

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 801 678**

51 Int. Cl.:

|                    |           |
|--------------------|-----------|
| <b>A61K 9/14</b>   | (2006.01) |
| <b>A61K 9/16</b>   | (2006.01) |
| <b>A61K 9/48</b>   | (2006.01) |
| <b>A61K 9/10</b>   | (2006.01) |
| <b>A61K 31/437</b> | (2006.01) |
| <b>C07D 498/22</b> | (2006.01) |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.07.2011 PCT/US2011/043769**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.01.2012 WO12009388**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.07.2011 E 11807418 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.05.2020 EP 2593463**

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

30 Prioridad:

**02.12.2010 US 419056 P**  
**12.07.2010 US 363609 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**12.01.2021**

73 Titular/es:

**SALIX PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)**  
**400 Somerset Corporate Boulevard**  
**Bridgewater, NJ 08807, US**

72 Inventor/es:

**SELBO, JON;**  
**TENG, JING;**  
**KABIR, MOHAMMED A. y**  
**GOLDEN, PAM**

74 Agente/Representante:

**FERNÁNDEZ POU, Felipe**

**ES 2 801 678 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

Formulaciones de rifaximina y sus usos

## 5 Antecedentes

10 La rifaximina (INN; ver The Merck Index, XIII Ed., 8304) es un antibiótico que pertenece a la clase de antibióticos rifamicina, por ejemplo, una pirido-imidazo rifamicina. La rifaximina ejerce su amplia actividad antibacteriana, por ejemplo, en el tracto gastrointestinal contra bacterias gastrointestinales localizadas que causan diarrea infecciosa, síndrome del intestino irritable, sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado, enfermedad de Crohn e insuficiencia pancreática, entre otras enfermedades. Se ha informado que la rifaximina se caracteriza por una absorción sistémica insignificante, debido a sus características químicas y físicas (Descombe JJ y otros, Pharmacokinetic study of rifaximin after oral administration in healthy volunteers. Int J Clin Pharmacol Res, 14 (2), 51-56, (1994)).

15 La rifaximina se describe en la patente italiana IT 1154655 y el documento EP 0161534. El documento EP 0161534 describe un proceso para la producción de rifaximina mediante el uso de rifamicina O como material de partida (The Merck Index, XIII Ed., 8301). La Patente de Estados Unidos núm. 7,045,620 B1 y la Publicación PCT WO 2006/094662 A1 describen formas polimórficas de rifaximina. Existe la necesidad en la técnica de formulaciones de rifaximina para tratar mejor las enfermedades gastrointestinales y otras.

## 20 Resumen

En la presente descripción se proporcionan formas de dispersión sólida de rifaximina con una variedad de polímeros y concentraciones de polímeros.

25 En un aspecto, se proporcionan en la presente descripción formas de dispersión sólida de rifaximina. En particular, se proporciona una forma de dispersión sólida de rifaximina que comprende rifaximina y un polímero seleccionado de: succinato de hidroxipropilmetilcelulosa acetato (HPMC-AS) grado HG y grado MG, en donde la relación en peso de rifaximina:polímero varía de 10:90 a 90:10.

30 En una modalidad, la forma de dispersión sólida de rifaximina se caracteriza por un XRPD sustancialmente similar a uno o más de los XRPD de las Figuras 12, 17 y 31.

35 En una modalidad, la forma de dispersión sólida de rifaximina se caracteriza por un Termograma sustancialmente similar a las Figuras 13-16, 18-21, 28, 29 y 32.

En una modalidad, la forma tiene la apariencia de una sola temperatura de transición vítrea (Tg).

40 En una modalidad, una Tg de una forma aumenta con una mayor concentración de rifaximina

En una modalidad, una forma estresada a 70 °C/ 75 % RH durante 1 semana, los sólidos siguen siendo amorfos en los rayos X de acuerdo con XRPD.

45 En una modalidad, una forma estresada a 70 °C/ 75 % RH durante 3 semanas, los sólidos siguen siendo amorfos en los rayos X de acuerdo con XRPD.

En una modalidad, una forma estresada a 70 °C/ 75 % RH durante 6 semanas, los sólidos siguen siendo amorfos en los rayos X de acuerdo con XRPD.

50 En una modalidad, una forma estresada a 70 °C/ 75 % RH durante 12 semanas, los sólidos siguen siendo amorfos en los rayos X de acuerdo con XRPD.

55 En un aspecto, se proporcionan en la presente descripción microgránulos que comprenden una o más de las formas de dispersión sólida de rifaximina descritas en la presente descripción.

En una modalidad, los microgránulos comprenden además un polímero.

60 En una modalidad, el polímero comprende uno o más de polivinilpirrolidona (PVP) grado K-90, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC-P) grado 55, succinato de hidroxipropilmetilcelulosa acetato (HPMC-AS) grados HG y MG, o un polimetacrilato (Eudragit® L100-55).

En modalidades específicas, los microgránulos comprenden 25-75 % de polímero, 40-60 % de polímero o 40-50 % de polímero. En una modalidad ilustrativa, los microgránulos comprenden 42-44 % de polímero.

65 En una modalidad, los microgránulos comprenden cantidades iguales de rifaximina y polímero.

- En otra modalidad, los microgránulos además comprenden un agente de control de liberación intragranular. En modalidades ilustrativas, el agente de control de liberación intragranular comprende un excipiente, desintegrante, crospovidona, almidón glicolato de sodio, almidón de maíz, celulosa microcristalina, derivados celulósicos, bicarbonato de sodio y alginato de sodio farmacéuticamente aceptables.
- 5 En una modalidad, el agente de control de liberación intragranular comprende entre aproximadamente 2 % en peso a aproximadamente 40 % en peso del microgránulo, aproximadamente 5 % en peso a aproximadamente 20 % en peso del microgránulo, o aproximadamente 10 % en peso del microgránulo.
- 10 En otra modalidad, el agente de control de liberación intragranular comprende un desintegrante farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, uno seleccionado del grupo que consiste en crospovidona, almidón glicolato de sodio, almidón de maíz, celulosa microcristalina, derivados celulósicos, bicarbonato de sodio y alginato de sodio.
- 15 En otra modalidad, los microgránulos comprenden además un agente humectante o tensioactivo, por ejemplo, un tensioactivo no iónico.
- 20 En una modalidad, el tensioactivo no iónico comprende entre aproximadamente 2 % en peso a aproximadamente 10 % en peso del microgránulo, entre aproximadamente 4 % en peso a aproximadamente 8 % en peso del microgránulo, o aproximadamente 5,0 % en peso del microgránulo.
- 25 En una modalidad, el tensioactivo no iónico comprende un poloxámero, por ejemplo, el poloxámero 407 también conocido como Pluronic F-127.
- En otra modalidad, los microgránulos comprenden además un antioxidante.
- 30 En modalidades ilustrativas, el antioxidante es hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT) o galato de propilo (PG).
- En otra modalidad, el antioxidante comprende entre aproximadamente 0,1 % en peso a aproximadamente 3 % en peso del microgránulo o entre aproximadamente 0,5 % en peso a aproximadamente 1 % en peso del microgránulo.
- Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende la forma de dispersión sólida de rifaximina como se describe en la presente descripción y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 35 En otro aspecto, se proporcionan en la presente descripción composiciones farmacéuticas que comprenden los microgránulos descritos en la presente descripción.
- En una modalidad, las composiciones farmacéuticas comprenden además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 40 En una modalidad, las composiciones farmacéuticas son comprimidos o cápsulas.
- En una modalidad, las composiciones farmacéuticas comprenden un desintegrante.
- 45 En una modalidad, el polímero comprende uno o más de polivinilpirrolidona (PVP) grado K-90, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC-P) grado 55, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC-AS) grados HG y MG, o un polimetacrilato (Eudragit® L100-55)), con la condición de que las formas de dispersión sólida de rifaximina comprendan rifaximina y un polímero seleccionado de succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC-AS) grado HG y grado MG.
- 50 En un aspecto, se proporcionan en la presente descripción formulaciones farmacéuticas de dispersión sólida que comprenden: rifaximina, HPMC-AS, en una relación de rifaximina a polímero de 50:50, un poliol tensioactivo no iónico y un agente de control de liberación intragranular.
- 55 En una modalidad, el agente de control de liberación intragranular comprende aproximadamente 10 % en peso de la formulación.
- En un aspecto, se proporcionan en la presente descripción procesos para producir una dispersión sólida de rifaximina que comprende: hacer una suspensión de metanol, rifaximina, un polímero y un tensioactivo; secar por pulverización la suspensión; y mezclar la suspensión secada por pulverización con un agente de control de liberación intragranular.
- 60 En un aspecto, se proporcionan en la presente descripción procesos para producir una dispersión sólida de rifaximina que comprende: hacer una suspensión de metanol, rifaximina, HPMC-AS MG y Pluronic F-127; secar por pulverización la suspensión; y mezclar la suspensión secada por pulverización con un agente de control de liberación intragranular.
- 65 En una modalidad, el agente de control de liberación intragranular comprende croscarmelosa de sodio.

Un proceso para producir una dispersión sólida de rifaximina que comprende uno o más de los métodos enumerados en las Tablas 1-5.

5 En una modalidad, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden rifaximina SD, un polímero, un tensioactivo y un agente de control de liberación. En una modalidad, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden rifaximina SD, HPMC-AS, pluronic F127 y croscarmelosa Na (CS). En una modalidad, las composiciones farmacéuticas son comprimidos o píldoras.

10 En modalidades adicionales, las composiciones farmacéuticas comprenden además rellenos, deslizantes o lubricantes.

En modalidades específicas, las composiciones farmacéuticas comprenden las relaciones de componentes establecidas en la Tabla 37.

15 Se describen otras modalidades y aspectos más abajo.

Breve descripción de los dibujos

Figura 1. Estructura química de Rifaximina.

20 Figura 2. (para referencia) Superposición de patrones de XRPD para dispersiones de rifaximina/PVP K-90 obtenidas de metanol mediante secado por pulverización.

Figura 3. (para referencia) Termograma mDSC para dispersión de rifaximina/PVP K-90 25:75 (p/p) obtenida de metanol mediante secado por pulverización.

25 Figura 4. (para referencia) Termograma mDSC para dispersión de rifaximina/PVP K-90 50:50 (p/p) obtenida de metanol mediante secado por pulverización.

30 Figura 5. (para referencia) Termograma mDSC para dispersión de rifaximina/PVP K-90 75:25 (p/p) obtenida de metanol mediante secado por pulverización.

Figura 6. (para referencia) Superposición del Termograma mDSC para dispersiones de rifaximina/PVP K-90 obtenidas de metanol mediante secado por pulverización.

35 Figura 7. (para referencia) Superposición de patrones de XRPD para dispersiones de rifaximina/HPMC-P obtenidas de metanol mediante secado por pulverización.

Figura 8. (para referencia) Termograma mDSC para dispersión de rifaximina/HPMC-P 25:75 (p/p) obtenida de metanol mediante secado por pulverización.

40 Figura 9. (para referencia) Termograma mDSC para dispersión de rifaximina/HPMC-P 50:50 (p/p) obtenida de metanol mediante secado por pulverización.

45 Figura 10. (para referencia) Termograma mDSC para dispersión de rifaximina/HPMC-P 75:25 (p/p) obtenida de metanol mediante secado por pulverización.

Figura 11. (para referencia) Superposición del Termograma mDSC para dispersiones de rifaximina/HPMC-P obtenidas de metanol mediante secado por pulverización.

50 Figura 12. Superposición de patrones de XRPD para dispersiones de Rifaximina/HPMC-AS HG obtenida de metanol mediante secado por pulverización.

Figura 13. Termograma mDSC para dispersión 25:75 (p/p) de Rifaximina/HPMC-AS HG obtenida de metanol mediante secado por pulverización.

55 Figura 14. Termograma mDSC para dispersión 50:50 (p/p) de Rifaximina/HPMC-AS HG obtenida de metanol mediante secado por pulverización.

60 Figura 15. Termograma mDSC para dispersión 75:25 (p/p) de Rifaximina/HPMC-AS HG obtenida de metanol mediante secado por pulverización.

Figura 16. Superposición del Termograma mDSC para dispersiones de Rifaximina/HPMC-AS HG obtenida de metanol mediante secado por pulverización.

65 Figura 17. Superposición de patrones de XRPD para dispersiones de Rifaximina/HPMC-AS MG obtenida de metanol mediante secado por pulverización.

- Figura 18. Termograma mDSC para dispersión 25:75 (p/p) de rifaximina/HPMC-AS MG obtenida de metanol mediante secado por pulverización.
- 5 Figura 19. Termograma mDSC para dispersión 50:50 (p/p) de rifaximina/HPMC-AS MG obtenida de metanol mediante secado por pulverización.
- Figura 20. Termograma mDSC para dispersión 75:25 (p/p) de rifaximina/HPMC-AS MG obtenida de metanol mediante secado por pulverización.
- 10 Figura 21. Superposición del Termograma mDSC para las dispersiones de Rifaximina/HPMC-AS MG obtenidas de metanol mediante secado por pulverización.
- Figura 22. (para referencia) Superposición de patrones de XRPD para dispersiones de Rifaximina/Eudragit L100-55 obtenidas de metanol mediante secado por pulverización.
- 15 Figura 23. (para referencia) Termograma mDSC para dispersión 25:75 (p/p) de Rifaximina/Eudragit L100-55 obtenida de metanol mediante secado por pulverización.
- Figura 24. (para referencia) Termograma mDSC para dispersión 50:50 (p/p) de Rifaximina/Eudragit L100-55 obtenida de metanol mediante secado por pulverización.
- 20 Figura 25. (para referencia) Termograma mDSC para dispersión 75:25 (p/p) de Rifaximina/Eudragit L100-55 obtenida de metanol mediante secado por pulverización.
- Figura 26. (para referencia) Superposición del Termograma mDSC para dispersiones de Rifaximina/Eudragit L100-55 obtenidas de metanol mediante secado por pulverización.
- 25 Figura 27. (para referencia) Termograma mDSC para dispersión 25:75 (p/p) Rifaximina/HPMC-P estresada a 40 °C/75 % RH durante 7 días.
- 30 Figura 28. Termograma mDSC para dispersión 75:25 (p/p) de Rifaximina/HPMC-AS HG estresada a 40 °C/75 % RH durante 7 días.
- Figura 29. Termograma mDSC para dispersión 75:25 (p/p) de Rifaximina/HPMC-AS MG estresada a 40 °C/75 % RH durante 7 días.
- 35 Figura 30. (para referencia) Termograma mDSC para dispersión 25:75 (p/p) Rifaximina/Eudragit L100-55 estresada a 40 °C/75 % RH durante 7 días.
- 40 Figura 31. Patrón de XRPD para dispersión 50:50 (p/p) de Rifaximina/HPMC-AS MG.
- Figura 32. Termogramas DSC modulados para dispersión 50:50 (p/p) de Rifaximina/HPMC-AS MG.
- Figura 33. Análisis de TG-IR para dispersión 50:50 (p/p) de Rifaximina/HPMC-AS MG- datos de TGA.
- 45 Figura 34. Análisis de TG-IR para dispersión 50:50 (p/p) de Rifaximina/HPMC-AS MG- Gráfico Gram-Schmidt y gráfico de cascada.
- Figura 35. Análisis de TG-IR para dispersión 50:50 (p/p) de Rifaximina/HPMC-AS MG.
- 50 Figura 36. (para referencia) Patrón de XRPD para dispersión 25:75 (p/p) de Rifaximina/HPMC-P.
- Figura 37. (para referencia) Termogramas DSC modulados para dispersión 25:75 (p/p) de Rifaximina/HPMC-P.
- 55 Figura 38. (para referencia) Análisis de TG-IR para dispersión 25:75 (p/p) de Rifaximina/HPMC-P - Datos de TGA.
- Figura 39. (para referencia) Análisis de TG-IR para dispersión 25:75 (p/p) de Rifaximina/HPMC-P - Gráfico de Gram-Schmidt y gráfico de cascada.
- 60 Figura 40. (para referencia) Análisis de TG-IR para dispersión 25:75 (p/p) de Rifaximina/HPMC-P.
- Figura 41. Superposición de patrones de XRPD preprocesados en análisis de mezcla multivariante.
- Figura 42. Concentraciones Estimadas de Rifaximina (azul) y HPMC-AS MG (rojo) mediante el uso del análisis de MCR de Unscrambler.
- 65

- Figura 43. Patrones Estimados de XRPD de Rifaximina (azul) y HPMC-AS MG (rojo) mediante el uso del análisis de MCR de Unscrambler.
- 5 Figura 44. Superposición del patrón de XRPD estimado de rifaximina pura mediante el uso de MCR y patrón de XRPD medido de rifaximina al 100 %.
- Figura 45. Superposición del patrón de XRPD estimado de HPMC-AS MG pura mediante el uso de MCR y patrón de XRPD medido de HPMC-AS MG al 100 %.
- 10 Figura 46. Un patrón de XRPD ilustrativo para sólidos combinados de dispersión ternaria de Rifaximina/HPMC-AS MG/Pluronic.
- Figura 47. Un termograma de DSC modulado para sólidos combinados de dispersión ternaria de Rifaximina/HPMC-AS MG/Pluronic.
- 15 Figura 48. Un análisis de TG-IR para sólidos combinados de dispersión ternaria Rifaximina/HPMC-AS MG/Pluronic - Termograma TGA.
- Figura 49. Un análisis de TG-IR ilustrativo para sólidos combinados de dispersión ternaria de Rifaximina/HPMC-AS MG/Pluronic.
- 20 Figura 50. Una superposición ilustrativa de espectros IR para Rifaximina amorfa de rayos X y sólidos combinados de dispersión ternaria de Rifaximina/HPMC-AS MG/Pluronic.
- 25 Figura 51. Una superposición ilustrativa de espectros Raman para Rifaximina amorfa de rayos X y sólidos combinados de dispersión ternaria de Rifaximina/HPMC-AS MG/Pluronic.
- Figura 52. Un informe del análisis del tamaño de partícula para sólidos combinados de dispersión ternaria de Rifaximina/HPMC-AS MG/Pluronic.
- 30 Figura 53. Un análisis de sorción dinámica de vapores (DVS) ilustrativo para sólidos combinados de dispersión ternaria de Rifaximina/HPMC-AS MG/Pluronic.
- Figura 54. Una superposición ilustrativa de patrones de XRPD para sólidos posteriores a DVS y sólidos como se prepararon de dispersión ternaria de Rifaximina/HPMC-AS MG/Pluronic.
- 35 Figura 55. Una superposición ilustrativa de patrones de XRPD para muestras posteriores al estrés y como se prepararon de dispersión ternaria de Rifaximina.
- Figura 56. Un Termograma mDSC ilustrativo para la dispersión ternaria de Rifaximina después de 70 °C/75 % de RH 1 semana.
- 40 Figura 57. Un Termograma mDSC ilustrativo para la dispersión ternaria de Rifaximina después de 70 °C/75 % de RH 3 semanas.
- 45 Figura 58. Un Termograma mDSC ilustrativo para la dispersión ternaria de Rifaximina después de 40 °C/75 % RH 6 semanas.
- Figura 59. Un Termograma mDSC ilustrativo para la dispersión ternaria de Rifaximina después de 40 °C/75 % RH 12 semanas.
- 50 Figura 60. Datos farmacocinéticos de dispersión sólida en perros.
- Figura 61. Disolución de cápsulas de Rifaximina SD; fase ácida: HCl 0.1 N con tiempo de exposición variable. Fase tampón: pH 6,8 con SDS al 0,45 %.
- 55 Figura 62. Disolución de cápsulas de Rifaximina SD; fase ácida: 2 horas; fase tampón: pH 6,8.
- Figura 63. Disolución de la cápsula de Rifaximina; tampón fosfato pH 6,8 con SDS al 0,45 %.
- 60 Figura 64. Disolución de la cápsula de dispersión de rifaximina secada por pulverización (SDD). (a) fase ácida 2 horas, fase tampón: P. Tampón, pH 7,4. (b) fase ácida: HCl 0.1 N con varios tiempos de exposición, fase tampón: P. tampón, pH 7,4 con SDS al 0,45 %.

- Figura 65. Rifamixina SDD con formulación de CS al 10 %. (a) solubilidad cinética de gránulos de Rifamixina SD. 10 % en peso de CS de sodio FaSSIF, 10 % en peso de CS de sodio FeSSIF. (b) perfiles de disolución de comprimido SDD CS al 10 %, 0,2 % SLS, pH 4,5; 0,2 % SLS, pH 5,5; 0,2 % de SLS, pH 7,4; FaSSIF.
- 5 Figura 66. Rifamixina SDD con formulación de CS al 10 %. Disolución de cápsulas de Rifamixina SDD: (a) fase ácida 2 horas, fase tampón: P. Tampón, pH 7,4. Con SDS al 0,45 %; sin SDS. (b) fase ácida: HCl 0.1 N con tiempos de exposición variables, fase tampón: P. tampón, pH 7,4 con SDS al 0,45 %.
- 10 Figura 67. Efectos del pH del medio en la disolución. (a) Disolución de comprimido de Rifaxamina SDD. Fase ácida: 2 horas, pH 2,0, (b) Perfiles de disolución de SDS al 0,2 % a pH 4,5, disolución de comprimido SDD a varios niveles de CS: CS al 0 %, 2,5 %, 5 % y 10 %.
- 15 Figura 68. Efectos del pH del medio en la disolución. (a) disolución de comprimido de Rifaxamina SDD a varios niveles de CS: CS al 0 %, 2,5 %, 5 % y 10 %, SDS al 0,2 % a pH 5,5. (b) Perfiles de disolución, disolución de comprimido SDD a varios niveles de CS: CS al 0 %, 2,5 %, 5 % y 10 %, SDS al 0,2 % a pH 7,4.
- 20 Figura 69. Efectos del pH del medio en la disolución. (a) disolución de comprimido de Rifaxamina SDD CS al 2,5 %, SLS al 0,2 %, pH 4,5, SLS al 0,2 %, pH 5,5, SLS al 0,2 %, pH 7,4. (b) disolución de comprimido de Rifaxamina SDD CS al 0 %, SLS al 0,2 %, pH 4,5, SLS al 0,2 %, pH 5,5, SLS al 0,2 %, pH 7,4.
- 25 Figura 70. Efectos del pH del medio en la disolución. (a) disolución de comprimido de Rifaxamina SDD CS al 10 %, SLS al 0,2 %, pH 4,5, SLS al 0,2 %, pH 5,5, SLS al 0,2 %, pH 7,4. (b) disolución de comprimido de Rifaxamina SDD CS al 5 %, SLS al 0,2 %, pH 4,5, SLS al 0,2 %, pH 5,5, SLS al 0,2 %, pH 7,4.
- 30 Figura 71. Mecanismo de liberación de CS. (a) Solubilidad cinética en medios FaSSIF, pH 6,5, (b) pendiente vs. punto de tiempo.
- La Figura 72 representa una superposición de patrones de XRPD de muestras cuaternarias de rifaximina secadas por pulverización a partir de metanol. La de arriba es una muestra cuaternaria de rifaximina que contiene 0,063 % en peso de BHA. La segunda es la muestra cuaternaria de rifaximina que contiene 0,063 % en peso de BHT. La tercera: es una muestra cuaternaria de rifaximina que contiene 0,094 % en peso de PG, y la de abajo es una dispersión ternaria de rifaximina secada por pulverización.
- 35 La Figura 73 muestra un Termograma mDSC de muestra cuaternaria de rifaximina que contiene 0,063 % en peso de BHA
- La Figura 74 muestra un Termograma mDSC de muestra cuaternaria de rifaximina que contiene 0,063 % en peso de BHT.
- 40 La Figura 75 representa un Termograma mDSC de muestra cuaternaria de rifaximina que contiene 0,094 % en peso de PG.
- La Figura 76 muestra una comparación del patrón de XRPD del polvo de dispersión sólida de rifaximina 42,48 % p/p con material compactado con rodillo de mezcla de rifaximina. Arriba: Polvo de Dispersión Sólida de Rifaximina 42,48 % p/p; Abajo: mezcla de rifaximina compactada con rodillo.
- 45 La Figura 77 representa la farmacocinética de rifaximina después de la administración de formas y formulaciones variables después de una dosis oral única de 2200 mg en perros.
- 50 La Figura 78 representa la Rifaximina SDD en perros.
- La Figura 79 representa el diseño de estudio del cociente.
- La Figura 80 resume el estudio de escalada de la dosis/absorción regional, escalada de la dosis parte A/selección de la dosis.
- 55 La Figura 81 representa datos representativos del sujeto de un estudio de escalada de la dosis.
- La Figura 82 representa datos representativos del sujeto de un estudio de escalada de la dosis.
- 60 La Figura 83 representa los datos medios de escalada de la dosis, en una escala lineal.
- La Figura 84 representa los datos medios de escalada de la dosis, en una escala logarítmica.
- 65 La Figura 85 muestra un resumen de los estudios de escalada de la dosis de Rifaximina SDD.

La Figura 86 es una Tabla de comparación de dosis/forma de dosificación.

La Figura 87 es una Tabla de comparación de dosis/forma de dosificación. Esta tabla compara SDD a dosis crecientes con la formulación cristalina actual en términos de PK sistémica.

5

Descripción detallada

10

Las modalidades descritas en la presente descripción se refieren al descubrimiento de nuevas formas de dispersión sólida de rifaximina con una variedad de polímeros y concentraciones de polímeros. En una modalidad, se contempla el uso de una o más de nuevas formas de dispersión sólida del antibiótico conocido como Rifaximina (INN), en la fabricación de preparaciones medicinales para la vía oral o tópica. Por ejemplo, las formas de dispersión sólida de rifaximina se usan para crear composiciones farmacéuticas, por ejemplo comprimidos o cápsulas, o microgránulos que comprenden formas de dispersión sólida de rifaximina. En los ejemplos se exponen métodos ilustrativos para producir microgránulos de rifaximina. Los microgránulos de rifaximina pueden formularse en composiciones farmacéuticas como se describe en la presente descripción.

15

Los aspectos descritos en la presente descripción también se refieren a la administración de tales preparaciones medicinales a un sujeto que necesita tratamiento con antibióticos. En la presente descripción se proporcionan formas de dispersión sólida de rifaximina con una variedad de polímeros y concentraciones de polímeros.

20

En particular, se proporciona una forma de dispersión sólida de rifaximina que comprende rifaximina y un polímero seleccionado de: succinato de hidroxipropilmetilcelulosa acetato (HPMC-AS) grado HG y grado MG, en donde la relación en peso de rifaximina:polímero varía de 10:90 a 90:10.

25

Como se usa en la presente descripción, el término "agente de control de liberación intragranular" incluye agentes que provocan que una composición farmacéutica, por ejemplo, un microgránulo, se descomponga liberando de esa manera el ingrediente activo, por ejemplo, rifaximina. El agente de control de liberación intragranular ilustrativo, incluyen desintegrantes tales como crospovidona, almidón glicolato de sodio, almidón de maíz, celulosa microcristalina, derivados celulósicos, bicarbonato de sodio y alginato de sodio.

30

En una modalidad, el agente de control de liberación intragranular comprende entre aproximadamente 2 % en peso a aproximadamente 40 % en peso del microgránulo, aproximadamente 5 % en peso a aproximadamente 20 % en peso del microgránulo, aproximadamente 8-15 % en peso o aproximadamente 10 % en peso del microgránulo.

35

En otra modalidad, el microgránulo comprende un tensioactivo, por ejemplo, un tensioactivo no iónico. En una modalidad, el tensioactivo no iónico comprende entre aproximadamente 2 % en peso a aproximadamente 10 % en peso del microgránulo, entre aproximadamente 4 % en peso a aproximadamente 8 % en peso del microgránulo, aproximadamente 6 a aproximadamente 7 % en peso del microgránulo, o aproximadamente 5,0 % en peso del microgránulo.

40

En otra modalidad, el microgránulo comprende un antioxidante. En una modalidad, el antioxidante comprende entre aproximadamente 0,1 % en peso a aproximadamente 3 % en peso del microgránulo, entre 0,3 % en peso a aproximadamente 2 % en peso o entre aproximadamente 0,5 % en peso a aproximadamente 1 % en peso del microgránulo.

45

Como se usa en la presente descripción, el término "intragranular" se refiere a los componentes que residen dentro del microgránulo. Como se usa en la presente descripción, el término "extragranular" se refiere a los componentes de la composición farmacéutica que no están contenidos dentro del microgránulo.

50

Como se usa en la presente descripción, el término polimorfo se usa ocasionalmente como un término general en referencia a las formas de rifaximina e incluye dentro del contexto, sal, hidrato, cocrystal polimorfo y formas amorfas de rifaximina. Este uso depende del contexto y será claro para un experto en la técnica.

55

Como se usa en la presente descripción, el término "aproximadamente" cuando se usa en referencia a las posiciones de los picos del patrón de difracción de rayos X en polvo se refiere a la variabilidad inherente de los picos en dependencia de, por ejemplo, de la calibración del equipo usado, el proceso usado para producir el polimorfo, la edad del material cristalizado y similares, en dependencia de la instrumentación usada. En este caso, la variabilidad de la medida del instrumento fue de aproximadamente  $\pm 0,2$  grados  $2-\theta$ . Una persona experta en la técnica, que tenga el beneficio de esta descripción, comprendería el uso de "aproximadamente" en este contexto. El término "aproximadamente" en referencia a otros parámetros definidos, por ejemplo, contenido de agua,  $C_{m\acute{a}x}$ ,  $t_{m\acute{a}x}$ , AUC, velocidades de disolución intrínseca, temperatura y tiempo, indica la variabilidad inherente en, por ejemplo, medir el parámetro o alcanzar el parámetro. Una persona experta en la técnica, que tiene el beneficio de esta descripción, comprendería la variabilidad de un parámetro connotando por el uso de la palabra aproximadamente.

60

65

Como se usa en la presente descripción, "similar" en referencia a una forma que exhibe características similares a, por ejemplo, un XRPD, un IR, un espectro Raman, un DSC, TGA, NMR, SSNMR, etc., indica que el polimorfo o el cocrystal es identificable mediante ese método y podría variar de similar a sustancialmente similar, siempre que el material se

identifique mediante el método con variaciones esperadas por un experto en la técnica de acuerdo con las variaciones experimentales, que incluyen, por ejemplo, los instrumentos usados, hora del día, humedad, estación, presión, temperatura ambiente, etc.

5 Como se usa en la presente descripción, "dispersión sólida de rifaximina", "dispersión ternaria de rifaximina", "dispersión  
sólida de rifaximina", "dispersión sólida", "formas de dispersión sólida de rifaximina", "SD", "SDD" y "forma dispersión  
sólida de rifaximina" se pretende que tenga significados equivalentes e incluye la composición de dispersión polimérica  
de rifaximina. Estas composiciones son amorfas en XRPD, pero distinguibles a partir de XRPD de rifaximina amorfa.  
10 Como se muestra en los Ejemplos y Figuras, las composiciones de dispersión de polímero de rifaximina son física y  
químicamente distinguibles de la rifaximina amorfa, que incluyen diferentes Tg, diferentes perfiles de XRPD y diferentes  
perfiles de disolución.

15 El polimorfismo, como se usa en la presente descripción, se refiere a la aparición de diferentes formas cristalinas de un  
solo compuesto en estado de hidrato distinto, por ejemplo, una propiedad de algunos compuestos y complejos. Por lo  
tanto, los polimorfos son sólidos distintos que comparten la misma fórmula molecular, aunque cada polimorfo puede  
tener propiedades físicas distintas. Por lo tanto, un solo compuesto puede dar lugar a una variedad de formas  
polimórficas donde cada forma tiene propiedades físicas diferentes y distintas, tales como perfiles de solubilidad,  
temperaturas de punto de fusión, higroscopicidad, forma de partícula, densidad, fluidez, compactabilidad y/o picos de  
20 difracción de rayos X. La solubilidad de cada polimorfo puede variar, por lo tanto, identificar la existencia de polimorfos  
farmacéuticos es esencial para proporcionar productos farmacéuticos con perfiles de solubilidad predecibles. Es  
conveniente investigar todas las formas en estado sólido de un fármaco, que incluye todas las formas polimórficas, y  
determinar la estabilidad, la disolución y las propiedades de flujo de cada forma polimórfica. Las formas polimórficas de  
un compuesto se pueden distinguir en un laboratorio mediante espectroscopía de difracción de rayos X y mediante otros  
25 métodos, tal como la espectrometría infrarroja. Para una revisión general de los polimorfos y las aplicaciones  
farmacéuticas de los polimorfos, ver GM Wall, Pharm Manuf. 3, 33 (1986); J. K. Haleblan y W. McCrone, J Pharm. Sci.,  
58, 911 (1969); y J. K. Haleblan, J. Pharm. Sci., 64, 1269 (1975).

30 Como se usa en la presente descripción, "sujeto" incluye organismos que pueden padecer un trastorno intestinal u otro  
trastorno tratable con rifaximina o que de otra manera podrían beneficiarse de la administración de composiciones de  
dispersión sólida de rifaximina como se describe en la presente descripción, tales como humanos y animales no  
humanos. El término "animales no humanos" incluye todos los vertebrados, por ejemplo, mamíferos, por ejemplo,  
roedores, por ejemplo, ratones y no mamíferos, tales como primates no humanos, por ejemplo, ovejas, perros, vacas,  
pollos, anfibios, reptiles, etc. Susceptible a un trastorno intestinal está destinado a incluir sujetos en riesgo de desarrollar  
35 una infección por trastorno intestinal, por ejemplo, sujetos que padecen de una o más supresión inmunológica, sujetos  
que han estado expuestos a otros sujetos con una infección bacteriana, médicos, enfermeras, sujetos que viajan a  
áreas remotas conocidas que albergan bacterias que causan diarrea de los viajeros, sujetos que beben cantidades de  
alcohol que dañan el hígado, sujetos con antecedentes de disfunción hepática, etc.

40 El lenguaje "una cantidad profilácticamente efectiva" de una composición se refiere a una cantidad de una formulación  
de dispersión sólida de rifaximina o descrita de otra manera en la presente descripción que es efectiva, después de la  
administración de dosis única o múltiple al sujeto, para prevenir o tratar una infección bacteriana.

45 El lenguaje "cantidad terapéuticamente efectiva" de una composición se refiere a una cantidad de una dispersión sólida  
de rifaximina efectiva, después de la administración de dosis única o múltiple al sujeto para proporcionar un beneficio  
terapéutico al sujeto. En una modalidad, el beneficio terapéutico es dañar o matar una bacteria, o prolongar la  
supervivencia de un sujeto con tal un trastorno intestinal o cutáneo. En otra modalidad, el beneficio terapéutico es inhibir  
una infección bacteriana o prolongar la supervivencia de un sujeto con tal una infección bacteriana más allá de lo  
esperado en ausencia de tal tratamiento.

50 La rifaximina ejerce una amplia actividad antibacteriana en el tracto gastrointestinal contra las bacterias  
gastrointestinales localizadas que causan diarrea infecciosa, que incluye las cepas anaeróbicas. Se ha informado que la  
rifaximina se caracteriza por una absorción sistémica insignificante, debido a sus características químicas y físicas  
(Descombe JJy otros, Pharmacokinetic study of rifaximin after oral administration in healthy volunteers. Int J Clin  
Pharmacol Res, 14 (2), 51-56, (1994)).

55 Con respecto a los posibles eventos adversos junto con el uso terapéutico de la rifaximina, la inducción de resistencia  
bacteriana a los antibióticos es de particular relevancia.

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

65

Se ha encontrado que las formas, formulaciones y composiciones de rifaximina tienen diferentes propiedades de biodisponibilidad *in vivo*. Por lo tanto, los polimorfos descritos en la presente descripción serían útiles en la preparación de productos farmacéuticos con diferentes características para el tratamiento de infecciones. Esto permitiría la generación de preparaciones de rifaximina que tienen niveles significativamente diferentes de adsorción con valores de  $C_{máx}$  de aproximadamente 0,0 ng/ml a 5,0 mg/ml. Esto conduce a la preparación de composiciones de rifaximina que son adsorbidas insignificante o significativamente por los sujetos sometidos a tratamiento. Una modalidad descrita en la presente descripción es la modulación de la acción terapéutica de la rifaximina al seleccionar la forma, formulación y/o composición adecuada, o mezcla de las mismas, para el tratamiento de un sujeto. Por ejemplo, en el caso de bacterias invasoras, la forma, formulación y/o composición más biodisponible se puede seleccionar de las descritas en la presente descripción, mientras que en el caso de patógenos no invasivos, se pueden seleccionar formas, formulaciones y/o composiciones menos adsorbidas de rifaximina, ya que pueden ser más seguros para el sujeto sometido a tratamiento. Una forma, formulación y/o composición de rifaximina puede determinar la solubilidad, lo que también puede determinar la biodisponibilidad.

