, diarrea asociada a microbios, enfermedad de Crohn, pancreatitis crónica, insuficiencia pancreática y/o colitis.
15. Complejo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o composición farmacéutica según la reivindicación 11, para su uso en el tratamiento de la hipertensión o hiperplasia prostática benigna.

FIG. 1

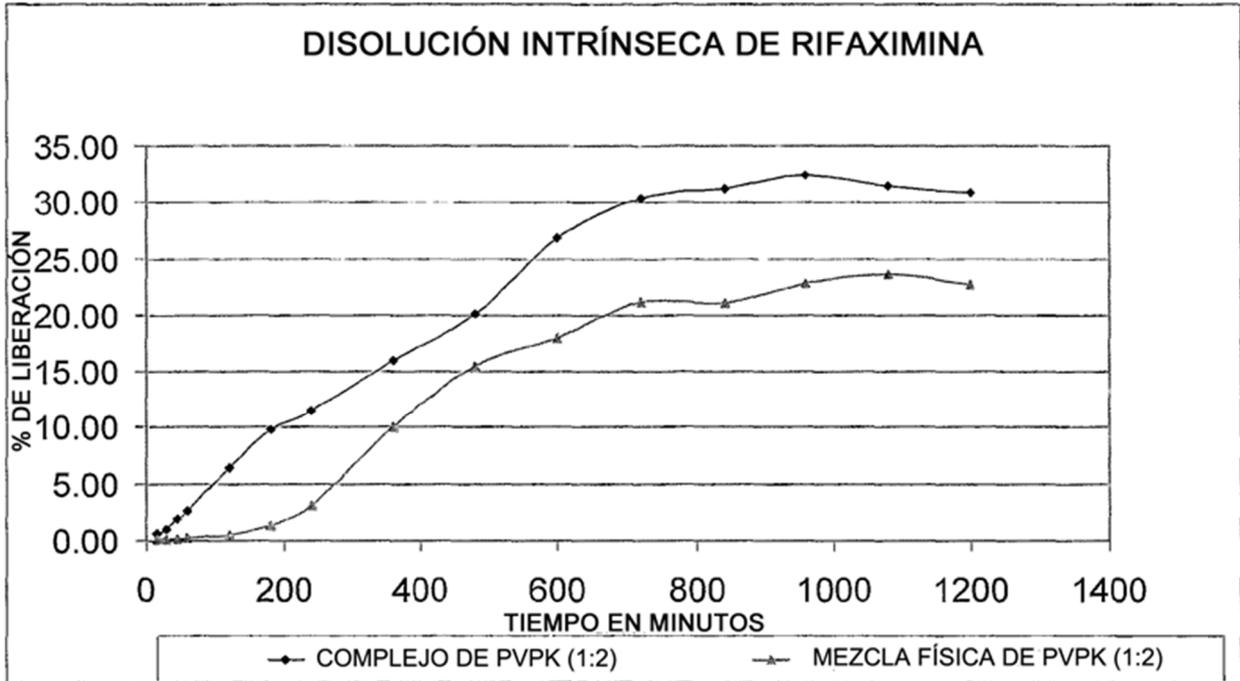


FIG. 2

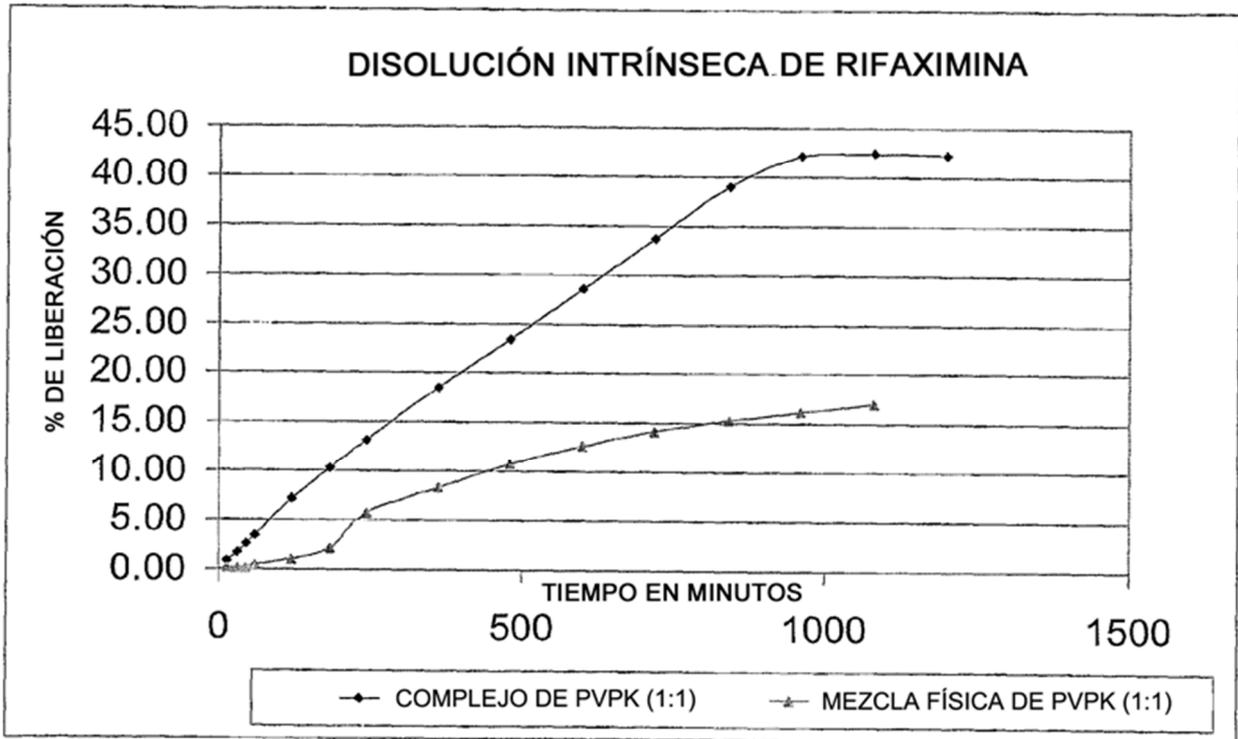


FIG. 3

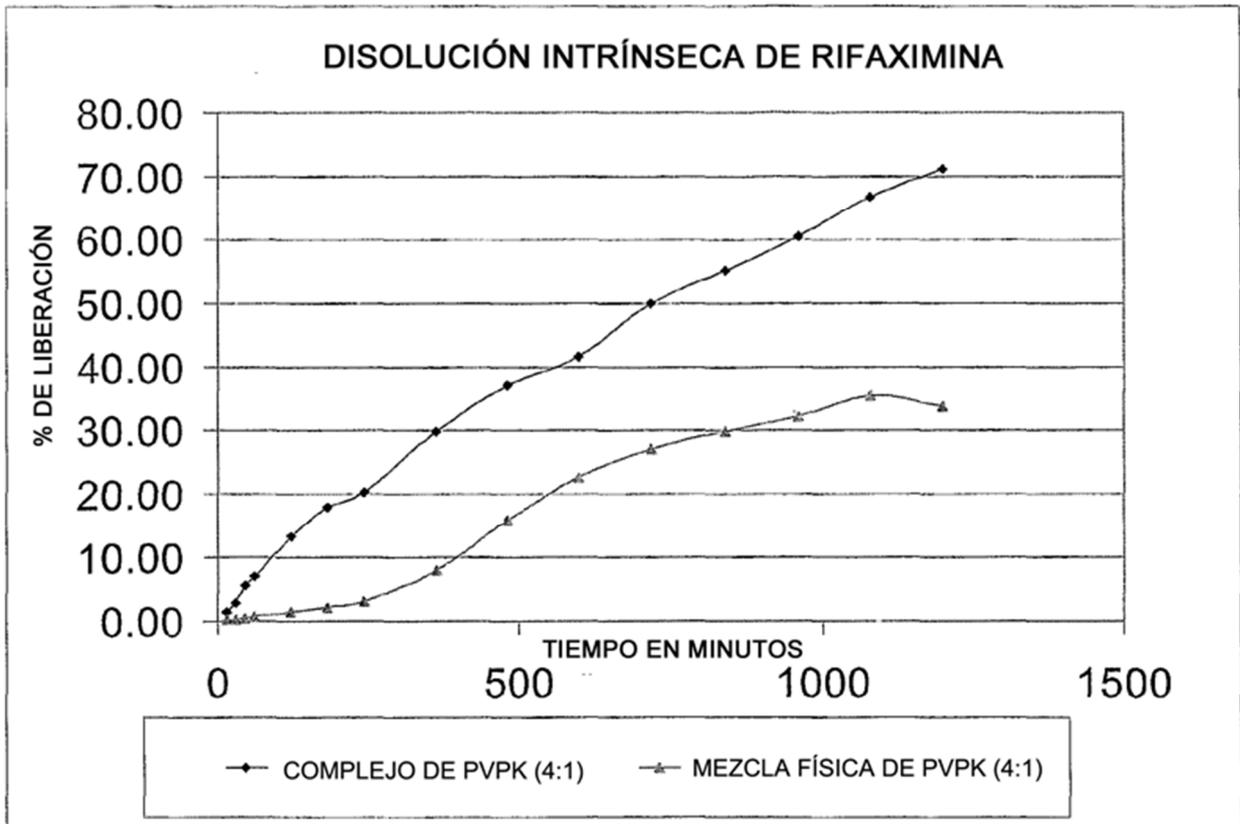


