



# OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

**ESPAÑA** 



11 Número de publicación: 2 774 553

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

**T3** 

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: 25.04.2018 PCT/EP2018/060547

(87) Fecha y número de publicación internacional: 01.11.2018 WO18197538

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: 25.04.2018 E 18718476 (7)

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: 27.11.2019 EP 3416627

(54) Título: Forma de dosificación oral que incluye rifaximina en forma beta

(30) Prioridad:

26.04.2017 EP 17168281

Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente: **21.07.2020** 

(73) Titular/es:

SANDOZ AG (100.0%) Lichtstrasse 35 4056 Basel, CH

(72) Inventor/es:

**SCHWARZ, FRANZ XAVER** 

(74) Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel** 

## **DESCRIPCIÓN**

Forma de dosificación oral que incluye rifaximina en forma beta

La presente invención se refiere a una forma de dosificación oral que contiene rifaximina en forma beta, en la que la forma de dosificación oral proporciona la liberación retardada del agente farmacéutico activo. Además, la invención se refiere a la preparación de una tableta oral.

#### Antecedentes de la invención

5

10

25

30

35

40

45

La rifaximina es un derivado semisintético de la rifamicina, en donde la rifaximina es un antibiótico bactericida de amplio espectro por vía oral. El nombre IUPAC de rifaximina es (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-(epoxipenta-deca [1,11,13 ]trienimino)benzofuro[4,5-e] pirido[1,2-a]-benzimida-zol-1,15(2H)-diona,25-acetato y el compuesto está representado por la siguiente fórmula

Se informa que la rifaximina se absorbe mal sistémicamente, es decir, en el torrente sanguíneo, y como consecuencia muestra su eficiencia casi exclusivamente en la luz intestinal.

La rifaximina se puede usar en el tratamiento de infecciones bacterianas del tracto gastrointestinal, por ejemplo, en el tratamiento de la diarrea del viajero. Además, el agente farmacéutico activo puede usarse en el tratamiento de la enfermedad de Crohn. La enfermedad de Crohn, que también se conoce como Morbus Crohn, es un tipo de enfermedad inflamatoria que puede afectar todo el tracto gastrointestinal. En particular, Morbus Crohn se clasifica por pertenecer al grupo de enfermedades inflamatorias intestinales crónicas en las que se informa que estas enfermedades son, entre otras, causadas por infecciones bacterianas.

El tratamiento de la enfermedad de Crohn requiere una dosis alta de rifaximina. Además, el agente farmacéutico activo debe proporcionarse en una forma que tenga una baja solubilidad y biodisponibilidad para la mejor eficacia.

Hasta ahora, se han descrito más de 10 formas polimórficas de rifaximina en la técnica. Muchas de estas formas polimórficas pueden convertirse entre sí. Por ejemplo, EP 1 557 421 A1 describe la conversión de la forma β en la forma  $\alpha$  y EP 1 698 630 revela que el polimorfo  $\delta$  puede convertirse en el polimorfo  $\epsilon$ . La rifaximina en forma  $\alpha$  es una forma ampliamente utilizada, entre otras cosas en una tableta comercializada con el nombre comercial Xifaxan. Se informa que la forma α de rifaximina muestra un aumento de la solubilidad inicial, especialmente en condiciones ácidas como en el estómago. Para reducir dicha solubilidad antes de que el agente farmacéutico alcance su sitio de acción, el colon, WO 2006/094737 A2 describe una preparación de rifaximina en microgránulos gastrorresistentes. Según el documento, la rifaximina se proporciona con un recubrimiento entérico de copolímero de ácido metacrílico/acrilato de etilo (Kollicoat® MAE 100 P) que se disuelve y libera el agente farmacéutico en condiciones solo en el tracto intestinal. El peso del recubrimiento entérico es aproximadamente el 30 % de la cantidad utilizada del agente farmacéutico. Por lo tanto, también en vista de otros excipientes farmacéuticos, una forma de dosificación oral, como una tableta, tratada con material entérico de esa manera y que comprende 400 mg de rifaximina tiene un peso de más de 700 mg. Para administrar la dosis de 800 mg de rifaximina, que se requiere para el tratamiento de la enfermedad de Crohn, se deben administrar dos dosis (tabletas) de 400 mg. Tal régimen de dosificación puede conducir a un mal cumplimiento del paciente. La solicitud internacional de patente. WO 2008/029208 describe microgránulos de rifaximina/beta gastrorresistente independientemente del contenido de agua residual. El ejemplo 6 menciona bolsas termosoldadas que contienen 5 gramos de producto correspondiente a 800 mg de rifaximina. La solicitud internacional de patente WO 2005/044823 describe el polimorfo beta de rifaximina que puede usarse ventajosamente en la producción de preparaciones medicinales que tienen actividad antibiótica, que contienen rifaximina, tanto para uso oral como tópico. Los parámetros farmacocinéticos dados para los polimorfos de rifaximina después de la administración oral única de 100 mg/kg en cápsulas a perros hembra equivale a una dosis de 500 mg a 750 mg. La solicitud internacional de patente. WO 2012/038898 describe una composición farmacéutica en forma de tabletas que comprenden microgránulos gastrorresistentes que contienen rifaximina β sola o en una mezcla con otras formas cristalinas,

hidratadas, solvatadas o amorfas de rifaximina, en una cantidad comprendida entre 100 y 800 mg, opcionalmente, recubierta con película.

Por lo tanto, existe la necesidad de una forma de dosificación oral de alta resistencia que contenga rifaximina, en la que la rifaximina exhiba una baja solubilidad de la API, especialmente bajo condiciones ácidas tales como en el estómago. Por lo tanto, era un objeto de la presente invención superar los inconvenientes de la técnica anterior mencionada anteriormente.

En particular, fue un objeto de la presente invención proporcionar una forma de dosificación oral de alta resistencia que contenga rifaximina en una forma sustancialmente no soluble en el estómago, siendo la forma de dosificación adecuada para el tratamiento de enfermedades inflamatorias del tracto gastrointestinal, en particular en el tratamiento de la enfermedad de Crohn mediante una administración una vez al día. Además, se debe proporcionar una forma de dosificación oral con buena facilidad de ser trabajada. Aún más, era un objetivo proporcionar una forma de dosificación oral de liberación retardada que contenía rifaximina con cantidades reducidas de excipientes. De acuerdo con la presente invención, los objetos anteriores se han logrado inesperadamente mediante una forma de dosificación oral que comprende una forma polimórfica específica de rifaximina en una cantidad específica calculada sobre la base de rifaximina anhidra, en la que la forma de dosificación oral no comprende o está sustancialmente libre de material de liberación entérica.

Por lo tanto, un sujeto de la invención es una tableta oral para liberación retardada que comprende

(A) rifaximina en forma polimórfica β, y

5

10

15

- (B) opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticos,
- en donde la rifaximina (A) contiene 700 a 900 mg, preferiblemente 800 mg de rifaximina calculada en base a la rifaximina anhidra, y en donde la tableta oral no comprende un recubrimiento de liberación entérica.