Para el análisis de XRPD, la exactitud y la precisión asociadas con mediciones de terceros en muestras preparadas independientemente en diferentes instrumentos pueden conducir a una variabilidad que es mayor que  $\pm 0,1^\circ 2\theta$ . Para los listados de espacio  $d$ , la longitud de onda usada para calcular los espacios  $d$  fue 1,541874 Å, un promedio ponderado de las longitudes de onda de Cu-K $\alpha$ 1 y Cu-K $\alpha$ 2. La variabilidad asociada con las estimaciones de espacio  $d$  se calculó a partir de la recomendación de USP, en cada espacio  $d$ , y se proporcionó en las tablas de datos y listas de picos respectivas.

### Métodos de Tratamiento

En la presente descripción se describen métodos para tratar, prevenir o aliviar trastornos relacionados con el intestino que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad efectiva de una o más de las composiciones de dispersión sólida de rifaximina. En particular, la presente invención se refiere a la forma de dispersión sólida de rifaximina como se describe en la presente descripción para su uso en el tratamiento, prevención o alivio de trastornos relacionados con el intestino.

Los trastornos relacionados con el intestino incluyen uno o más de síndrome del intestino irritable, diarrea, diarrea asociada a microbios, diarrea asociada a *Clostridium difficile*, diarrea del viajero, sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado, enfermedad de Crohn, enfermedad diverticular, pancreatitis crónica, insuficiencia pancreática, enteritis, colitis, encefalopatía hepática, encefalopatía hepática mínima o pouchitis.

La duración del tratamiento para un trastorno intestinal particular dependerá en parte del trastorno. Por ejemplo, la diarrea del viajero solo puede requerir una duración del tratamiento de 12 a aproximadamente 72 horas, mientras que la enfermedad de Crohn puede requerir duraciones del tratamiento de aproximadamente 2 días a 3 meses. Las dosificaciones de rifaximina también variarán en dependencia del estado de la enfermedad. Los intervalos de dosificación adecuados se proporcionan en la presente descripción más adelante. Los polimorfos y los cocrystalos descritos en la presente descripción también pueden usarse para tratar o prevenir una patología en un sujeto sospechoso de estar expuesto a un agente de guerra biológica.

La identificación de aquellos sujetos que necesitan tratamiento profiláctico para el trastorno intestinal está dentro de la capacidad y el conocimiento de un experto en la técnica. Algunos de los métodos para la identificación de sujetos que corren el riesgo de desarrollar un trastorno intestinal que puede ser tratado por el método objeto son apreciados en las ciencias médicas, tal como los antecedentes familiares, el historial de viajes y los planes de viaje esperados, la presencia de factores de riesgo asociados con el desarrollo de ese estado de enfermedad en el sujeto. Un clínico experto en la técnica puede identificar fácilmente a tales sujetos candidatos, mediante el uso de, por ejemplo, pruebas clínicas, examen físico e historial médico/familiar/de viaje.

Las infecciones cutáneas tópicas y las infecciones vaginales también pueden tratarse con las composiciones de rifaximina descritas en la presente descripción. Por lo tanto, en la presente descripción se describen métodos para usar una composición de dispersión sólida de rifaximina (composiciones de rifaximina SD) para tratar infecciones vaginales, infecciones de oído, infecciones pulmonares, afecciones periodontales, rosácea y otras infecciones de la piel y/u otras afecciones relacionadas. En la presente descripción se proporcionan composiciones farmacéuticas vaginales para tratar infecciones vaginales, particularmente vaginosis bacteriana, que se administrarán por vía tópica, incluidas espumas y cremas vaginales, que contienen una cantidad terapéuticamente efectiva de composiciones de rifaximina SD, preferentemente entre aproximadamente 50 mg y 2500 mg. Las composiciones farmacéuticas conocidas por los expertos en la técnica para el tratamiento de afecciones patológicas vaginales por la ruta tópica se pueden usar ventajosamente con composiciones de rifaximina SD. Por ejemplo, las espumas, ungüentos, cremas, geles, óvulos, cápsulas, comprimidos y comprimidos efervescentes vaginales pueden usarse efectivamente como composiciones farmacéuticas que contienen composiciones de rifaximina SD, que pueden administrarse tópicamente para el tratamiento de infecciones vaginales, incluida la vaginosis bacteriana. También se proporciona en la presente descripción un método para usar composiciones de rifaximina SD para tratar la dispepsia gástrica, que incluye gastritis, gastroduodenitis, gastritis antral, erosiones antrales, duodenitis erosiva y úlceras pépticas. Estas condiciones pueden ser causadas por *Helicobacter pylori*. Se pueden usar formulaciones farmacéuticas conocidas por los expertos en la

técnica con el beneficio de esta descripción para ser usadas para la administración oral de un fármaco. En la presente descripción se proporcionan métodos para tratar infecciones del oído con composiciones de rifaximina SD. Las infecciones de oído incluyen infección de oído externo o una infección del oído medio e interno. También se proporcionan en la presente descripción métodos para usar composiciones de rifaximina SD para tratar o prevenir neumonía por aspiración y/o sepsis, incluida la prevención de neumonía por aspiración y/o sepsis en pacientes sometidos a supresión de ácido o sometidos a alimentación enteral artificial a través de una Gastrostomía/Yeyunostomía o naso/oro tubos gástricos; prevención de neumonía por aspiración en pacientes con deterioro del estado mental, por ejemplo, por cualquier motivo, para sujetos sometidos a anestesia o ventilación mecánica que tienen un alto riesgo de neumonía por aspiración. En la presente descripción se proporcionan métodos para tratar o prevenir afecciones periodontales, que incluyen placa, caries y gingivitis. En la presente descripción se proporcionan métodos para tratar la rosácea, que es una afección crónica de la piel que implica inflamación de las mejillas, la nariz, el mentón, la frente o los párpados.

### Preparaciones Farmacéuticas

Las modalidades también proporcionan composiciones farmacéuticas, que comprenden una cantidad efectiva de una o más composiciones rifaximina SD, o microgránulos que comprenden formas rifaximina SD descritas en la presente descripción (por ejemplo, descritas en la presente descripción y un portador farmacéuticamente aceptable). En particular, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende la forma de dispersión sólida de rifaximina como se describe en la presente descripción y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad adicional, la cantidad efectiva es efectiva para tratar una infección bacteriana, por ejemplo, sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado, enfermedad de Crohn, encefalopatía hepática, colitis asociada a antibióticos y/o enfermedad diverticular. Las modalidades también proporcionan composiciones farmacéuticas, que comprenden una cantidad efectiva de composiciones rifaximina SD.

Para ejemplos del uso de rifaximina para tratar la diarrea del viajero, consulte Infante RM, Ericsson CD, Zhi-Dong J, Ke S, Steffen R, Riopel L, Sack DA, DuPont, HL., Enteroaggregative Escherichia coli Diarrhea in Travelers: Response to Rifaximin Therapy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2004;2:135-138; y Steffen R, M.D., Sack DA, M.D., Riopel L, Ph.D., Zhi-Dong J, Ph.D., Sturchler M, M.D., Ericsson CD, M.D., Lowe B, M.Phil., Waiyaki P, Ph.D., White M, Ph.D., DuPont HL, M.D. Therapy of Travelers' Diarrhea With Rifaximin on Various Continents. *The American Journal of Gastroenterology*. Mayo de 2003, Volumen 98, Número 5. Examples of treating hepatic encephalopathy with rifaximin see, for example, N. Engl J Med. 2010\_362\_1071-1081.

Las modalidades también proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden composiciones rifaximina SD y un portador farmacéuticamente aceptable. Las modalidades de la composición farmacéutica comprenden además excipientes, por ejemplo, uno o más de un agente diluyente, agente aglutinante, agente lubricante, agente de control de liberación intragranular, por ejemplo, un agente desintegrante, agente colorante, agente saborizante o agente edulcorante. Se puede formular una composición para comprimidos recubiertos y no recubiertos seleccionados, cápsulas de gelatina dura y blanda, píldoras recubiertas de azúcar, pastillas, láminas de obleas, gránulos y polvos en paquetes sellados. Por ejemplo, las composiciones pueden formularse para uso tópico, por ejemplo, ungüentos, pomadas, cremas, geles y lociones.

En una descripción, la composición de rifaximina SD se administra al sujeto mediante el uso de una formulación farmacéuticamente aceptable, *por ejemplo*, una formulación farmacéuticamente aceptable que proporciona un suministro sostenido o retrasado de la composición de rifaximina SD a un sujeto durante al menos 2, 4, 6, 8, 10, 12 horas, 24 horas, 36 horas, 48 horas, una semana, dos semanas, tres semanas, o cuatro semanas después de que la formulación farmacéuticamente aceptable se administra al sujeto. Las formulaciones farmacéuticamente aceptables pueden contener microgránulos que comprenden rifaximina como se describe en la presente descripción.

En ciertas modalidades, estas composiciones farmacéuticas son adecuadas para administración tópica u oral a un sujeto. En otras modalidades, como se describe en detalle a continuación, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción pueden formularse especialmente para administración en forma sólida o líquida, que incluyen aquellas adaptadas para lo siguiente: (1) administración oral, por ejemplo, gotas (soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas), comprimidos, bolos, polvos, gránulos, pastas; (2) administración parenteral, por ejemplo, mediante inyección subcutánea, intramuscular o intravenosa como, por ejemplo, una solución o suspensión estéril; (3) aplicación tópica, por ejemplo, como una crema, ungüento o aerosol aplicado a la piel; (4) intravaginalmente o intrarrectalmente, por ejemplo, como un óvulo, crema o espuma; o (5) aerosol, por ejemplo, como un aerosol acuoso, preparación liposomal o partículas sólidas que contienen el compuesto.

La frase "farmacéuticamente aceptable" se refiere a las composiciones y cocrystalos rifaximina SD presentados en la presente descripción, composiciones que contienen tales compuestos y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del buen juicio médico, son adecuadas para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, proporcional a una relación beneficio/riesgo razonable.

La frase "portador farmacéuticamente aceptable" incluye material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un relleno líquido o sólido, diluyente, excipiente, disolvente o material de encapsulación, involucrado en portar o transportar el producto químico sujeto desde un órgano o parte del cuerpo, a otro órgano o parte del cuerpo. Cada portador es preferentemente "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para el sujeto. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz y almidón de papa; (3) celulosa, y sus derivados, tales como carboximetil celulosa de sodio, etil celulosa y acetato de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorio; (9) aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (10) glicoles, tales como propilenglicol; (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres, tales como etil oleato y etil laurato; (13) agar; (14) agentes tampones, tales como hidróxido magnésico e hidróxido aluminico; (15) ácido alginico; (16) agua libre de pirógeno; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) etil alcohol; (20) soluciones tampón de fosfato; y (21) otras sustancias no tóxicas compatibles empleadas en las formulaciones farmacéuticas.

Los agentes humectantes, emulsionantes y lubricantes, tales como lauril sulfato de sodio y estearato magnésico, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorante, saborizante y agentes perfumantes, conservantes y antioxidantes pueden estar presente además en las composiciones.

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

Los métodos para preparar estas composiciones incluyen la etapa de asociar una composición(ones) o microgránulos de rifaximina SD que contienen las composiciones de rifaximina SD con el portador y, opcionalmente, uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan al asociar de manera uniforme e íntima una composición de rifaximina SD con portadores líquidos, o portadores sólidos finamente divididos, o ambos, y después, si es necesario, dando forma al producto.

Las composiciones adecuadas para la administración oral pueden estar en forma de cápsulas, sobres, píldoras, comprimidos, pastillas (mediante el uso de una base saborizada, usualmente sacarosa y acacia o tragacanto), polvos, gránulos, o como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión líquida de aceite en agua o agua en aceite, o como un elixir o jarabe, o como pastillas (mediante el uso de una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia) y/o como enjuagues bucales y similares, donde cada uno contiene una cantidad predeterminada de una composición(ones) de rifaximina SD como un ingrediente activo. Un compuesto puede administrarse además como un bolo, electuario o pasta.

Las composiciones SD de rifaximina descritas en la presente descripción pueden usarse ventajosamente en la producción de preparaciones medicinales que tienen actividad antibiótica, que contienen rifaximina, tanto para uso oral como tópico. Las preparaciones medicinales para uso oral contendrán una composición SD de rifaximina junto con los excipientes habituales, por ejemplo, agentes diluyentes tales como manitol, lactosa y sorbitol; agentes aglutinantes tales como almidones, gelatinas, azúcares, derivados de celulosa, gomas naturales y polivinilpirrolidona; agentes lubricantes tales como talco, estearatos, aceites vegetales hidrogenados, polietilenglicol y dióxido de silicio coloidal; agentes desintegrantes tales como almidones, celulosas, alginatos, gomas y polímeros reticulados; colorantes, saborizantes, desintegrantes y agentes edulcorantes.

Las modalidades descritas en la presente descripción incluyen una composición de rifaximina SD administrable por vía oral, por ejemplo comprimidos recubiertos y no recubiertos, cápsulas de gelatina blandas y duras, píldoras recubiertas de azúcar, pastillas, láminas de obleas, gránulos y polvos en paquetes sellados u otros contenedores.

Las composiciones farmacéuticas para administración rectal o vaginal pueden presentarse como un supositorio, que puede prepararse al mezclar una o más composiciones de rifaximina SD con uno o más excipientes o portadores no irritantes adecuados que comprenden, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, un cera para supositorios o un salicilato, y que es sólida a temperatura ambiente, pero líquida a temperatura corporal y, por lo tanto, se fundirá en el recto o la cavidad vaginal y liberará el agente activo. Las composiciones que son adecuadas para la administración vaginal incluyen además formulaciones de óvulos, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizaciones que contienen tales portadores que se conocen en la técnica como apropiados.

Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de una(s) composición(ones) de rifaximina SD incluyen polvos, pulverizaciones, ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhalantes. La(s) composición(ones) de rifaximina SD activa pueden mezclarse en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y con cualquier conservante, tampón o propelentes que pueda ser necesario.

Los ungüentos, pastas, cremas y geles pueden contener, además de la(s) composición(ones) de rifaximina SD, excipientes, tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc, o mezclas de los mismos.

5 Los polvos y pulverizaciones pueden contener, además de una(s) composición(ones) de rifaximina SD, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y poliamida en polvo, o mezclas de estas sustancias. Los pulverizados pueden contener además propelentes habituales, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos volátiles no sustituidos, tales como butano y propano.

10 La(s) composición(ones) de rifaximina SD pueden administrarse alternativamente por aerosol. Esto se logra mediante la preparación de un aerosol acuoso, preparación liposomal o partículas sólidas que contenga el compuesto. Se podría usar una suspensión no acuosa (*por ejemplo*, propelente fluorocarbono). Se prefieren los nebulizadores sónicos porque minimizan la exposición del agente al cizallamiento, lo que puede provocar la degradación del compuesto.

15 Se prepara un aerosol acuoso, por ejemplo, por formulación de una solución o suspensión acuosa del agente junto con portadores y estabilizadores farmacéuticamente aceptables convencionales. Los portadores y estabilizadores varían con los requerimientos del compuesto particular, pero típicamente incluyen tensioactivos no iónicos (Tweens, Plurónicos, o polietilenglicol), proteínas inocuas como albúmina de suero, ésteres de sorbitán, ácido oléico, lecitina, aminoácidos tales como glicina, tampones, sales, azúcares o alcoholes de azúcar. Los aerosoles generalmente se preparan a partir de  
20 soluciones isotónicas.

Los parches transdérmicos tienen la ventaja adicional de proporcionar un suministro controlado de una(s) composición(ones) de rifaximina SD al cuerpo. Tales formas de dosificación pueden obtenerse al disolver o dispersar el agente en el medio apropiado. Los potenciadores de la absorción también se pueden usar para aumentar el flujo del  
25 ingrediente activo a través de la piel. La velocidad de dicho flujo puede controlarse al proporcionar una membrana de control de la velocidad o dispersar el ingrediente activo en una matriz polimérica o gel.

Las formulaciones oftálmicas, ungüentos oculares, polvos, soluciones y similares, se contemplan además dentro del alcance de la invención.  
30

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración parenteral pueden comprender una o más composición(ones) de rifaximina SD en conjunto con uno o más soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones estériles isotónicas acuosas o no acuosas farmacéuticamente aceptables, o polvos estériles que pueden reconstituirse en las soluciones o dispersiones estériles inyectables justo antes del uso, que pueden contener antioxidantes,  
35 tampones, bacteriostatos, solutos que hacen la formulación isotónica con la sangre del recipiente pretendido o agentes de suspensión o espesamiento.

Los ejemplos de portadores acuosos y no acuosos que se pueden emplear en las composiciones farmacéuticas incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerina, glicol de propileno, polietilenglicol, y similares), y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales, tal como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, por el uso de materiales de recubrimiento, tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones, y por medio del uso de tensioactivos.  
40

45 Cuando la(s) composición(ones) de rifaximina SD se administran como productos farmacéuticos, a humanos y animales, se pueden administrar per se o como una composición farmacéutica que contiene, por ejemplo, 0,1 a 99,5 % (con mayor preferencia, 0,5 a 90 %) de ingrediente activo en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable.

Independientemente de la ruta de administración seleccionada, la(s) composición(ones) de rifaximina SD se formulan en formas de dosificación farmacéuticamente aceptables por métodos conocidos por los expertos en la técnica.  
50

Los niveles de dosificación reales y el curso temporal de la administración de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas pueden variar para obtener una cantidad del ingrediente activo que es efectiva para alcanzar la respuesta terapéutica deseada para un sujeto particular, composición, y modo de administración, sin que sea tóxica para el sujeto. Un intervalo de dosis ilustrativo es de 25 a 3000 mg por día. Otras dosis incluyen, por ejemplo,  
55 600 mg/día, 1100 mg/día y 1650 mg/día. Otras dosis ilustrativas incluyen, por ejemplo, 1000 mg/día, 1500 mg/día, entre 500 mg a aproximadamente 1800 mg/día o cualquier valor intermedio.

Una dosis preferida de la composición de rifaximina SD descrita en la presente descripción es el máximo que un sujeto puede tolerar sin desarrollar efectos secundarios graves. Preferentemente, la composición de rifaximina SD se administra a una concentración de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg por kilogramo de peso corporal, aproximadamente 10 a aproximadamente 100 mg/kg o aproximadamente 40 mg a aproximadamente 80 mg/kg de peso corporal. Los intervalos intermedios a los valores mencionados anteriormente también están destinados a ser parte. Por ejemplo, las dosis pueden variar de 50 mg a aproximadamente 2000 mg/día.  
60

65

En el tratamiento de terapia combinada, el(los) otro(s) agente(s) farmacológico(s) se administran a mamíferos (*por ejemplo*, humanos, hombre o mujer) por métodos convencionales. Los agentes pueden administrarse en una forma de dosificación única o en formas de dosificación separadas. Los expertos en la técnica conocen bien las cantidades efectivas de los otros agentes terapéuticos. Sin embargo, está dentro del ámbito del experto determinar el intervalo de la cantidad óptima efectiva del otro agente terapéutico. En una descripción en la que se administra otro agente terapéutico a un animal, la cantidad efectiva de la composición de rifaximina SD es menor que su cantidad efectiva en caso de que el otro agente terapéutico no se administre. En otra modalidad, la cantidad efectiva del agente convencional es menor que su cantidad efectiva en caso de que no se administre la composición de rifaximina SD. De esta manera, se pueden minimizar los efectos secundarios no deseados asociados con altas dosis de cualquiera de los agentes. Otras ventajas potenciales (que incluyen, sin limitación, regímenes de dosificación mejorados y/o costo reducido del fármaco) serán evidentes para los expertos en la técnica.

En varias descripciones, las terapias (*por ejemplo*, agentes profilácticos o terapéuticos) se administran con menos de 5 minutos de diferencia, menos de 30 minutos de diferencia, 1 hora de diferencia, a aproximadamente 1 hora de diferencia, aproximadamente 1 a aproximadamente 2 horas de diferencia, aproximadamente 2 horas a aproximadamente 3 horas de diferencia, a aproximadamente 3 horas a aproximadamente 4 horas de diferencia, a aproximadamente 4 horas a aproximadamente 5 horas de diferencia, a aproximadamente 5 horas a aproximadamente 6 horas de diferencia, a aproximadamente 6 horas a aproximadamente 7 horas de diferencia, a aproximadamente 7 horas a aproximadamente 8 horas de diferencia, a aproximadamente 8 horas a aproximadamente 9 horas de diferencia, a aproximadamente 9 horas a aproximadamente 10 horas de diferencia, a aproximadamente 10 horas a aproximadamente 11 horas de diferencia, a aproximadamente 11 horas a aproximadamente 12 horas de diferencia, a aproximadamente 12 horas a 18 horas de diferencia, a 18 horas a 24 horas de diferencia, a 24 horas a 36 horas de diferencia, a 36 horas a 48 horas de diferencia, a 48 horas a 52 horas de diferencia, a 52 horas a 60 horas de diferencia, a 60 horas a 72 horas de diferencia, a 72 horas a 84 horas de diferencia, a 84 horas a 96 horas de diferencia, o 96 horas a 120 horas de diferencia. En las descripciones preferidas, se administran dos o más terapias dentro de la visita al mismo sujeto.

En ciertas descripciones, uno o más compuestos y una o más otras terapias (*por ejemplo*, agentes profilácticos o terapéuticos) se administran cíclicamente. La terapia cíclica implica la administración de una primera terapia (*por ejemplo*, un primer agente profiláctico o terapéutico) durante un período de tiempo, seguido de la administración de una segunda terapia (*por ejemplo*, un segundo agente profiláctico o terapéutico) durante un período de tiempo, opcionalmente, seguido de la administración de una tercera terapia (*por ejemplo*, agente profiláctico o terapéutico) durante un período de tiempo y así sucesivamente, y repitiendo esta administración secuencial, *es decir*, el ciclo para reducir el desarrollo de resistencia a una de las terapias, para evitar o reducir los efectos secundarios de una de las terapias, y/o para mejorar la eficacia de las terapias.

En ciertas descripciones, la administración de los mismos compuestos puede repetirse y las administraciones pueden separarse por al menos 1 día, 2 días, 3 días, 5 días, 10 días, 15 días, 30 días, 45 días, 2 meses, 75 días, 3 meses o al menos 6 meses. En otras descripciones, la administración de la misma terapia (*por ejemplo*, agente profiláctico o terapéutico) que no sea una composición de rifaximina SD puede repetirse y la administración puede separarse por al menos 1 día, 2 días, 3 días, 5 días, 10 días, 15 días, 30 días, 45 días, 2 meses, 75 días, 3 meses o al menos 6 meses.

Ciertas indicaciones pueden requerir tiempos de tratamiento más largos. Por ejemplo, el tratamiento de la diarrea del viajero solo puede durar entre aproximadamente 12 horas a aproximadamente 72 horas, mientras que el tratamiento para la enfermedad de Crohn puede durar entre aproximadamente 1 día a aproximadamente 3 meses. Un tratamiento para la encefalopatía hepática puede ser, por ejemplo, para el resto de la vida del sujeto. Un tratamiento para el IBS puede ser intermitente durante semanas o meses a la vez o por el resto de la vida del sujeto.

### Composiciones y Formulaciones

Las dispersiones sólidas de rifaximina, las composiciones farmacéuticas que comprenden rifaximina SD o microgránulos que comprenden dispersiones sólidas de rifaximina, pueden hacerse, por ejemplo, de polímeros que incluyen polivinilpirrolidona (PVP) grado K-90, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC-P) grado 55, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC-AS) grados HG y MG, y un polimetacrilato (Eudragit® L100-55), con la condición de que las formas de dispersión sólida de rifaximina comprendan rifaximina y un polímero seleccionado de succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC-AS) grado HG y grado MG. Las composiciones de dispersión sólida de rifaximina se componen, por ejemplo, de 10:90, 15:85, 20:80, 25:75, 30:70, 40:60, 50:50 60:40, 70:30, 75:25, 80:20, 85:15 y 90:10 (rifaximina/polímero, en peso). En particular, la relación en peso de rifaximina/polímero varía de 10:90 a 90:10. Las dispersiones sólidas preferidas se componen por 25:75, 50:50 y 75:25 (Rifaximina/polímero, en peso). Además de la rifaximina y el polímero, las dispersiones sólidas también pueden comprender tensioactivos, por ejemplo, polioles tensioactivos no iónicos.

Un ejemplo de formulación comprende aproximadamente 50:50 (p/p) de rifaximina:HPMC-AS MG con entre aproximadamente 2 % en peso a aproximadamente 10 % en peso de un poliol tensioactivo no iónico, por ejemplo, Pluronic F-127.

Un ejemplo de una formulación comprende 50:50 (p/p) de rifaximina: HPMC-AS MG con aproximadamente 5,9 % en peso de un poliol tensioactivo no iónico, por ejemplo, Pluronic F-127. La dispersión ternaria de rifaximina secada por pulverización (50:50 (p/p) rifaximina:HPMC-AS MG con 5,9 % en peso de Pluronic F-127) se mezcló con 10 % en peso de croscarmelosa sódica y luego se introdujo en cápsulas de gelatina. Cada cápsula contiene 275 mg de rifaximina y la formulación de la mezcla es 85:5:10 de 50:50 (p/p) Rifaximina:HPMC-AS MG : Pluronic : croscarmelosa sódica (calculada en sólidos totales). En los ejemplos se describen otros ejemplos de microgránulos y composiciones farmacéuticas que comprenden rifaximina SD.

Para formar la dispersión sólida de rifaximina, los componentes, por ejemplo, rifaximina, polímero y metanol, se mezclan y luego se secan por pulverización. Las condiciones ilustrativas se resumen en la Tabla 9 y el procedimiento descrito a continuación y en los Ejemplos 3 y 4.

Los parámetros ilustrativos del proceso de secado por pulverización incluyen, por ejemplo:

- Secador por Pulverización - por ejemplo, PSD 1;
- Boquilla de fluido simple o múltiple: por ejemplo, una boquilla Niro de dos Fluidos;
- Orificio de boquilla - 0,1 - 10 mm;
- Temperatura del gas de entrada: 75-150 ± 5 grados C;
- Flujo de gas de proceso (mmH<sub>2</sub>O) - 20 - 70, preferido 44;
- Presión de gas de atomización - 0,7 - 1 bar;
- Velocidad de alimentación - 2 - 7 kg/h;
- Temperatura de salida - 30-70 ± 3 grados C;
- Temperatura de la solución - 20 - 50 grados C; y
- Después del secado por pulverización, secar al vacío a 20 - 60 grados C, durante aproximadamente 2 a 72 h.

#### Artículo de Fabricación

Otra modalidad incluye artículos de fabricación que comprenden, por ejemplo, un contenedor que alberga una composición farmacéutica de rifaximina SD adecuada para la administración oral o tópica de rifaximina en combinación con instrucciones de etiquetado impresas que proporcionan una discusión de cuándo se debe administrar una forma de dosificación particular con alimentos y cuándo debe tomarse con el estómago vacío. Los ejemplos de formas de dosificación y protocolos de administración se describen a continuación. La composición estará contenida en cualquier contenedor adecuado capaz de albergar y dispensar la forma de dosificación y que no interactuará significativamente con la composición y además estará en relación física con el etiquetado apropiado. Las instrucciones del etiquetado serán consistentes con los métodos de tratamiento descritos anteriormente. El etiquetado puede estar asociado con el contenedor por cualquier medio que mantenga una proximidad física de los dos, a modo de ejemplo no limitante, ambos pueden estar contenidos en un material de empaque como una caja o envoltura plástica retráctil o pueden estar asociados con las instrucciones estando unidas al contenedor, tal como con un pegamento que no oculta las instrucciones del etiquetado u otros medios de unión o retención.

Otro aspecto es un artículo de fabricación que comprende un contenedor que contiene una composición farmacéutica que comprende una composición o formulación de rifaximina SD en donde el contenedor alberga preferentemente la composición de rifaximina en forma de dosificación unitaria y está asociado con las instrucciones de etiquetado impresas que aconsejan la absorción diferente cuando se toma la composición farmacéutica con y sin comida.

También se proporcionan composiciones empacadas, y pueden comprender una cantidad terapéuticamente efectiva de rifaximina. La composición de rifaximina SD y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, en donde la composición se formula para tratar a un sujeto que padece o es susceptible a un trastorno intestinal, y se empaqueta con instrucciones para tratar a un sujeto que padece o es susceptible a un trastorno intestinal.

También se proporcionan kits en la presente descripción, por ejemplo, kits para tratar un trastorno intestinal en un sujeto. Los kits pueden contener, por ejemplo, una o más de las formas de dispersión sólida de rifaximina e instrucciones de uso. Las instrucciones de uso pueden contener información de prescripción, información de dosificación, información de almacenamiento y similares.

También se proporcionan composiciones empacadas, y pueden comprender una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición de rifaximina SD y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, en donde la composición se

formula para tratar a un sujeto que padece o es susceptible a un trastorno intestinal, y se empaqueta con instrucciones para tratar a un sujeto que padece o es susceptible a un trastorno intestinal.

La presente invención se ilustra además por los ejemplos siguientes, los cuales no deben interpretarse como otras limitantes.

## EJEMPLOS

La estructura química de la Rifaximina se muestra a continuación en la Figura 1.

### Ejemplo 1. Dispersiones Sólidas de Rifaximina

Se formularon varios polímeros con rifaximina en sólidos preparados por metanol y secado por pulverización a pequeña escala (~ 1 g). Se usaron los polímeros, que incluyen polivinilpirrolidona (PVP) grado K-90 (para referencia), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC-P) grado 55 (para referencia), succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC-AS) grados HG y MG, y un polimetacrilato (Eudragit® L100-55) (para referencia). Los sólidos tienen composiciones de 25:75, 50:50 y 75:25 (Rifaximina/polímero, en peso).

Las muestras generadas se observaron bajo microscopio de luz polarizada después de la preparación y se caracterizaron por XRPD. Los resultados se incluyen en la Tabla 1 a la Tabla 5. No se observó birrefringencia con extinción (B/E) para ninguna de las muestras, lo que indica que se obtuvieron sólidos sin orden cristalino. No se evidenciaron picos agudos mediante la inspección visual de los patrones de XRPD de estas muestras, consistentes con materiales no cristalinos, como se muestra en la Figura 2 (con PVP K-90), Figura 7 (con HPMC-P), Figura 12 (con HMPC- AS HG), Figura 12 (con HMPC-AS MG) y Figura 17 (con Eudragit LI00-55).

Los materiales se caracterizaron por mDSC, donde la aparición de una sola temperatura de transición vítrea ( $T_g$ ) proporciona respaldo para una dispersión no cristalina totalmente miscible. Todas las dispersiones preparadas con PVP K-90 muestran una sola  $T_g$  aparente a aproximadamente 185 °C (Figura 3, 25:75 p/p), 193 °C (Figura 4, 50:50 p/p) y 197 °C (Figura 5, 75:25) respectivamente. El cambio en la capacidad calorífica ( $\Delta C_p$ ) a  $T_g$  es de aproximadamente 0,3 J/g·°C para cada dispersión. Se observó una endoterma no reversible, que probablemente se deba al disolvente residual en los materiales, en cada una de las dispersiones de Rifaximina/PVP K-90 centradas a aproximadamente 78 °C, 59 °C y 61 °C.

De la Figura 6, la  $T_g$  de las dispersiones de Rifaximina/PVP K-90 aumenta con el aumento de la concentración de Rifaximina, que se debe a la mayor  $T_g$  de Rifaximina (199 °C) que PVP K-90 (174 °C). La evidencia de una sola  $T_g$  puede sugerir que los componentes de la dispersión están íntimamente mezclados o son miscibles.

Las dispersiones preparadas con otros polímeros también muestran una sola  $T_g$  aparente, como un cambio gradual en la señal de flujo de calor inverso por mDSC. Las dispersiones preparadas con HPMC-P exhiben  $T_g$  a 153 °C (Figura 8, 25:75 p/p), 161 °C (Figura 9, 50:50 p/p) y 174 °C (Figura 10, 75:25 p/w) respectivamente, con  $\Delta C_p$  a  $T_g$  de aproximadamente 0,4 J/g·°C.

Con HPMC-AS HG, las dispersiones muestran  $T_g$  a 137 °C (Figura 13, 25:75 p/p), 154 °C (Figura 14, 50:50 p/p) y 177 °C (Figura 15, 75:25 p/p) respectivamente;  $\Delta C_p$  a  $T_g$  es aproximadamente 0,4 o 0,3 J/g·°C.

Con HPMC-AS MG, las dispersiones muestran  $T_g$  a 140 °C (Figura 18, 25:75 p/p), 159 °C (Figura 19, 50:50 p/p) y 177 °C (Figura 10, 75:25 p/p) respectivamente;  $\Delta C_p$  a  $T_g$  es aproximadamente 0,4 o 0,3 J/g·°C.

Las dispersiones preparadas con Eudragit L100-55 exhiben  $T_g$  a 141 °C con  $\Delta C_p$  de aproximadamente 0,5 J/g·°C (Figura 23, 25:75 p/p), 159 °C con  $\Delta C_p$  de aproximadamente 0,3 J/g·°C (Figura 24, 50:50 p/p) y 176 °C con  $\Delta C_p$  a  $T_g$  de aproximadamente 0,2 J/g·°C (Figura 25, 75:25 p/p) respectivamente.

Similarmente, como se muestra en la Figura 11 (con HPMC-P), Figura 16 (con HPMC-AS HG), Figura 21 (con HPMC-AS MG y Figura 26 (con Eudragit L100-55),  $T_g$  de material en cada conjunto de dispersiones de Rifaximina/polímero aumenta con el aumento de la concentración de Rifaximina debido a la mayor  $T_g$  de Rifaximina.

### Evaluación de Estabilidad Física

Se realizó una evaluación de la estabilidad física para las dispersiones de rifaximina/polímero bajo condiciones de estrés de soluciones acuosas a diferentes condiciones biológicamente relevantes, que incluyen solución de HCl 0,1 N a 37 °C y tampón FASSIF pH 6.5 a 37 °C, temperatura elevada/humedad relativa (40 °C/75 % RH), y temperatura elevada/seco (60 °C). La muestra de rifaximina amorfa por rayos X solamente preparada a partir de metanol mediante secado por pulverización también se sometió a estrés en las mismas condiciones para la comparación.

### Estrés en solución de HCl 0,1 N a 37 °C

Para la evaluación de la estabilidad física de las muestras en una solución de HCl 0,1 N mantenida a 37 °C, se realizaron observaciones y se obtuvieron imágenes de microscopía mediante el uso de luz polarizada en diferentes puntos de tiempo, que incluye 0, 6 y 24 horas, como se resume en la Tabla 6. En base a la ausencia de partículas birrefringentes cuando las muestras se observaron por PLM, las dispersiones preparadas con HPMC-AS HG y HPMC-AS MG muestran la mayor estabilidad física bajo esta condición de estrés particular. Los resultados de este estudio para cada una de las muestras se analizan a continuación.

La rifaximina amorfa por rayos X estresada en solución de HCl 0,1 N a 37 °C a las 0, 6 y 24 horas mostró evidencia de birrefringencia/extinción a las 6 horas, lo que indica la ocurrencia de desvitrificación del material.

Las muestras de composiciones a 25:75 y 50:50 (p/p) cristalizaron a las 6 h; la muestra de composición a 75:25 (p/p) cristalizó dentro de las 24 horas, mientras que no se observó evidencia de cristalización a las 6 horas o antes. La disminución de la estabilidad de las dispersiones de rifaximina/PVP K-90 en solución de HCl 0,1 N con una mayor concentración de PVP K-90 puede deberse a la alta solubilidad de PVP K-90 en la solución.

Se observaron agregados irregulares sin birrefringencia/extinción para la dispersión preparada con HPMC-P a t = 0 h, el punto de tiempo inicial cuando la solución de HCl 0,1 N se acababa de añadir a los sólidos. Después de 24 horas, las muestras de composiciones a 25:75 y 50:50 (p/p) permanecieron como agregados no birrefringentes, lo que indica que no se produce desvitrificación en las condiciones examinadas. Se observó evidencia de cristalización para la muestra de composición 75:25 (p/p) a las 6 h. No se observó birrefringencia/extinción para todas las dispersiones preparadas con HPMC-AS HG y HPMC-AS MG después de 24 horas, lo que sugiere que estas muestras son resistentes a la desvitrificación tras la exposición a una solución de HCl 0,1 N durante 24 horas.

Para las dispersiones preparadas con Eudragit L100-55, tras la exposición a una solución de HCl 0,1 N durante 24 horas, se observaron partículas birrefringentes con extinción solo en la muestra a una composición de 50:50 (p/p). Considerando que no se observó evidencia de cristalización para las dispersiones de composiciones a 25:75 y 75:25 (p/p), se desconoce si dicha birrefringencia fue causada por algunos materiales extraños o por sólidos cristalinos que indican la ocurrencia de desvitrificación.