FIG. 4

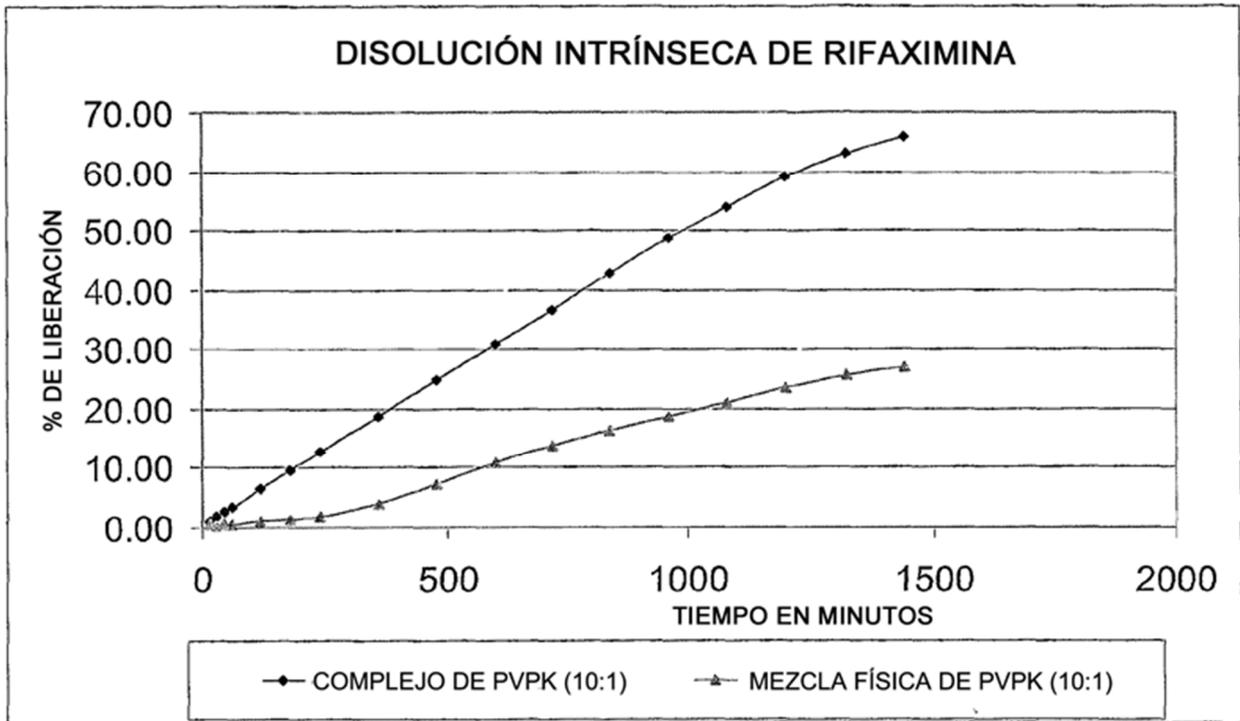


FIG. 5

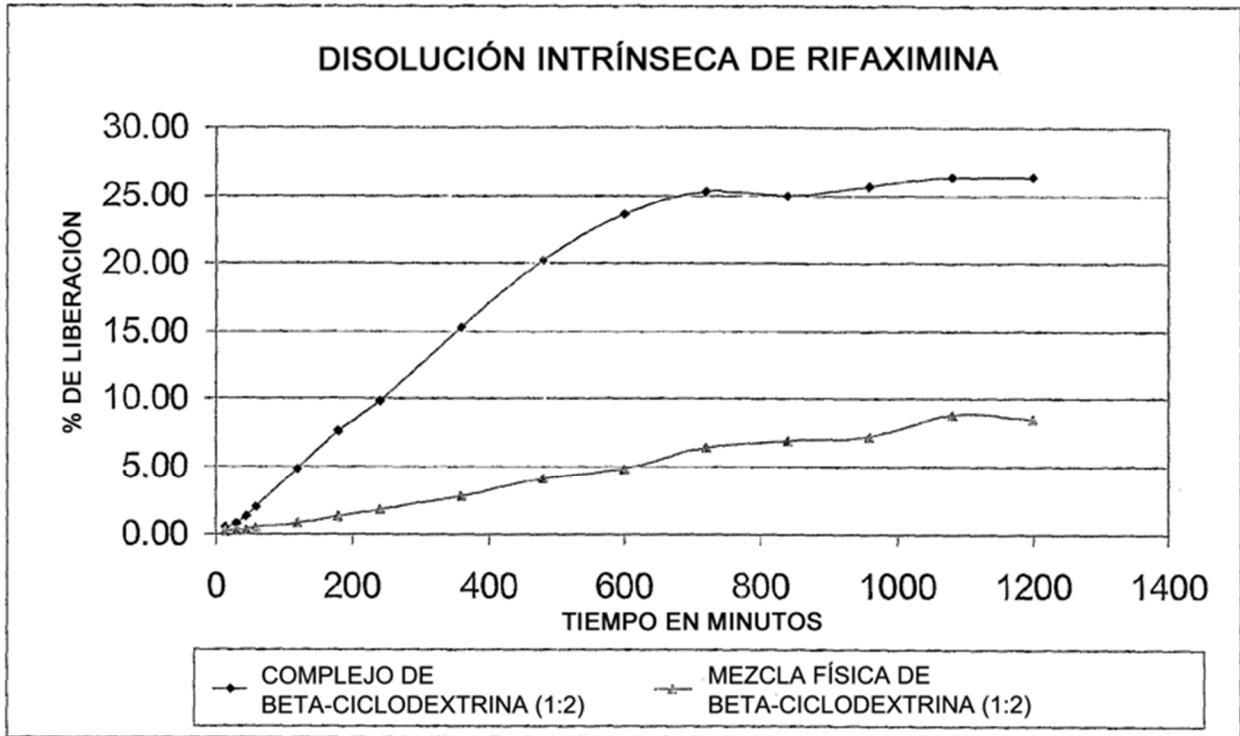