Un tema adicional de la presente invención es un método para preparar una tableta oral de acuerdo con la invención que comprende las etapas de

- (i) proporcionar (A) rifaximina en forma polimórfica β y (B) opcionalmente uno o más excipiente (s) farmacéutico (s)
- 25 (ii) granular la mezcla de la etapa (i)
  - (iii) comprimir la mezcla del paso (i) o los granulados del paso (ii) y opcionalmente más excipiente (s) farmacéutico (s) a una tableta o/y
  - (iv) opcionalmente recubrir la tableta de la etapa (iii) con un recubrimiento no entérico.

En la técnica se sabe que la rifaximina en forma α y la rifaximina en forma β tienen una solubilidad bastante similar.

Sin embargo, ahora se encontró inesperadamente que, cuando se prepara una forma de dosificación beta de liberación retardada, puede usarse ventajosamente. Al contrario para la forma alfa, no es necesario un recubrimiento entérico.

Descripción de las figuras

Figura 1: XRPD de rifaximina en forma β

Figura 2: XRPD de rifaximina en forma α

35 Figura 3: XRPD de rifaximina en forma  $\delta$ 

Figura 4: Perfiles de disolución de una tableta según la invención y una tableta de referencia según WO 2006/094737

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a una forma de dosificación oral para liberación retardada que comprende (A) rifaximina en forma polimórfica β, y (B) opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticos adicionales, en donde la rifaximina (A) está presente en una cantidad de 700-900 mg, preferiblemente 800 mg de rifaximina calculada sobre la base de rifaximina anhidra, y en donde la forma de dosificación oral no comprende un recubrimiento de liberación entérica.

En una realización preferida, la forma de dosificación oral de la presente invención es una forma de dosificación para una administración una vez al día, en particular para una administración una vez al día de una dosis de rifaximina adecuada para el tratamiento de enfermedades inflamatorias del intestino, por ejemplo enfermedad de Crohn.

La forma de dosificación oral de la presente invención es una forma de dosificación oral para la liberación retardada del ingrediente farmacéutico activo. En general, el término "liberación retardada" indica que la rifaximina no se libera inmediatamente después de la administración sino en un momento posterior. Por lo tanto, una forma de dosificación

oral que tiene una liberación retardada puede entenderse como una forma de dosificación que no muestra una liberación inmediata (es decir, una liberación de al menos el 70 % del ingrediente activo en una hora).

En una realización preferida, la forma de dosificación oral libera el ingrediente farmacéutico activo después de haber pasado las condiciones ácidas del estómago. En particular, la forma de dosificación oral de la presente invención libera menos del 10 % del ingrediente activo hasta que pasa el estómago.

5

15

20

25

45

En una realización preferida, la forma de dosificación oral libera menos del 10 %, preferiblemente menos del 5 % y en particular menos del 2 % del ingrediente activo en 120 minutos. Además, se prefiere que la forma de dosificación oral libere más del 10 %, preferiblemente más del 25 %, en particular más del 50 % en 150 minutos y/o más del 20 %, preferiblemente más del 50 % y en particular más del 85 % dentro de 180 minutos.

La liberación se determina de acuerdo con USP, ítem 711 Disolución (Aparato 2, Método A, 37.5 ° C ± 0.5 ° C, 100 rpm; 120 minutos HCl 0.1 N y después de 2 horas se agrega un tampón fosfato con 2 % de laurilsulfato de sodio elevar el pH a 6.8.

Como se indicó anteriormente, la rifaximina puede estar presente en diferentes formas polimórficas. Estas formas polimórficas pueden ser formas cristalinas diferentes y/o el resultado de la hidratación o solvatación estequiométrica y no estequiométrica.

Una forma polimórfica puede estar representada por uno o más, preferiblemente al menos tres picos de difracción específicos en difracción de rayos X en polvo (XRPD).

En la presente solicitud, el XRPD se mide como se describe a continuación en la sección experimental.

Además, a menos que se indique lo contrario, los picos de XRPD se informan como valores de grados 2θ con un error estándar de ± 0.2 grados 2θ.

El componente (A) de la presente solicitud es rifaximina en forma polimórfica  $\beta$  que tiene picos de difracción en la XRPD a 5.3, 6.9, 7.8, 10.4, 14.4 y 18.3 grados 20 (± 0.2 grados 20). Estos picos pueden considerarse como picos de difracción particularmente característicos para la rifaximina en forma polimórfica  $\beta$ . Preferiblemente se producen picos adicionales en 6.4, 8.9, 9.3, 9.5, 12.2, 12.6, 13.0, 13.6, 13.9, 15.1, 15.8, 16.4, 17.1, 17.9, 18.6, 19.0, 19.2, 19.5, 20.8, 21.3, 21.7, 22.1, 23.1, 24.3, 25.2, 26.2 y/o 27.9 grados 20 (± 0.2 grados 20). Un XRPD respectivo de forma  $\beta$  se muestra en la Figura 1.

La forma de dosificación oral de la presente invención comprende rifaximina en forma  $\beta$ , preferiblemente forma pura  $\beta$ . En otras palabras, la forma de dosificación oral preferiblemente no comprende otras formas polimórficas de rifaximina.

30 En una realización preferida, la forma de dosificación oral está "esencialmente libre" de rifaximina en formas polimórficas α y δ. En una realización especialmente preferida, la presente forma de dosificación oral contiene rifaximina en forma polimórfica β en una cantidad de más del 98,5 %, preferiblemente más del 99 %, en particular más del 99,5 %, basado en la cantidad de rifaximina.

La rifaximina en forma polimórfica α se caracteriza por tener picos de difracción en la XRPD a 11.7, 13.0 y 19.6 grados 2θ (± 0.2 grados 2θ). Otros picos se representan a 6.5, 7.3, 7.9, 8.7 10.5, 11.1, 17.6, 18.6, 21.1, 21.5 y/o 22.0 grados 2θ (± 0.2 grados 2θ). Un XRPD respectivo de forma α se muestra en la Figura 2.

La rifaximina en forma polimórfica  $\delta$  se representa como que tiene picos de difracción en la XRPD a 5.6, 12.2 y 17.0 grados 2  $\pm$  ( $\pm$  0.2 grados 2 $\theta$ ). Pueden ocurrir picos adicionales a 6.7, 7.1, 8.0, 8.7 10.4, 10.8, 11.3, 17.4, 17.5, 18.6, 18.8, 19.1, 21.0 y/o 21.5 grados 2 $\theta$  ( $\pm$  0.2 grados 2 $\theta$ ). Un XRPD respectivo de forma  $\delta$  se muestra en la Figura 3.

40 En otra realización preferida de la invención, la forma de dosificación oral está "esencialmente libre" de otras formas polimórficas de rifaximina, tales como rifaximina amorfa y rifaximina en formas polimórficas α, δ y ε.