### 30 **Estrés en tampón FASSIF pH 6,5 a 37 °C**

También se realizó una evaluación de la estabilidad física de las dispersiones preparadas en tampón FASSIF a pH 6,5 mantenido a 37 °C. El material de rifaximina amorfo por rayos X también se estresó bajo la misma condición para la comparación. Las observaciones de PLM indicaron que las dispersiones preparadas a partir de HPMC-AS HG y HPMC-AS MG muestran la mayor estabilidad física bajo esta condición de estrés. El material de rifaximina sola amorfo por rayos X cristalizó dentro de las 6 horas, al igual que todas las dispersiones de rifaximina/PVP K-90. Para las dispersiones preparadas con HPMC-P, se observaron partículas birrefringentes con extinciones en muestras de composiciones a 50:50 y 75:25 (p/p) dentro de las 6 horas, lo que indica la aparición de desvitrificación en los materiales. No se observó evidencia de birrefringencia/extinción en el material de dispersión de rifaximina/HPMC-P 25:75 (p/p) después de 24 h. No se observó birrefringencia/extinción para todas las dispersiones preparadas con HPMC-AS HG y HPMC-AS MG después de 24 horas, lo que sugiere que estas muestras son resistentes a la desvitrificación tras la exposición al tampón FASSIF pH 6,5 durante 24 horas. Las dispersiones de rifaximina/Eudragit L100-55 de composiciones a 50:50 y 75:25 (p/p) cristalizaron a las 6 horas, mientras que no se observó evidencia de cristalización en la muestra a la composición 25:75 (p/p) después de 24 horas.

### 45 **Estrés en la condición de 40 °C/ 75 % de RH**

Las muestras que incluyen todas las dispersiones y el material de rifaximina sola amorfo por rayos X se evaluaron para detectar evidencia de cristalización en base a las observaciones por microscopía mediante el uso de luz polarizada. Cada una de las muestras permaneció como agregados irregulares sin birrefringencia/extinción después de estresarse en la condición de 40 °C/ 75 % de RH durante 7 días.

Se realizaron análisis DSC modulados en muestras seleccionadas que incluyen 25:75 (p/p) rifaximina/HPMC-P, 75:25 (p/p) Rifaximina/HPMC-AS HG, 75:25 (p/p) rifaximina/HPMC -AS MG, y 25:75 (p/p) Rifaximina/Eudragit L100-55 para inspeccionar evidencia de separación de fases después de la exposición a 40 °C/75 % de RH durante 7 días. Todas las muestras muestran una sola Tg aparente a aproximadamente 148 °C (Figura 27, 25:75 (p/p) HPMC-P), 177 °C (Figura 28, 75:25 (p/p) HPMC-AS HG) 152 °C (Figura 29, 75:25 (p/p) HPMC-AS MG) y 140 °C (Figura 30, 25:75 (p/p) Eudragit L100-55) respectivamente, lo que indica que los componentes de cada dispersión permanecieron íntimamente miscible después del estrés. Aunque se selló con una bandeja DSC con orificio de pasador manual, todavía se puede observar la liberación de humedad de la muestra al calentarla a partir de señales de flujo de calor no reversibles.

### 60 **Estrés en la condición de 60 °C/ seco**

Todas las dispersiones y el material de rifaximina sola amorfo por rayos X también se estresaron en condición de 60 °C/seco durante 7 días y se evaluó la evidencia de cristalización en base a las observaciones por microscopía mediante

el uso de luz polarizada. Cada una de las muestras permaneció como agregados irregulares sin birrefringencia/extinción después de estresarse en esta condición durante 7 días.

#### 5 **Dispersiones Sólidas de Rifaximina mediante Secado por Pulverización**

En base a los resultados experimentales del tamizaje, se usaron HPMC-AS MG y HPMC-P para preparar cantidades adicionales de dispersiones sólidas a escala de gramo mediante secado por pulverización. Los parámetros operativos usados para el procesamiento se presentan en la Tabla 9. En base a la inspección visual, ambas dispersiones fueron amorfas por rayos X por XRPD (Figura 31 y Figura 36).

#### 10 **Caracterización de la Dispersión de Rifaximina/HPMC-AS MG 50:50 (p/p)**

15 La caracterización y los resultados para HPMC-AS MG que carga 50 % del API se resumen en la Tabla 10. La muestra fue amorfa por rayos X basada en XRPD de alta resolución. Se observó una sola Tg a aproximadamente 154 °C a partir del cambio aparente gradual en la señal de flujo de calor inverso en mDSC con el cambio de capacidad calorífica 0,4 J/g °C. Se observó una endoterma no reversible a aproximadamente 39 °C que probablemente se deba al disolvente residual en los materiales (Figura 32). El análisis de TG-IR se realizó para determinar el contenido volátil en el calentamiento. Los datos de TGA para este material se muestran en la Figura 34. Hubo una pérdida de peso del 0,5 % hasta ~100 °C. En la Figura 33 se muestra un gráfico de Gram-Schmidt correspondiente a la intensidad IR global asociada con los volátiles liberados por los sólidos al calentar a 20 °C/min. Hubo un aumento dramático de la intensidad de los volátiles liberados después de ~8 minutos, con un máximo en ~ 11,5 minutos. El diagrama de cascada (Figura 34) y el espectro IR vinculado (Figura 35) son indicativos de la pérdida de agua hasta ~8 minutos luego metanol y algunos volátiles desconocidos a partir de entonces. Esto es consistente con el cambio dramático en la pendiente en el TGA y puede indicar descomposición del material.

#### 25 **Caracterización de la Dispersión de Rifaximina/HPMC-P 25:75 (p/p) (para referencia)**

30 La caracterización y los resultados para la dispersión de HPMC-P que carga 25 % del API se resumen en la Tabla 11. Los sólidos fueron amorfos por rayos X basados en XRPD de alta resolución (Figura 36). Por mDSC, hay una sola Tg a aproximadamente 152 °C desde el cambio aparente gradual en la señal de flujo de calor inverso. El cambio de capacidad calorífica es 0,4 J/g °C (Figura 37). Se observó una endoterma no reversible, que probablemente se deba al disolvente residual en los materiales, a aproximadamente 46 °C. Los volátiles generados por calentamiento se analizaron por TG-IR. La pérdida de peso total de la muestra fue de aproximadamente 1,5 % en peso a 100 °C y el cambio dramático en la pendiente ocurre a aproximadamente 178 °C (Figura 38). El gráfico de Gram-Schmidt (Figura 39) muestra un pequeño aumento de intensidad al calentar después de ~ 2 minutos, seguido de un cambio insignificante de intensidad hasta ~ 9 minutos. Entonces se puede observar un cambio dramático de intensidad con un máximo en ~ 11 minutos, seguido de un aumento final de intensidad por encima de ~12 minutos. Como se ve en el diagrama de cascada (Figura 39), se liberaron algunos volátiles durante todo el período de calentamiento (los datos se muestran en la Figura 40 mediante el uso del espectro IR vinculado en diferentes puntos de tiempo como un ejemplo). La muestra liberó agua durante todo el período de calentamiento y metanol después de ~ 9 minutos.

#### **Estudio de Miscibilidad de Dispersiones por Análisis de Mezcla Multivariante**

45 Para las dispersiones de Rifaximina/HPMC-AS MG preparadas por secado por pulverización, se realizó un análisis de mezcla multivariante mediante el uso de los datos de XRPD para examinar el estado físico de los componentes e inspeccionar en busca de evidencia de miscibilidad. El análisis se realizó con MATLAB (v7.6.0) y Unscrambler (v 9.8) y no se realizó bajo las pautas de cGMP. Los patrones de XRPD de todas las muestras se truncaron con su línea basal corregida y la unidad de área se normalizó antes del análisis. Los patrones de XRPD preprocesados se muestran en la Figura 41.

50 En el análisis, se asumió que Rifaximina y HPMC-AS MG eran fases separadas (sin miscibilidad) y las composiciones de Rifaximina y HPMC-AS MG en cada muestra se estimaron en base a esta suposición. Como se muestra en la Figura 42, las relaciones estimadas de Rifaximina a HPMC-AS MG basadas en fases separadas puras no coincidían con las composiciones reales de las muestras, especialmente para las muestras con altas composiciones de HPMC-AS MG (baja carga de rifaximina). Además, se generaron los patrones de XRPD calculados para Rifaximina y HPMC-AS MG basados en el supuesto de fases separadas (Figura 43) en comparación con los patrones experimentales de XRPD reales para Rifaximina (Figura 44) y HPMC-AS MG (Figura 45). Aunque el patrón de Rifaximina calculado es similar a su patrón experimental, el patrón de HPMC-AS MG calculado es bastante diferente de su patrón experimental. Ambos resultados sugieren que Rifaximina y HPMC-AS MG no son fases separadas sino miscibles en las dispersiones. Las diferencias en las composiciones estimadas y reales probablemente se deban a la interacción entre Rifaximina y HPMC-AS MG.

**Tabla 1. Intentos de Dispersión Sólida para Rifaximina/PVP K-90 (para referencia) mediante Secado por Pulverización**

| Descripción (a, b) | Hábito/Descripción                               | Análisis | Resultado (c)  |
|--------------------|--|----------|--|
| (25:75) 90         | sólidos naranja; agregados irregulares, sin B/E  | XRPD     | amorfo por rayos x.  |
|                    |  | mDSC     | 180 °C ( $T_g$ , punto medio); 0,3 J/g·°C ( $\Delta C_p$ ) |
| (50:50) PVP K-90   | sólidos naranja; agregados, irregulares, sin B/E | XRPD     | amorfo por rayos x.  |
|                    |  | mDSC     | 193 °C ( $T_g$ , punto medio); 0,3 J/g·°C ( $\Delta C_p$ ) |
| (75:25) PVP K-90   | sólidos naranja; agregados, irregulares, sin B/E | XRPD     | amorfo por rayos x.  |
|                    |  | mDSC     | 197 °C ( $T_g$ , punto medio); 0,3 J/g·°C ( $\Delta C_p$ ) |

(a): relación aproximada de Rifaximina a polímero, en peso;  
 (b): muestras almacenadas en el congelador sobre desecante después de preparadas.

**Tabla 2. Intentos de Dispersión Sólida para Rifaximina/HPMC-P (para referencia) mediante Secado por Pulverización**

| Descripción (a, b) | Hábito/Descripción                                     | Análisis | Resultado (c)  |
|--------------------|--|----------|--|
| (25:75) HPMC-P     | sólidos naranja claro; agregados, irregulares, sin B/E | XRPD     | amorfo por rayos x.  |
|                    |  | mDSC     | 153 °C ( $T_g$ , punto medio); 0,4 J/g·°C ( $\Delta C_p$ ) |
| (50:50) HPMC-P     | sólidos naranja; agregados, irregulares, sin B/E       | XRPD     | amorfo por rayos x.  |
|                    |  | mDSC     | 161 °C ( $T_g$ , punto medio); 0,4 J/g·°C ( $\Delta C_p$ ) |
| (75:25) HPMC-P     | sólidos naranja; agregados, irregulares, sin B/E       | XRPD     | amorfo por rayos x.  |
|                    |  | mDSC     | 174 °C ( $T_g$ , punto medio); 0,4 J/g·°C ( $\Delta C_p$ ) |

(a): relación aproximada de Rifaximina a polímero, en peso;  
 (b): muestras almacenadas en el congelador sobre desecante después de preparadas.

**Tabla 3. Intentos de Dispersión Sólida para Rifaximina/HPMC-AS HG mediante Secado por Pulverización**

| Descripción (a, b) | Hábito/Descripción                                     | Análisis | Resultado (c)  |
|--------------------|--|----------|--|
| (25:75) HPMC-AS HG | sólidos naranja claro; agregados, irregulares, sin B/E | XRPD     | amorfo por rayos x.  |
|                    |  | mDSC     | 137 °C ( $T_g$ , punto medio); 0,4 J/g·°C ( $\Delta C_p$ ) |
| (50:50) HPMC-AS HG | sólidos naranja; agregados, irregulares, sin B/E       | XRPD     | amorfo por rayos x.  |
|                    |  | mDSC     | 154 °C ( $T_g$ , punto medio); 0,4 J/g·°C ( $\Delta C_p$ ) |
| (75:25) HPMC-AS HG | sólidos naranja; agregados, irregulares, sin B/E       | XRPD     | amorfo por rayos x.  |
|                    |  | mDSC     | 177 °C ( $T_g$ , punto medio); 0,3 J/g·°C ( $\Delta C_p$ ) |

(a): relación aproximada de Rifaximina a polímero, en peso;  
 (b): muestras almacenadas en el congelador sobre desecante después de preparadas.

5

**Tabla 4. Intentos de Dispersión Sólida para Rifaximina/HPMC-AS MG mediante Secado por Pulverización**

| Descripción (a, b)   | Hábito/Descripción                                     | Análisis | Resultado (c)  |
|--|--|----------|--|
| (25:75) HPMC-AS MG   | sólidos naranja claro; agregados, irregulares, sin B/E | XRPD     | amorfo por rayos x.  |
|  |  | mDSC     | 140 °C (T <sub>g</sub> , punto medio); 0,4 J/g·°C (ΔC <sub>p</sub> ) |
| (50:50) HPMC-AS MG   | sólidos naranja; agregados, irregulares, sin B/E       | XRPD     | amorfo por rayos x.  |
|  |  | mDSC     | 159 °C T <sub>g</sub> , punto medio); 0,4 J/g·°C (ΔC <sub>p</sub> )  |
| (75:25) HPMC-AS MG   | sólidos naranja; agregados, irregulares, sin B/E       | XRPD     | amorfo por rayos x.  |
|  |  | mDSC     | 177 °C (T <sub>g</sub> , punto medio); 0,3 J/g·°C (ΔC <sub>p</sub> ) |
| (a): relación aproximada de Rifaximina a polímero, en peso;<br>(b): muestras almacenadas en el congelador sobre desecante después de preparadas. |  |          |  |

30

**Tabla 5. Intentos de dispersión sólida para rifaximina/Eudragit L100-55 (a modo de referencia) mediante secado por atomizado**

| Descripción (a, b)   | Hábito/Descripción                                     | Análisis | Resultado (c)  |
|--|--|----------|--|
| (25:75) Eudragit L100-55   | sólidos naranja claro; agregados, irregulares, sin B/E | XRPD     | amorfo por rayos x.  |
|  |  | mDSC     | 141 °C (T <sub>g</sub> , punto medio); 0,5 J/g·°C (ΔC <sub>p</sub> ) |
| (50:50) Eudragit L100-55   | sólidos naranja; agregados, irregulares, sin B/E       | XRPD     | amorfo por rayos x.  |
|  |  | mDSC     | 159 °C (T <sub>g</sub> , punto medio); 0,3 J/g·°C (ΔC <sub>p</sub> ) |
| (75:25) Eudragit L100-55   | sólidos naranja; agregados, irregulares, sin B/E       | XRPD     | amorfo por rayos x.  |
|  |  | mDSC     | 176 °C (T <sub>g</sub> , punto medio); 0,2 J/g·°C (ΔC <sub>p</sub> ) |
| (a): relación aproximada de Rifaximina a polímero, en peso;<br>(b): muestras almacenadas en el congelador sobre desecante después de preparadas. |  |          |  |

55

60

65

**Tabla 6. Evaluación de la Estabilidad Física en HCl 0,1 N a 37 °C para Rifaximina y Dispersiones de Rifaximina Preparadas en Metanol mediante Secado por Pulverización**

| Descripción (a)               | Tiempo (b)  | Hábito/Descripción                              | Análisis                                       | Resultados                                   |
|-------------------------------|---|---|--|--|
| (100:0)<br>Rifaximina<br>sola | 0   | -   | PLM  | agr., irr., sin B/E                          |
|                               |   |   |  | agr., irr., sin B/E                          |
|                               | 6 horas   | sólidos naranjas, no queda líquido              | PLM  | agr., sin B/E + unas pocas partículas B/E    |
|                               |   |   |  | visión clara de partículas B/E               |
| 24 horas                      | sólidos naranjas, solución turbia                       | PLM   | agr., sin B/E + unas pocas partículas B/E      |  |
| (25:75) PVP<br>K-90*          | 0   | -   | PLM  | agr., sin B/E                                |
|                               |   |   |  | agr., irr., sin B/E                          |
|                               | 6 horas   | sólidos naranjas, solución ligeramente amarilla | PLM  | agr., sin B/E + partículas B/E               |
|                               |   |   |  | visión clara de partículas B/E               |
| 24 horas                      | sólidos naranjas, solución ligeramente amarilla         | PLM   | agr., sin B/E + partículas B/E                 |  |
| (50:50) PVP<br>K-90*          | 0   | -   | PLM  | agr., irr., sin B/E                          |
|                               |   |   |  | agr., irr., sin B/E                          |
|                               | 6 horas   | sólidos naranjas, solución ligeramente amarilla | PLM  | agr., sin B/E + unas pocas partículas B/E    |
|                               |   |   |  | visión clara de partículas B/E               |
| 24 horas                      | sólidos naranjas, queda una pequeña cantidad de líquido | PLM   | mayoría agr., sin B/E + algunas partículas B/E |  |
|                               |   |   |  | visión clara de partículas B/E               |
| (75:25) PVP<br>K-90*          | 0   | -   | PLM  | agr., irr., sin B/E                          |
|                               |   |   |  | agr., irr., sin B/E                          |
|                               | 6 horas   | sólidos naranjas, solución ligeramente amarilla | PLM  | agr., sin B/E                                |
|                               |   |   |  | agr., sin B/E                                |
| 24 horas                      | sólidos naranjas, queda una pequeña cantidad de líquido | PLM   | agr., sin B/E                                  |  |
|                               |   |   |  | algunas partículas B/E en el campo de visión |

ES 2 801 678 T3

(continuación)

|                       |          |   |     |  |
|-----------------------|----------|---|-----|--|
| (25:75)<br>HPMC-P*    | 0        | -   | PLM | agr., irr., sin B/E  |
|                       |          |   |     | agr., irr., sin B/E  |
|                       | 6 horas  | sólidos naranja claro, líquido turbio                   | PLM | agr., sin B/E  |
|                       |          |   |     | agr., sin B/E  |
|                       | 24 horas | sólidos naranjas, líquido turbio                        | PLM | agr., sin B/E  |
|                       |          |   |     | agr., sin B/E  |
| (50:50)<br>HPMC-P*    | 0        | -   | PLM | agr., irr., sin B/E  |
|                       |          |   |     | agr., irr., sin B/E  |
|                       | 6 horas  | sólidos naranjas, líquido turbio                        | PLM | agr., sin B/E  |
|                       |          |   |     | agr., sin B/E  |
|                       | 24 horas | sólidos naranjas, solución turbia                       | PLM | agr., sin B/E  |
|                       |          |   |     | agr., sin B/E  |
| (75:25)<br>HPMC-P*    | 0        | -   | PLM | agr., irr., sin B/E  |
|                       |          |   |     | agr., irr., sin B/E  |
|                       | 6 horas  | sólidos naranjas, líquido turbio                        | PLM | agr., sin B/E + algunas partículas B/E                                 |
|                       |          |   |     | visión clara de partículas B/E   |
|                       | 24 horas | sólidos naranjas, queda una pequeña cantidad de líquido | PLM | Partículas B/E observadas  |
|                       |          |   |     | visión clara de partículas B/E   |
| (25:75)<br>HPMC-AS HG | 0        | -   | PLM | agr., irr., sin B/E  |
|                       |          |   |     | agr., irr., sin B/E  |
|                       | 6 horas  | sólidos naranja claro en líquido turbio                 | PLM | no se observó B/E  |
|                       |          |   |     | no se observó B/E  |
|                       | 24 horas | sólidos naranjas en solución turbia                     | PLM | no se observó B/E  |
|                       |          |   |     | no se observó B/E  |
| (50:50)<br>HPMC-AS HG | 0        | -   | PLM | agr., irr., sin B/E  |
|                       |          |   |     | agr., irr., sin B/E  |
|                       | 6 horas  | sólidos naranjas, líquido turbio                        | PLM | no se observó B/E  |
|                       |          |   |     | no se observó B/E  |
|                       | 24 horas | sólidos naranjas en solución turbia                     | PLM | no se observó B/E  |
|                       |          |   |     | no se observó B/E  |
| (75:25)<br>HPMC-AS HG | 0        | -   | PLM | agr., irr., sin B/E  |
|                       |          |   |     | agr., irr., sin B/E  |
|                       | 6 horas  | sólidos naranjas, líquido turbio                        | PLM | no se observó B/E  |
|                       |          |   |     | no se observó B/E  |
|                       | 24 horas | sólidos naranjas + solución turbia                      | PLM | agr., sin B/E  |
|                       |          |   |     | agr., sin B/E  |
| (25:75)<br>HPMC-AS MG | 0        | -   | PLM | agr., irr., sin B/E  |
|                       |          |   |     | agr., irr., sin B/E  |
|                       | 6 horas  | sólidos naranja claro en líquido turbio                 | PLM | no se observó B/E  |
|                       |          |   |     | no se observó B/E  |
|                       | 24 horas | sólidos naranjas en líquido turbio                      | PLM | mayoría sin B/E, algunas partículas B/E                                |
|                       |          |   |     | partículas B/E parecen tipo fibra, puede deberse a materiales extraños |

(continuación)

|    |  |          |   |     |   |
|----|--|----------|---|-----|---|
| 5  | (50:50)<br>HPMC-AS<br>MG   | 0        | -                                       | PLM | agr., irr., sin B/E   |
|    |  |          |   |     | agr., irr., sin B/E   |
| 10 |  | 6 horas  | sólidos naranjas, líquido turbio        | PLM | agr., sin B/E + algunas partículas B/E parece debido a material extraño |
|    |  |          |   |     | visión clara de partículas B/E  |
| 15 |  | 24 horas | sólidos naranjas en solución turbia     | PLM | no se observó B/E   |
|    |  |          |   |     | no se observó B/E   |
| 20 | (75:25)<br>HPMC-AS<br>MG   | 0        | -                                       | PLM | agr., irr., sin B/E   |
|    |  |          |   |     | agr., irr., sin B/E   |
| 25 |  | 6 horas  | sólidos naranjas, líquido turbio        | PLM | no se observó B/E   |
|    |  |          |   |     | no se observó B/E   |
| 30 | (25:75)<br>Eudragit<br>L100-55*  | 24 horas | sólidos naranjas en líquido turbio      | PLM | no se observó B/E   |
|    |  |          |   |     | agr., sin B/E   |
| 35 |  | 0        | -                                       | PLM | agr., irr., sin B/E   |
|    |  |          |   |     | agr., irr., sin B/E   |
| 40 | (50:50)<br>Eudragit<br>L100-55*  | 6 horas  | sólidos naranja claro en líquido turbio | PLM | no se observó B/E   |
|    |  |          |   |     | no se observó B/E   |
| 45 |  | 24 horas | sólidos naranjas en solución turbia     | PLM | no se observó B/E   |
| 50 | (75:25)<br>Eudragit<br>L100-55*  | 0        | -                                       | PLM | agr., irr., sin B/E   |
|    |  |          |   |     | agr., irr., sin B/E   |
|    |  | 6 horas  | sólidos naranjas, líquido turbio        | PLM | no se observa B/E excepto 2 partículas                                  |
|    |  |          |   |     | mayoría sin B/E, algunas partículas B/E en el centro                    |
|    |  |          |   |     | visión clara de partículas B/E  |
| 55 |  | 24 horas | sólidos naranjas en líquido turbio      | PLM | agr., sin B/E   |
|    |  |          |   |     | agr., sin B/E   |
| 60 |  |          |   |     | agr., sin B/E   |
| 65 | (a): relación aproximada de Rifaximina a polímero, en peso.<br>(b): el tiempo es acumulativo y aproximado; se añadieron 100 ml de solución de HCl 0,1 N a las muestras en t = 0.<br>(c): 100 ml de solución de HCl 0,1 N añadidos a la muestra después del análisis PLM a las 6 h.<br>*: para referencia |          |   |     |   |

**Tabla 7. Evaluación de la Estabilidad Física en la Condición de 40 °C/75 % de RH/7 d para Rifaximina y Dispersiones de Rifaximina Preparadas en Metanol mediante Secado por Pulverización**

|    | <b>Descripción (a)</b>   | <b>Hábito/Descripción</b>        | <b>Análisis</b> | <b>Resultados</b>   |
|----|--|----------------------------------|-----------------|---|
| 5  | (100:0) Rifaximina sola  | sólidos naranjas, secos          | PLM             | agr., irr., sin B/E   |
|    | (25:75) PVP K-90*  | sólidos amarillos oscuros, secos | PLM             | agr., irr., sin B/E   |
| 10 | (50:50) PVP K-90*  | sólidos naranjas, secos          | PLM             | agr., irr., sin B/E   |
|    | (75:25) PVP K-90*  | sólidos naranjas, secos          | PLM             | agr., irr., sin B/E   |
| 15 | (25:75) HPMC-P*  | sólidos naranja claro, secos     | PLM             | agr., irr., sin B/E   |
|    |  |                                  | mDSC            | 148 °C (T <sub>g</sub> , punto medio);<br>0,3 J/g·°C (ΔC <sub>p</sub> ) |
|    | (50:50) HPMC-P*  | sólidos naranjas, secos          | PLM             | agr., irr., sin B/E   |
|    | (75:25) * HPMC-P*  | sólidos naranjas, secos          | PLM             | agr., irr., sin B/E   |
| 20 | (25:75) HPMC-AS HG   | sólidos naranja claro, secos     | PLM             | agr., irr., sin B/E   |
|    | (50:50) HPMC-AS HG   | sólidos naranjas, secos          | PLM             | agr., irr., sin B/E   |
| 25 | (75:25) HPMC-AS HG   | sólidos naranjas, secos          | PLM             | agr., irr., sin B/E   |
|    |  |                                  | mDSC            | 177 °C (T <sub>g</sub> , punto medio);<br>0,5 J/g·°C (ΔC <sub>p</sub> ) |
|    | (25:75) HPMC-AS MG   | sólidos naranja claro, secos     | PLM             | agr., irr., sin B/E   |
| 30 | (50:50) HPMC-AS MG   | sólidos naranjas, secos          | PLM             | agr., irr., sin B/E   |
|    | (75:25) HPMC-AS MG   | sólidos naranjas, secos          | PLM             | agr., irr., sin B/E   |
|    |  |                                  | mDSC            | 152 °C (T <sub>g</sub> , punto medio)                                   |
| 35 | (25:75) Eudragit L100-55*  | sólidos naranja claro, secos     | PLM             | agr., irr., sin B/E   |
|    |  |                                  | mDSC            | 140 °C (T <sub>g</sub> , punto medio);<br>0,5 J/g·°C (ΔC <sub>p</sub> ) |
|    | (50:50) Eudragit L100-55*  | sólidos naranjas, secos          | PLM             | agr., irr., sin B/E   |
| 40 | (75:25) Eudragit L100-55*  | sólidos naranjas, secos          | PLM             | agr., irr., sin B/E   |
| 45 | (a): relación aproximada de Rifaximina a polímero, en peso.<br>(b): análisis tratado como no cGMP.<br>*: para referencia |                                  |                 |   |

**Tabla 8. Evaluación de la Estabilidad Física en la Condición de 60 °C/Seco/7 d para Rifaximina y Dispersiones de Rifaximina Preparadas en Metanol mediante Secado por Pulverización**

|    | <b>Descripción (a)</b>  | <b>Hábito/Descripción</b> | <b>Análisis</b> | <b>Resultados</b>   |
|----|-------------------------|---------------------------|-----------------|---------------------|
| 50 | (100:0) Rifaximina sola | sólidos naranjas          | PLM             | agr., irr., sin B/E |
|    | (25:75) PVP K-90*       | sólidos naranjas          | PLM             | agr., irr., sin B/E |
| 55 | (50:50)* PVP K-90*      | sólidos naranjas          | PLM             | agr., irr., sin B/E |
|    | (75:25)* PVP K-90*      | sólidos naranjas          | PLM             | agr., irr., sin B/E |
| 60 | (25:75) HPMC-P*         | sólidos naranja claro     | PLM             | agr., irr., sin B/E |
|    | (50:50) HPMC-P*         | sólidos naranjas          | PLM             | agr., irr., sin B/E |
|    | (75:25) HPMC-P*         | sólidos naranjas          | PLM             | agr., irr., sin B/E |
|    | (25:75) HPMC-AS HG      | sólidos naranja claro     | PLM             | agr., irr., sin B/E |
| 65 | (50:50) HPMC-AS HG      | sólidos naranjas          | PLM             | agr., irr., sin B/E |
|    | (75:25) HPMC-AS HG      | sólidos naranjas          | PLM             | agr., irr., sin B/E |

(continuación)

| Descripción (a)           | Hábito/Descripción    | Análisis | Resultados          |
|---------------------------|-----------------------|----------|---------------------|
| (25:75) HPMC-AS MG        | sólidos naranja claro | PLM      | agr., irr., sin B/E |
| (50:50) HPMC-AS MG        | sólidos naranjas      | PLM      | agr., irr., sin B/E |
| (75:25) HPMC-AS MG        | sólidos naranjas      | PLM      | agr., irr., sin B/E |
| (25:75) Eudragit L100-55* | sólidos naranja claro | PLM      | agr., irr., sin B/E |
| (50:50) Eudragit L100-55* | sólidos naranjas      | PLM      | agr., irr., sin B/E |
| (75:25) Eudragit L100-55* | sólidos naranjas      | PLM      | agr., irr., sin B/E |

(a): relación aproximada de Rifaximina a polímero, en peso.  
\*: para referencia

Tabla 9. Parámetros para dispersiones sólidas de rifaximina mediante secado por atomizado

| Descripción (a)                  | Temperatura de entrada (establecida, °C) | Aspirador % | Bomba % | Temperatura de entrada (medida, °C) | Temperatura de salida (medida, °C) | Velocidad de pulverización (b) ml/min |
|----------------------------------|--|-------------|---------|-------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|
| (50:50) HPMC-AS MG, ~Escala 10 g | 120                                      | 95          | 40-30   | 120-119                             | 60-45                              | 9,6                                   |
| (25:75) HPMC-P*, ~Escala 10 g    | 120                                      | 95          | 45-30   | 120-119                             | 55-43                              | 9,7                                   |

(a): relación aproximada de Rifaximina a polímero, en peso.  
(b): velocidades de flujo se estiman en un 30 % de la bomba.  
\*: para referencia

Tabla 10. Caracterizaciones de la Dispersión de Rifaximina/HPMC-AS MG 50:50 (p/p) mediante Secado por Pulverización

| Análisis | Resultados   |
|----------|--|
| XRPD     | amorfa por rayos x   |
| mDSC     | 154 °C (punto medio, $T_g$ ) 0,4 J/g·°C ( $\Delta C_p$ )                         |
| TG-IR    | 0,5 % en peso (pérdida hasta 100 °C)<br>199 °C (inicio, descomposición aparente) |
|          | agua, metanol y volátiles desconocidos   |

Tabla 11. Caracterizaciones de la Dispersión de Rifaximina/HPMC-P 25:75 (p/p) (para referencia) mediante Secado por Pulverización

| Análisis | Resultados   |
|----------|--|
| XRPD     | amorfa por rayos x   |
| mDSC     | 152 °C (punto medio, $T_g$ ) 0,4 J/g·°C ( $\Delta C_p$ )                         |
| TG-IR    | 1,5 % en peso (pérdida hasta 100 °C)<br>178 °C (inicio, descomposición aparente) |
|          | agua y metanol   |

**Tabla 12. Información de Muestra de Dispersiones de Rifaximina para Prueba de Disolución en Tampón FASSIF pH 6,52 a 37 °C**

| Descripción (a)    | ID de la muestra | Recipiente de Disolución núm. | Peso de sólidos (mg) | Volumen de Tampón (ml) |
|--------------------|------------------|-------------------------------|----------------------|------------------------|
| (50:50) HPMC-AS MG | 4042-97-01       | 1                             | 122,1                | 300                    |
|                    |                  | 2                             | 120,5                |                        |
|                    |                  | 3                             | 121,4                |                        |
| (25:75) HPMC-P*    | 4103-01-01       | 4                             | 242,5                | 300                    |
|                    |                  | 5                             | 239,2                |                        |
|                    |                  | 6                             | 242,4                |                        |

(a): relación aproximada de Rifaximina a polímero, en peso.  
\*: para referencia

**Tabla 13. Concentraciones de Rifaximina de Dispersión de Rifaximina/HPMC-AS MG 50:50 (p/p) en Tampón FASSIF pH 6,52 a 37 °C**

| Recipiente de Disolución núm. | Tiempo (min) | Dilución (c) | Absorbancia (d) | Concentración (µg/ml) |
|-------------------------------|--------------|--------------|-----------------|-----------------------|
| 1                             | 5            | -            | 0,0159          | 0,34                  |
|                               | 10           | -            | 0,0346          | 2,53                  |
|                               | 15           | -            | 0,0569          | 5,13                  |
|                               | 30           | -            | 0,09655         | 9,75                  |
|                               | 60           | -            | 0,1626          | 17,46                 |
|                               | 90           | -            | 0,2216          | 24,35                 |
|                               | 120          | -            | 0,25625         | 28,39                 |
|                               | 1440         | 4            | 0,4093          | 184,99                |
| 2                             | 5            | 2            | 0,02895         | 3,73                  |
|                               | 10           | -            | 0,0304          | 2,04                  |
|                               | 15           | -            | 0,04655         | 3,92                  |
|                               | 30           | -            | 0,104           | 10,62                 |
|                               | 60           | -            | 0,17755         | 19,21                 |
|                               | 90           | -            | 0,248           | 27,43                 |
|                               | 120          | -            | 0,3065          | 34,25                 |
|                               | 1440         | 4            | 0,3944          | 178,04                |
| 3                             | 5            | -            | 0,0107          | -0,26                 |
|                               | 10           | -            | 0,02555         | 1,47                  |
|                               | 15           | -            | 0,03975         | 3,13                  |
|                               | 30           | -            | 0,08735         | 8,68                  |
|                               | 60           | -            | 0,1766          | 19,10                 |
|                               | 90           | -            | 0,25815         | 28,61                 |
|                               | 120          | -            | 0,32055         | 35,89                 |
|                               | 1440         | 4            | 0,4202          | 190,08                |

(c): ciertas muestras se diluyeron antes de analizarse para evitar la posibilidad de caer fuera del intervalo de linealidad del instrumento.

(d): los datos de absorbancia inferiores a 0,05 están por debajo del límite de detección del instrumento y, por lo tanto, la concentración calculada a partir de dicha absorbancia es un valor aproximado.

**Tabla 14. Concentraciones de Rifaximina de Dispersión de Rifaximina/HPMC-P 25:75 (p/p) (para referencia) en Tampón FASSIF pH 6,52 a 37 °C**

| Recipiente de Disolución núm. | Tiempo (min) | Dilución (d) | Absorbancia (e) | Concentración (µg/ml) |
|-------------------------------|--------------|--------------|-----------------|-----------------------|
| 4                             | 5            | -            | 0,01555         | 0,30                  |
|                               | 10           | -            | 0,03395         | 2,45                  |
|                               | 15           | -            | 0,0528          | 4,65                  |
|                               | 30           | -            | 0,12235         | 12,77                 |
|                               | 60           | -            | 0,2643          | 29,33                 |
|                               | 90           | -            | 0,37355         | 42,08                 |
|                               | 120          | -            | 0,455           | 51,58                 |
|                               | 1440         | 4            | 0,39465         | 178,16                |
| 5                             | 5            | -            | 0,0329          | 2,33                  |
|                               | 10           | -            | 0,06805         | 6,43                  |
|                               | 15           | -            | 0,07905         | 7,71                  |
|                               | 30           | -            | 0,13745         | 14,53                 |
|                               | 60           | -            | 0,242           | 26,73                 |
|                               | 90           | -            | 0,32595         | 36,52                 |
|                               | 120          | -            | 0,40555         | 45,81                 |
|                               | 1440         | 4            | 0,38525         | 173,77                |
| 6                             | 5            | -            | 0,0155          | 0,30                  |
|                               | 10           | -            | 0,057           | 5,14                  |
|                               | 15           | -            | 0,09415         | 9,47                  |
|                               | 30           | -            | 0,17145         | 18,49                 |
|                               | 60           | -            | 0,2724          | 30,27                 |
|                               | 90           | -            | 0,36815         | 41,45                 |
|                               | 120          | -            | 0,43155         | 48,84                 |
|                               | 1440         | 4            | 0,3838          | 173,09                |

(d): ciertas muestras se diluyeron antes de analizarse para evitar la posibilidad de caer fuera del intervalo de linealidad del instrumento.  
(e): los datos de absorbancia inferiores a 0,05 están por debajo del límite de detección del instrumento y, por lo tanto, la concentración calculada a partir de dicha absorbancia es un valor aproximado.