FIG. 6

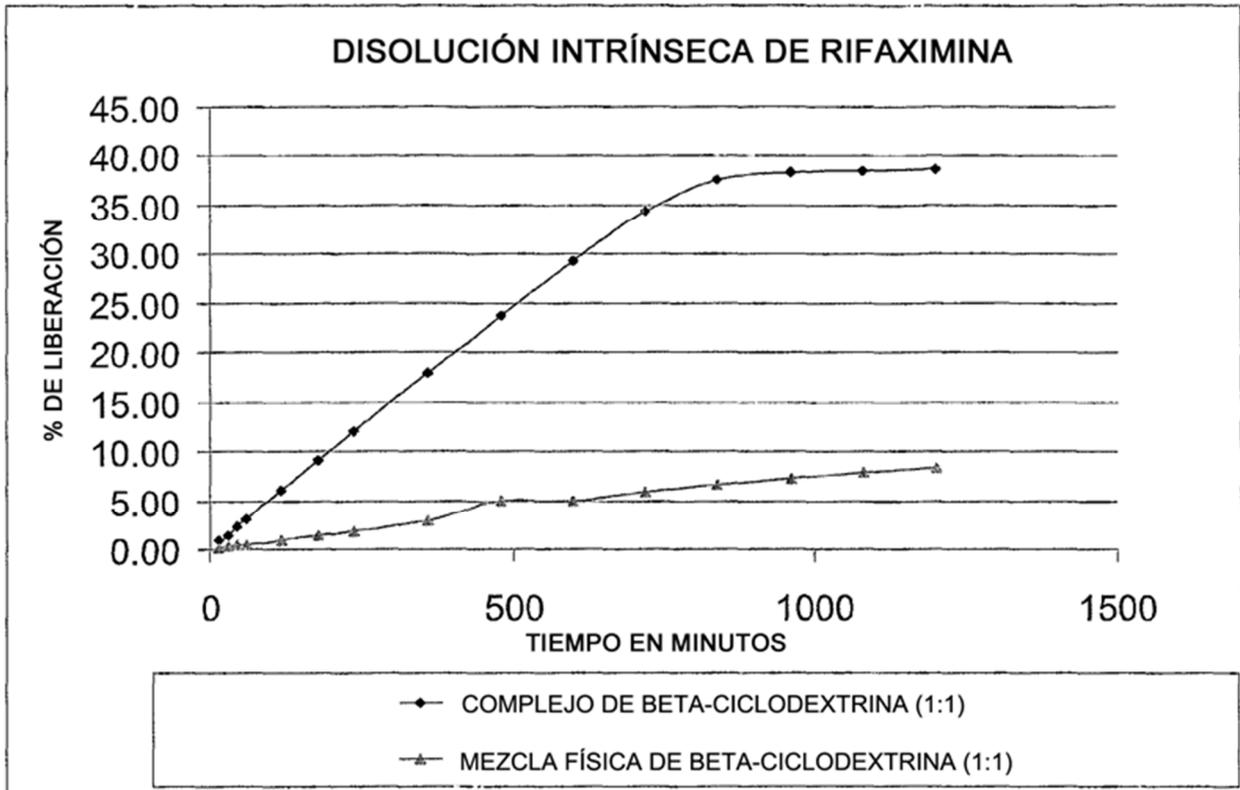


FIG. 7

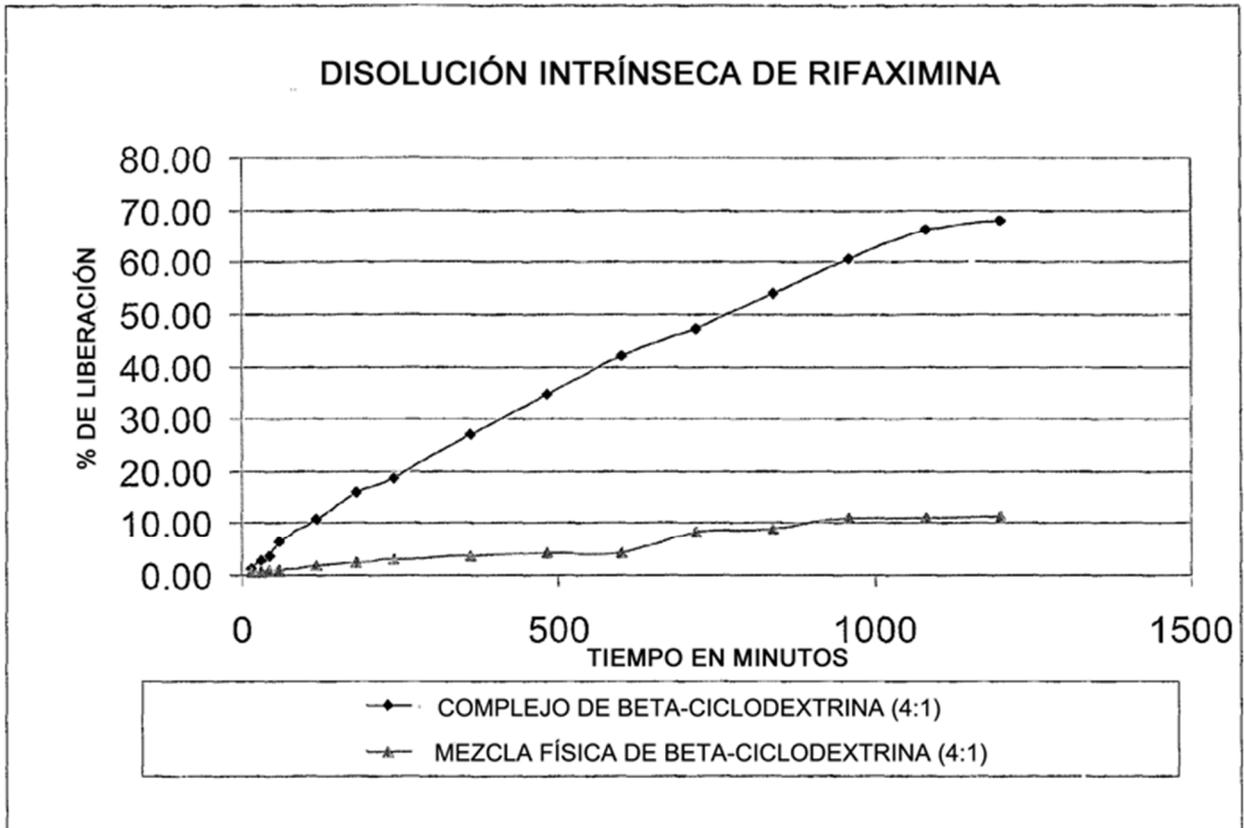