El término "esencialmente libre" generalmente significa que, aparte de la rifaximina en forma  $\beta$ , las otras formas polimórficas de rifaximina están presentes en una cantidad tan baja que no tienen una influencia clínicamente significativa en la biodisponibilidad. Alternativamente, el término "esencialmente libre" generalmente significa que las otras formas polimórficas están presentes en una cantidad tan baja que no se pueden encontrar en la XRPD. En otras palabras, en una realización preferida, el fármaco de la forma de dosificación oral de la presente invención solo muestra picos de XRPD que se relacionan con la rifaximina en la forma  $\beta$ . En consecuencia, el componente (A) puede considerarse como rifaximina pura en forma polimórfica  $\beta$ .

En una realización preferida, la forma de dosificación oral de la presente invención, además de la rifaximina en forma polimórfica β, comprende otras formas polimórficas de rifaximina en una cantidad de menos del 5 % en moles, más preferiblemente menos del 3 % en moles, con base en la cantidad molar total de rifaximina. En particular, la forma de dosificación oral de la presente invención comprende menos del 5 % en moles, más preferiblemente menos del 3 % en moles, en particular menos del 1 % en moles, de rifaximina en forma polimórfica α o en forma polimórfica δ.

La relación molar de polimorfos se puede determinar preferiblemente mediante el "Análisis Rietveld" de datos de difracción de rayos X en polvo, en donde los datos de difracción se obtienen como se describe a continuación en la sección experimental.

En una realización preferida de la invención, el componente (A), la rifaximina en forma polimórfica β, puede tener un contenido de agua de 3.0 a 20.0 % en peso, más preferiblemente de 6.5 a 15.0 % en peso, incluso más preferiblemente de 8.0 a 12.0 % en peso, en particular 9.0 a 10.0 % en peso, especialmente aproximadamente 9.2 % en peso.

5

10

20

25

30

45

Como se usa aquí, el término "aproximadamente" significa dentro de un rango estadísticamente significativo de un valor. Tal rango puede estar dentro de un orden de magnitud, típicamente dentro del 10 %, más típicamente dentro del 5 %, aún más típicamente dentro del 1 % y más típicamente dentro del 0.1 % del valor o rango indicado. A veces, dicho rango puede estar dentro del error experimental, típico de los métodos estándar utilizados para la medición y/o determinación de un valor o rango dado.

Además, el componente (A), rifaximina en forma polimórfica β, contiene 700-900 mg, preferiblemente 800 mg de rifaximina calculada en base a la rifaximina anhidra.

El término "anhidro", como se usa en el presente documento, se refiere a un sólido en donde la estructura cristalina no coordina ni acomoda agua. Sin embargo, un anhidrato o un sólido en forma anhidra aún puede comprender agua residual debido a la adsorción superficial, inclusiones de solventes y/o absorción en regiones desordenadas.

Con la condición de que la forma de dosificación oral contenga 800 mg de rifaximina calculada sobre la base de rifaximina anhidra, la cantidad de rifaximina en forma  $\beta$  que tiene un contenido de agua de x % en peso puede calcularse mediante la siguiente fórmula

Cantidad de rifaximina 
$$\beta = 800 \text{ mg} \times \frac{1}{1 - \frac{x}{100}}$$

Por lo tanto, por ejemplo, la rifaximina en forma β que tiene un contenido de agua del 10 % en peso debe estar comprendida en la presente forma de dosificación oral en una cantidad de 888.89 mg para contener 800 mg de rifaximina calculada en base a la rifaximina anhidra.

Se prefiere además que el componente (A), rifaximina en forma β, pueda estar presente en forma de polvo o gránulos.

Se prefiere que la rifaximina (A) en forma de polvo pueda tener preferiblemente un tamaño medio de partícula entre 10 μm y 50 μm, preferiblemente entre 15 μm y 45 μm.

Alternativamente, se prefiere que la rifaximina (A) en forma de gránulos pueda tener preferiblemente un tamaño de partícula promedio entre 1  $\mu m$  y 100  $\mu m$ , preferiblemente entre 5  $\mu m$  y 90  $\mu m$ .

El término "tamaño de partícula promedio" se refiere al tamaño de partícula promedio en volumen (D<sub>50</sub>), que puede determinarse mediante el método de dispersión de luz utilizando un aparato Mastersizer 2000 fabricado por Malvern Instruments (medición en húmedo, parafina como dispersante, 2000 rpm, ondas ultrasónicas durante 60 segundos, interpretación de datos mediante el método Fraunhofer).

Además, los gránulos están sustancialmente libres de un material de liberación entérica o revestimiento de liberación entérica.

En una realización preferida, la forma de dosificación oral de la invención puede tener una carga de fármaco (cantidad del ingrediente farmacéutico activo) de más del 40 %. Se prefiere que la forma de dosificación oral de la presente invención pueda comprender del 60 al 95 % en peso de rifaximina (A), más preferiblemente del 65 al 90 % en peso de rifaximina (A), en particular del 70 al 85 % en peso de rifaximina (A). En cuanto al compuesto (A), rifaximina en forma β, se aplica lo mismo que se define anteriormente. Además, la forma de dosificación oral puede estar preferiblemente libre de excipientes que pueden actuar como material de liberación entérica o recubrimiento de liberación entérica.

La forma de dosificación oral de la presente invención puede comprender además preferiblemente uno o más excipientes farmacéuticos adicionales. Los excipientes farmacéuticos adecuados se describen, por ejemplo, en "Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete", publicado por H.P. Fielder, 4th Editiy en "Handbook of Pharmaceutical Excipients", tercera edición, publicado por A.H. Kibbe, American Pharmaceutical Association, Washington, USA., y Pharmaceutical Press, London. Generalmente, no existen restricciones específicas con respecto a la naturaleza química de estos excipientes, siempre que el (los) excipiente (s) comprendido (s) en la forma de dosificación oral sea (o sean) farmacéuticamente aceptable. Un excipiente farmacéuticamente aceptable es

un excipiente que es relativamente no tóxico e inocuo para un paciente en concentraciones consistentes con la actividad efectiva de la rifaximina en forma polimórfica  $\beta$ , de modo que cualquier efecto secundario atribuible al excipiente no vicia los efectos beneficiosos de la rifaximina en forma polimórfica  $\beta$ .

Por lo tanto, de acuerdo con la presente invención, los excipientes farmacéuticos son, por ejemplo, cargas, aglutinantes, desintegrantes, agentes de deslizamiento, materiales de recubrimiento, edulcorantes, agentes aromatizantes y agentes colorantes tales como, por ejemplo, pigmentos. También se pueden usar otros excipientes conocidos en el campo de las composiciones farmacéuticas/formas de dosificación oral. En una realización preferida, la composición de la invención está sustancialmente libre, preferiblemente completamente libre, de un excipiente que puede actuar como un recubrimiento de liberación entérica.

5

20

25

30

35

40

45

50

Los rellenos se pueden usar para aumentar el volumen y el peso a granel de un medicamento de dosis baja hasta un límite en donde se puede formar una forma de dosificación farmacéutica. Los rellenos pueden cumplir varios requisitos, como ser químicamente inertes, no higroscópicos y biocompatibles. Los ejemplos de cargas de acuerdo con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, caolín, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicatada, lactosa, tal como lactosa anhidra o lactosa monohidrato, azúcares, tales como dextrosa, maltosa, sacarosa, glucosa, fructosa o maltodextrina, alcoholes de azúcar, tales como manitol, maltitol, sorbitol, xilitol, celulosa en polvo y almidón. Las cargas pueden estar presentes preferiblemente del 5 al 30 % en peso, más preferiblemente del 12 al 28 % en peso, en particular del 15 al 25 % en peso, basado en el peso total de la forma de dosificación oral.