**Tabla 15. Concentraciones Promediadas de Dispersiones de Rifaximina/HPMC-AS MG 50:50 (p/p) en Tampón FASSIF pH 6,52 a 37 °C**

| Descripción (a)    | Recipiente de Disolución núm. | Tiempo (min) | Concentración (µg/ml) | Concentración Promedio (µg/ml) | Desviación Estándar |
|--------------------|-------------------------------|--------------|-----------------------|--------------------------------|---------------------|
| (50:50) HPMC-AS MG | 1                             | 5            | 0,34                  | 1,27 <sup>b</sup>              | 2,154               |
|                    | 2                             |              | 3,73                  |                                |                     |
|                    | 3                             |              | -0,26                 |                                |                     |
|                    | 1                             | 10           | 2,53                  | 2,01 <sup>b</sup>              | 0,5284              |
|                    | 2                             |              | 2,04                  |                                |                     |

(continuación)

| Descripción (a)    | Recipiente de Disolución núm. | Tiempo (min) | Concentración (µg/ml) | Concentración Promedio (µg/ml) | Desviación Estándar |
|--------------------|-------------------------------|--------------|-----------------------|--------------------------------|---------------------|
| (50:50) HPMC-AS MG | 3                             | 10           | 1,47                  |                                |                     |
|                    | 1                             | 15           | 5,13                  | 4,06 <sup>b</sup>              | 1,008               |
|                    | 2                             |              | 3,92                  |                                |                     |
|                    | 3                             |              | 3,13                  |                                |                     |
|                    | 1                             | 30           | 9,75                  | 9,69                           | 0,970               |
|                    | 2                             |              | 10,62                 |                                |                     |
|                    | 3                             |              | 8,68                  |                                |                     |
|                    | 1                             | 60           | 17,46                 | 18,59                          | 0,977               |
|                    | 2                             |              | 19,21                 |                                |                     |
|                    | 3                             |              | 19,10                 |                                |                     |
|                    | 1                             | 90           | 24,35                 | 26,80                          | 2,202               |
|                    | 2                             |              | 27,43                 |                                |                     |
|                    | 3                             |              | 28,61                 |                                |                     |
|                    | 1                             | 120          | 28,39                 | 32,85                          | 3,945               |
|                    | 2                             |              | 34,25                 |                                |                     |
|                    | 3                             |              | 35,89                 |                                |                     |
|                    | 1                             | 1440         | 184,99                | 184,37                         | 6,0455              |
|                    | 2                             |              | 178,04                |                                |                     |
| 3                  | 190,08                        |              |                       |                                |                     |

(a): relación aproximada de Rifaximina a polímero, en peso.  
 (b): los datos de absorbancia inferiores a 0,05 están por debajo del límite de detección del instrumento y, por lo tanto, la concentración calculada a partir de dicha absorbancia es un valor aproximado.

**Tabla 16. Concentraciones Promediadas de Dispersiones de Rifaximina/HPMC-P 25:75 (p/p) (para referencia) en Tampón FASSIF pH 6,52 a 37 °C**

| Descripción (a) | Recipiente de Disolución núm. | Tiempo (min) | Concentración (µg/ml) | Concentración Promedio (µg/ml) | Desviación Estándar |
|-----------------|-------------------------------|--------------|-----------------------|--------------------------------|---------------------|
| (25:75) HPMC-P  | 4                             | 5            | 0,30                  | 0,98 <sup>b</sup>              | 1,171               |
|                 | 5                             |              | 2,33                  |                                |                     |
|                 | 6                             |              | 0,30                  |                                |                     |
|                 | 4                             | 10           | 2,45                  | 4,67 <sup>b</sup>              | 2,030               |
|                 | 5                             |              | 6,43                  |                                |                     |
|                 | 6                             |              | 5,14                  |                                |                     |
|                 | 4                             | 15           | 4,65                  | 7,28                           | 2,442               |
|                 | 5                             |              | 7,71                  |                                |                     |
|                 | 6                             |              | 9,47                  |                                |                     |
|                 | 4                             | 30           | 12,77                 | 15,26                          | 2,935               |
|                 | 5                             |              | 14,53                 |                                |                     |
|                 | 6                             |              | 18,49                 |                                |                     |

(continuación)

|                                 |                |   |      |        |        |       |
|---------------------------------|----------------|---|------|--------|--------|-------|
| 5<br><br>10<br><br>15<br><br>20 | (25:75) HPMC-P | 4 | 60   | 29,33  | 28,78  | 1,840 |
|                                 |                | 5 |      | 26,73  |        |       |
|                                 |                | 6 |      | 30,27  |        |       |
|                                 |                | 4 | 90   | 42,08  | 40,02  | 3,041 |
|                                 |                | 5 |      | 36,52  |        |       |
|                                 |                | 6 |      | 41,45  |        |       |
|                                 |                | 4 | 120  | 51,58  | 48,75  | 2,886 |
|                                 |                | 5 |      | 45,81  |        |       |
|                                 |                | 6 |      | 48,84  |        |       |
|                                 |                | 4 | 1440 | 178,16 | 175,01 | 2,749 |
|                                 |                | 5 |      | 173,77 |        |       |
|                                 |                | 6 |      | 173,09 |        |       |

(a): relación aproximada de Rifaximina a polímero, en peso.

(b): los datos de absorbancia inferiores a 0,05 están por debajo del límite de detección del instrumento y, por lo tanto, la concentración calculada a partir de dicha absorbancia es un valor aproximado.

**Tabla 17. Análisis de Dispersiones de Rifaximina después de la Prueba de Disolución en Tampón FASSIF pH 6,52 a 37 °C**

| Descripción (a)    | Recipiente de Disolución núm. | Análisis | Resultados  |
|--------------------|-------------------------------|----------|---|
| (50:50) HPMC-AS MG | 1                             | PLM      | no se observó B/E   |
|                    |                               |          | cambio en el campo de visión, sin B/E                       |
|                    | 2                             | PLM      | no se observó B/E   |
|                    |                               |          | cambio en el campo de visión, sin B/E                       |
|                    | 3                             | PLM      | no se observó B/E   |
|                    |                               |          | mayoría sin B/E, solo 1 partícula B/E en el campo de visión |
| (25:75) HPMC-P*    | 4                             | PLM      | B/E escamas y cuchillas                                     |
|                    | 5                             | PLM      | sin material B/E + escamas B/E                              |
|                    | 6                             | PLM      | sin material B/E + escamas y laminas B/E                    |

(a): relación aproximada de Rifaximina a polímero, en peso.

\*: para referencia

**Abreviaturas**

| Tipo         | Abreviaturas | Nombre completo / Descripción                      |
|--------------|--------------|--|
| INSTRUMENTAL | XRPD         | difractometría de rayos X en polvo                 |
|              | mDSC         | calorimetría diferencial de barrido modulada       |
|              | TG-IR        | infrarrojo termogravimétrico                       |
|              | PLM          | microscopía de luz polarizada                      |
|              | UV           | espectroscopía ultravioleta                        |
| POLÍMERO     | HPMC-AS      | succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa |
|              | HPMC-P       | ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa              |

(continuación)

| Tipo           | Abreviaturas  | Nombre completo / Descripción  |
|----------------|---------------|--|
| 5              | Eudragit L100 | polímeros aniónicos con ácido metacrílico como un grupo funcional, disolución a pH > 6,0 |
|                | PVP K-90      | polivinilpirrolidona, grado K-90   |
| 10<br>15<br>20 | $T_g$         | temperatura de transición vítrea   |
|                | $\Delta C_p$  | cambio de capacidad calorífica   |
|                | amorf.        | amorfo   |
|                | agr.          | agregados  |
|                | irr.          | irregular  |
|                | descomp.      | descomposición   |
|                | B             | birrefringencia  |
|                | E             | extinción  |

**Ejemplo 2. Dispersión Ternaria de Rifaximina:HPMC-AS MG 50:50 (p/p)**

Se preparó una dispersión ternaria de Rifaximina:HPMC-AS MG 50:50 (p/p) con Pluronic F-127 al 5,9 % en peso en gran cantidad (que contiene aproximadamente 110 g de Rifaximina) mediante secado por pulverización. En la presente se describen las caracterizaciones analíticas para la dispersión ternaria de Rifaximina como se preparó y muestras posteriores al estrés a 70 °C/75 % de RH durante 1 semana y 3 semanas, y muestra posterior al estrés a 40 °C/75 % de RH durante 6 semanas y 12 semanas.

**30 Caracterización de la Dispersión Ternaria de Rifaximina**

Las caracterizaciones de la dispersión ternaria de Rifaximina secada por pulverización (rifaximina:HPMC-AS MG 50:50 (p/p) con Pluronic F-127 al 5,9 % en peso) se describen en la Tabla 18.

**35 Tabla 18. Caracterizaciones de las Dispersiones Sólidas Combinadas Ternarias de Rifaximina - Secado por Pulverización**

| ID de la muestra  | Análisis | Resultados (b)  |
|---|----------|---|
| 40<br>45<br>50<br>55<br>60<br>65  | XRPD     | amorfa por rayos x  |
|   | mDSC     | 136 °C (punto medio, $T_g$ )<br>0,4 J/g·°C ( $\Delta C_p$ )   |
|   | TG-IR    | 0,7 % en peso<br>(pérdida hasta 100 °C)<br>202 °C<br>(inicio, volatilización y descomposición aparente)                     |
|   |          | metanol y posible ácido acético   |
|   | IR-ATR   | consistente con la estructura   |
|   | Raman    | consistente con la estructura   |
|   | SEM      | aglomerados de esferas colapsadas   |
|   | PLM      | partículas equivalentes de forma irregular  |
|   | PSA      | d10 (mm): 3,627, d50 (mm): 8,233,<br>d90 (mm): 17,530   |
|   | DVS      | 0,13 % en peso (pérdida a 5 % de RH)<br>11,14 % en peso (ganancia, 5-95 % de RH)<br>10,80 % en peso (pérdida, 95-5 % de RH) |
| 4074-89-01 (c)  | XRPD     | amorfa por rayos x  |
| (b): las temperaturas se redondean al grado más cercano; $\Delta C_p$ se redondea a un lugar decimal y el % en peso se redondea a un decimal. |          |   |

Se adquirió un patrón de XRPD de alta resolución y el material es amorfo por rayos X (Figura 46). Por mDSC (Figura 47), una sola  $T_g$  aparente se observa a partir del cambio gradual en la señal de flujo de calor inverso a aproximadamente 136 °C con un cambio de capacidad calorífica a  $T_g$  de aproximadamente 0,4 J/g·°C.

El análisis termogravimétrico acoplado con la espectroscopía infrarroja (TG-IR) se realizó para analizar los volátiles generados al calentar. La pérdida de peso total de la muestra fue de aproximadamente 0,7 % en peso a 100 °C y el cambio dramático en la pendiente ocurre a aproximadamente 202 °C (Figura 48). El gráfico de Gram-Schmidt corresponde a la intensidad IR global asociada con los volátiles liberados por una muestra al calentar a 20 °C/min. Por Gram-Schmidt, se observa un aumento insignificante de intensidad al calentar antes de ~ 7 minutos seguido por un aumento dramático de intensidad con el máximo a ~ 11,8 min. El gráfico de cascada (datos no mostrados) de esta muestra indica que los volátiles se liberan al calentar después de ~ 7 min (los datos se muestran en la Figura 49 mediante el uso del espectro IR vinculado en diferentes puntos de tiempo como un ejemplo) y los volátiles se identificaron como metanol residual del disolvente de procesamiento en secado por pulverización y posible ácido acético de HPMC-AS MG.

Se emplearon técnicas de espectroscopía vibracional, que incluyen IR y Raman para caracterizar aún más esta dispersión ternaria. La Figura 50 muestra la superposición de los espectros IR para la dispersión y la rifaximina amorfa por rayos X. En base a la inspección visual, los dos espectros son muy similares. Se pueden extraer observaciones similares de la comparación del análisis Raman (Figura 51). La muestra se compone por aglomerados de esferas colapsadas. Los tamaños de partículas de las esferas no son uniformes, van desde un poco más grande a mucho menos de 10 mm.

Se recogieron imágenes PLM (datos no mostrados) de sólidos dispersados en aceite mineral, lo que indica que la muestra se compone principalmente por partículas equivalentes con forma irregular de aproximadamente 5-15 mm de longitud con algunos aglomerados de 20-50 mm de longitud. El análisis del tamaño de partícula (Figura 52) indica que el 50 % de las partículas tienen un tamaño inferior a 8,233 mm y el 90 % de las partículas tienen un tamaño inferior a 17,530 mm. Los datos se adquirieron en lecitina al 2 % (p/v) en Isopar G.

La isoterma DVS de sólidos se muestra en la Figura 53. El material exhibe una pérdida de 0,13 % en peso tras el equilibrio a 5 % de RH. Los sólidos entonces ganan 11,14 % en peso entre 5 % y 95 % de RH y exhiben cierta histéresis con una pérdida de 10,80 % en peso tras la desorción de 95 % a 5 % de RH. El análisis de XRPD de los sólidos recuperados después de completar la etapa de desorción no mostró evidencia de picos agudos indicativos de un sólido cristalino (Figura 54).

#### Evaluación de la Estabilidad Física en la Dispersión Ternaria de Rifaximina

Actualmente se está realizando una evaluación de la estabilidad física de esta dispersión ternaria de rifaximina exponiendo los sólidos a condiciones de temperatura elevada/humedad relativa variadas, que incluyen 25 °C/ 60 % de RH, 40 °C/ 75 % de RH y 70 °C/ 75 % de RH durante un período prolongado de tiempo. En el intervalo de tiempo designado, tal como 1 semana, 3 semanas, 6 semanas y 12 semanas, las muestras seleccionadas se retiraron de las condiciones de estrés para la caracterización.

La Tabla 19 resume los resultados de caracterización para las muestras que se estresaron en la condición de 70 °C/ 75 % de RH 1 semana y 3 semanas, y la muestra que se estresó a la condición de 40 °C/ 75 % de RH 6 semanas.

**Tabla 19. Evaluación de la Estabilidad Física en la Dispersión Ternaria de Rifaximina**

| Condición        | Tiempo    | Hábito/Descripción                         | Análisis | Resultados (a)  |
|------------------|-----------|--|----------|---|
| 70 °C/75 % de RH | 1 semana  | sólidos naranja, agregados, sin B/E        | XRPD     | amorfa por rayos x  |
|                  |           |  | mDSC     | 134 °C (punto medio, $T_g$ )<br>0,4 J/g·°C ( $\Delta C_p$ ) |
|                  |           |  | SEM      | aglomerados de esferas colapsadas                           |
|                  |           |  | KF       | 3,80 %  |
| 70 °C/75 % de RH | 3 semanas | sólidos naranja oscuro, agregados, sin B/E | XRPD     | amorfa por rayos x  |
|                  |           |  | mDSC     | 134 °C (punto medio, $T_g$ )<br>0,4 J/g·°C ( $\Delta C_p$ ) |
|                  |           |  | SEM      | aglomerados de esferas colapsadas                           |
|                  |           |  | KF       | 3,19 %  |

(continuación)

5

10

15

20

25

| Condición        | Tiempo     | Hábito/Descripción                  | Análisis | Resultados (a)  |
|------------------|------------|-------------------------------------|----------|---|
| 40 °C/75 % de RH | 6 semanas  | sólidos naranja, agregados, sin B/E | XRPD     | amorfa por rayos x  |
|                  |            |                                     | mDSC     | 133 °C (punto medio, $T_g$ )<br>0,4 J/g·°C ( $\Delta C_p$ ) |
|                  |            |                                     | SEM      | aglomerados de esferas colapsadas                           |
|                  |            |                                     | KF       | 4,05 %  |
| 40 °C/75 % de RH | 12 semanas | sólidos naranja, agregados, sin B/E | XRPD     | amorfa por rayos x  |
|                  |            |                                     | mDSC     | 132 °C (punto medio, $T_g$ )<br>0,5 J/g·°C ( $\Delta C_p$ ) |
|                  |            |                                     | SEM      | aglomerados de esferas colapsadas                           |
|                  |            |                                     | KF       | 3,37 %  |

(a): las temperaturas se redondean al grado más cercano;  $\Delta C_p$  se redondea a un lugar decimal.

Para una muestra que se estresó a 70 °C/ 75 % de RH durante 1 semana, los sólidos siguen siendo amorfos por rayos X de acuerdo con XRPD (Figura 55). Una sola  $T_g$  se observó a una temperatura de aproximadamente 134 °C a partir del cambio gradual aparente de la señal de flujo de calor inverso en mDSC con el cambio de capacidad calorífica 0,4 J/g °C, lo que indica que los componentes de cada dispersión permanecieron íntimamente miscibles después del estrés (Figura 56). Se observó una endoterma no reversible a aproximadamente 54 °C que probablemente se deba al disolvente residual del secado por pulverización y a la humedad que los materiales absorbieron durante el estrés, lo que se confirma mediante análisis KF de que la muestra contiene 3,80 % en peso de agua (análisis KF para dispersión ternaria de Rifaximina después de 70 °C/75 % de RH 1 semana; 1,2855 g - R1 = 3,72 y 0,988 g - R1 = 3,87 %). La muestra está compuesta de aglomerados de esferas colapsadas y los tamaños de partículas de las esferas no son uniformes, lo cual es similar al material como se preparó.

Para la muestra que se estresó a 70 °C/ 75 % de RH durante 3 semanas, aunque el color del material parecía ser más oscuro que la muestra de 1 semana, los resultados de caracterización para la muestra de 3 semanas son similares a los de la muestra de 1 semana. Los sólidos también son amorfos por rayos X por XRPD (Figura 55) y muestran una sola  $T_g$  a aproximadamente 134 °C por mDSC (Figura 57). El análisis de KF indica que contiene 3,19 % en peso de agua (análisis de KF para la dispersión ternaria de rifaximina después de 70 °C/ 75 % de RH 3 semanas; 1,2254 g - R1 = 3,45 y 1,1313 g - R1 = 2,93). Por SEM (datos no mostrados), el material tiene una morfología similar a la dispersión como se preparó y la muestra de estrés de 1 semana, que se compone por aglomerados de esferas colapsadas y los tamaños de partículas de las esferas no son uniformes.

Para la muestra que se estresó a 40 °C/ 75 % de RH durante 6 semanas, los sólidos siguen siendo amorfos por rayos X de acuerdo con XRPD (Figura 55). Tiene una sola  $T_g$  a aproximadamente 133 °C por mDSC con el cambio de capacidad calorífica 0,4 J/g °C (Figura 58). Contiene 4,05 % en peso de agua por KF (análisis KF para la dispersión ternaria de rifaximina después de 40 °C/75 % de RH 6 semanas; 1,0947g - R1 = 3,47 y 1,2030 - R1 = 4,63). Por SEM (datos no mostrados), la muestra está compuesta de aglomerados de esferas colapsadas y los tamaños de partículas de las esferas no son uniformes, lo cual es similar al material como se preparó.

Para la muestra que se estresó a 40 °C/ 75 % de RH durante 12 semanas, los sólidos son amorfos por rayos X (Figura 55) y muestran una sola  $T_g$  a aproximadamente 132 °C con el cambio de capacidad calorífica 0,5 J/g °C (Figura 59). Contiene 3,37 % en peso de agua por KF (análisis de KF para la dispersión ternaria de rifaximina después de 40 °C/ 75 % de RH 12 semanas; 1,3687 g - R1 = 3,06 y 1,1630 g - R1 = 3,67). El análisis SEM (datos no mostrados) indica que la muestra está compuesta de aglomerados de esferas colapsadas y los tamaños de partículas de las esferas no son uniformes, lo cual es similar al material como se preparó.

### 60 Ejemplo 3. Composición de la Dispersión Sólida de Rifaximina y Procedimientos

Ingredientes de la Dispersión Ternaria de Rifaximina:

Se prepararon dispersiones ternarias de rifaximina (Rifaximina:HPMC-AS MG 50:50 p/p con Pluronic F-127 al 5,9 % en peso) a partir de metanol mediante el uso de secado por pulverización en modo cerrado adecuado para procesar disolventes orgánicos. Los ingredientes se enumeran a continuación en la Tabla 20:

5 **Tabla 20. Componentes de la Dispersión Sólida de Rifaximina**

| Componente  | mg/g | Propósito                             |
|---|------|---------------------------------------|
| Rifaximina  | 472  | ingrediente farmacéutico activo       |
| Succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC-AS), Tipo MG | 472  | agente estabilizante                  |
| Pluronic F-127  | 56   | agente humectante                     |
| Metanol   | --   | volátil; eliminado durante el proceso |

Procedimientos de Secado por Pulverización:

Las dispersiones ternarias de rifaximina se prepararon mediante secado por pulverización a pequeña escala (~1 g de API) y a gran escala ( $\geq 34$  g de API en un solo lote).

Para la muestra a pequeña escala, se añadieron rifaximina y luego el metanol a un matraz. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante ~ 5 min para generar una solución transparente. HPMC-AS MG y Pluronic F-127 se añadieron sucesivamente y la muestra se agitó durante ~ 1 hora. Se obtuvo una solución naranja.

Para muestras a gran escala, se preparó una solución a ~40 °C. Se añadieron rifaximina y luego metanol a un matraz y la mezcla se agitó a ~40 °C durante - 5 minutos hasta que se aclaró. Se añadieron a la solución de rifaximina, HPMC-AS MG, y luego Pluronic F-127 con agitación a ~40 °C. La muestra continuó agitándose durante - 1,5 h a 2 h a esta temperatura. Se obtuvo una solución roja oscura. La muestra se retiró de la placa caliente y se dejó enfriar a temperatura ambiente.

Las condiciones experimentales para preparar las soluciones ternarias de rifaximina se resumen en la Tabla 21 a continuación:

35 **Tabla 21. Condiciones Experimentales para Preparar Soluciones Ternarias de Rifaximina**

| Solvente         | peso (API/HPMC AS MG/Pluronic F127, g) | Temperatura | Concentración (g/l) |
|------------------|--|-------------|---------------------|
| metanol, 100 ml  | 1,0535/1,0529/0,1249                   | ambiente    | 22,3                |
| metanol, 1000 ml | 34,07/34,07/4,02                       | ~ 40 °C     | 72,2                |
| metanol, 1250 ml | 50,34/50,32/5,94                       | ~ 40 °C     | 85,3                |
| metanol, 1250 ml | 50,16/50,14/5,92                       | ~ 40 °C     | 85                  |
| metanol, 1250 ml | 50,05/50,06/5,91                       | ~ 40 °C     | 85                  |

Durante el proceso de secado por pulverización, las soluciones ternarias de rifaximina a pequeña y gran escala se mantuvieron a temperatura ambiente. El % de la bomba disminuyó durante el proceso en un intento de controlar la temperatura de salida por encima de 40 °C. Los parámetros operativos usados para el procesamiento se presentan en la Tabla 22 a continuación.

**Tabla 22. Parámetros Operativos Usados para el Procesamiento de Rifaximina SD**

| Descripción (a)  | Temperatura de entrada (establecida, °C) | Aspirador % | Bomba % | Temperatura de entrada (medida, °C) | Temperatura de salida (medida, °C) | Velocidad de pulverización (b) ml/min |
|--|--|-------------|---------|-------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|
| Rifaximina:HPM CAS MG 50:50 Pluronic F- 127 al 5,9 % en peso | 120                                      | 95          | 35      | 120                                 | 60-55                              | 10,4                                  |
|  | 120                                      | 95          | 65-30   | 120-119                             | 61-42                              | 23                                    |
|  | 120                                      | 95          | 50-30   | 120-119                             | 67-43                              | 16                                    |
|  | 120                                      | 95          | 50-30   | 120-119                             | 65-43                              | 16                                    |
|  | 120                                      | 95          | 50-30   | 120-119                             | 67-43                              | 16                                    |

(a): 50:50 es una relación aproximada de Rifaximina a polímero, en peso; Pluronic al 5,9 % en peso es la fracción en peso con respecto a la dispersión de rifaximina:HPMC-AS MG 50:50

(b): Se estiman las velocidades de flujo. La velocidad de flujo para 4103-41-01 se midió en la bomba al 35 %; para 4103-56-01 se midió en la bomba al 65 %, mientras que para otros se midió en la bomba al 50 %

Los sólidos recuperados después del secado por pulverización se secaron a 40 °C al vacío durante 24 horas y luego se almacenaron a temperaturas inferiores a la temperatura ambiente sobre desecante.

Parámetros del Proceso de Secado por Pulverización:

- Secador por Pulverización - PSD 1
- Boquilla Niro de Dos Fluidos
- Orificio de boquilla - 1 mm
- Temperatura del gas de entrada: 125 ± 5 grados C
- Flujo de gas del proceso (mmH2O) – 44
- Presión de gas de atomización - 0,7 - 1 bar
- Velocidad de alimentación - 4,7 kg/h
- Temperatura de salida - 55 ± 3 grados C
- Temperatura de la solución - 36 grados C
- Después del secado por pulverización, secar al vacío a 40 grados C, durante aproximadamente 48 h.

Ejemplo 4.

Las formulaciones ilustrativas para cápsulas micronizadas, de API, amorfas, de dispersión sólida y micronizados se muestran a continuación en la Tabla 23. Estas cápsulas se usaron en el estudio con perros del Ejemplo 5.

Tabla 23. Composición de la Formulación de las Cápsulas (Cápsulas de Dispersión Sólida (SD))

| Ingredientes          | Cápsulas Micronizadas |         | Cápsulas de API |         | Cápsulas amorfas |         | Cápsulas SD |         | Comprimidos micronizados |         |
|-----------------------|-----------------------|---------|-----------------|---------|------------------|---------|-------------|---------|--------------------------|---------|
|                       | %                     | g/dosis | %               | g/dosis | %                | g/dosis | %           | g/dosis | %                        | g/dosis |
| Rifaximina            | 95,5                  | 2,2     | 47,2            | 2,2     | 51,7             | 2,2     | 42,47       | 2,2     | 50                       | 2,2     |
| Ac-di-sol             | 4,5                   | 0,1     | 5               | 0,23    | 5                | 0,21    | 10,02       | 0,52    | 7,5                      | 0,33    |
| Manitol 160C          |                       |         | 47,8            | 2,23    | 43,3             | 1,84    |             |         |                          |         |
| Pluronic 188          |                       |         |                 |         |                  |         | 5,04        | 0,26    |                          |         |
| HPMC AS               |                       |         |                 |         |                  |         | 42,47       | 2,2     |                          |         |
| Avicel 113            |                       |         |                 |         |                  |         |             |         | 26                       | 1,14    |
| Avicel 112            |                       |         |                 |         |                  |         |             |         | 15                       | 0,66    |
| Estearato de magnesio |                       |         |                 |         |                  |         |             |         | 1                        | 0,04    |
| Cab-o-sil             |                       |         |                 |         |                  |         |             |         | 0,5                      | 0,02    |
| Avicel CL-611         |                       |         |                 |         |                  |         |             |         |                          |         |
| Manitol 160C          |                       |         |                 |         |                  |         |             |         |                          |         |
| <b>Total</b>          | 100                   | 2,3     | 100             | 4,66    | 100              | 4,26    | 100         | 5,18    | 100                      | 4,4     |

Tabla 24. Fabricación de Cápsulas de rifaximina/HPMC-AS /Pluronic 275 mg

| Componente   | % Fórmula | mg/comprimidos | Cantidad Teórica (g) | Cantidad Real (g) |
|--|-----------|----------------|----------------------|-------------------|
| Rifaximina   | 42,47     | 275            | 113,7                | 113,7             |
| HPMC-AS (tipo MG)                                  | 42,47     | 275            | 113,7                | 113,7             |
| Pluronic F-127                                     | 5,04      | 32,63          | 13,49                | 13,49             |
| Croscarmelosa sódica                               | 10,02     | 64,87          | 26,82                | 26,82             |
| Cápsula de Gelatina Dura (tamaño 000) Transparente | 1         | N/A            | 300                  | 300               |
| <b>Total</b>                                       | 100       | 647,5          | 267,7 g              |                   |

**Procedimiento de Mezcla/Encapsulación:**

Para formar las cápsulas, se añadió croscarmelosa sódica a la bolsa de dispersión de rifaximina SD y la bolsa se mezcló durante 1 minuto, y luego el material se añadió al mezclador en V y se mezcló durante 10 minutos a 24 rpm.

El material se descargó en una bandeja de acero inoxidable y se registró la altura del material en la bandeja. Las cápsulas vacías se tararon mediante el uso de una balanza analítica, luego las cápsulas se llenaron presionando sobre el lecho de material. El peso se ajusta dentro de + o - 5 % del peso de llenado objetivo de 647,5 mg (intervalo de llenado aceptable 615,13 - 679,88 mg).

Las Figuras 61 - 63 muestran las cápsulas de dispersión sólida (SD) de rifaximina en varios tampones; con y sin SDS; y en comparación con la rifaximina amorfa. La Figura 61 muestra los resultados de los estudios de disolución de cápsulas de rifaximina SD en fase ácida: HCl 0,1 N con tiempos de exposición variables en un tampón que contiene SDS al 0,45 % a pH 6,8. La Figura 62 muestra los resultados de los estudios de disolución de cápsulas de rifaximina SD en fase ácida durante 2 horas tamponadas a pH 6,8 con y sin SDS. La Figura 63 muestra los resultados de estudios de disolución de cápsulas de rifaximina SD en fase ácida en un tampón fosfato a pH 6,8 con SDS al 0,45 % en comparación con rifaximina amorfa. Como se muestra en las Figuras 61 - 63, se alcanza cerca del 100 % de disolución de la rifaximina SD en SDS al 0,45 % y la formulación SD se disuelve más lentamente que la rifaximina amorfa.

**Ejemplo 5. Estudios farmacocinéticos (PK) de dispersión sólida en cápsulas**

En la presente descripción se presentan estudios farmacocinéticos (PK) en perros que comparan diversas formas de rifaximina. Se probó la PK después de la administración de API de rifaximina en cápsula, API micronizado en cápsula, API de nanocristales en cápsula (que contiene tensioactivo), amorfo en cápsula y dispersión sólida (SD) en cápsula.

5 En la forma de dosificación SD, el polímero usado fue HPMC-AS en una relación fármaco a polímero de 50:50. La formulación también comprendió pluronic F127 y croscarmelosa sódica (véase el Ejemplo 4).

10 Un breve diseño del estudio: perros beagle machos (N = 6, aproximadamente 10 kg) recibieron rifaximina 2200 mg en las formas de dosificación descritas anteriormente como una dosis única (cápsulas, 275 mg, 8 cápsulas administradas en sucesión rápida), en un diseño cruzado con una semana de lavado entre fases. Se colectó la sangre a intervalos programados durante 24 h después de la administración de la dosificación, y se cultivó el plasma para análisis LC-MS/MS. Las concentraciones medias se muestran en la Figura 60. La Tabla 25 muestra los parámetros PK. De la tabla se puede observar que la exposición sistémica de la formulación de dispersión sólida es mayor que la de la forma amorfa o cristalina (API) de rifaximina.

15 **Tabla 25. Parámetros PK de API, Amorfa y Dispersión sólida en Perros**

| ID              | Vida media* | T <sub>máx</sub> | C <sub>máx</sub> | AUC <sub>final</sub> | AUC <sub>INF_obs</sub> | AUC <sub>0-24</sub> |
|-----------------|-------------|------------------|------------------|----------------------|------------------------|---------------------|
|                 | h           | h                | ng/ml            | h*ng/ml              | h*ng/ml                | h*ng/ml             |
| 901_API         | 16,76       | 0,5              | 65,5             | 101                  | 118                    | 101                 |
| 902_API         | 9,41        | 1                | 3,83             | 25                   | 29                     | 25                  |
| 903_API         | 10,03       | 1                | 197              | 344                  | 360                    | 344                 |
| 904_API         | 3,56        | 1                | 1,21             | 5                    | 6                      | 6                   |
| 905_API         | 2,94        | 1                | 1,53             | 5                    | 6                      | 6                   |
| 906_API         |             | 24               | 0,52             | 7                    |                        | 7                   |
| <b>Promedio</b> | <b>6,98</b> | <b>1</b>         | <b>44,93</b>     | <b>81</b>            | <b>104</b>             | <b>82</b>           |
| <b>SD</b>       |             | [0,5-24]         | 78,75            | 134                  | 150                    | 134                 |
| 901_amorf.      | 5,38        | 1                | 536              | 1407                 | 1421                   | 1407                |
| 902_amorf.      | 5,93        | 2                | 4100             | 12 258               | 12 762                 | 12 258              |
| 903_amorf.      | 6,25        | 2                | 1050             | 3375                 | 3523                   | 3375                |
|                 | h           | h                | ng/ml            | h*ng/ml              | h*ng/ml                | h*ng/ml             |
| 904_amorf.      | 4,77        | 2                | 763              | 2291                 | 2306                   | 2291                |
| 905_amorf.      | 7,72        | 1                | 1200             | 2041                 | 2059                   | 2041                |
| 906_amorf.      | 5,63        | 2                | 704              | 2076                 | 2090                   | 2076                |
| <b>Promedio</b> | <b>5,88</b> | <b>2</b>         | <b>1392,17</b>   | <b>3908</b>          | <b>4027</b>            | <b>3908</b>         |
| <b>SD</b>       |             | [1-2]            | 1348,24          | 4141                 | 4334                   | 4141                |
| 901_SD amorfo   | 6,66        | 2                | 491              | 1354                 | 1394                   | 1354                |
| 902_SD amorfo   | 2,04        | 2                | 6550             | 25 140               | 25 149                 | 25 140              |
| 903_SD amorfo   | 2,8         | 4                | 2410             | 10 490               | 10 508                 | 10 490              |
| 904_SD amorfo   | 2,24        | 1                | 1410             | 6343                 | 6350                   | 6343                |
| 905_SD amorfo   | 3,97        | 2                | 2860             | 7885                 | 7895                   | 7885                |
| 906_SD amorfo   | 4,89        | 2                | 1900             | 4532                 | 4558                   | 4532                |
| <b>Promedio</b> | <b>3,01</b> | <b>2</b>         | <b>3026</b>      | <b>10 878</b>        | <b>10 892</b>          | <b>10 878</b>       |
| <b>SD</b>       |             | [1-4]            | 2043,58          | 8267                 | 8264                   | 8267                |

\*media geométrica \*\*mediana e intervalo

Las exposiciones de API fueron bajas, de acuerdo con lo observado previamente para la rifaximina. Por el contrario, las exposiciones medias (AUCinf) después de la administración de rifaximina amorfa y SD fueron sustancialmente mayores, con ~40 y ~100 veces mayor exposición, respectivamente, en comparación con API. La variabilidad fue alta en los tres grupos de dosis. En general, las formas de los tres perfiles fueron similares, lo que sugiere efectos de las formas de dosificación sobre la biodisponibilidad sin efectos sobre el aclaramiento o el volumen de distribución.

**Ejemplo 6. Estudios Clínicos en Humanos**

La Rifaximina SDD con formulación de CS al 10 % se usó en estudios clínicos en humanos. La Figura 65 muestra la solubilidad cinética de los gránulos de rifaximina SD al 10 % en peso de CS FaSSiF o 10 % en peso de CS FeSSiF (a) y los perfiles de disolución del comprimido SDD al 10 % de CS en 0,2 % de SLS a pH 4,5, 5,5 y 7,4. Como se muestra en la Figura 65, la rifaximina SDD al 100 %, o cerca del 100 %, se logra la disolución en 0,2 % de SLS, pH 4,5, 5,5 y 7,4. La Figura 66 muestra que la liberación puede retrasarse hasta dos horas y extenderse hasta tres horas.

**Ejemplo 7. Efectos del pH del medio sobre la disolución**

Las Figuras 67 - 70 muestran los efectos del pH del medio sobre la disolución del comprimido de rifaximina SDD a varios niveles de CS: 0 %, 2,5 %, 5 % y 10 % de CS. Las Figuras 67 y 68 muestran los perfiles de disolución del comprimido SDD con 0 %, 2,5 %, 5 % o 10 % de CS en 0,2 % de SDS a 2 horas pH 2,0, pH 4,5, 0,2 % de SDS pH 5,5, o 0,2 % de SDS, pH 7,4. Las Figuras 69 y 70 muestran los perfiles de disolución del comprimido SDD 2,5 % de CS, 0 % de CS, 10 % de CS y 5 % de CS en 0,2 % de SLS, pH 4,5, 0,2 % de SLS, pH 5,5 y 0,2 % de SLS, pH 7,4. La Figura 71 muestra el mecanismo de liberación de CS.

**Ejemplo 8.**

En la presente descripción se describe la preparación y caracterización de las dispersiones cuaternarias de rifaximina con antioxidantes. Los antioxidantes usados fueron hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT) y galato de propilo (PG).

**Preparación de muestras y caracterización**

Se prepararon tres muestras cuaternarias de rifaximina mediante secado por pulverización a partir de metanol. Los parámetros de secado por pulverización se resumen en la Tabla 26. Tabla 2 Parámetros para Muestras Preparadas por Secado por Pulverización

**Tabla 26**

| ID de la muestra                                      | Temperatura de entrada (establecida, °C) | Aspirador % | Bomba % | Temperatura de entrada (medida, °C) | Temperatura de salida (medida, °C) | Velocidad de pulverización (a) ml/min |
|---|--|-------------|---------|-------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|
| 0,063 % en peso de BHA en la dispersión               | 120                                      | 95          | 45-35   | 120-124                             | 61-49                              | 19                                    |
| 0,063 % en peso de BHT en la dispersión               | 120                                      | 95          | 45-35   | 120-121                             | 60-50                              | 20                                    |
| 0,094 % en peso de galato de propilo en la dispersión | 120                                      | 95          | 45-35   | 119-120                             | 60-48                              | 20                                    |

(a): las velocidades de flujo se estiman en función del % inicial de la bomba de 45 %.