FIG. 8

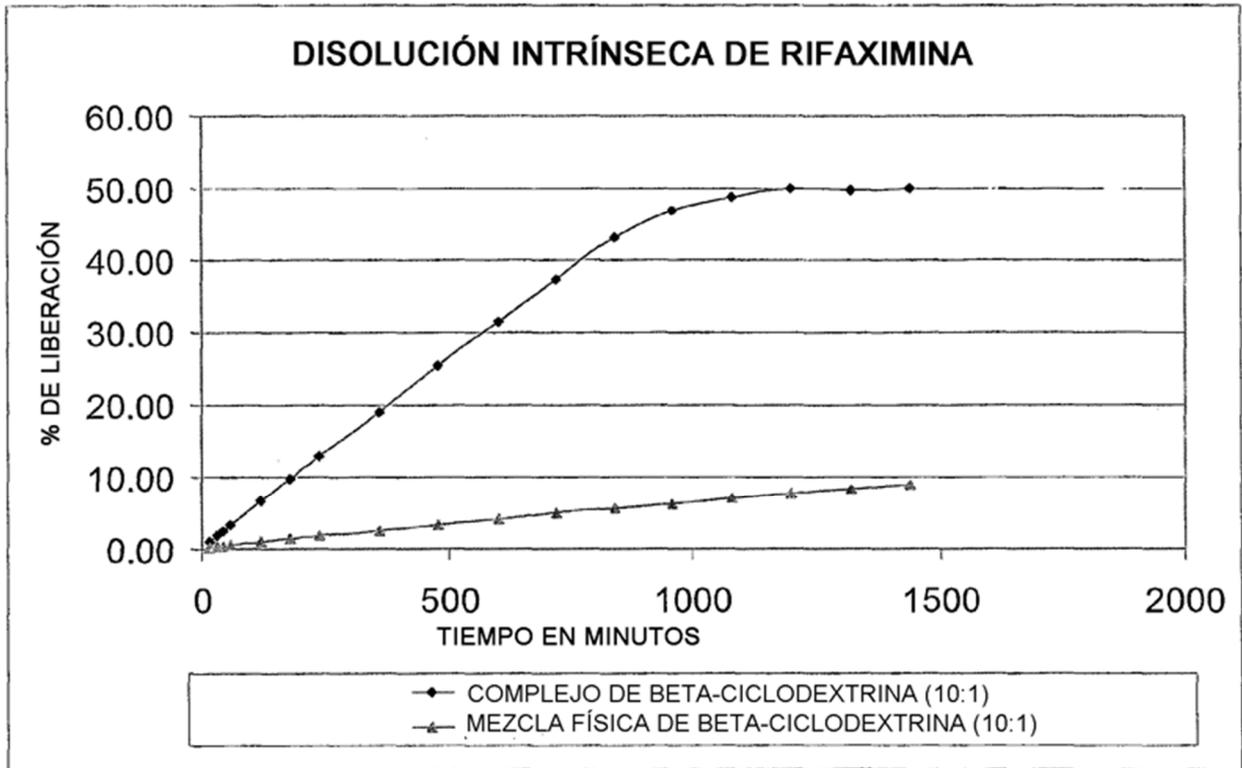


Fig. 9

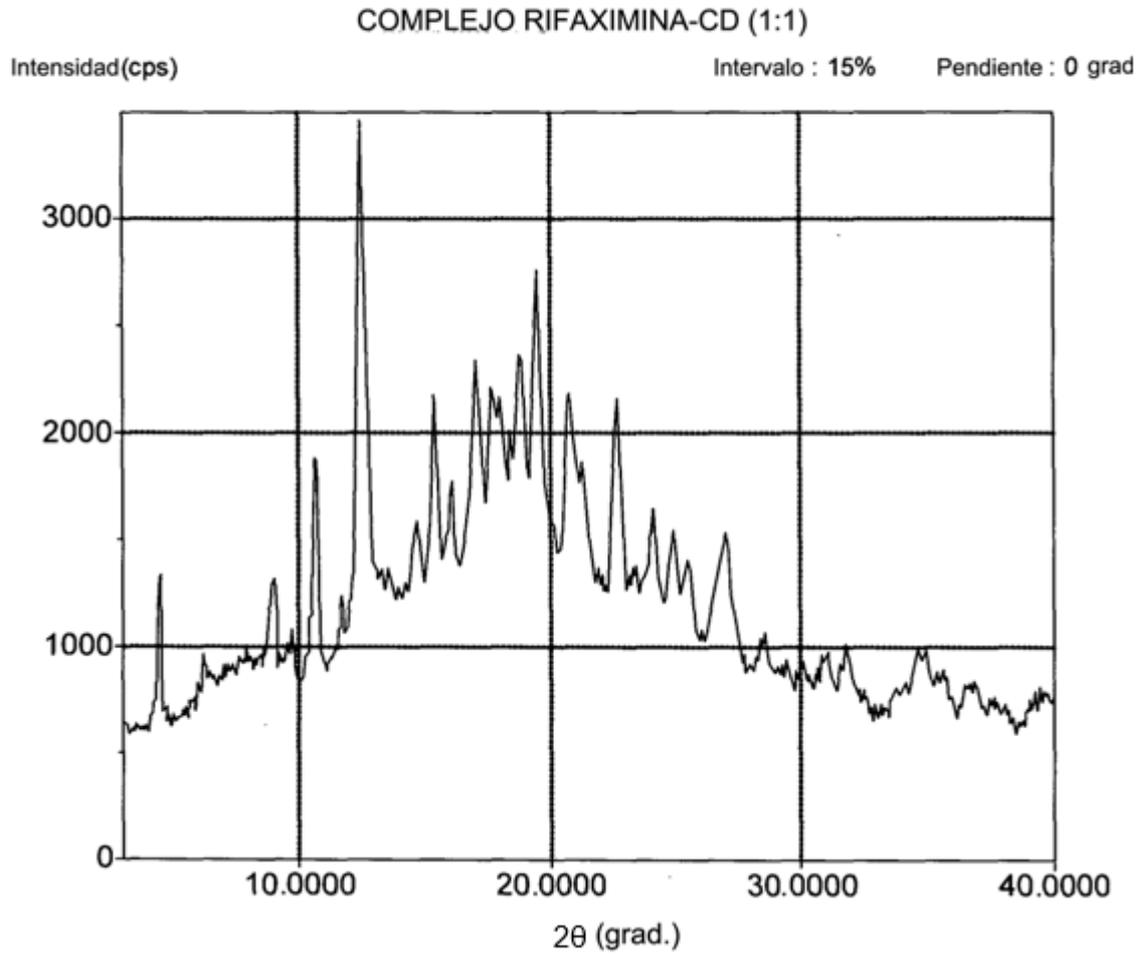


FIG. 10