Los aglutinantes aseguran que las tabletas y los gránulos se puedan formar con la resistencia mecánica requerida, y dan volumen a las tabletas de baja dosis activa. Los aglutinantes pueden estar presentes en una cantidad de 0 a 15 % en peso, preferiblemente en una cantidad de 3 a 10 % en peso basado en el peso total de la forma de dosificación oral. Los aglutinantes adecuados según la presente invención incluyen, pero no se limitan a, hidroxipropilcelulosa, hipromelosa (hidroxipropilmetilcelulosa, HPMC), acacia, ácido algínico, carboximetilcelulosa, etilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, etilhidroxietilcelulosa, alcohol polivinílico, poliacrilato de alcohol, poliacrilato, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, azúcar comprimible, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, metilcelulosa, polivinilpirrolidona y almidón pregelatinizado. En una realización preferida alternativa, la forma de dosificación oral de la presente invención no comprende un aglutinante.

Los desintegrantes son compuestos que mejoran la capacidad de la forma de dosificación, preferiblemente la capacidad de la tableta, de romperse en fragmentos más pequeños cuando están en contacto con un líquido, preferiblemente agua. Los desintegrantes pueden estar presentes por ejemplo en una cantidad de 0 a 10 % en peso, preferiblemente en una cantidad de 0.25 a 85 % en peso en particular en una cantidad de 0.5 a 5 % en peso basado en el peso total de la forma de dosificación oral. Los desintegrantes adecuados según la presente invención incluyen, pero sin limitación, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, croscarmelosa (carboximetilcelulosa entrecruzada) sodio, polivinilpirrolidona entrecruzada, crospovidona (povidona entrecruzada, un homopolímero sintético entrecruzado de N-vinil-2-pirrolidona), ácido algínico, celulosa microcristalina (como pulpa de madera refinada derivada de alfa celulosa), hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, polacrilina potásica, alginato de sodio, almidón glicolato de sodio, almidón parcialmente hidrolizado, carboximetil almidón de sodio, y almidón.

Generalmente, los lubricantes pueden considerarse sustancias adecuadas para reducir la fricción, como la fricción estática, la fricción por deslizamiento y la fricción por laminación. En particular, los lubricantes reducen las fuerzas de corte que se producen en el límite entre la tableta y el molde, especialmente la fricción deslizante que se encuentra durante la presión de la tableta entre el punzón que se mueve hacia arriba y hacia abajo en la matriz y la pared de la matriz por un lado y entre el borde de la tableta y la pared del dado por otro lado. Los lubricantes pueden estar presentes, por ejemplo, en una cantidad de 0 a 5 % en peso, preferiblemente 0,5-4 % en peso, en particular 0,75-3 % en peso, basado en el peso total de la forma de dosificación oral. Los lubricantes adecuados de acuerdo con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, ácido esteárico, ácido fumárico, estearilfumarato de sodio, estearato de zinc y polietilenglicol, en particular estearato de magnesio.

Los agentes de deslizamiento pueden usarse para mejorar la fluidez. Los agentes de deslizamiento adecuados son, por ejemplo, dióxido de silicio coloidal, talco o mezclas de los mismos. Los agentes de deslizamiento pueden estar presentes en una cantidad de 0 a 5 % en peso, preferiblemente 0,5-4 % en peso de deslizante, en particular 0,75-3 % en peso de deslizante, basado en el peso total de la forma de dosificación oral.

Los materiales de revestimiento según la presente invención no contienen materiales de liberación entérica. Tales materiales de recubrimiento son conocidos en la técnica. Un ejemplo de material de recubrimiento para formar una película de recubrimiento en donde la película no afecta la liberación de la API es Opadry II.

Los agentes colorantes adecuados según la presente invención incluyen, entre otros, pigmentos, pigmentos inorgánicos, FD&C Red No. 3, FD&C Red No. 20, FD&C Yellow No. 6, FD&C Blue No. 2, D&C Green No. 5, D&C Orange No. 5, D&C Red No. 8, caramelo, rojo de óxido férrico, amarillo de óxido férrico y dióxido de titanio.

El experto en la materia apreciará que, dependiendo del contexto y la concentración de la formulación, un excipiente particular puede cumplir diversas funciones y, a veces, incluso diferentes. Por ejemplo, la celulosa microcristalina es

una celulosa particularmente hidrolizada, que puede usarse como material de relleno, aglutinante y/o desintegrante en la producción de tabletas, dependiendo del contexto de formulación y concentración. Se hace referencia a la literatura sobre excipientes farmacéuticos y formulación farmacéutica, como Fiedler - Encyclopedia of Excipients for Pharmaceuticals, Cosmetics and Related Areas, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2013, Bauer, Frömming and Führer, "Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie", Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 9. Auflage (2012) o, con un enfoque particular en la producción de tabletas, Augsburger and Stephen, Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Third Edition, Volume 2, Informa Healthcare (2008). Por lo tanto, el experto apreciará términos como "desintegrante", "aglutinante", "lubricante", "relleno", "plastificante", "tensioactivo", "agente humectante", "agente formador de película", "material de recubrimiento", "edulcorante", "agente aromatizante" y "agente colorante" son principalmente definiciones funcionales y que la caracterización estructural proporcionada anteriormente se proporciona para permitir más fácilmente la identificación de excipientes adecuados.

10

25

30

35

Además, la forma de dosificación oral de la presente invención preferiblemente no comprende un recubrimiento de liberación entérica. Más preferiblemente, la presente forma de dosificación oral no comprende ningún material de liberación entérica en absoluto.

- En general, el material de liberación entérica puede considerarse como un material que, cuando se incluye en la forma de dosificación oral, asegura el paso del ingrediente farmacéutico activo sin una disolución sustancial en el estómago. En otras palabras, un material de liberación entérica puede considerarse como un material que forma una barrera para evitar la disolución del ingrediente farmacéutico activo ya en condiciones gástricas; es decir, el material de liberación entérica puede proteger el ingrediente farmacéutico activo de la acidez del estómago.
- Preferiblemente, un material de recubrimiento entérico o un material de liberación entérica puede considerarse como material que es sustancialmente insoluble a un valor de pH de 5,5 o inferior y/o que es sustancialmente soluble a un valor de pH de 6,5 o superior.
  - Los materiales de liberación entérica son, por ejemplo, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa, succinato de acetato de celulosa, trimelitato de celulosa, copolímeros de alquil(met)acrilato-(met)acrilato, cera de carnauba, xantano, goma, gelatina, quitosano, carragenano, alginatos.

En una realización preferida de la invención, la forma de dosificación oral de la presente invención está libre de un recubrimiento entérico. Se prefiere particularmente que la forma de dosificación oral esté libre de un recubrimiento entérico que comprenda uno o más de metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa, succinato de acetato de celulosa, trimelitato de celulosa y copolímeros de alquil (met)acrilato-(met)acrilato.