Tabla 27 Caracterización de muestras cuaternarias de rifaximina

| Hábito/Descripción                                  | Análisis | Resultados (b)  |
|---|----------|---|
| 5 sólidos naranjas, agregados irregulares, sin B/E  | XRPD     | amorfa por rayos x  |
|   | mDSC     | 133 °C (punto medio, $T_g$ )<br>0,3 J/g·°C ( $\Delta C_p$ ) |
| 10 sólidos naranjas, agregados irregulares, sin B/E | XRPD     | amorfa por rayos x  |
|   | mDSC     | 133 °C (punto medio, $T_g$ )<br>0,4 J/g·°C ( $\Delta C_p$ ) |
| 15 sólidos naranjas, agregados irregulares, sin B/E | XRPD     | amorfa por rayos x  |
|   | mDSC     | 134 °C (punto medio, $T_g$ )<br>0,4 J/g·°C ( $\Delta C_p$ ) |

Se inspeccionó visualmente por PLM un pequeño sublot de cada uno de los materiales secados por pulverización y luego se caracterizó por XRPD y mDSC. Los resultados de caracterización se resumen en la Tabla 27.

Los materiales preparados son amorfos por rayos X, como se muestra en la Figura 72, la superposición de patrones de XRPD, que concuerdan con sus observaciones por PLM. En el mDSC, cada uno de los materiales muestra una sola  $T_g$  aparente en la señal de flujo de calor inverso a aproximadamente 133 °C (Figura 73, con 0,063 % en peso de BHA), 133 °C (Figura 74, con 0,063 % en peso de BHT) y 134 °C (Figura 75, con 0,094 % en peso de PG), que es consistente con la  $T_g$  de la dispersión ternaria de rifaximina secada por pulverización de rifaximina/HPMC-AS MG/Pluronic F-127 47,2:47,2:5,6 p/p/p/ (135 o 136 °C).

#### Ejemplo 9: Dispersiones sólidas de rifaximina

Este ejemplo expone microgránulos ilustrativos de rifaximina y composiciones farmacéuticas que lo comprenden.

La dispersión secada por pulverización (SDD), la dispersión sólida, la dispersión sólida amorfa se usan de manera indistinta en la presente descripción para referirse a las formulaciones de rifaximina.

La declaración completa de los componentes y la composición cuantitativa de la Formulación de la Dispersión Sólida de Rifaximina (Intermedia) se proporciona en la Tabla 28

Tabla 28: Composición de la Formulación de Dispersión Sólida de Rifaximina

| Componente                                    | Cantidad (%) | Función                      |
|---|--------------|------------------------------|
| Sustancia Farmacéutica Rifaximina             | 42,48        | Ingrediente activo           |
| Succinato de acetato de hipromelosa (HPMC-AS) | 42,48        | Mejorador de solubilidad     |
| Poloxámero 407                                | 5,04         | Tensioactivo                 |
| Croscarmelosa sódica                          | 10,00        | Potenciador de la disolución |

Composición de la cápsula IR de dispersión sólida de rifaximina

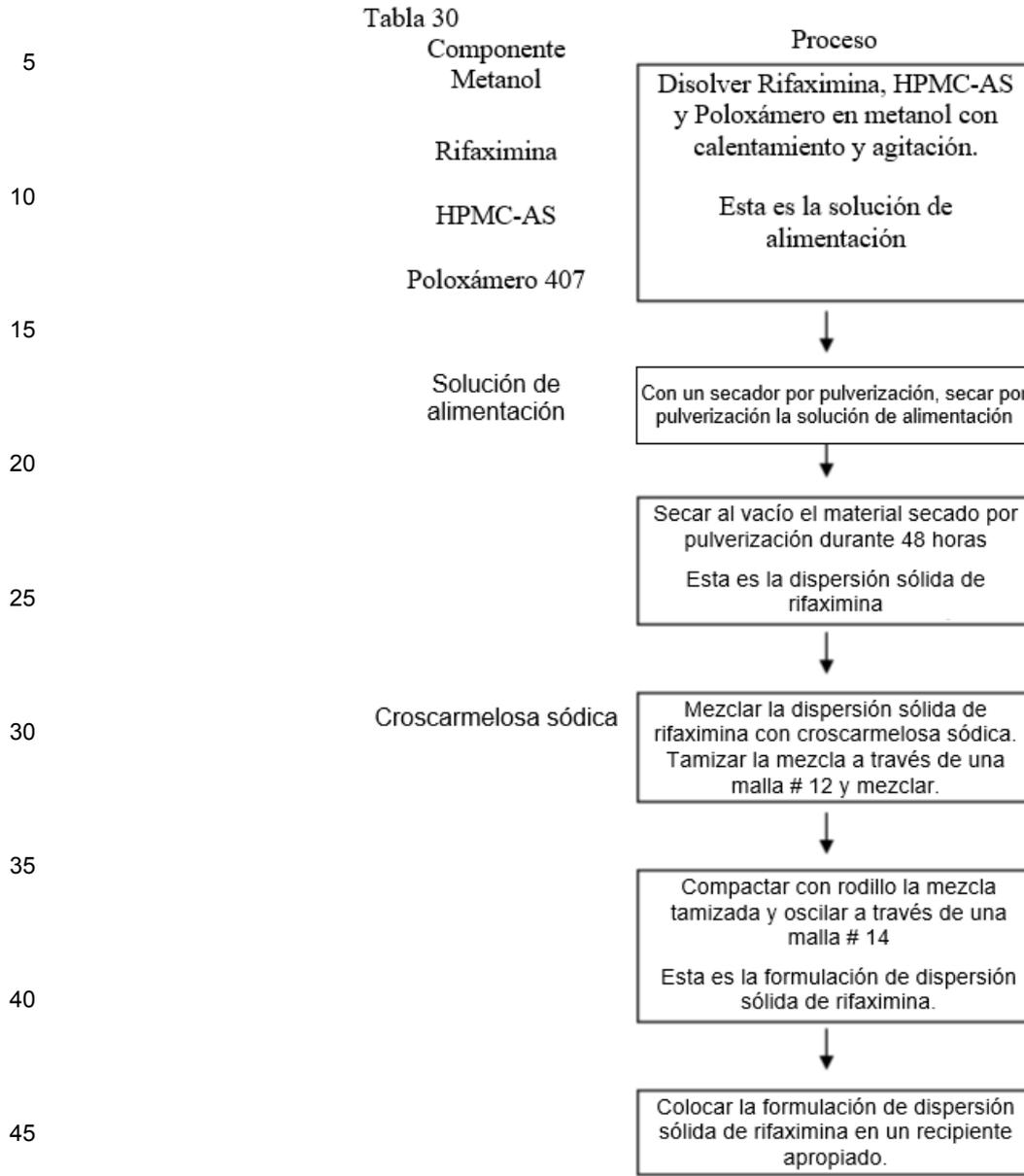
Tabla 29: Composición de la cápsula IR de dispersión sólida de rifaximina

| Componente  | Cantidad    | Función            |
|---|-------------|--------------------|
| Dispersión sólida de rifaximina (amorfa)                      | 75mg-275mg* | Ingrediente activo |
| Cápsulas de gelatina dura Coni-Snap, tamaño 000, transparente | 1 unidad    | Cápsula            |
| *Rifaximina dosis equivalente                                 |             |                    |

Descripción del proceso de fabricación y controles de proceso

Proceso de fabricación para la formulación de dispersión sólida de rifaximina

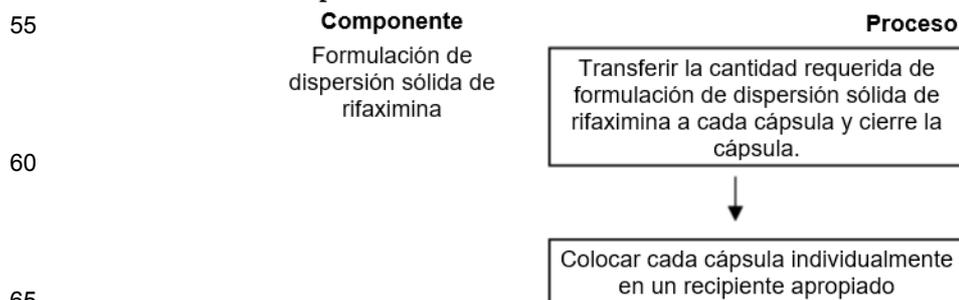
La Tabla 30 expone la fabricación de microgránulos de dispersión sólida de rifaximina



Proceso de fabricación de las cápsulas IR de dispersión sólida de rifaximina

El proceso de fabricación de las cápsulas IR de dispersión sólida de rifaximina se proporciona en la Tabla 31.

**Tabla 31: Fabricación de microgránulos de dispersión sólida de rifaximina en cápsulas IR**



Procesos ilustrativos de secado por pulverización se exponen en la Tabla 32.

Tabla 32: Proceso de Secado por Pulverización:

| 5                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Secador por aspersión - PSD 1</li> <li>• Boquilla Niro de Dos Fluidos</li> <li>• Orificio de la boquilla - 1 mm</li> <li>• Temperatura del gas de entrada: 125±3 grados C</li> <li>• Flujo de gas de proceso (mmH2O) - 44</li> <li>• Presión de gas de atomización - 1 bar</li> <li>• Velocidad de alimentación - 4,7 kg/h</li> <li>• Temperatura de salida: 55 ± 3 grados C</li> <li>• Temperatura de la solución: 36 grados C</li> <li>• Después del secado por pulverización, secar al vacío a 40 grados C, durante aproximadamente 48 h.</li> </ul>   |         |           |         |               |         |                  |         |                    |         |  |              |                    |  |           |  |               |  |                  |  |                    |  |   |         |   |         |   |         |   |         |   |         |            |      |     |      |     |      |     |       |     |    |     |           |     |     |   |      |   |      |       |      |     |      |              |  |  |      |      |      |      |  |  |  |  |              |  |  |  |  |  |  |      |      |  |  |         |  |  |  |  |  |  |       |     |  |  |            |  |  |  |  |  |  |  |  |    |      |            |  |  |  |  |  |  |  |  |    |      |                       |  |  |  |  |  |  |  |  |   |      |           |  |  |  |  |  |  |  |  |     |      |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |       |     |     |     |      |     |      |     |      |     |     |
|-----------------------|--|---------|-----------|---------|---------------|---------|------------------|---------|--------------------|---------|--|--------------|--------------------|--|-----------|--|---------------|--|------------------|--|--------------------|--|---|---------|---|---------|---|---------|---|---------|---|---------|------------|------|-----|------|-----|------|-----|-------|-----|----|-----|-----------|-----|-----|---|------|---|------|-------|------|-----|------|--------------|--|--|------|------|------|------|--|--|--|--|--------------|--|--|--|--|--|--|------|------|--|--|---------|--|--|--|--|--|--|-------|-----|--|--|------------|--|--|--|--|--|--|--|--|----|------|------------|--|--|--|--|--|--|--|--|----|------|-----------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|---|------|-----------|--|--|--|--|--|--|--|--|-----|------|---------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-------|-----|-----|-----|------|-----|------|-----|------|-----|-----|
| 10                    |  |         |           |         |               |         |                  |         |                    |         |  |              |                    |  |           |  |               |  |                  |  |                    |  |   |         |   |         |   |         |   |         |   |         |            |      |     |      |     |      |     |       |     |    |     |           |     |     |   |      |   |      |       |      |     |      |              |  |  |      |      |      |      |  |  |  |  |              |  |  |  |  |  |  |      |      |  |  |         |  |  |  |  |  |  |       |     |  |  |            |  |  |  |  |  |  |  |  |    |      |            |  |  |  |  |  |  |  |  |    |      |                       |  |  |  |  |  |  |  |  |   |      |           |  |  |  |  |  |  |  |  |     |      |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |       |     |     |     |      |     |      |     |      |     |     |
| 15                    | <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Ingredientes</th> <th colspan="2">Cáps. micronizadas</th> <th colspan="2">Cáps. API</th> <th colspan="2">Cáps. amorfas</th> <th colspan="2">Cáps. SD amorfas</th> <th colspan="2">Compr. micronizado</th> </tr> <tr> <th>%</th> <th>g/dosis</th> <th>%</th> <th>g/dosis</th> <th>%</th> <th>g/dosis</th> <th>%</th> <th>g/dosis</th> <th>%</th> <th>g/dosis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Rifaximina</td> <td>95,5</td> <td>2,2</td> <td>47,2</td> <td>2,2</td> <td>51,7</td> <td>2,2</td> <td>42,47</td> <td>2,2</td> <td>50</td> <td>2,2</td> </tr> <tr> <td>Ac-di-sol</td> <td>4,5</td> <td>0,1</td> <td>5</td> <td>0,23</td> <td>5</td> <td>0,21</td> <td>10,02</td> <td>0,52</td> <td>7,5</td> <td>0,33</td> </tr> <tr> <td>Manitol 160C</td> <td></td> <td></td> <td>47,8</td> <td>2,23</td> <td>43,3</td> <td>1,84</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Pluronic 188</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>5,04</td> <td>0,26</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>HPMC AS</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>42,47</td> <td>2,2</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Avicel 113</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>26</td> <td>1,14</td> </tr> <tr> <td>Avicel 112</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>15</td> <td>0,66</td> </tr> <tr> <td>Estearato de magnesio</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>1</td> <td>0,04</td> </tr> <tr> <td>Cab-o-sil</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>0,5</td> <td>0,02</td> </tr> <tr> <td>Avicel CL-611</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Manitol 160C</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>100</td> <td>2,3</td> <td>100</td> <td>4,66</td> <td>100</td> <td>4,26</td> <td>100</td> <td>5,18</td> <td>100</td> <td>4,4</td> </tr> </tbody> </table> |         |           |         |               |         |                  |         |                    |         |  | Ingredientes | Cáps. micronizadas |  | Cáps. API |  | Cáps. amorfas |  | Cáps. SD amorfas |  | Compr. micronizado |  | % | g/dosis | Rifaximina | 95,5 | 2,2 | 47,2 | 2,2 | 51,7 | 2,2 | 42,47 | 2,2 | 50 | 2,2 | Ac-di-sol | 4,5 | 0,1 | 5 | 0,23 | 5 | 0,21 | 10,02 | 0,52 | 7,5 | 0,33 | Manitol 160C |  |  | 47,8 | 2,23 | 43,3 | 1,84 |  |  |  |  | Pluronic 188 |  |  |  |  |  |  | 5,04 | 0,26 |  |  | HPMC AS |  |  |  |  |  |  | 42,47 | 2,2 |  |  | Avicel 113 |  |  |  |  |  |  |  |  | 26 | 1,14 | Avicel 112 |  |  |  |  |  |  |  |  | 15 | 0,66 | Estearato de magnesio |  |  |  |  |  |  |  |  | 1 | 0,04 | Cab-o-sil |  |  |  |  |  |  |  |  | 0,5 | 0,02 | Avicel CL-611 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Manitol 160C |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Total | 100 | 2,3 | 100 | 4,66 | 100 | 4,26 | 100 | 5,18 | 100 | 4,4 |
| Ingredientes          | Cáps. micronizadas   |         | Cáps. API |         | Cáps. amorfas |         | Cáps. SD amorfas |         | Compr. micronizado |         |  |              |                    |  |           |  |               |  |                  |  |                    |  |   |         |   |         |   |         |   |         |   |         |            |      |     |      |     |      |     |       |     |    |     |           |     |     |   |      |   |      |       |      |     |      |              |  |  |      |      |      |      |  |  |  |  |              |  |  |  |  |  |  |      |      |  |  |         |  |  |  |  |  |  |       |     |  |  |            |  |  |  |  |  |  |  |  |    |      |            |  |  |  |  |  |  |  |  |    |      |                       |  |  |  |  |  |  |  |  |   |      |           |  |  |  |  |  |  |  |  |     |      |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |       |     |     |     |      |     |      |     |      |     |     |
|                       | %  | g/dosis | %         | g/dosis | %             | g/dosis | %                | g/dosis | %                  | g/dosis |  |              |                    |  |           |  |               |  |                  |  |                    |  |   |         |   |         |   |         |   |         |   |         |            |      |     |      |     |      |     |       |     |    |     |           |     |     |   |      |   |      |       |      |     |      |              |  |  |      |      |      |      |  |  |  |  |              |  |  |  |  |  |  |      |      |  |  |         |  |  |  |  |  |  |       |     |  |  |            |  |  |  |  |  |  |  |  |    |      |            |  |  |  |  |  |  |  |  |    |      |                       |  |  |  |  |  |  |  |  |   |      |           |  |  |  |  |  |  |  |  |     |      |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |       |     |     |     |      |     |      |     |      |     |     |
| Rifaximina            | 95,5   | 2,2     | 47,2      | 2,2     | 51,7          | 2,2     | 42,47            | 2,2     | 50                 | 2,2     |  |              |                    |  |           |  |               |  |                  |  |                    |  |   |         |   |         |   |         |   |         |   |         |            |      |     |      |     |      |     |       |     |    |     |           |     |     |   |      |   |      |       |      |     |      |              |  |  |      |      |      |      |  |  |  |  |              |  |  |  |  |  |  |      |      |  |  |         |  |  |  |  |  |  |       |     |  |  |            |  |  |  |  |  |  |  |  |    |      |            |  |  |  |  |  |  |  |  |    |      |                       |  |  |  |  |  |  |  |  |   |      |           |  |  |  |  |  |  |  |  |     |      |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |       |     |     |     |      |     |      |     |      |     |     |
| Ac-di-sol             | 4,5  | 0,1     | 5         | 0,23    | 5             | 0,21    | 10,02            | 0,52    | 7,5                | 0,33    |  |              |                    |  |           |  |               |  |                  |  |                    |  |   |         |   |         |   |         |   |         |   |         |            |      |     |      |     |      |     |       |     |    |     |           |     |     |   |      |   |      |       |      |     |      |              |  |  |      |      |      |      |  |  |  |  |              |  |  |  |  |  |  |      |      |  |  |         |  |  |  |  |  |  |       |     |  |  |            |  |  |  |  |  |  |  |  |    |      |            |  |  |  |  |  |  |  |  |    |      |                       |  |  |  |  |  |  |  |  |   |      |           |  |  |  |  |  |  |  |  |     |      |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |       |     |     |     |      |     |      |     |      |     |     |
| Manitol 160C          |  |         | 47,8      | 2,23    | 43,3          | 1,84    |                  |         |                    |         |  |              |                    |  |           |  |               |  |                  |  |                    |  |   |         |   |         |   |         |   |         |   |         |            |      |     |      |     |      |     |       |     |    |     |           |     |     |   |      |   |      |       |      |     |      |              |  |  |      |      |      |      |  |  |  |  |              |  |  |  |  |  |  |      |      |  |  |         |  |  |  |  |  |  |       |     |  |  |            |  |  |  |  |  |  |  |  |    |      |            |  |  |  |  |  |  |  |  |    |      |                       |  |  |  |  |  |  |  |  |   |      |           |  |  |  |  |  |  |  |  |     |      |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |       |     |     |     |      |     |      |     |      |     |     |
| Pluronic 188          |  |         |           |         |               |         | 5,04             | 0,26    |                    |         |  |              |                    |  |           |  |               |  |                  |  |                    |  |   |         |   |         |   |         |   |         |   |         |            |      |     |      |     |      |     |       |     |    |     |           |     |     |   |      |   |      |       |      |     |      |              |  |  |      |      |      |      |  |  |  |  |              |  |  |  |  |  |  |      |      |  |  |         |  |  |  |  |  |  |       |     |  |  |            |  |  |  |  |  |  |  |  |    |      |            |  |  |  |  |  |  |  |  |    |      |                       |  |  |  |  |  |  |  |  |   |      |           |  |  |  |  |  |  |  |  |     |      |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |       |     |     |     |      |     |      |     |      |     |     |
| HPMC AS               |  |         |           |         |               |         | 42,47            | 2,2     |                    |         |  |              |                    |  |           |  |               |  |                  |  |                    |  |   |         |   |         |   |         |   |         |   |         |            |      |     |      |     |      |     |       |     |    |     |           |     |     |   |      |   |      |       |      |     |      |              |  |  |      |      |      |      |  |  |  |  |              |  |  |  |  |  |  |      |      |  |  |         |  |  |  |  |  |  |       |     |  |  |            |  |  |  |  |  |  |  |  |    |      |            |  |  |  |  |  |  |  |  |    |      |                       |  |  |  |  |  |  |  |  |   |      |           |  |  |  |  |  |  |  |  |     |      |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |       |     |     |     |      |     |      |     |      |     |     |
| Avicel 113            |  |         |           |         |               |         |                  |         | 26                 | 1,14    |  |              |                    |  |           |  |               |  |                  |  |                    |  |   |         |   |         |   |         |   |         |   |         |            |      |     |      |     |      |     |       |     |    |     |           |     |     |   |      |   |      |       |      |     |      |              |  |  |      |      |      |      |  |  |  |  |              |  |  |  |  |  |  |      |      |  |  |         |  |  |  |  |  |  |       |     |  |  |            |  |  |  |  |  |  |  |  |    |      |            |  |  |  |  |  |  |  |  |    |      |                       |  |  |  |  |  |  |  |  |   |      |           |  |  |  |  |  |  |  |  |     |      |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |       |     |     |     |      |     |      |     |      |     |     |
| Avicel 112            |  |         |           |         |               |         |                  |         | 15                 | 0,66    |  |              |                    |  |           |  |               |  |                  |  |                    |  |   |         |   |         |   |         |   |         |   |         |            |      |     |      |     |      |     |       |     |    |     |           |     |     |   |      |   |      |       |      |     |      |              |  |  |      |      |      |      |  |  |  |  |              |  |  |  |  |  |  |      |      |  |  |         |  |  |  |  |  |  |       |     |  |  |            |  |  |  |  |  |  |  |  |    |      |            |  |  |  |  |  |  |  |  |    |      |                       |  |  |  |  |  |  |  |  |   |      |           |  |  |  |  |  |  |  |  |     |      |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |       |     |     |     |      |     |      |     |      |     |     |
| Estearato de magnesio |  |         |           |         |               |         |                  |         | 1                  | 0,04    |  |              |                    |  |           |  |               |  |                  |  |                    |  |   |         |   |         |   |         |   |         |   |         |            |      |     |      |     |      |     |       |     |    |     |           |     |     |   |      |   |      |       |      |     |      |              |  |  |      |      |      |      |  |  |  |  |              |  |  |  |  |  |  |      |      |  |  |         |  |  |  |  |  |  |       |     |  |  |            |  |  |  |  |  |  |  |  |    |      |            |  |  |  |  |  |  |  |  |    |      |                       |  |  |  |  |  |  |  |  |   |      |           |  |  |  |  |  |  |  |  |     |      |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |       |     |     |     |      |     |      |     |      |     |     |
| Cab-o-sil             |  |         |           |         |               |         |                  |         | 0,5                | 0,02    |  |              |                    |  |           |  |               |  |                  |  |                    |  |   |         |   |         |   |         |   |         |   |         |            |      |     |      |     |      |     |       |     |    |     |           |     |     |   |      |   |      |       |      |     |      |              |  |  |      |      |      |      |  |  |  |  |              |  |  |  |  |  |  |      |      |  |  |         |  |  |  |  |  |  |       |     |  |  |            |  |  |  |  |  |  |  |  |    |      |            |  |  |  |  |  |  |  |  |    |      |                       |  |  |  |  |  |  |  |  |   |      |           |  |  |  |  |  |  |  |  |     |      |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |       |     |     |     |      |     |      |     |      |     |     |
| Avicel CL-611         |  |         |           |         |               |         |                  |         |                    |         |  |              |                    |  |           |  |               |  |                  |  |                    |  |   |         |   |         |   |         |   |         |   |         |            |      |     |      |     |      |     |       |     |    |     |           |     |     |   |      |   |      |       |      |     |      |              |  |  |      |      |      |      |  |  |  |  |              |  |  |  |  |  |  |      |      |  |  |         |  |  |  |  |  |  |       |     |  |  |            |  |  |  |  |  |  |  |  |    |      |            |  |  |  |  |  |  |  |  |    |      |                       |  |  |  |  |  |  |  |  |   |      |           |  |  |  |  |  |  |  |  |     |      |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |       |     |     |     |      |     |      |     |      |     |     |
| Manitol 160C          |  |         |           |         |               |         |                  |         |                    |         |  |              |                    |  |           |  |               |  |                  |  |                    |  |   |         |   |         |   |         |   |         |   |         |            |      |     |      |     |      |     |       |     |    |     |           |     |     |   |      |   |      |       |      |     |      |              |  |  |      |      |      |      |  |  |  |  |              |  |  |  |  |  |  |      |      |  |  |         |  |  |  |  |  |  |       |     |  |  |            |  |  |  |  |  |  |  |  |    |      |            |  |  |  |  |  |  |  |  |    |      |                       |  |  |  |  |  |  |  |  |   |      |           |  |  |  |  |  |  |  |  |     |      |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |       |     |     |     |      |     |      |     |      |     |     |
| Total                 | 100  | 2,3     | 100       | 4,66    | 100           | 4,26    | 100              | 5,18    | 100                | 4,4     |  |              |                    |  |           |  |               |  |                  |  |                    |  |   |         |   |         |   |         |   |         |   |         |            |      |     |      |     |      |     |       |     |    |     |           |     |     |   |      |   |      |       |      |     |      |              |  |  |      |      |      |      |  |  |  |  |              |  |  |  |  |  |  |      |      |  |  |         |  |  |  |  |  |  |       |     |  |  |            |  |  |  |  |  |  |  |  |    |      |            |  |  |  |  |  |  |  |  |    |      |                       |  |  |  |  |  |  |  |  |   |      |           |  |  |  |  |  |  |  |  |     |      |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |       |     |     |     |      |     |      |     |      |     |     |
| 20                    |  |         |           |         |               |         |                  |         |                    |         |  |              |                    |  |           |  |               |  |                  |  |                    |  |   |         |   |         |   |         |   |         |   |         |            |      |     |      |     |      |     |       |     |    |     |           |     |     |   |      |   |      |       |      |     |      |              |  |  |      |      |      |      |  |  |  |  |              |  |  |  |  |  |  |      |      |  |  |         |  |  |  |  |  |  |       |     |  |  |            |  |  |  |  |  |  |  |  |    |      |            |  |  |  |  |  |  |  |  |    |      |                       |  |  |  |  |  |  |  |  |   |      |           |  |  |  |  |  |  |  |  |     |      |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |       |     |     |     |      |     |      |     |      |     |     |
| 25                    |  |         |           |         |               |         |                  |         |                    |         |  |              |                    |  |           |  |               |  |                  |  |                    |  |   |         |   |         |   |         |   |         |   |         |            |      |     |      |     |      |     |       |     |    |     |           |     |     |   |      |   |      |       |      |     |      |              |  |  |      |      |      |      |  |  |  |  |              |  |  |  |  |  |  |      |      |  |  |         |  |  |  |  |  |  |       |     |  |  |            |  |  |  |  |  |  |  |  |    |      |            |  |  |  |  |  |  |  |  |    |      |                       |  |  |  |  |  |  |  |  |   |      |           |  |  |  |  |  |  |  |  |     |      |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |       |     |     |     |      |     |      |     |      |     |     |
| 30                    |  |         |           |         |               |         |                  |         |                    |         |  |              |                    |  |           |  |               |  |                  |  |                    |  |   |         |   |         |   |         |   |         |   |         |            |      |     |      |     |      |     |       |     |    |     |           |     |     |   |      |   |      |       |      |     |      |              |  |  |      |      |      |      |  |  |  |  |              |  |  |  |  |  |  |      |      |  |  |         |  |  |  |  |  |  |       |     |  |  |            |  |  |  |  |  |  |  |  |    |      |            |  |  |  |  |  |  |  |  |    |      |                       |  |  |  |  |  |  |  |  |   |      |           |  |  |  |  |  |  |  |  |     |      |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |       |     |     |     |      |     |      |     |      |     |     |
| 35                    |  |         |           |         |               |         |                  |         |                    |         |  |              |                    |  |           |  |               |  |                  |  |                    |  |   |         |   |         |   |         |   |         |   |         |            |      |     |      |     |      |     |       |     |    |     |           |     |     |   |      |   |      |       |      |     |      |              |  |  |      |      |      |      |  |  |  |  |              |  |  |  |  |  |  |      |      |  |  |         |  |  |  |  |  |  |       |     |  |  |            |  |  |  |  |  |  |  |  |    |      |            |  |  |  |  |  |  |  |  |    |      |                       |  |  |  |  |  |  |  |  |   |      |           |  |  |  |  |  |  |  |  |     |      |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |       |     |     |     |      |     |      |     |      |     |     |
| 40                    |  |         |           |         |               |         |                  |         |                    |         |  |              |                    |  |           |  |               |  |                  |  |                    |  |   |         |   |         |   |         |   |         |   |         |            |      |     |      |     |      |     |       |     |    |     |           |     |     |   |      |   |      |       |      |     |      |              |  |  |      |      |      |      |  |  |  |  |              |  |  |  |  |  |  |      |      |  |  |         |  |  |  |  |  |  |       |     |  |  |            |  |  |  |  |  |  |  |  |    |      |            |  |  |  |  |  |  |  |  |    |      |                       |  |  |  |  |  |  |  |  |   |      |           |  |  |  |  |  |  |  |  |     |      |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |       |     |     |     |      |     |      |     |      |     |     |

**Ejemplo 10: Caracterización de Muestras de Fármacos que contienen Dispersión Sólida de Rifaximina**

Se describe en la presente descripción datos de disolución para los materiales compactados con rodillo de Dispersión Sólida de Rifaximina con niveles variables (0, 2,5 %, 5 % y 10 %) de croscarmelosa sódica.

Se probó para su disolución tres materiales compactados con rodillo de dispersión sólida de rifaximina amorfa con niveles variables (0, 2,5 %, 5 %) de croscarmelosa sódica. Los resultados se comparan con la disolución de los gránulos de rifaximina con croscarmelosa sódica al 10 %.

Estudios de Disolución con el Método de Paleta USP

Las pruebas de disolución se realizaron en materiales compactados con rodillo como se recibieron de Dispersión Sólida de Rifaximina con 0, 2,5 % en peso y 5 % en peso de croscarmelosa sódica. Los polvos de sólidos se añadieron directamente a un tampón FaSSIF de pH 6,5 con agitación suave de los medios (agitador de paletas de 50 rpm) a 37 °C durante 24 horas.

En los puntos de tiempo designados de 5, 10, 20, 30, 60, 90, 120, 240 y 1440 minutos, se extrajeron alícuotas de cada una de las muestras. El análisis de la fecha indica que un aumento en la concentración de rifaximina es evidente con el aumento del nivel de croscarmelosa sódica en los materiales, particularmente en la etapa temprana de la disolución. Después de 24 horas, la concentración de rifaximina de los gránulos que contienen 5 % en peso de croscarmelosa sódica es similar a los gránulos con 10 % en peso de croscarmelosa sódica.

**Ejemplo 11: Caracterización del Polvo de la Dispersión Sólida de Rifaximina 42,48 % p/p**

Se describe en la presente descripción la caracterización del polvo de la dispersión sólida de rifaximina 42,48 % p/p. La prueba de disolución también se realizó en el material a pH 6,5 en FaSSIF a 37 °C.

5 Una muestra de dispersión ternaria de rifaximina se caracterizó por XRPD, mDSC, TG-IR, SEM y KF.

Se realizó un análisis de difracción de rayos X en polvo (XRPD) mediante el uso de un método para el polvo de la dispersión sólida de rifaximina 42,48 % p/p. El patrón de XRPD mediante inspección visual es de rayos X amorfo sin picos agudos (Figura 76). Por mDSC una sola  $T_g$  aparente se observa a partir del cambio gradual en la señal de flujo de calor inverso a aproximadamente 134 °C con un cambio de capacidad calorífica a  $T_g$  de aproximadamente 0,36 J/g-°C.

El análisis termogravimétrico acoplado con la espectroscopía infrarroja (TG-IR) se realizó para analizar los volátiles generados al calentar. La pérdida de peso total de la muestra fue de aproximadamente 0,4 % en peso a 100 °C, y se produce un cambio dramático en la pendiente a aproximadamente 190 °C, que probablemente se deba a la descomposición. El gráfico de Gram-Schmidt corresponde a la intensidad IR global asociada con los volátiles liberados por una muestra al calentar a 20 °C/min. Gram-Schmidt indica que los volátiles se liberan al calentar después de ~ 8 min, y los volátiles se identificaron como metanol residual del disolvente de procesamiento en secado por pulverización y posible ácido acético de HPMC-AS MG.

20 El análisis KF indica que el material contiene 1,07 % en peso de agua  $[(1,00 + 1,13)/2 = 1,07 \text{ \%}]$ .

**Ejemplo 12: Métodos para el secado por pulverización de la dispersión ternaria de rifaximina (Rifaximina:HPMC-AS MG 50:50 p/p con 5,9 % en peso de Pluronic F-127).**

25 Se proporcionan en la presente descripción procedimientos para pulverizar en seco la dispersión ternaria de rifaximina (Rifaximina: HPMC-AS MG 50:50 p/p con 5,9 % en peso de Pluronic F-127).

Se prepararon dispersiones ternarias de rifaximina (Rifaximina: HPMC-AS MG 50:50 p/p con 5,9 % en peso de Pluronic F-127) a partir de metanol mediante el uso de un mini secador por pulverización Büchi B-290 en modo cerrado adecuado para procesar disolventes orgánicos. Los ingredientes se enumeran en la Tabla 33 a continuación:

Tabla 33

| Núm. | Componente  | mg/g | Propósito                             |
|------|---|------|---------------------------------------|
| 35 1 | Rifaximina  | 472  | ingrediente farmacéutico activo       |
| 2    | Succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC-AS), Tipo MG | 472  | agente estabilizante                  |
| 40 3 | Pluronic F-127  | 56   | agente humectante                     |
| 4 4  | Metanol   | --   | volátil; eliminado durante el proceso |

45 Las dispersiones ternarias de rifaximina se prepararon mediante secado por pulverización a pequeña escala (~1 g de API) y a gran escala ( $\geq 34$  g de API en un solo lote).

50 Para una muestra a pequeña escala, se añadieron rifaximina y luego el metanol en un matraz limpio. La mezcla se agitó a temperatura durante ~ 5 min para generar una solución transparente. HPMC-AS MG y Pluronic F-127 se añadieron sucesivamente y la muestra se agitó durante ~ 1 hora. Se obtuvo una solución naranja.

55 Para una muestra a gran escala, se preparó una solución a ~40 °C. Se añadieron rifaximina y luego metanol a un matraz limpio y la mezcla se agitó a ~40 °C durante - 5 minutos hasta que se aclaró. Se añadieron a la solución de rifaximina, HPMC-AS MG, y luego Pluronic F-127 con agitación a ~40 °C. La muestra continuó agitándose durante - 1,5 h a 2 h a esta temperatura.

Se obtuvo una solución roja oscura. La muestra se retiró de la placa caliente y se dejó enfriar a temperatura ambiente.

60 Las condiciones experimentales para preparar las soluciones ternarias de rifaximina se resumen en la Tabla 34 a continuación:

65

Tabla 34

| Solvente         | peso (API/HPMC AS MG/Pluronic F127, g) | Temperatura | Concentración (g/l) |
|------------------|--|-------------|---------------------|
| metanol, 100 ml  | 1,0535/1,0529/0,1249                   | ambiente    | 22,3                |
| metanol, 1000 ml | 34,07/34,07/4,02                       | ~ 40 °C     | 72,2                |
| metanol, 1250 ml | 50,34/50,32/5,94                       | ~ 40 °C     | 85,3                |
| metanol, 1250 ml | 50,16/50,14/5,92                       | ~ 40 °C     | 85,0                |
| metanol, 1250 ml | 50,05/50,06/5,91                       | ~ 40 °C     | 85,0                |

Durante el proceso de secado por pulverización, las soluciones ternarias de rifaximina a pequeña y gran escala se mantuvieron a temperatura ambiente. El % de la bomba disminuyó durante el proceso en un intento de controlar la temperatura de salida por encima de 40 °C. Los parámetros operativos usados para el procesamiento se presentan en la Tabla 35 a continuación.