La forma de dosificación oral de la invención puede tener preferiblemente un valor de actividad del agua de 0,3 a 1,0, preferiblemente de 0,4 a 0,9, en particular de 0,5 a 0,8. Contrariamente al contenido de agua de una sustancia/forma de dosificación oral, la actividad del agua es una medida del agua "activa" o "disponible" de la sustancia/forma de dosificación oral. La actividad del valor del agua (aw) se define como la relación entre la presión parcial de vapor de agua de la sustancia (p) y la presión de vapor saturado del agua pura (p<sub>0</sub>) a una temperatura distinta y, por lo tanto, se puede calcular a partir de la siguiente ecuación:

$$a_w = p / p_0$$

El valor de la actividad del agua de la forma de dosificación oral de la presente invención se puede determinar preferiblemente como se describe a continuación en la sección experimental.

En una realización preferida, la forma de dosificación oral de la presente invención comprende:

- 60-95 % en peso de rifaximina (A), preferiblemente 65-90 % en peso de rifaximina (A), en particular 70-85 % en peso de rifaximina (A),
- 5-30 % en peso de carga, preferiblemente 12-28 % en peso de carga, en particular 15-25 % en peso de carga, por ejemplo celulosa microcristalina,
  - 0-10 % en peso de desintegrante, preferiblemente 0.25-8 % en peso de desintegrante, en particular 0.5-5 % en peso de desintegrante, por ejemplo, de carboximetil almidón sódico,
  - 0-5 % en peso de lubricante, preferiblemente 0.25-3.5 % en peso de lubricante, en particular 0.5-2.5 % en peso de lubricante, por ejemplo estearato de magnesio,
- 0-5 % en peso de deslizante, preferiblemente 0.5-4 % en peso de deslizante, en particular 0.75-3 % en peso de deslizante, por ejemplo talco y/o dióxido de silicio coloidal,

en donde el % en peso se basa en el peso total de la forma de dosificación oral.

La forma de dosificación oral de la presente invención puede tener preferiblemente un peso de 900 a 1200 mg, preferiblemente de 925 a 1150 mg. En una realización preferida alternativa, la tableta de la presente invención puede tener un peso de 1000 a 1400 mg, preferiblemente de 1100 a 1350 mg, en particular de 1150 a 1250 mg. El peso de la forma de dosificación oral permite una administración mediante un régimen de dosificación simple. La cantidad de 700-900 mg, preferiblemente 800 mg, que se usa para tratar la enfermedad de Crohn, puede administrarse preferiblemente de una vez; es decir, por ejemplo, con una sola tableta o una cápsula.

La forma de dosificación oral puede estar presente preferiblemente como una cápsula o tableta. En una realización preferida, la forma de dosificación oral está presente en forma de una tableta.

En caso de que la forma de dosificación oral sea una tableta, la tableta puede estar recubierta o no, preferiblemente recubierta, más preferiblemente recubierta con película, en particular recubierta con película con un recubrimiento de película que no afecta la liberación del (de los) agente (s) activo (s) )

Los ejemplos preferidos de recubrimientos de película que no afectan la liberación del ingrediente activo pueden formarse a partir del material de recubrimiento como se describe en excipientes farmacéuticamente aceptables.

En una realización preferida, la película puede tener un espesor de 2  $\mu$ m 150  $\mu$ m, preferiblemente de 10 a 100  $\mu$ m, más preferiblemente de 20 a 60  $\mu$ m.

El revestimiento preferido puede comprender un agente formador de película y uno o más de los siguientes: lubricante, tensioactivo, deslizante, pigmento y agua.

Se prefiere además que la forma de dosificación oral de la invención, preferiblemente una tableta, se mantenga a una actividad de agua superior a 0,30, preferiblemente superior a 0,40, en particular superior a 0,50.

En una realización preferida de la presente invención, la forma de dosificación oral de la presente invención se empaqueta con un material de empaque adecuado. El material de empaque preferiblemente reduce o evita el intercambio de agua entre la forma de dosificación oral de la presente invención y el medio ambiente. Por ejemplo, si la forma de dosificación es una tableta o cápsula, se pueden usar materiales tipo blíster adecuados. El empaque tipo blíster puede comprender una cavidad o bolsillo, que contiene preferiblemente un plástico termoformado. Esto generalmente tiene como respaldo un sello de tapa que contiene una lámina de aluminio y/o plástico. Además, si la composición está en forma de un granulado, se pueden usar bolsitas adecuadas.

En una realización particularmente preferida, la forma de dosificación oral de la presente invención está empaquetada por un material que tiene una permeabilidad al vapor de agua de 0,001 a 0,15 g/m²/día a 38°C/5 %/90 % HR, preferiblemente de 0.01 a 0.12 g/m²/día a 38°C/5 %/90 % HR, en particular de 0,05 a 0,10 g/m²/día a 38°C/5 %/90 % HR, en donde dicha permeabilidad al vapor de agua se determina de acuerdo con ASTM F1249-13. Preferiblemente, se usa un dispositivo Permatran-W Modelo 3/33. La medición se lleva a cabo preferiblemente a 38°C. Además, preferiblemente la humedad en la cámara seca es del 5 % de humedad relativa (= HR), mientras que la humedad en la cámara húmeda es del 90 % de HR.

En una realización preferida, el material de empaque puede seleccionarse preferiblemente de cloruro de polivinilo (PVC), cloruro de poliviniliden (PVDC), polietileno (PE), polipropileno (PP), poliestireno (PS) de polietileno (PET), poliamida y alúmina o combinaciones de los mismos.

En una realización preferida, el material de empaque comprende láminas en capas, que pueden estar termoformadas, conteniendo una o más capas. En una realización preferida, el material de empaque puede ser un material compuesto, por ejemplo material compuesto coextrudido, por ejemplo un material compuesto de poliamida-alúmina-cloruro de polivinilo, que también se conoce como Nylon®-Alu-PVC.

En una realización preferida, el material de envasado tiene un grosor de 1  $\mu$ m a 1 mm. En el caso de un empaque tipo blíster, el bolsillo de plástico termoformado tiene preferiblemente un espesor de 100 a 1000  $\mu$ m, más preferiblemente de 150 a 800  $\mu$ m. Además, la lámina de respaldo usualmente tiene un espesor de 10 a 150  $\mu$ m, más preferiblemente de 15 a 100  $\mu$ m.

- Un tema adicional de la presente invención es un método para preparar una tableta oral de acuerdo con la invención que comprende las etapas de
  - (i) proporcionar (A) rifaximina en forma polimórfica β y (B) opcionalmente uno o más excipiente (s) farmacéutico (s),
  - (ii) opcionalmente granular la mezcla de la etapa (i),

5

15

30

40

- (iii) comprimir la mezcla de la etapa (i) o los gránulos de la etapa (ii) y opcionalmente otros excipientes farmacéuticos a una tableta
  - (iv) opcionalmente recubrir la tableta de la etapa (iii) con un recubrimiento no entérico.

En cuanto a (A) rifaximina y (B) opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticos se refieren al presente método, lo mismo se aplica a la forma de dosificación oral mencionada anteriormente.

En la etapa (i) se proporciona rifaximina (A) y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticos (B).

- Se prefiere que la rifaximina (A) y (B) opcionalmente se puedan tamizar uno o más excipientes adicionales. Además, la rifaximina (A) y (B) opcionalmente uno o más excipientes adicionales pueden mezclarse preferiblemente para proporcionar una composición que tenga una distribución homogénea de rifaximina (A) y (B) opcionalmente uno o más excipientes adicionales. La mezcla se puede llevar a cabo con dispositivos de mezcla convencionales, por ejemplo en un mezclador de caída libre. La mezcla puede llevarse a cabo, por ejemplo durante 1 minuto a 30 minutos, preferiblemente durante 2 minutos a menos de 10 minutos.
- Se prefiere además que la mezcla de rifaximina (A) y (B) opcionalmente uno o más excipientes adicionales se pueda tamizar, preferiblemente con un tamiz que tenga un tamaño de malla de 25 a 1000 μm, preferiblemente de 50 a 800 μm, especialmente 100 a 600 μm.

15

20

25

30

- En la etapa opcional (ii), la mezcla de la etapa (i) y opcionalmente uno o más excipientes adicionales se pueden granular. Se prefiere que el método de la presente invención comprenda la etapa (ii). En una realización preferida, la etapa (ii) comprende granular en seco la mezcla de la etapa (i).
- Se entiende generalmente que "seco" significa que el paso se lleva a cabo en ausencia de un líquido, en particular en ausencia de agua. En general, se entiende que "granulación" significa la formación de material agregado relativamente grueso o granular como un polvo mediante el ensamblaje y/o la agregación de partículas de polvo más finas (formación de aglomerado o granulación acumulada) y/o la formación de gránulos más finos mediante la descomposición de un material más grueso. agregados (desintegración o granulación de descomposición). La granulación en seco se puede llevar a cabo preferiblemente usando presión o temperatura. En una realización preferida de la invención, la etapa (ii) de granulación, preferiblemente granulación en seco, la mezcla de la etapa (i) se puede realizar, por ejemplo, mediante "golpeado" usando una prensa rotativa grande de servicio pesado y rompiendo los grumos en gránulos con un molino de martillos o por compactación de rodillos utilizando, por ejemplo, compactadores de rodillos de Powtec o Alexanderwerk. Los gránulos se criban opcionalmente.
- En la etapa (iii), la mezcla de la etapa (i) o los gránulos de la etapa (ii) y opcionalmente otros excipientes farmacéuticos pueden comprimirse en una tableta. En lo que respecta a los excipientes farmacéuticos adicionales en la etapa (iii), se aplica lo mismo que el descrito anteriormente con respecto a (B) uno o más excipientes farmacéuticos. La compresión de la mezcla de la etapa (i) o los gránulos de la etapa (ii) en una tableta se puede llevar a cabo preferiblemente comprimiendo dicha formulación en una prensa rotativa. La fuerza de compresión principal puede variar de 1 a 50 kN, preferiblemente de 3 a 40 kN. Las tabletas resultantes pueden tener una dureza de 30 a 400 N, más preferiblemente de 50 a 250 N, particularmente preferiblemente de 30 a 180 N, más preferiblemente de 40 a 150 N, en donde la dureza se puede medir de acuerdo con Ph.Eur. 6.0, Capítulo 2.9.8.
- Alternativamente, en la etapa (iii), la mezcla de la etapa (i) o los gránulos de la etapa (ii) y opcionalmente otros excipientes farmacéuticos se pueden llenar en una cápsula, preferiblemente una cápsula de gelatina dura. Para llenar la mezcla de la etapa (i) o los gránulos de la etapa (ii) en cápsulas, se pueden usar sistemas de dosificación dependientes (por ejemplo, una barrena) o preferiblemente sistemas de dosificación independientes (por ejemplo, MG2, Matic (IMA)).
- En una realización preferida, los pasos (i), (ii) y (iii) se pueden realizar en condiciones estándar, es decir, no se debe tener cuidado específico con respecto a la humedad. En particular, estos pasos se pueden realizar a una temperatura de 0 ° a 30 ° C, preferiblemente de 10 a 25 ° C. Además, dicho proceso se realiza preferiblemente a la humedad del 30 al 70 % de HR. Se pueden elegir las mismas condiciones para los pasos opcionales (iv) y (v) como se describe a continuación.
- Además, la forma de dosificación, preferiblemente la tableta, de la invención tiene preferiblemente una uniformidad de contenido, es decir, un contenido de agente (s) activo (s) que se encuentra dentro de la concentración de 90 a 110 %, preferiblemente de 95 a 105 %, especialmente preferido de 98 a 102 % del contenido promedio de los agentes activos. La "uniformidad de contenido" se determina con una prueba de acuerdo con Ph. Eur., 6.0, Capítulo 2.9.6. De acuerdo con esa prueba, el contenido del agente activo de cada tableta individual de 20 tabletas debe estar entre 90 y 110 %, preferiblemente entre 95 y 105 %, especialmente entre 98 y 102 % del contenido promedio de los agentes activos. )

  Por lo tanto, el contenido del agente activo en cada tableta de la invención difiere del contenido promedio del agente activo en un máximo del 10 %, preferiblemente en un máximo del 5 % y especialmente en un máximo del 2 %.
  - Además, la tableta resultante tiene preferiblemente una friabilidad de menos del 5 %, particularmente preferiblemente menos del 2 %, especialmente menos del 1 %. La friabilidad se determina de acuerdo con Ph. Eur., 6.0, Capítulo 2.9.7. La friabilidad de las tabletas generalmente se refiere a tabletas sin recubrimiento.
- En una etapa opcional (iv), las tabletas de la etapa (iii) se pueden recubrir preferiblemente con película, en donde se prefiere que un recubrimiento no afecte la liberación del ingrediente farmacéutico activo. Preferiblemente se puede usar un recubrimiento de película tal como Opadry II.

En otro paso opcional (v), las tabletas del paso (iii) o el paso opcional (iv) pueden empaquetarse. Preferiblemente, se usan los materiales como se describe anteriormente.

La invención se ilustrará mediante los siguientes ejemplos.