Tabla 35:

| Descripción (a)  | Temperatura de entrada (establecida, °C) | Aspirador % | Bomba % | Temperatura de entrada (medida, °C) | Temperatura de salida (medida, °C) | Velocidad de pulverización (b) ml/min |
|--|--|-------------|---------|-------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|
| Rifaximir:HPMC-AS MG 50:50 5,9 % en peso de Pluronic F-127 | 120                                      | 95          | 35      | 120                                 | 60-55                              | 10,4                                  |
|  | 120                                      | 95          | 65-30   | 120-119                             | 61-42                              | 23                                    |
|  | 120                                      | 95          | 50-30   | 120-119                             | 67-43                              | 16                                    |
|  | 120                                      | 95          | 50-30   | 120-119                             | 65-43                              | 16                                    |
|  | 120                                      | 95          | 50-30   | 120-119                             | 67-43                              | 16                                    |

(a): 50:50 es una relación aproximada de Rifaximina a polímero, en peso; Pluronic al 5,9 % en peso es la fracción en peso con respecto a la dispersión de rifaximina: MG 50:50  
(b): velocidades de flujo se estiman. La velocidad de flujo para 4103-41-01 se midió en la bomba al 35 %; para 4103-56-01 se midió en la bomba al 65 %, mientras que para otros se midió en la bomba al 50 %.

Los sólidos recuperados después del secado por pulverización se secaron a 40 °C al vacío durante 24 horas y luego se almacenaron a temperaturas inferiores (congelador) a ambiente sobre desecante.

### Ejemplo 13. Datos no clínicos -Comparación de forma/formulación e intervalo de dosis en perros

Se describen en la presente descripción datos no clínicos, comparación de forma/formulación en perros y dosis variables de SDD en perros. La Figura 77 indica los resultados de dos estudios realizados para caracterizar la farmacocinética de la rifaximina después de la administración de formas y formulaciones variables después de una dosis oral única. Se recogieron muestras de sangre a intervalos cronometrados durante las 24 h después de la administración de una dosis única (dosis total de 2200 mg en cada caso) y se procesaron en plasma para el análisis de las concentraciones de rifaximina. Los parámetros PK se estimaron por métodos no compartimentales. Los resultados se muestran en la Figura 77. De las formas/formulaciones mostradas, la dispersión secada por pulverización mostró la exposición más alta, y por lo tanto la mayor biodisponibilidad, resultó de la administración de la formulación SDD (dosificada como polvo SDD en cápsulas de gelatina). Para disminuir la exposición entre las formas dosificadas en la formulación de cápsulas de gelatina, SDD > amorfo > iota > micronizado > eta>API cristalina presente. La exposición sistémica es más baja que todas las formulaciones de suspensión micronizada (polvo reconstituido para suspensión oral) y el comprimido actual de Xifaxan de 550 mg. La Tabla 36, a continuación, muestra los parámetros Pk para las formas en perro.

Tabla 36

| HL_Lambda_z | T <sub>máx</sub><br>h     | C <sub>máx</sub><br>h | AUC <sub>todo</sub><br>ng/ml | AUC <sub>INF_obs</sub><br>h*ng/mL | h*ng/ml |         |
|-------------|---------------------------|-----------------------|------------------------------|-----------------------------------|---------|---------|
| 5           | Eta                       | 9,70                  | 1,5                          | 162,28                            | 434,14  | 608,14  |
|             | lota                      | 6,56                  | 2                            | 276,50                            | 718,23  | 739,94  |
|             | Amorfo                    | 5,82                  | 2                            | 1392,17                           | 3907,84 | 4026,86 |
| 10          | Cápsulas de API           | 5,64                  | 1                            | 44,93                             | 81,20   | 103,83  |
|             | SDD                       | 3,16                  | 2                            | 2603,50                           | 9290,71 | 9308,83 |
|             | Cápsulas micronizadas     | 8,10                  | 1                            | 473,43                            | 894,65  | 905,97  |
| 15          | Suspensión micronizada    | 5,22                  | 3                            | 0,68                              | 5,11    | 8,41    |
|             | Comprimidos micronizados  | 4,77                  | 5                            | 0,83                              | 6,81    | 10,20   |
| 20          | Cápsulas de nanocristales | 5,01                  | 5                            | 0,99                              | 9,05    | 8,70    |

La Figura 78 muestra los resultados de la escalada de dosis en perros, en la que los perros recibieron dosis únicas de la formulación SDD en cápsulas, a dosis de 150 mg a 2200 mg. Los resultados indican un aumento de dosis esencialmente lineal (aumentos en la exposición que son aproximadamente proporcionales al aumento de la dosis) hasta 550 mg, seguido de un aumento mayor que proporcional a 1100 mg y 2200 mg. Esto es bastante inusual en el intervalo lineal en que la forma cristalina actual de rifaximina no aumenta la dosis, generalmente, la exposición no aumenta sustancialmente al aumentar la dosis. El aumento proporcional mayor que la dosis al aumentar la dosis también es notable y sugiere que, a las dosis más altas, la rifaximina está saturando el transporte de glucoproteína P intestinal que de otro modo limitaría la absorción sistémica, permitiendo así una mayor absorción.

**Ejemplo 14. Estudios humanos**

Se describen en la presente descripción estudios clínicos realizados en diez sujetos humanos masculinos. La Figura 79 establece el diseño del estudio del cociente para la escalada de dosis de rifaximina SDD. La Figura 80 resume el estudio de escalada de la dosis/absorción regional, escalada de la dosis/selección de dosis. Las Figuras 81 y 82 muestran los datos representativos del sujeto de un estudio ilustrativo de escalada de la dosis. Los datos medios (escala lineal y escala logarítmica) se muestran en las Figuras 83 y 84, respectivamente. Perfiles medios, escala logarítmica. Las fases terminales son paralelas, en mecanismos de aclaramiento. Se muestra un resumen de la escalada de la dosis de rifaximina SDD que indica que es probable que no haya saturación de ningún metabolismo u otro sistémico Figura 85. Para resumir, hay aumentos de exposición más o menos proporcionales a la dosis (C<sub>máx</sub> y AUC) con aumentos en la dosis, como lo muestra las columnas C<sub>máx</sub> múltiple y AUC múltiple. T<sub>máx</sub> no se retrasa por los aumentos de dosis, lo que indica además una ventana de absorción temprana (corroborada por los datos de absorción regional). El por ciento de dosis en orina es notable porque se mantiene bajo, aproximadamente el 0,2 % o menos de la dosis excretada durante 24 h. Este resultado es sorprendente porque es bastante bajo a pesar de los aumentos significativos en la exposición sistémica en comparación con la formulación cristalina. Tomados en conjunto, los resultados indican una solubilidad considerablemente mayor que presumiblemente conduce a un aumento de rifaximina soluble local/luminal, con aumentos acompañantes en la exposición sistémica, pero sin aumentos significativos en la excreción urinaria que reflejan el por ciento de dosis de rifaximina absorbida.

Las comparaciones de dosis/forma de dosificación se muestran en las Figuras 86 y 87. Las tablas comparan SDD a dosis crecientes con la formulación cristalina actual en términos de PK sistémica. Como se observa en la Figura 87, en comparación con la PK de rifaximina de la formulación actual, la formulación SDD a la misma dosis muestra un aumento aproximado de 6,4 veces en C<sub>máx</sub> y un aumento aproximado de 8,9 veces en AUC. No obstante, estas exposiciones son menores que las observadas en cualquier sujeto con insuficiencia hepática con la formulación del comprimido actual.

**Ejemplo 15. Formulaciones de comprimidos ilustrativos**

De acuerdo con ciertas modalidades ilustrativas, los microgránulos, mezclas y comprimidos se formulan como se establece en la Tabla 37, a continuación

Tabla 37.  
Gránulos de Rifaximina SDD

| Componente            | Función              | % p/p (0 % de CS) | % p/p (2,5 % de CS) | % p/p (5 % de CS) | % p/p (10 % de CS) |
|-----------------------|----------------------|-------------------|---------------------|-------------------|--------------------|
| Rifaximina            | Fármaco              | 47,2              | 46,02               | 44,84             | 42,48              |
| HPMC-AS               | Polímero             | 47,2              | 46,02               | 44,84             | 42,48              |
| Pluronic F-127        | Agente humectante    | 5,6               | 5,46                | 5,32              | 5,04               |
| Croscarmelosa Na (CS) | Control de velocidad | 0                 | 2,5                 | 5                 | 10                 |
|                       | Total                | 100               | 100                 | 100               | 100                |

| Mezcla de Gránulos                |               | mg/compr. | mg/compr. | mg/compr. | mg/compr. |
|-----------------------------------|---------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Gránulos Compactados con Rodillos | Gránulos      | 635,59    | 652,34    | 669,05    | 706,21    |
| Avicel PH102                      | Relleno       | 166       | 149,18    | 132,52    | 95,38     |
| Croscarmelosa Na (Extra granular) | Desintegrante | 42,3      | 42,5      | 42,5      | 42,5      |
| Cab-O-Sil                         | Deslizante    | 2,7       | 1,7       | 1,7       | 1,7       |
| Estearato de magnesio             | Lubricante    | 4,25      | 4,25      | 4,25      | 4,25      |
|                                   | Total         | 850,04    | 849,97    | 850,02    | 850,04    |

Composición General del Comprimido de Rifaximina

| Componente                        | Función              | % p/p (0 % de CS) | % p/p (2,5 % de CS) | % p/p (5 % de CS) | % p/p (10 % de CS) |
|-----------------------------------|----------------------|-------------------|---------------------|-------------------|--------------------|
| Rifaximina                        | Fármaco              | 35,29             | 35,32               | 35,29             | 35,29              |
| HPMC-AS                           | Polímero             | 35,29             | 35,32               | 35,29             | 35,29              |
| Pluronic F-127                    | Agente humectante    | 4,19              | 4,19                | 4,19              | 4,19               |
| Croscarmelosa Na (CS)             | Control de velocidad | 0,00              | 1,92                | 3,94              | 8,31               |
| Avicel PH102                      | Relleno              | 19,53             | 17,55               | 15,99             | 11,22              |
| Croscarmelosa Na (Extra granular) | Desintegrante        | 5,00              | 5,00                | 5,00              | 5,00               |
| Cab-O-Sil                         | Deslizante           | 0,20              | 0,20                | 0,20              | 0,20               |
| Estearato de magnesio             | Lubricante           | 0,50              | 0,50                | 0,50              | 0,50               |
|                                   | Total                | 100               | 100                 | 100               | 100                |

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una forma de dispersión sólida de rifaximina que comprende rifaximina y un polímero seleccionado de: succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC-AS) grado HG y grado MG, en donde la relación en peso de rifaximina:polímero varía de 10:90 a 90:10.
2. La forma de dispersión sólida de rifaximina de la reivindicación 1, que comprende además un poloxámero.
- 10 3. La forma de dispersión sólida de rifaximina de la reivindicación 2, en donde el poloxámero comprende poloxámero 407 o Pluronic F-127.
4. La forma de dispersión sólida de rifaximina de la reivindicación 1, en donde la relación en peso de rifaximina:polímero varía de 15:85 a 85:15.
- 15 5. La forma de dispersión sólida de rifaximina de la reivindicación 4, en donde la relación en peso de rifaximina:polímero varía de 25:75 a 75:25.
- 20 6. La forma de dispersión sólida de rifaximina de la reivindicación 5, en donde la relación en peso de rifaximina:polímero varía de 40:60 a 60:40.
7. La forma de dispersión sólida de rifaximina de la reivindicación 1, en donde la relación en peso de rifaximina:polímero es 50:50.
- 25 8. La forma de dispersión sólida de rifaximina de acuerdo la reivindicación 1, en donde la forma de dispersión sólida de rifaximina se **caracteriza por** un XRPD de acuerdo con una o más de las Figuras 12, 17 y 31.
9. La forma de dispersión sólida de rifaximina de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la forma de dispersión sólida de rifaximina se **caracteriza por** un Termograma de acuerdo con las figuras 13-16, 18-21, 28, 29 y 32.
- 30 10. Un microgránulo que comprende la forma de dispersión sólida de rifaximina de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9.
- 35 11. Una composición farmacéutica que comprende la forma de dispersión sólida de rifaximina de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
12. La forma de dispersión sólida de rifaximina de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para su uso en el tratamiento, prevención o alivio de trastornos relacionados con el intestino.



**Superposición de patrones de XRPD para dispersiones de Rifaximina/PVP K-90 obtenidas de metanol mediante secado por pulverización.**

De arriba hacia abajo: 25:75 (p/p) Rifaximina/PVP K-90  
50:75 (p/p) Rifaximina/PVP K-90  
75:25 (p/p) Rifaximina/PVP K-90  
Rifaximina Cristalina como se recibió

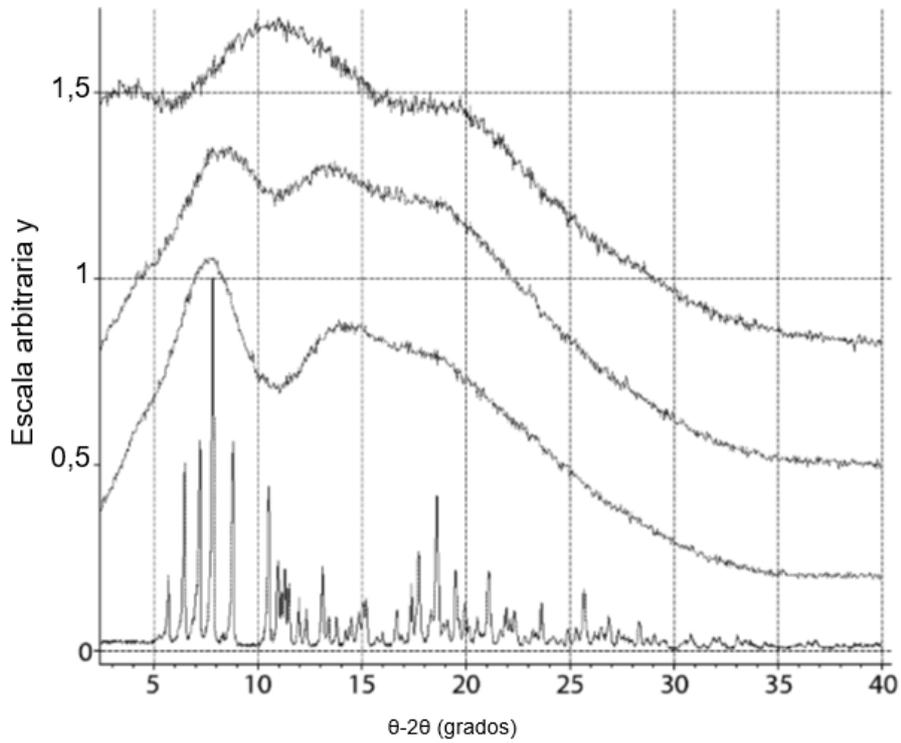
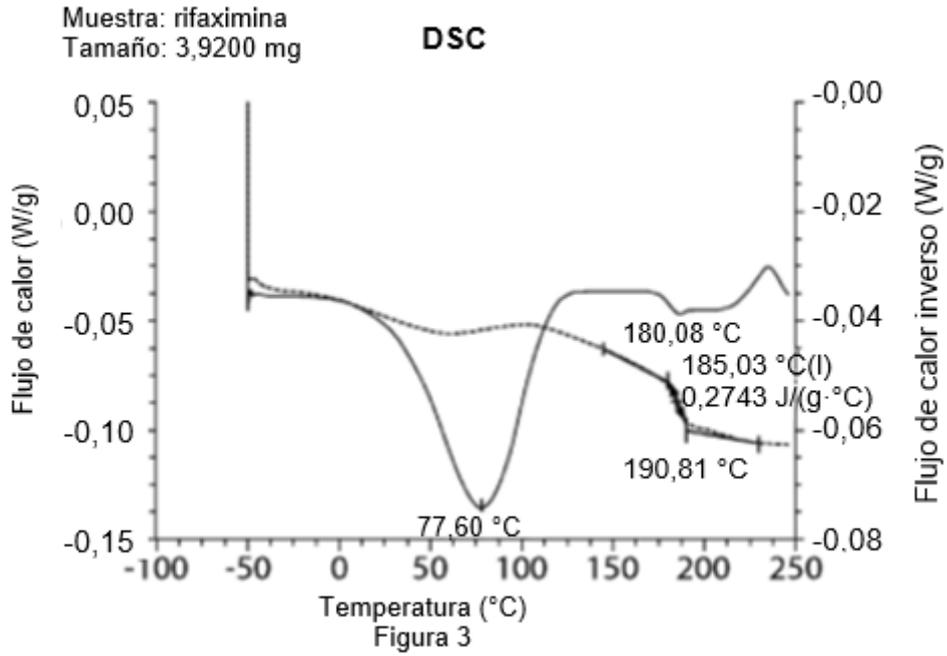
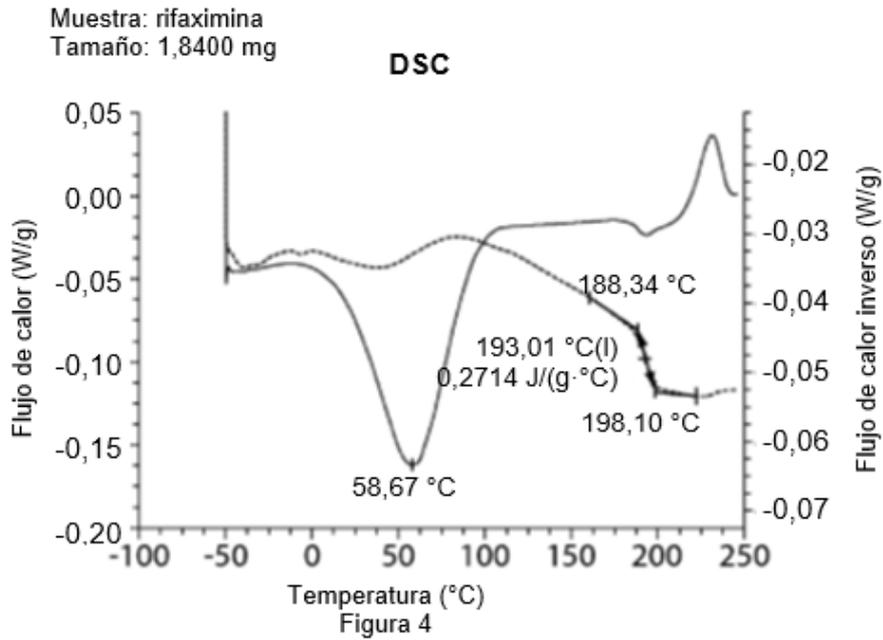


Figura 2

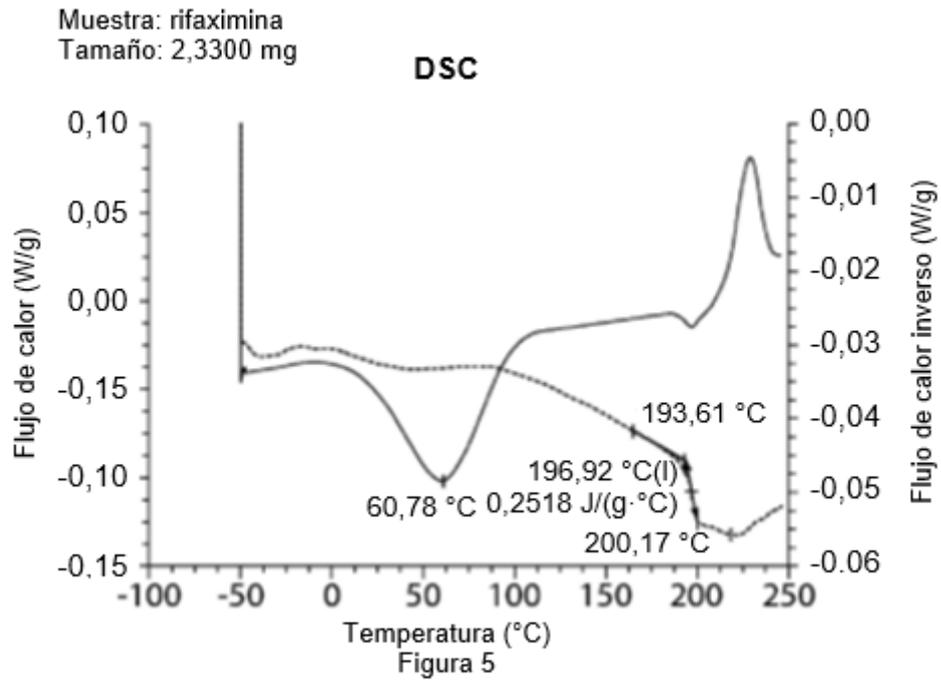
Termograma mDSC para dispersión de rifaximina/PVP K-90 25:75 (p/p) obtenida de metanol mediante secado por pulverización



Termograma mDSC para dispersión de rifaximina/PVP K-90 50:50 (p/p) obtenida de metanol mediante secado por pulverización

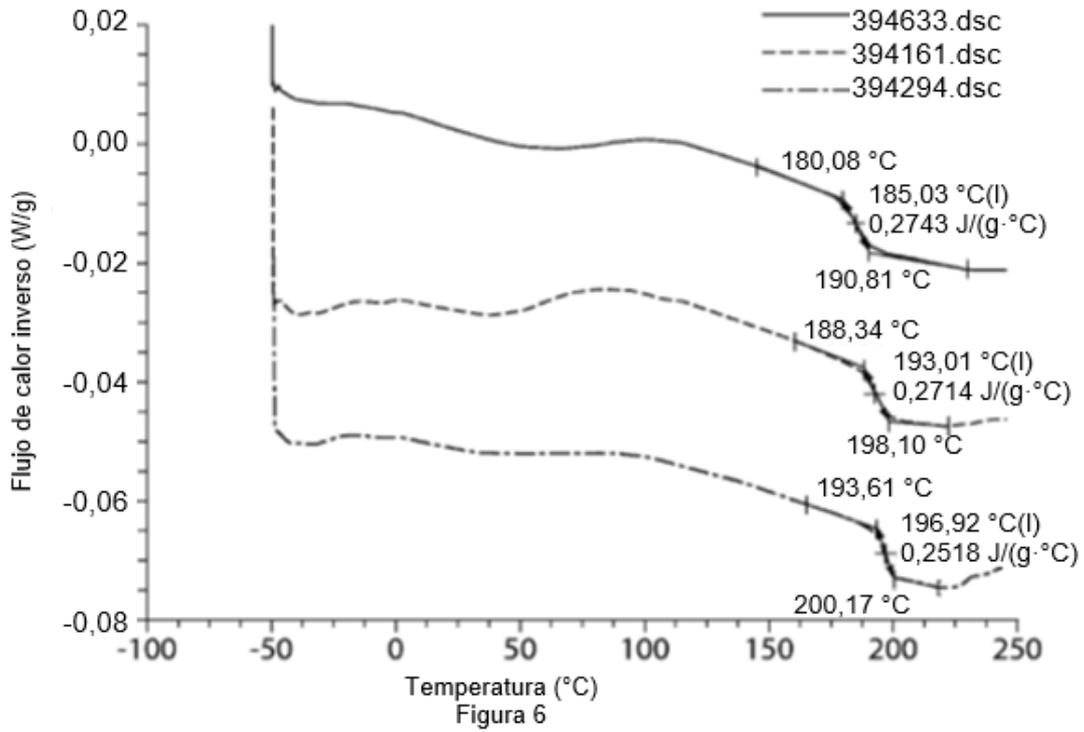


Termograma mDSC para dispersión de rifaximina/PVP K-90 75:25 (p/p) obtenida de metanol mediante secado por pulverización



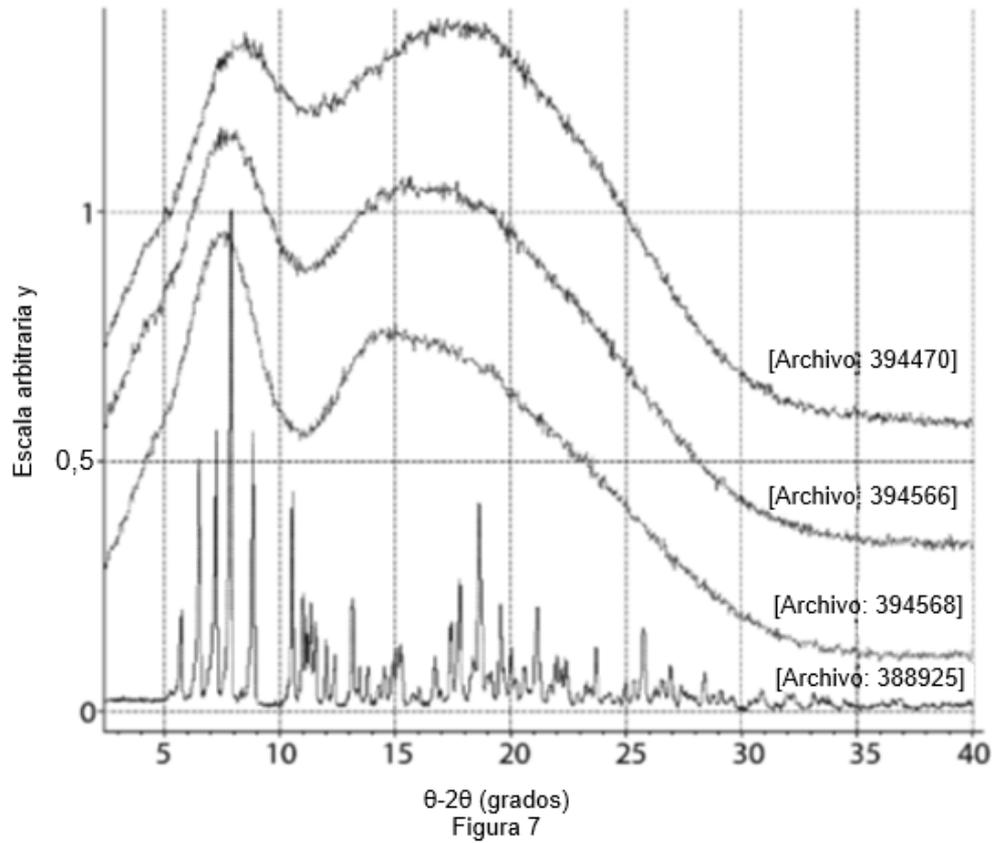
**Superposición del Termograma mDSC para las dispersiones de rifaximina/PVP K-90 obtenida de metanol mediante secado por pulverización**

De arriba hacia abajo: 25:75 (p/p) Rifaximina/PVP K-90  
 50:75 (p/p) Rifaximina/PVP K-90  
 75:25 (p/p) Rifaximina/PVP K-90

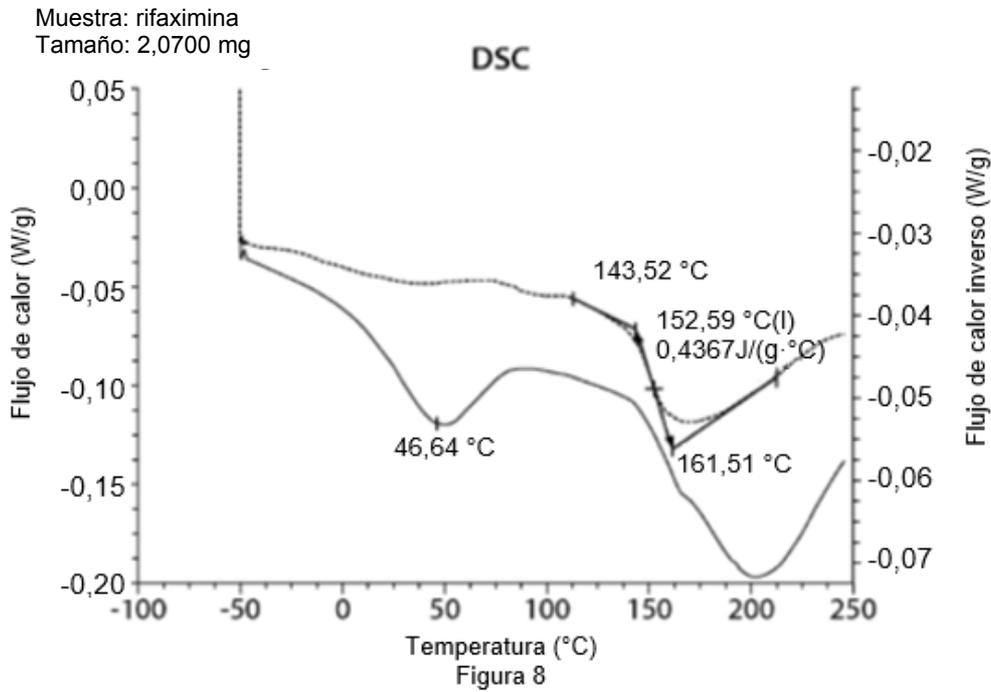


**Superposición de patrones de XRPD para dispersiones de Rifaximina/HPMC-P obtenidas de metanol mediante secado por pulverización.**

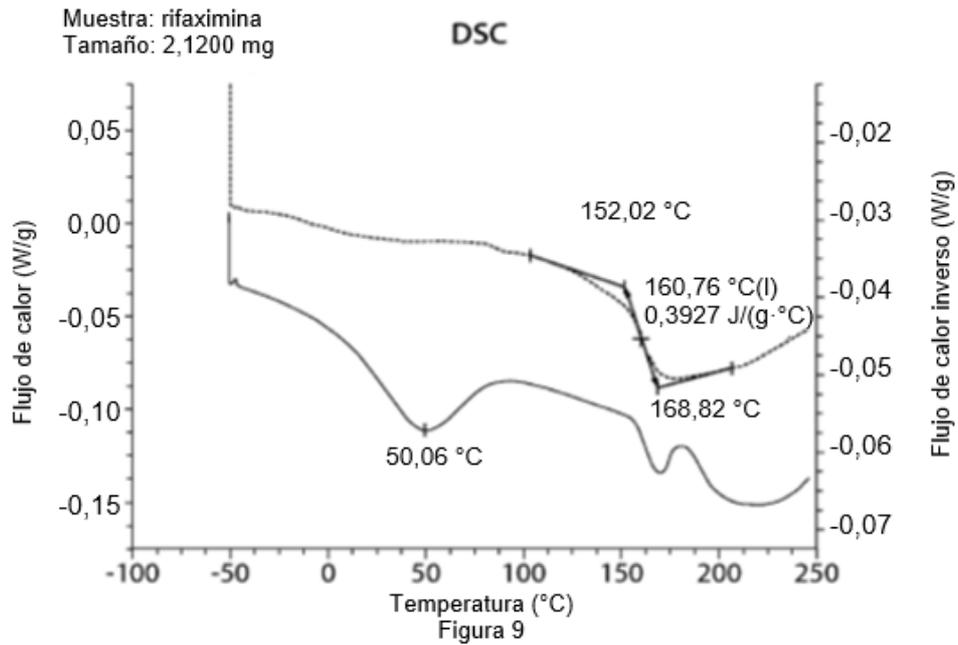
De arriba hacia abajo: 25:75 (p/p) Rifaximina/HPMC-P  
50:75 (p/p) Rifaximina/HPMC-P  
75:25 (p/p) Rifaximina/HPMC-P  
Rifaximina Cristalina como se recibió



**Termograma mDSC para dispersión de rifaximina/HPMC-P 25:75 (p/p) obtenida de metanol mediante secado por pulverización**



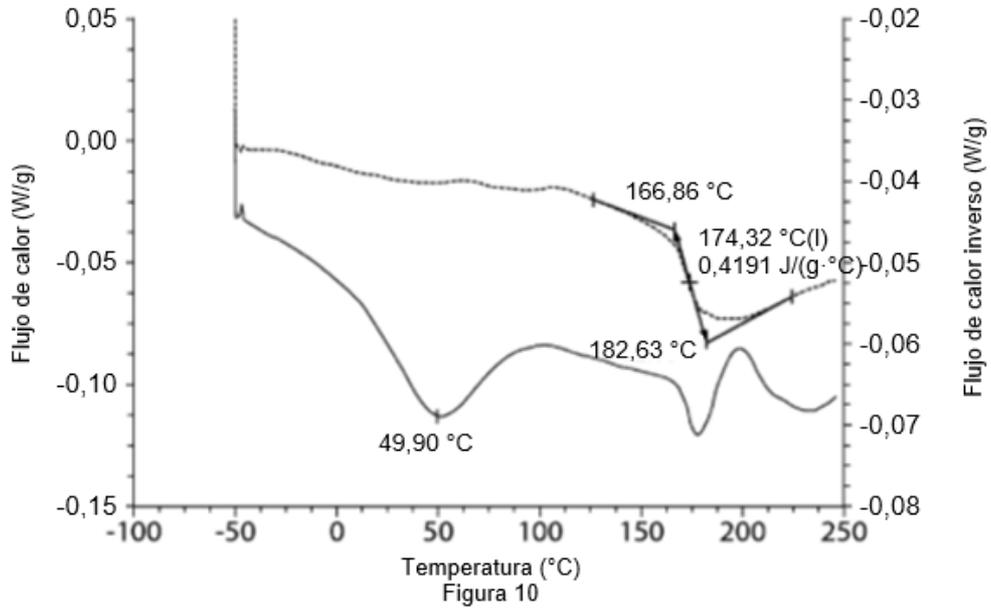
**Termograma mDSC para dispersión de rifaximina/HPMC-P 50:50 (p/p) obtenida de metanol mediante secado por pulverización**



**Termograma mDSC para dispersión de rifaximina/HPMC-P 75:25 (p/p) obtenida de metanol mediante secado por pulverización**

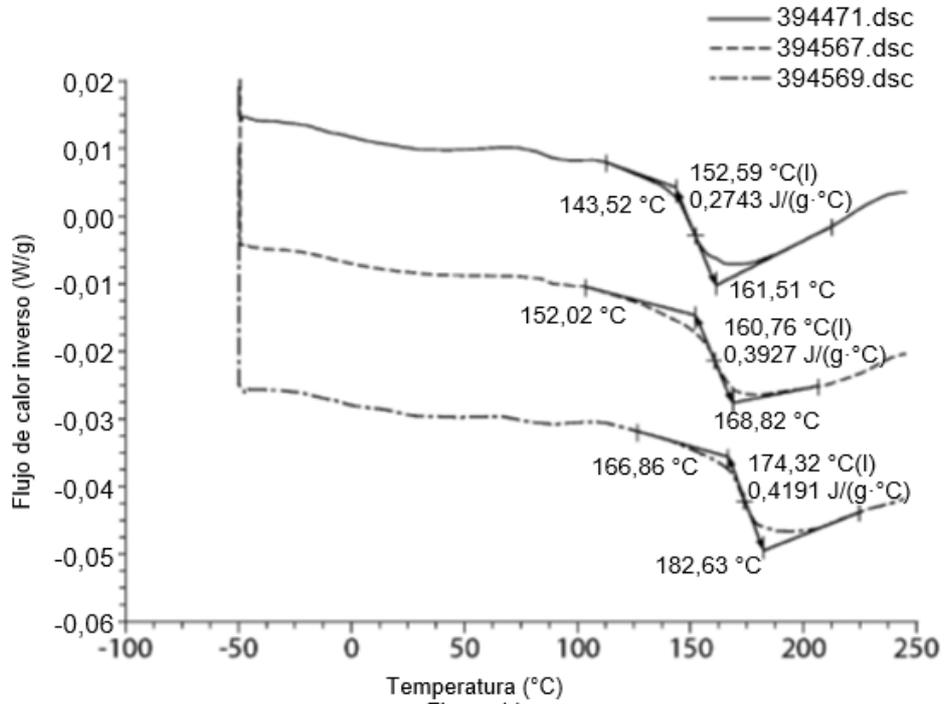
Muestra: rifaximina  
Tamaño: 1,9800 mg

**DSC**



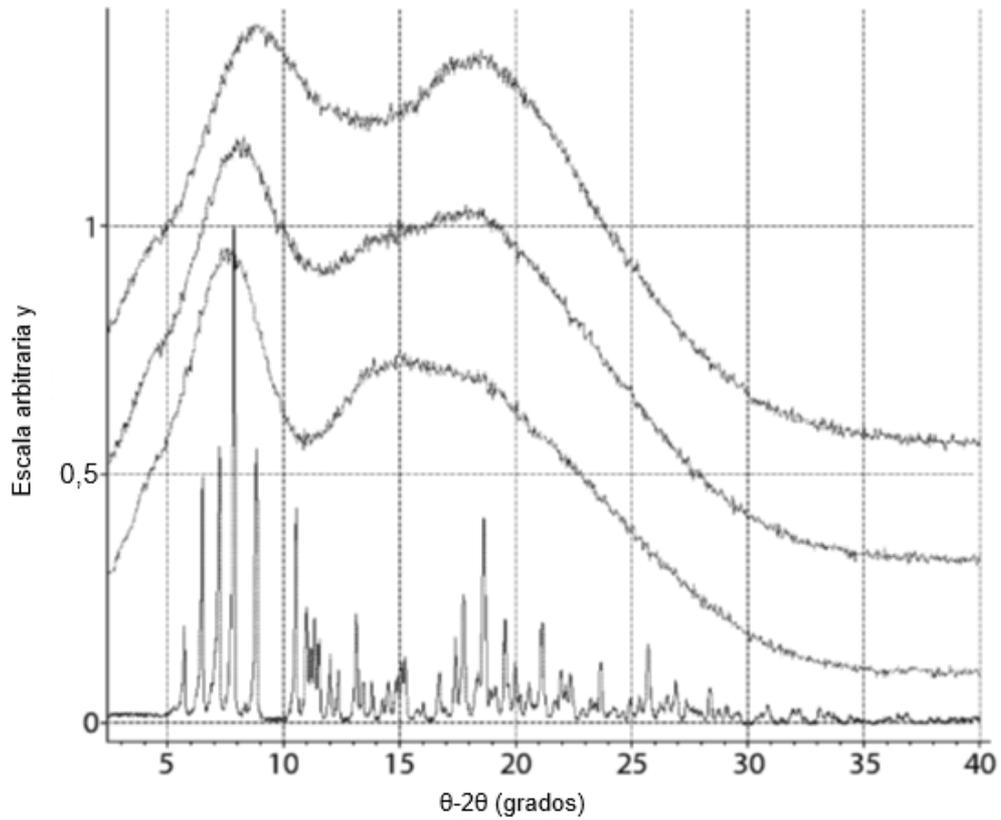
**Superposición del Termograma mDSC para las dispersiones de rifaximina/HPMC-P K-90 obtenida de metanol mediante secado por pulverización.**