#### **Eiemplos**

10

15

20

25

- 5 1. Métodos analíticos
  - 1.1 XPRD y refinamiento de Rietveld

Parámetros XRPD: Se obtuvieron patrones de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con un difractómetro X'Pert PRO (PANalytical, Almelo, Países Bajos) equipado con un goniómetro acoplado theta/theta en geometría de transmisión, etapa XYZ programable con soporte de placa de pozo, Cu -Kα1,2 fuente de radiación (longitud de onda de 0,15419 nm) con un espejo de enfoque, una hendidura de divergencia de 0,5 °, un colimador de hendidura de Soller de 0,04 rad y una hendidura antidispersión de 0,5 ° en el lado del haz incidente, una hendidura antidispersión de 1,4 mm, un colimador de hendidura Soller de 0.02 rad, un filtro de Ni y un detector de línea de estado sólido 1d-PIXcel (255 canales) en el lado del haz difractado. Los patrones se registraron a un voltaje de tubo de 45 kV, corriente de tubo de 40 mA, aplicando un tamaño de paso de 0.013° 2-theta con un tiempo de exposición de 40 s por paso en el rango angular de 2° a 40° 2-Theta en ambiente condiciones, preferiblemente a 25° C y 20 % de HR. Una precisión típica de los valores de 2-Theta está en el rango de aproximadamente ± 0.2° 2-Theta. Por lo tanto, un pico de difracción que aparece a 6.6° 2-Theta puede aparecer entre 6.4 y 6.° 2-Theta en la mayoría de los difractómetros de rayos X en condiciones estándar.

El refinamiento de Rietveld de la composición de fase de la muestra fue realizado por Highscore 4.1 de Panalytical. Se recibieron estructuras cristalinas de la base de datos estructural de Cambridge como se describe en Braga et al., CrystEngComm, 2012, 14, 6404-6411. Las posiciones del átomo se toman directamente de la estructura de cristal único y no se refinan; no se intenta corregir el hecho de que las estructuras monocristalinas se miden a 25 ° C. Se refinó un factor isotrópico global de Debye-Waller con el mismo valor para todas las fases. Los parámetros refinados son el punto cero, factores de escala, parámetros de red, 5 puntos de fondo, 3 parámetros de ancho de pico y 1 parámetro de ampliación anisotrópica. La corrección de orientación preferida en hkl 1 1 0 se refina para las fases principales con el modelo de marzo de 1 parámetro.

1.2 Contenido de agua según Karl Fisher

El contenido de agua se determinó de acuerdo con Ph.Eur 6.0, 2.5.12 Método A, en donde se utilizó un Titulador Excellence T70 (Mettler Toledo).

30 Preferiblemente, se pueden usar los siguientes parámetros de medición:

| Muestra de peso:       | 200 mg      |
|------------------------|-------------|
| Densidad:              | 1.0 g/mL    |
| Temperatura:           | 25° C       |
| Agente de titulación:  | KF1-comp 5  |
| Concentración nominal: | 5 mg/ml     |
| Peso                   | 0.015g      |
| Temperatura:           | 25° C       |
| Duración de la mezcla: | 30 segundos |
| Tipo de sensor:        | polarizado  |
| Sensor                 | DM 143-SC   |
| Unidad:                | mV          |

| Indicación    | voltamétrico |
|---------------|--------------|
| Ipol          | 24.0 µA      |
| En agitación: | 35 %         |

## Regulación:

| Punto final:                      | 100.0 mV  |
|-----------------------------------|-----------|
| Banda de control:                 | 400.0 mV  |
| Velocidad de dosificación (máx.): | 5 ml/min  |
| Velocidad de dosificación (min):  | 80 μL/min |

## Parada

| Tipo:         | Deriva parada absoluta |
|---------------|------------------------|
| Deriva        | 25 μg/min              |
| a Vmax:       | 50 mL                  |
| Tiempo (min,) | 0                      |
| Tiempo (max.) | ∞                      |

## Cálculo

| Resultado:         | Contenido  |
|--------------------|--|
| Resultado (unidad) | %  |
| Fórmula:           | R1 = (VEQ · CONC-TIEMPO · DESPLAZAMIENTO/1000) · C/m |
| Constante C =      | 0.1  |

La muestra se prepara y se pesa en una guantera con menos del 5 % de HR. Para la determinación del contenido de agua se midieron 5 muestras y se calculó el promedio de los valores correspondientes.

## 10 1.3 Actividad del agua

Determinación de la humedad relativa (en %) en el aire por encima de una muestra después del establecimiento del equilibrio de humedad en un sistema cerrado a temperatura constante con el siguiente equipo:

| Higrómetro: | cámara Rotronic AW-VC e higrómetro BT-RS1 |  |
|-------------|---|--|
|             |   |  |

5

| Temperatura: | 25 ± 1 ° C   |  |
|--------------|--|--|
| Guantera:    | purgado con aire seco o nitrógeno, equipado con higrómetro, 5 % HR |  |

#### Procedimiento:

5

25

La placa de muestra se llenó con la muestra y la placa de muestra se colocó en la cámara de medición que se había termostatizado a 25 ± 1°C. Luego, la cámara de medición fue sellada. Cuando se estableció el equilibrio de la humedad relativa (desaparece la indicación de tendencia), se determinó el valor correspondiente.

### 2. Preparación de tabletas

#### 2.1 Tabletas según la invención.

La rifaximina en forma polimórfica β, celulosa microcristalina, carboximetil almidón sódico, estearato de magnesio, dióxido de silicio altamente disperso y talco se tamizaron, se mezclaron juntos y se mezclaron durante 15 minutos a 23 rpm en un "Heidolph Reax 2 Uberkopfmischer". La mezcla se granula en seco con un compactador de rodillos y los gránulos resultantes se comprimen. La composición resultante, que también se puede denominar núcleos de tabletas, contiene por unidad

| Rifaximina en forma polimórfica β (contenido de agua 9.1 % en peso) | 880 mg  |
|---|---------|
| Celulosa microcristalina  | 231 mg  |
| Carboximetil almidón de sodio                                       | 41.0 mg |
| Estearato de magnesio   | 20.0 mg |
| Dióxido de silicio altamente disperso                               | 14.0 mg |
| Talco   | 14.0 mg |

Como se puede ver, el peso total de la composición que comprende 800 mg de rifaximina calculada en base a la rifaximina anhidra es de 1200 mg. Los núcleos de tabletas resultantes se recubrieron con película con Opadry II 85F540027 (23 mg).

#### 2.2. Tableta de referencia

Se prepararon microgránulos que contienen rifaximina gastrorresistentes de acuerdo con el Ejemplo 1 de WO 2006/094737.

20 Con referencia al Ejemplo 4 de WO 2006/094377 Se prepararon núcleos de tabletas, en donde cada núcleo de tableta tiene la siguiente composición:

| Micogránulos gastrorresistentes de rifaximina | 650.0 mg |
|---|----------|
| Celulosa microcristalina (Avicel PH101)       | 24.31 mg |
| Carboximetilcelulosa de sodio                 | 34.95 mg |
| Estearato de magnesio                         | 8.74 mg  |

Como se puede ver, el peso total de la composición que comprende 400 mg de rifaximina calculada en base a la rifaximina anhidra es de 718 mg. Otros núcleos de tabletas resultantes se recubrieron con una composición de acuerdo con la Tabla 4 de WO 2006/094737 (20 mg).

Para preparar una forma de dosificación oral basada en microgránulos gastrorresistentes según WO 2006/094737, en donde dicha forma de dosificación oral debería comprender 800 mg de rifaximina, sería necesaria una tableta con un peso total de más de 1450 mg.