De arriba hacia abajo: 25:75 (p/p) Rifaximina/HPMC-P  
 50:75 (p/p) Rifaximina/HPMC-P  
 75:25 (p/p) Rifaximina/HPMC-P



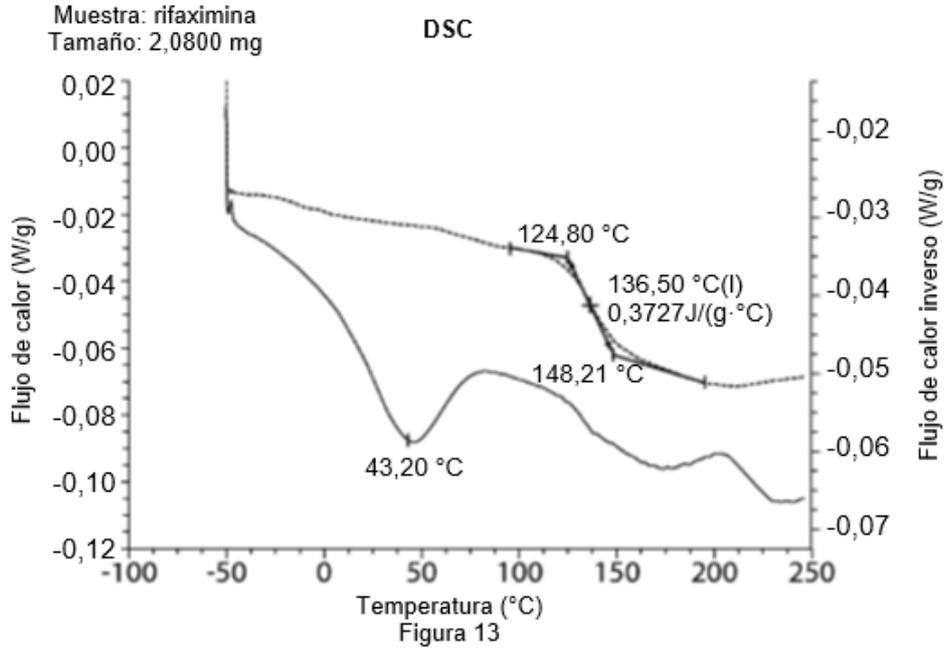
**Superposición de patrones de XRPD para dispersiones de Rifaximina/HPMC-AS HG obtenida de metanol mediante secado por pulverización.**

De arriba hacia abajo: 25:75 (p/p) Rifaximina/HPMC-AS HG  
50:75 (p/p) Rifaximina/HPMC-AS HG  
75:25 (p/p) Rifaximina/HPMC-AS HG  
Rifaximina Cristalina como se recibió

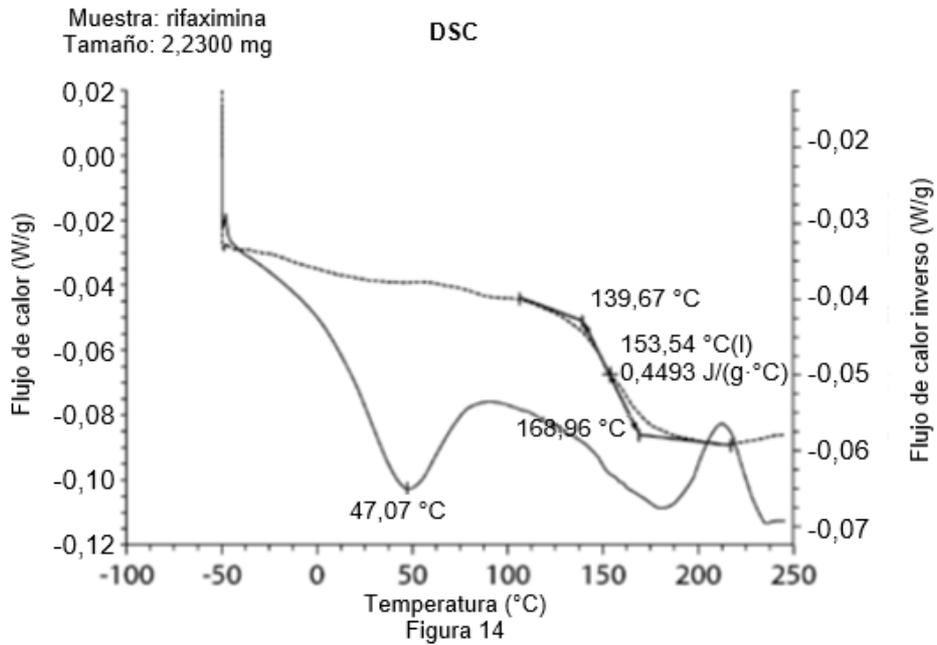


$\theta$ -2 $\theta$  (grados)  
Figura 12

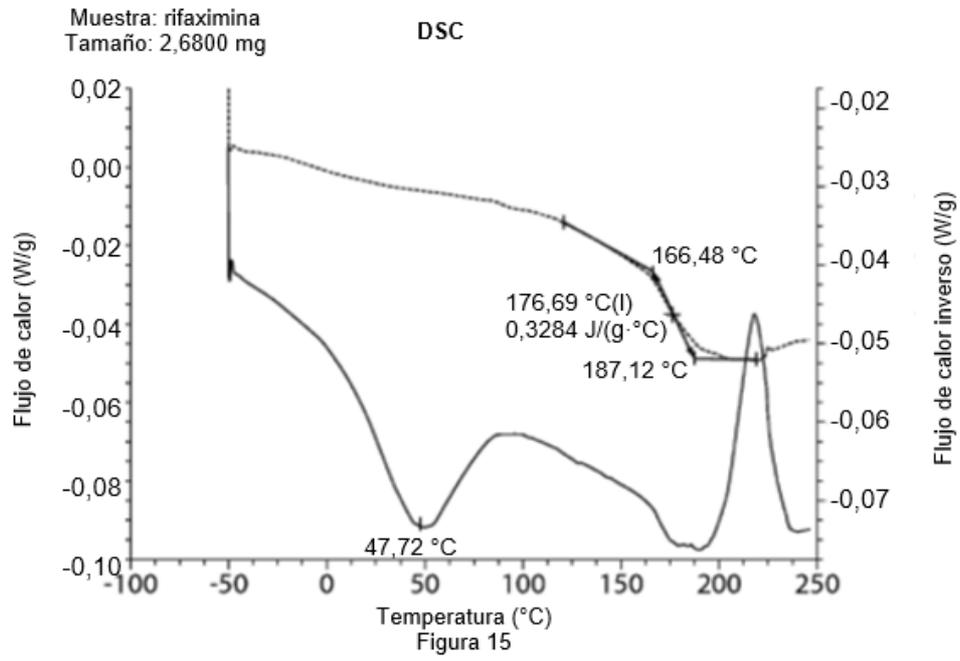
Termograma mDSC para dispersión de Rifaximina/HPMC-AS HG 25:75 (p/p) obtenida de metanol mediante secado por pulverización



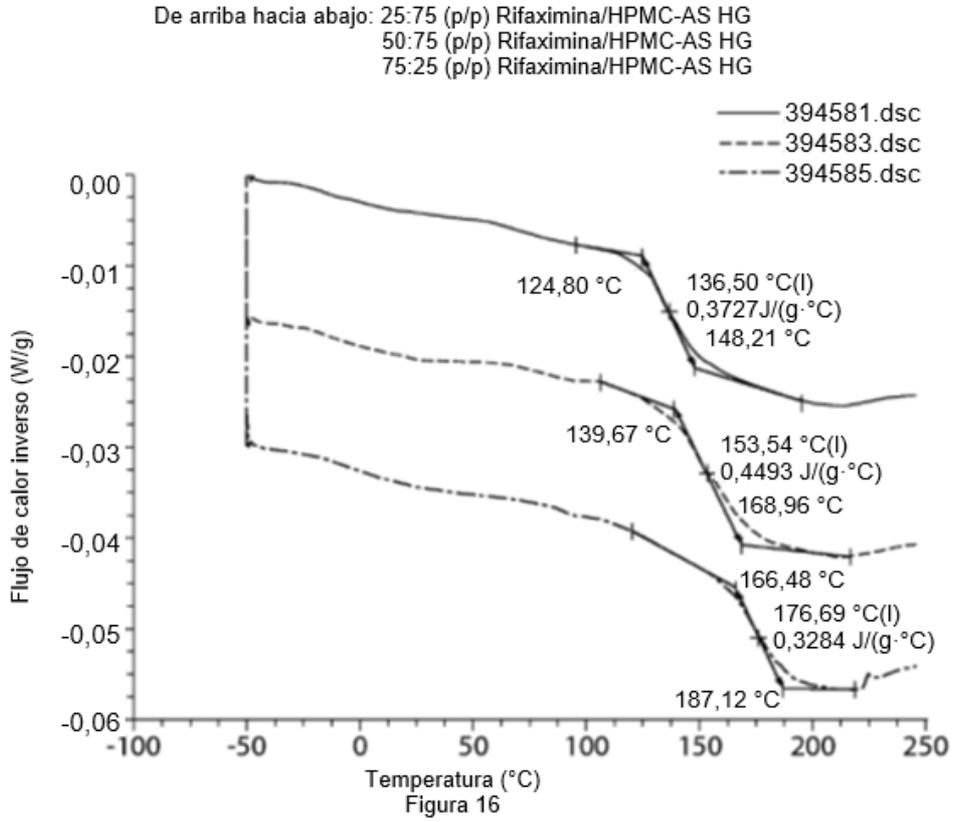
Termograma mDSC para dispersión de Rifaximina/HPMC-AS HG 50:50 (p/p) obtenida de metanol mediante secado por pulverización



Termograma mDSC para dispersión de Rifaximina/HPMC-AS HG 75:25 (p/p) obtenida de metanol mediante secado por pulverización

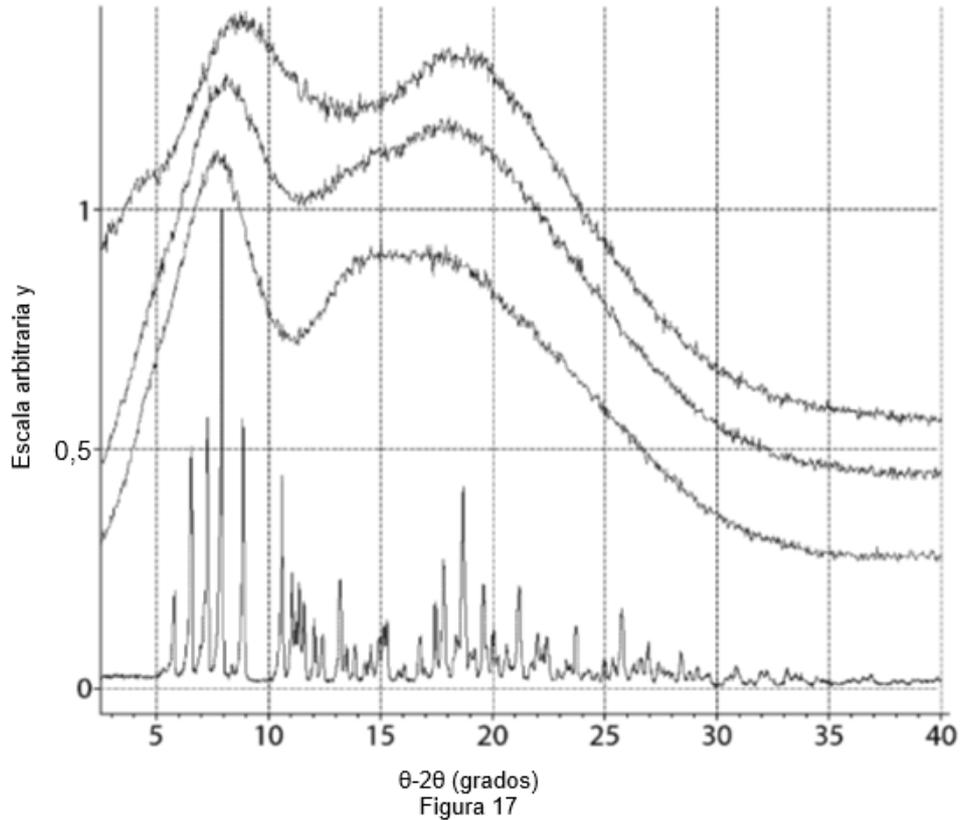


**Superposición del Termograma mDSC para las dispersiones de Rifaximina/HPMC-AS HG obtenida de metanol mediante secado por pulverización.**

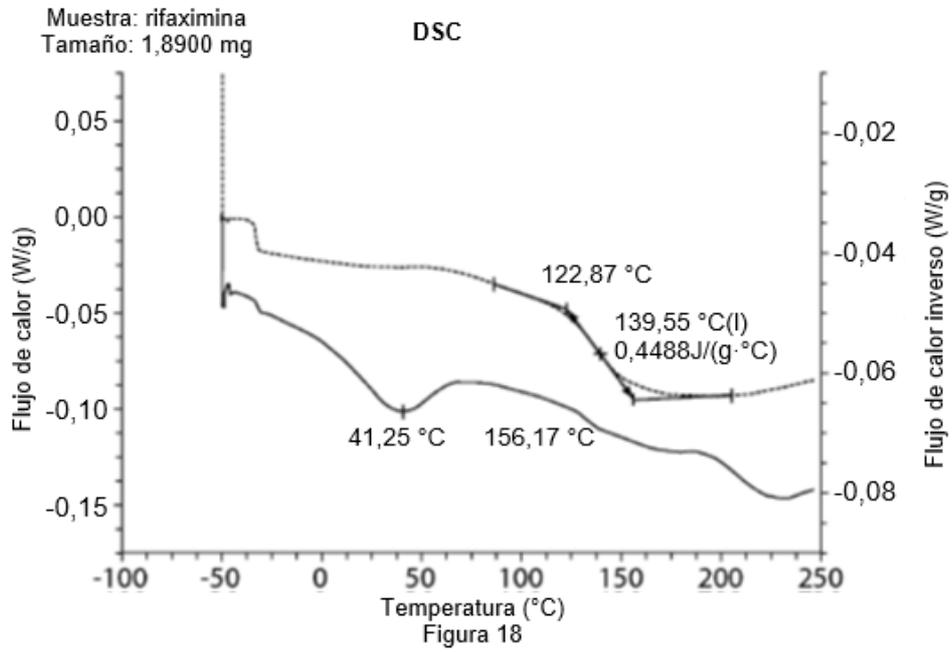


**Superposición de patrones de XRPD para dispersiones de Rifaximina/HPMC-AS MG obtenidas de metanol mediante secado por pulverización.**

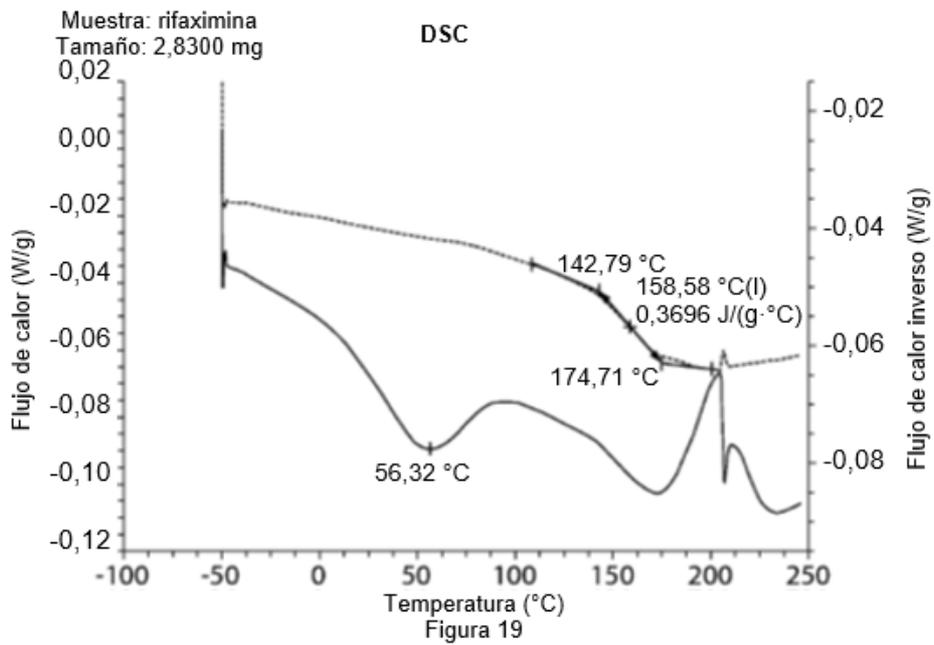
De arriba hacia abajo: 25:75 (p/p) Rifaximina/HPMC-AS MG  
50:75 (p/p) Rifaximina/HPMC-AS MG  
75:25 (p/p) Rifaximina/HPMC-AS MG  
Rifaximina Cristalina como se recibió



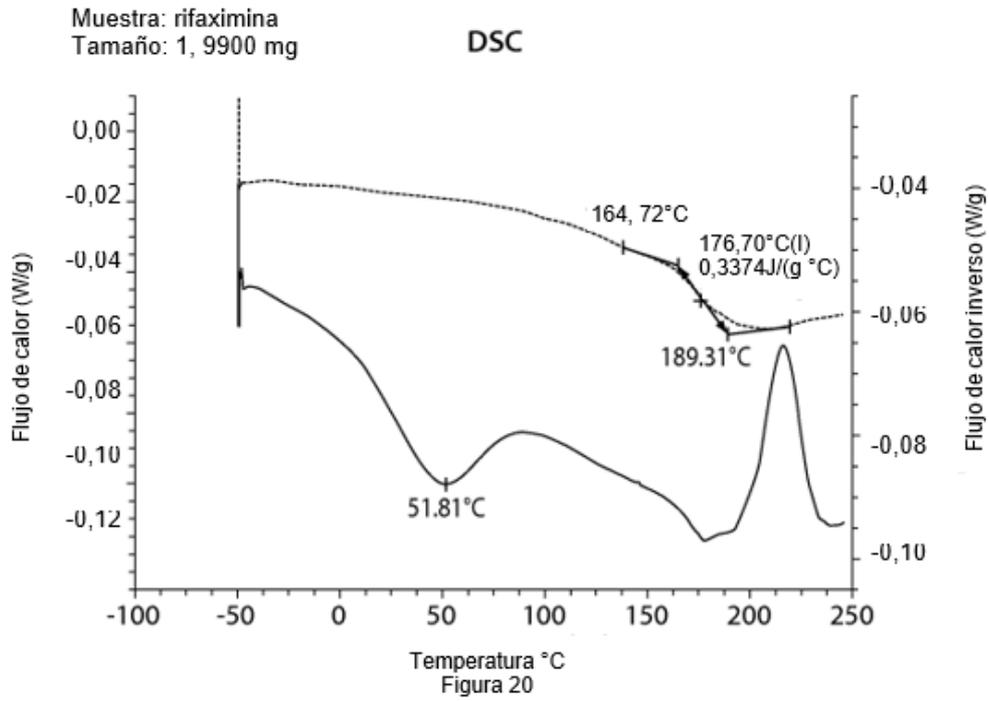
Termograma mDSC para dispersión de rifaximina/HPMC-AS MG 25:75 (p/p) obtenida de metanol mediante secado por pulverización



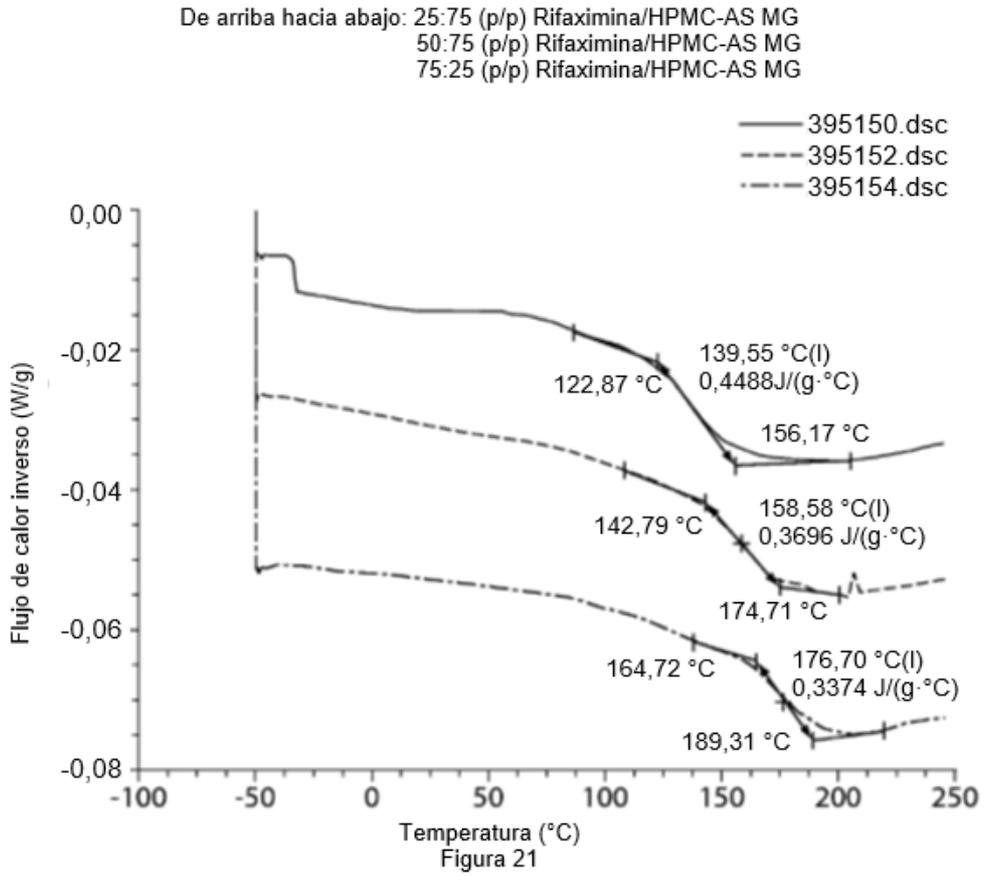
Termograma mDSC para dispersión de rifaximina/HPMC-AS MG 50:50 (p/p) obtenida de metanol mediante secado por pulverización



**Termograma mDSC para dispersión de rifaximina/HPMC-AS MG 75:25 (p/p) obtenida de metanol mediante secado por pulverización**

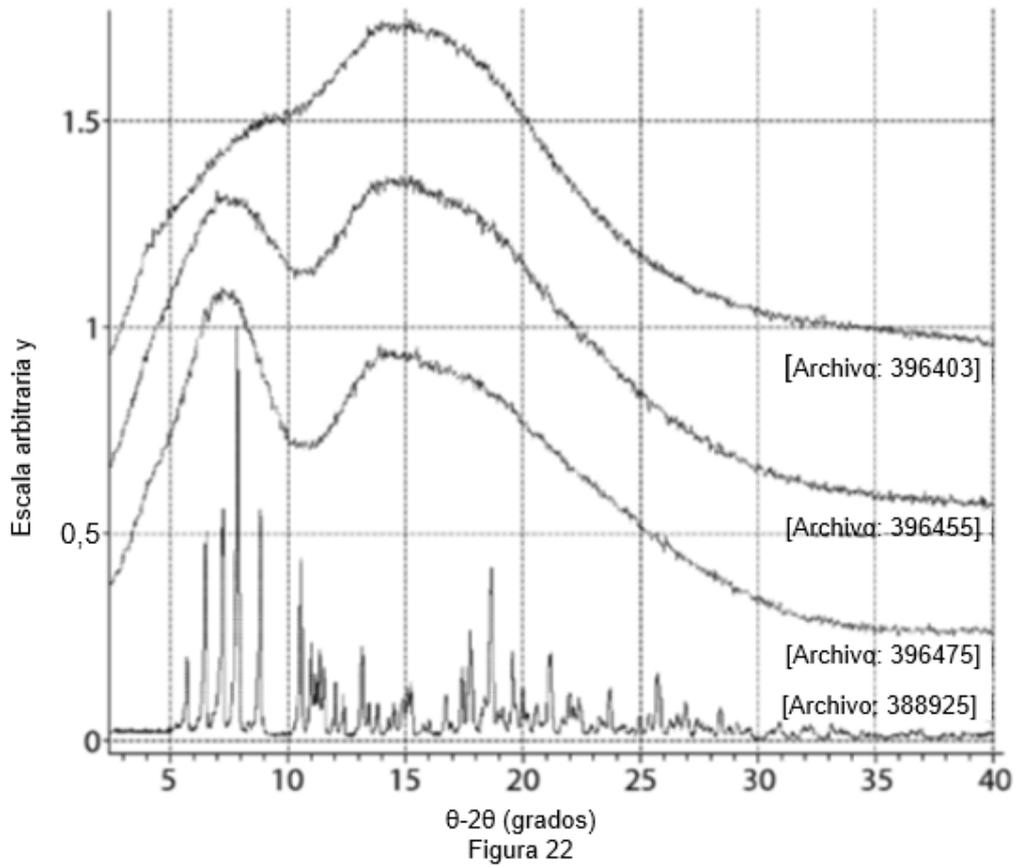


**Superposición del Termograma mDSC para las dispersiones de rifaximina/HPMC-AS MG obtenida de metanol mediante secado por pulverización.**

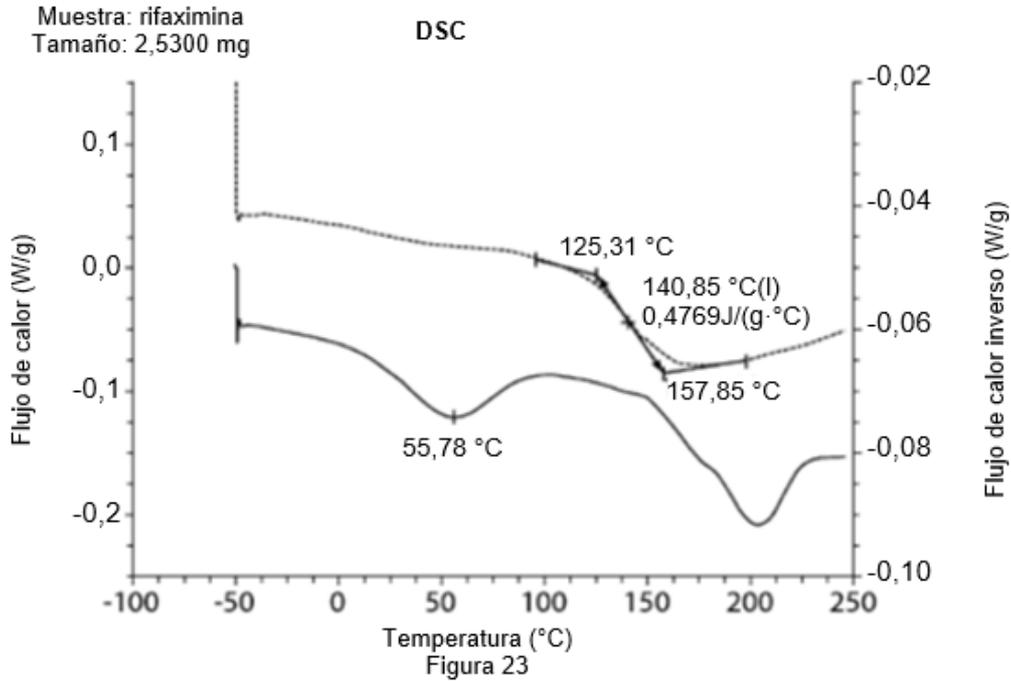


Superposición de patrones de XRPD para dispersiones de rifaximina/Eudragit L100-55 obtenidas de metanol mediante secado por pulverización.

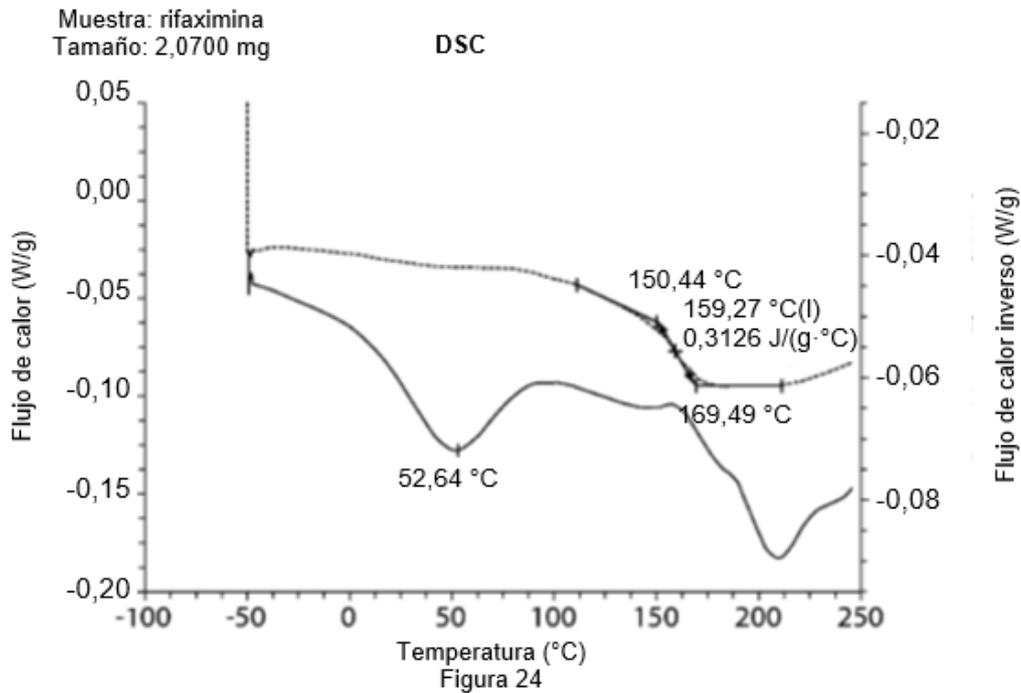
De arriba hacia abajo: 25:75 (p/p) Rifaximina/Eudragit L100-55  
50:75 (p/p) Rifaximina/Eudragit L100-55  
75:25 (p/p) Rifaximina/Eudragit L100-55  
Rifaximina Cristalina como se recibió



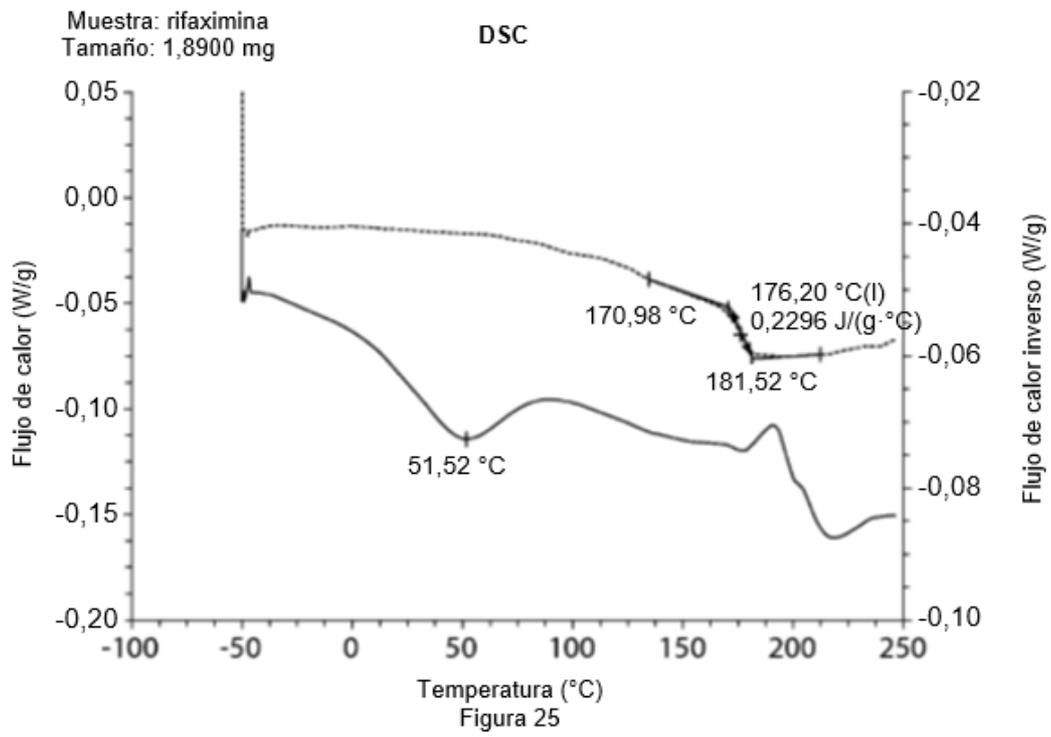
Termograma mDSC para dispersión de rifaximina/Eudragit L100-55 25:75 (p/p) obtenida de metanol mediante secado por pulverización



Termograma mDSC para dispersión de rifaximina/Eudragit L100-55 50:50 (p/p) obtenida de metanol mediante secado por pulverización

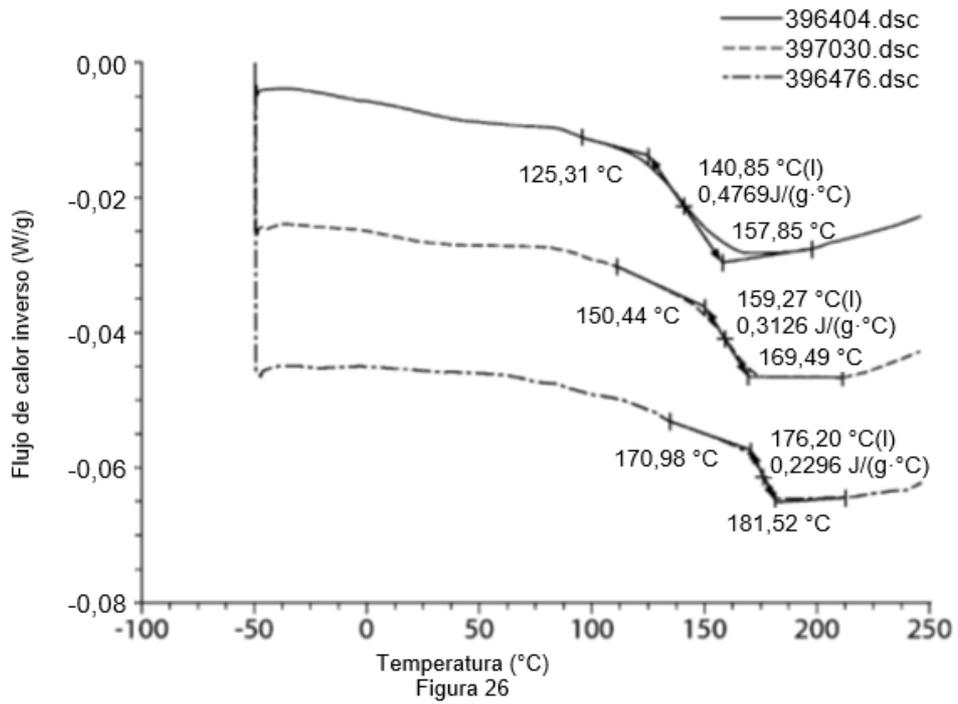


Termograma mDSC para dispersión de rifaximina/Eudragit L100-55 75:25 (p/p) obtenida de metanol mediante secado por pulverización