- 3. Disolución de las tabletas.
- Se prepararon perfiles de disolución de una tableta de acuerdo con la presente invención (Ejemplo 2.1) y una tableta de acuerdo con WO 2006/094737 (Ejemplo de referencia 2.2). La disolución se determina según USP como se describió anteriormente. De la Figura 4 se puede deducir que la tableta actual, aunque no contiene ningún material entérico, muestra un perfil de disolución que es sustancialmente el mismo que la tableta de acuerdo con WO 2006/094737 que contiene cantidades significativas de material entérico.

### REIVINDICACIONES

- 1. Tableta para liberación retardada que comprende
- (A) rifaximina en forma polimórfica β, y
- (B) opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticos
- en donde la rifaximina (A) contiene 700-900 mg de rifaximina calculada en base a la rifaximina anhidra, y en donde la tableta está sustancialmente libre de material de liberación entérica.
  - 2. Tableta de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la liberación de rifaximina es inferior al 10 % en 2 horas y entre 20 y 95 %, en 3 horas, determinada de acuerdo con USP, ítem 711 Disolución, aparato 2, método A, 37,5 ° C ± 0,5 ° C, 120 minutos HCl 0,1 N y posteriormente FESSIF como medio regulador en la etapa de regulación.
- 3. Tableta de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde la rifaximina en forma polimórfica β tiene picos de difracción en la XRPD a 5.3, 6.9, 7.8, 10.4, 14.4 y 18.3 grados 2θ (± 0.2 grados 2θ).
  - 4. La tableta de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 está esencialmente libre de otras formas polimórficas de rifaximina.
- 5. Tableta según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 que comprende del 60 al 95 % en peso de rifaximina (A).
  - 6. Tableta según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 que tiene un peso de 900 a 1200 mg.
  - 7. Tableta según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 que comprende:
  - 60-95 % en peso de rifaximina (A)
  - 5-30 % en peso de relleno
- 20 0-10 % en peso de desintegrante,
  - 0-5 % en peso de lubricante,
  - 0-5 % en peso de deslizante,
  - en donde los % en peso se basan en el peso total de la forma de dosificación oral.
- 8. Tableta según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la forma de dosificación oral se empaqueta con una actividad de agua superior al 40 %.
  - 9. Método para preparar una tableta de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 que comprende los pasos de
  - (i) proporcionar (A) rifaximina en forma polimórfica β y (B) opcionalmente uno o más excipiente (s) farmacéutico (s)
  - (ii) opcionalmente granular la mezcla de la etapa (i)
- 30 (iii) comprimir la mezcla del paso (i) o los granulados del paso (ii) y opcionalmente más excipiente (s) farmacéutico (s) a una tableta
  - (iv) opcionalmente recubrir la tableta con un recubrimiento no entérico.
  - 10. Método de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la etapa (ii) comprende granular en seco la mezcla de la etapa (i).
- 35 11. Método de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la granulación en seco de la mezcla de la etapa (i) comprende compactar la mezcla de la etapa (i) a un grumo y granular más el grumo.

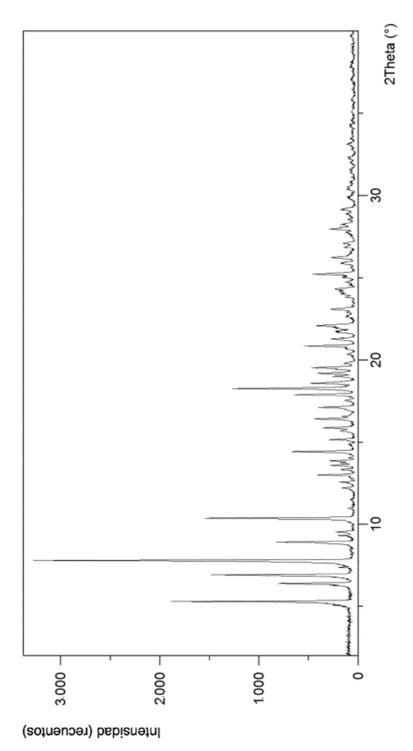


Figura 1

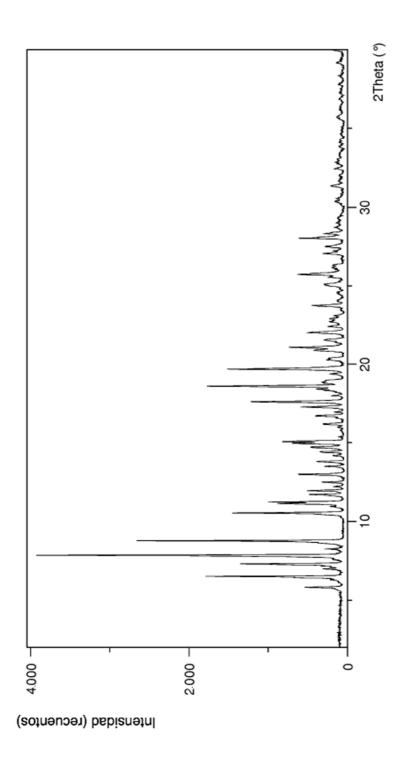


Figura 2

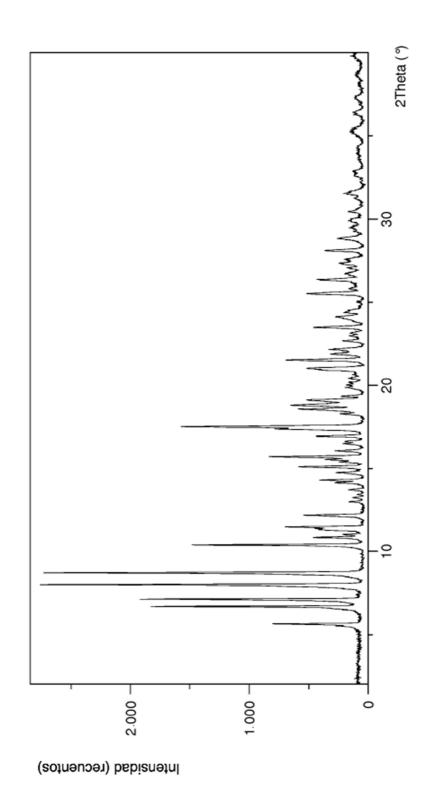


Figura 3

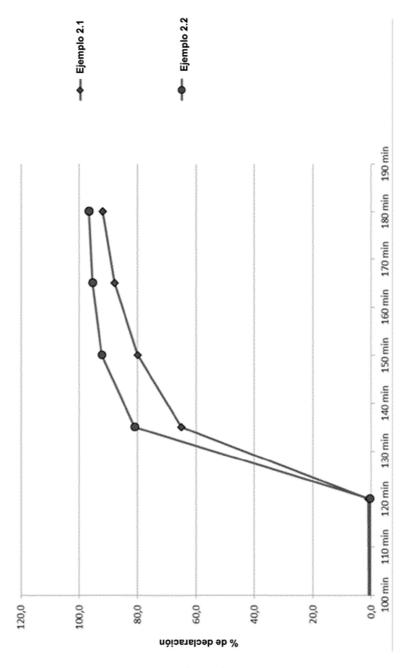


Figura 4