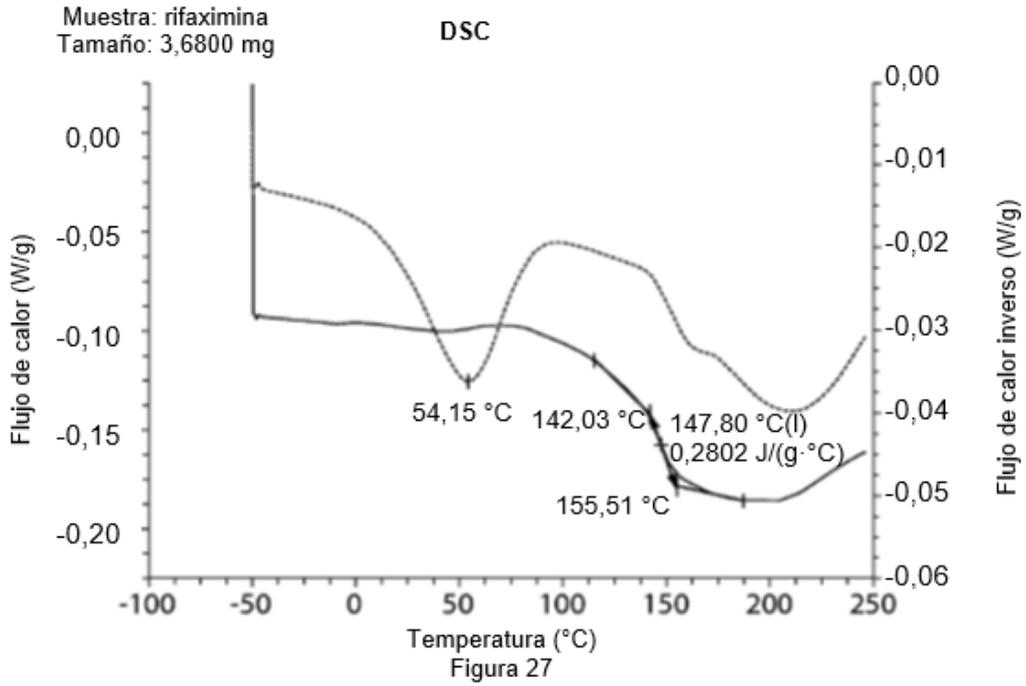


**Superposición del Termograma mDSC para las dispersiones de rifaximina/Eudragit L100-55 obtenida de metanol mediante secado por pulverización.**

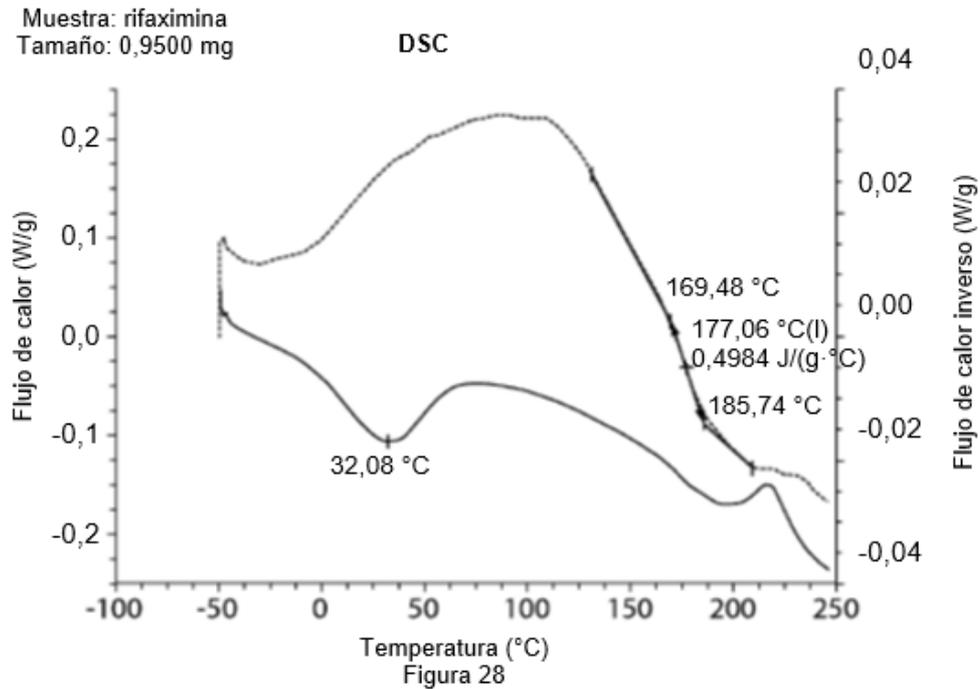
De arriba hacia abajo: 25:75 (p/p) Rifaximina/Eudragit L100-55  
 50:75 (p/p) Rifaximina/Eudragit L100-55  
 75:25 (p/p) Rifaximina/Eudragit L100-55



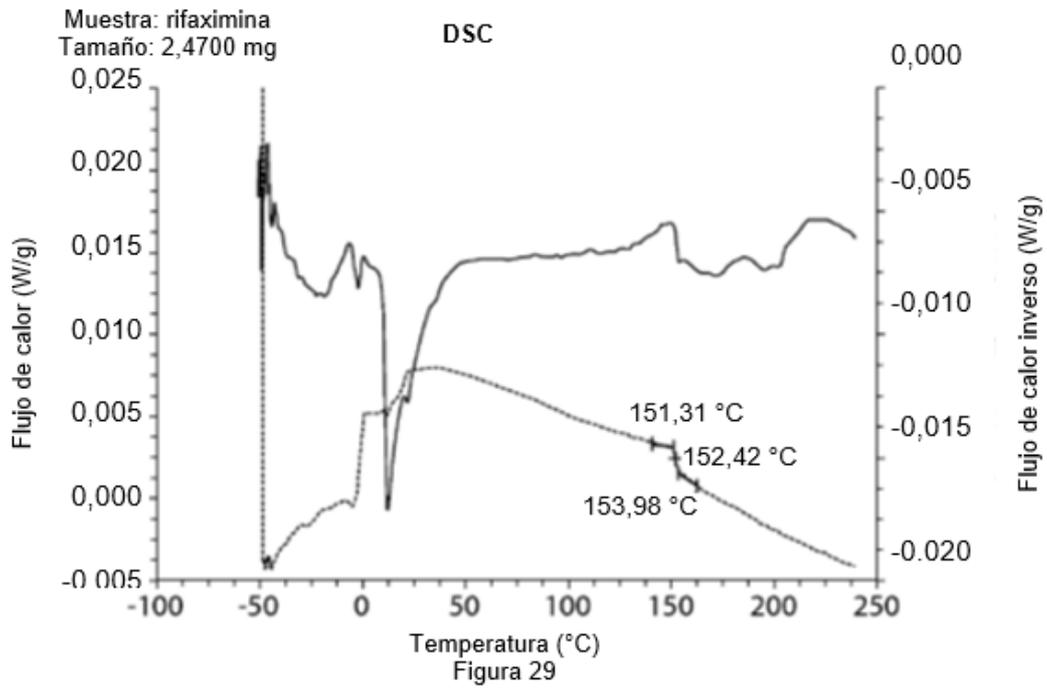
Termograma mDSC para dispersión de rifaximina/HPMC-P 25:75 (p/p) estresada a 40 °C/75 % de RH durante 7 días



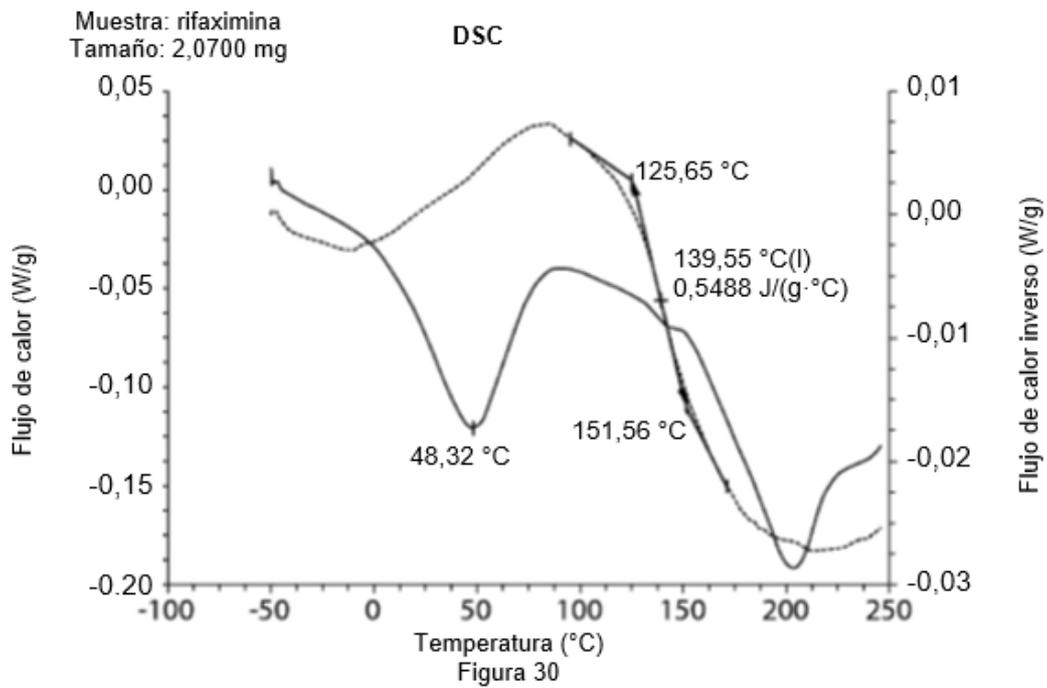
Termograma mDSC para dispersión de rifaximina/HPMC-AS MG 75:25 (p/p) estresada a 40 °C/75 % de RH durante 7 días



Termograma mDSC para dispersión de rifaximina/HPMC-AS MG 75:25 (p/p) estresada a 40 °C/75 % de RH durante 7 días

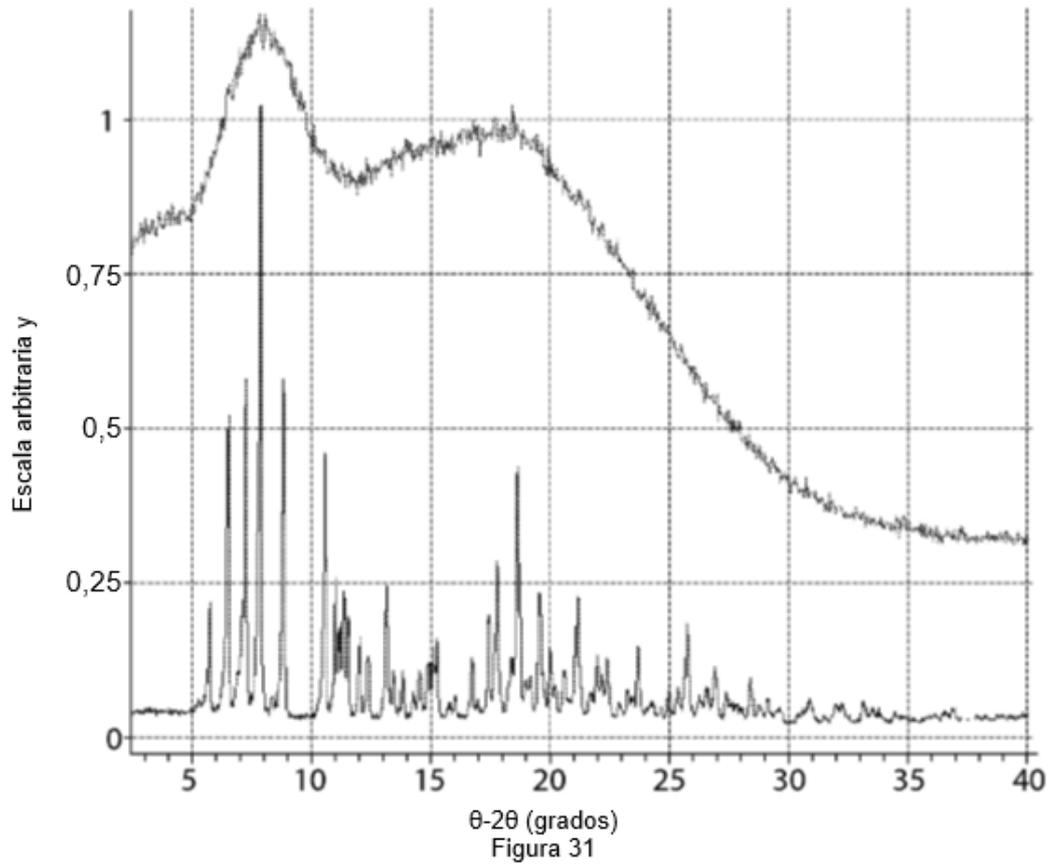


Termograma mDSC para dispersión de Rifaximina/Eudragit L100-55 25:75 (p/p) estresada a 40 °C/75 % de RH durante 7 días

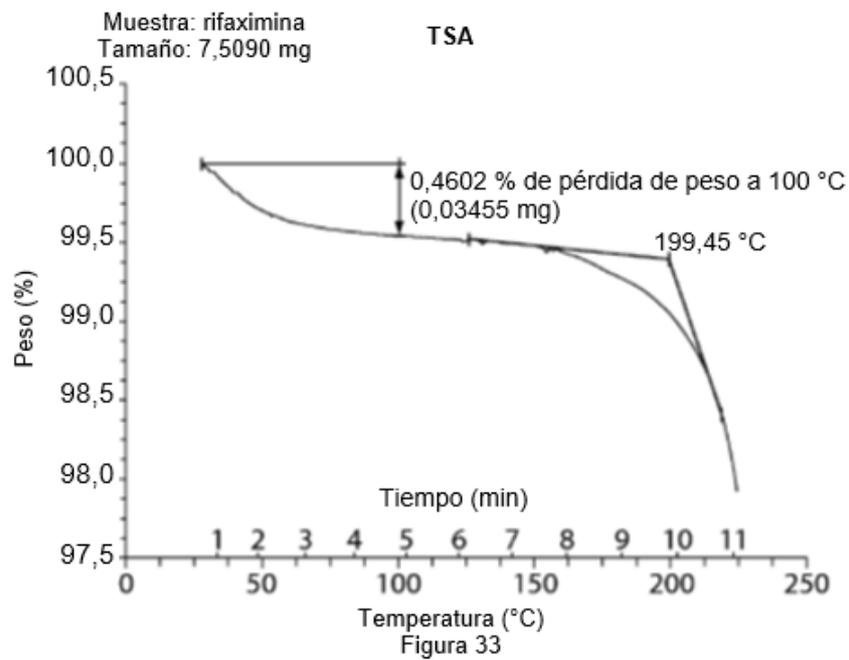
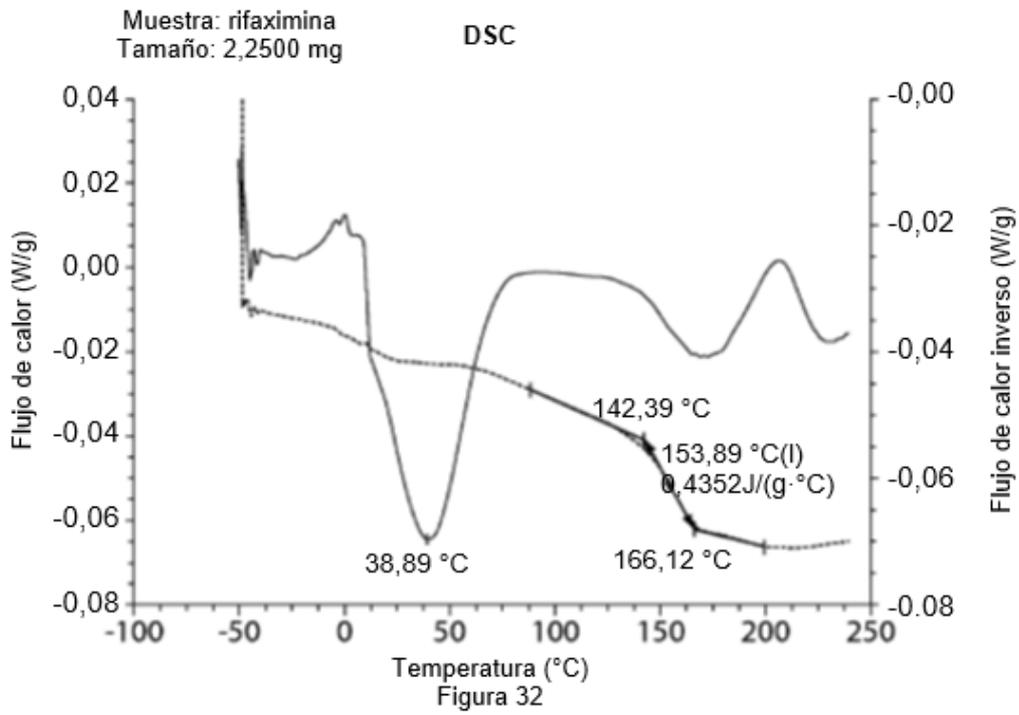


**Patrón de XRPD para dispersión de Rifaximina/HPMC-AS MG 50:50 (p/p)**

Arriba: Rifaximina/HPMC-AS MG 50:50 (p/p)  
abajo: Rifaximina Cristalina como se recibió



Termogramas DSC modulados para una dispersión de Rifaximina/HPMC-AS MG 50:50 (p/p)



**Análisis TG-IR para dispersión de MG 50:50 (p/p) de rifaximina/HPMC-as: gráfico de Gram-Schmidt y gráfico de cascada**

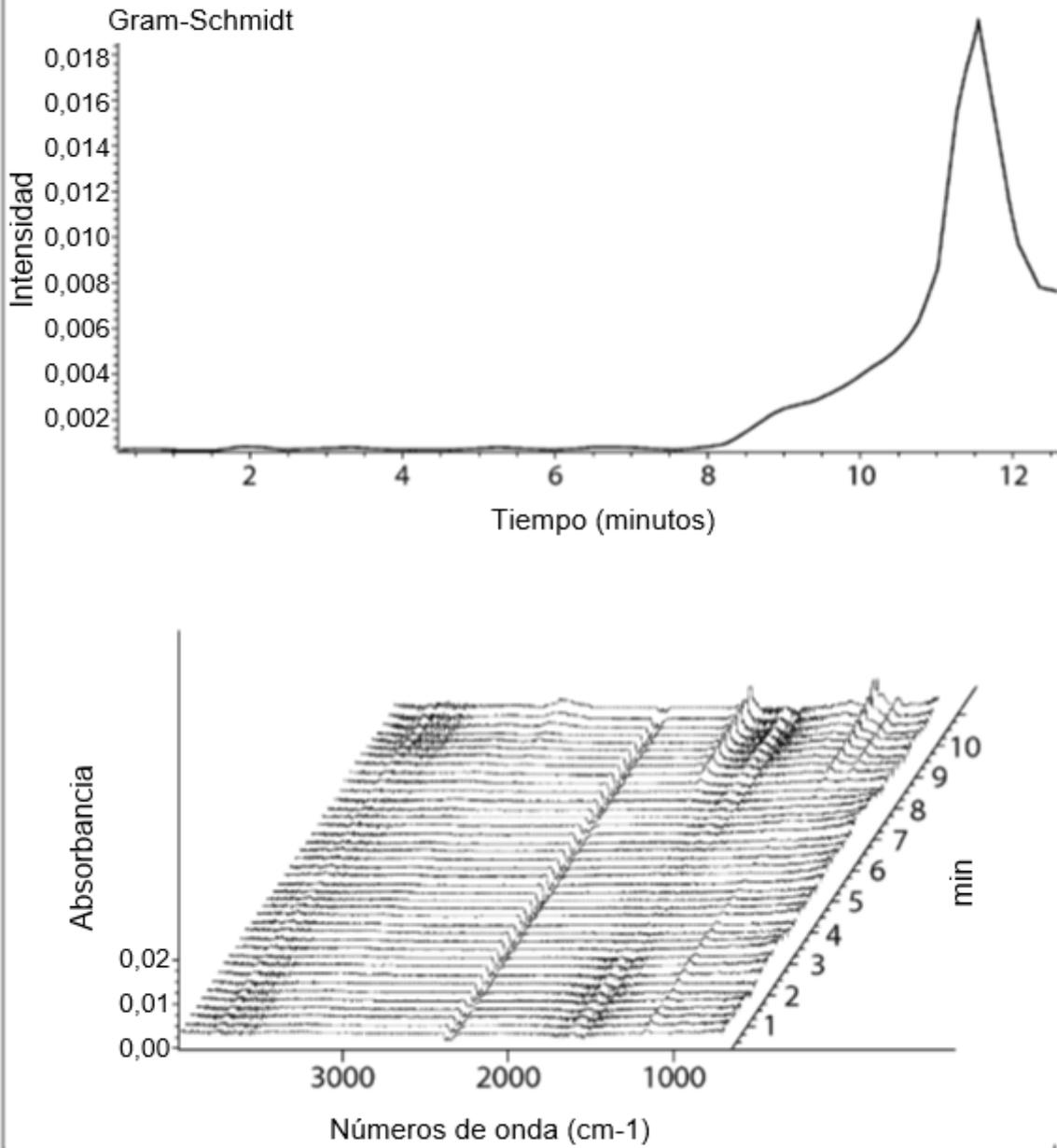
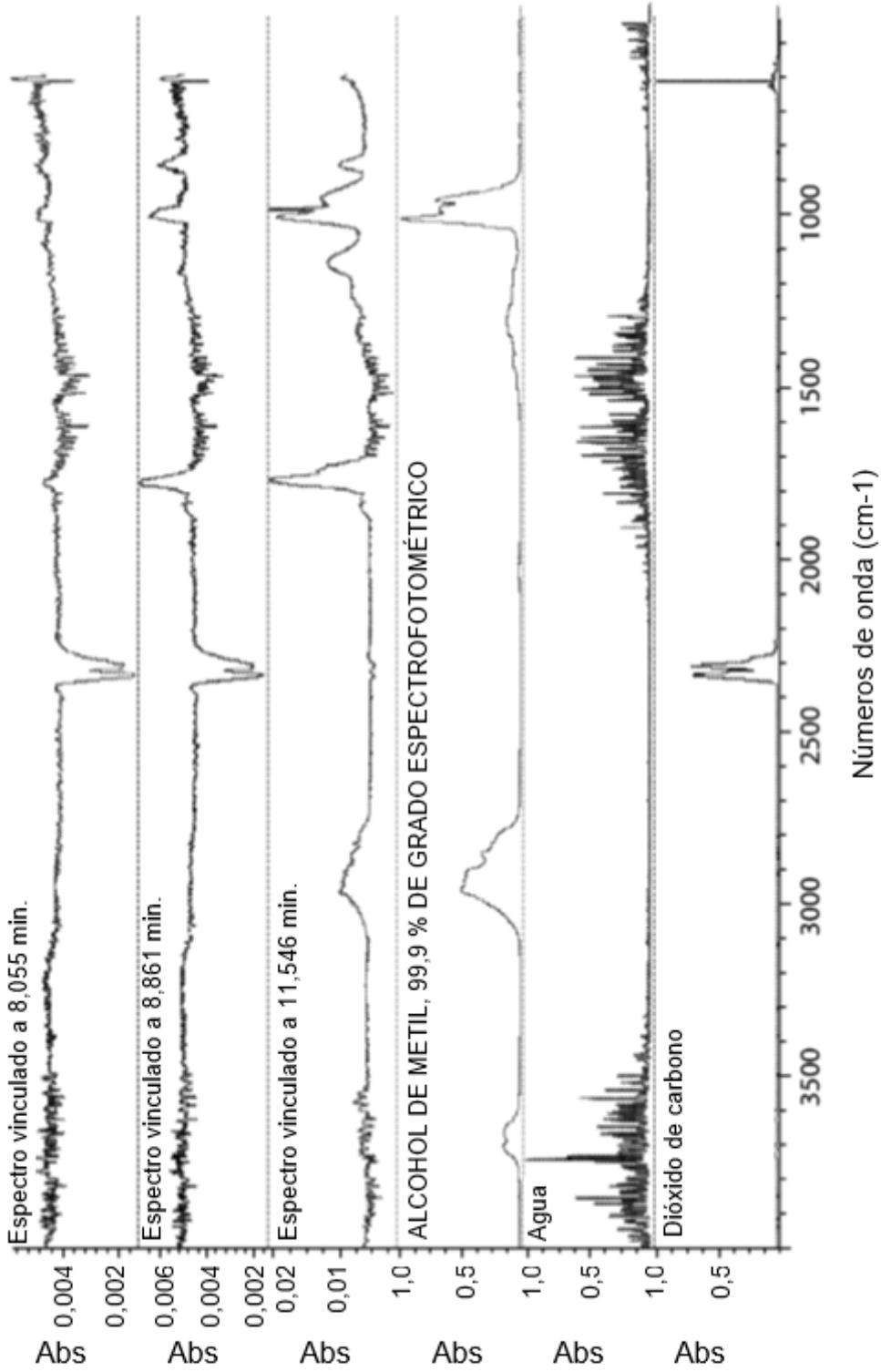


Figura 34

**Análisis TG-IR para dispersión de rifaximina/HPMC-AS MG 50:50 (p/p)**

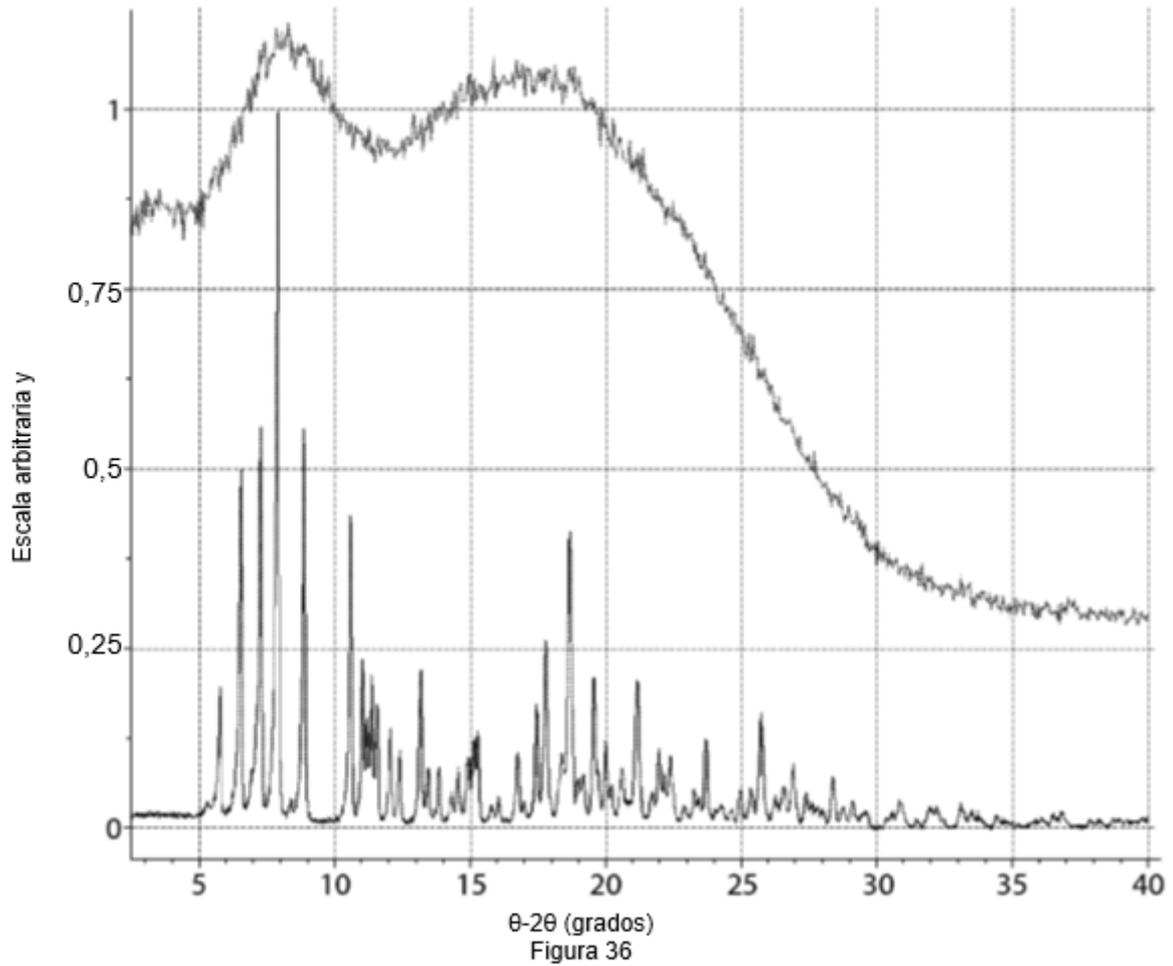


**Figura 35**

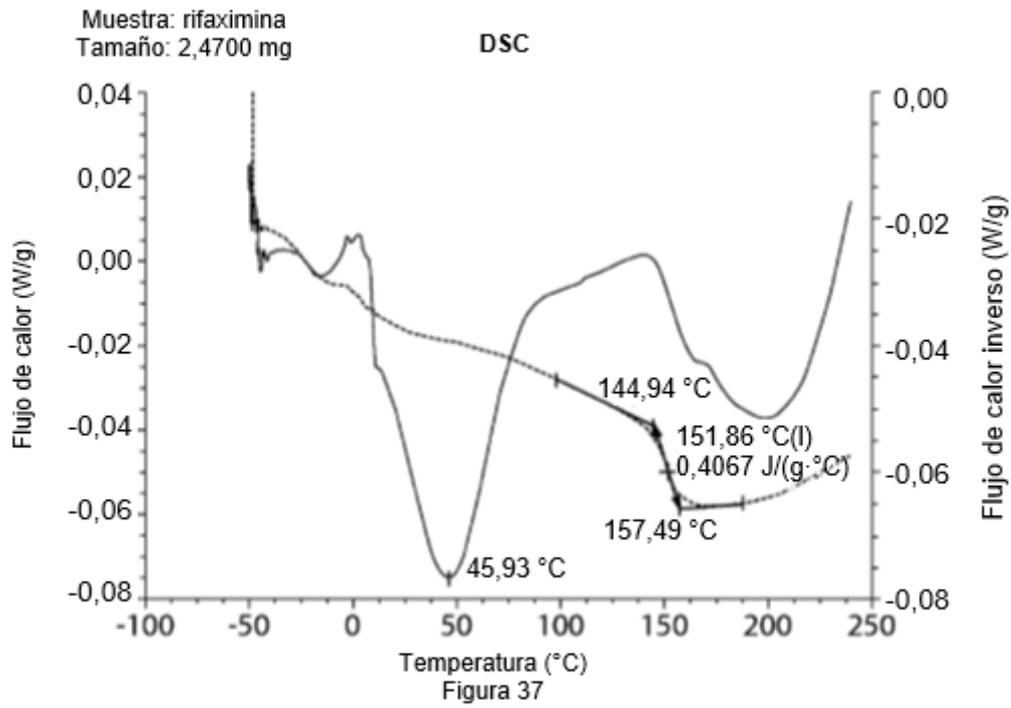
**Patrón de XRPD para dispersión de rifaximina/HPMC-P 25:75 (p/p)**

Arriba: Rifaximina/HPMC-P 25:75 (p/p)

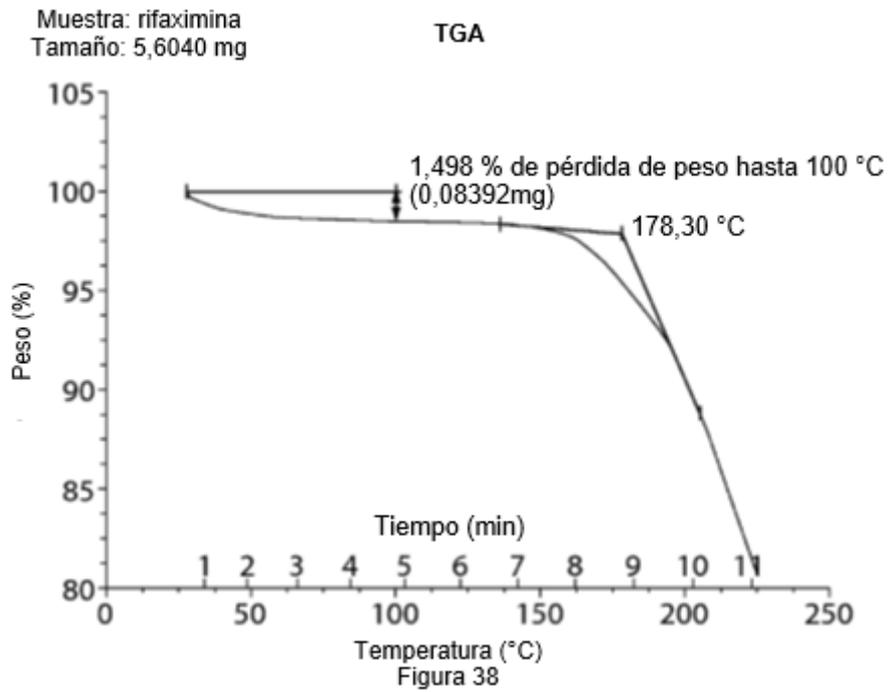
abajo: Rifaximina Cristalina como se recibió



Termogramas DSC modulados para una dispersión de Rifaximina/HPMC-P 25:75 (p/p)



Análisis TG-IR para dispersión de Rifaximina/HPMC-P 25:75 - Datos TGA



**Análisis de TG-IR para dispersión de rifaximina/HPMC-P 25:75 (p/p) - Gráfico de Gram-Schmidt y gráfico de cascada**

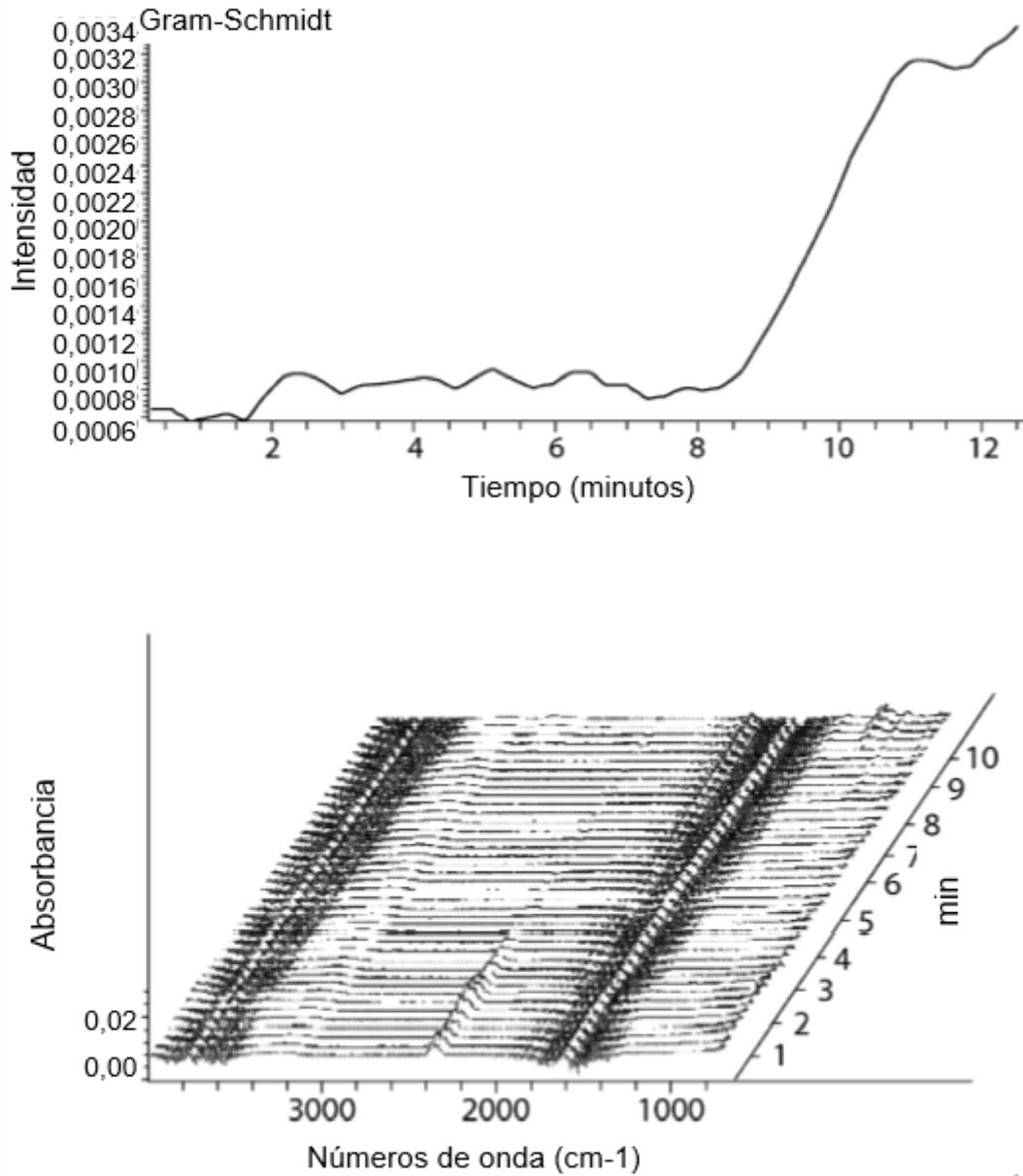
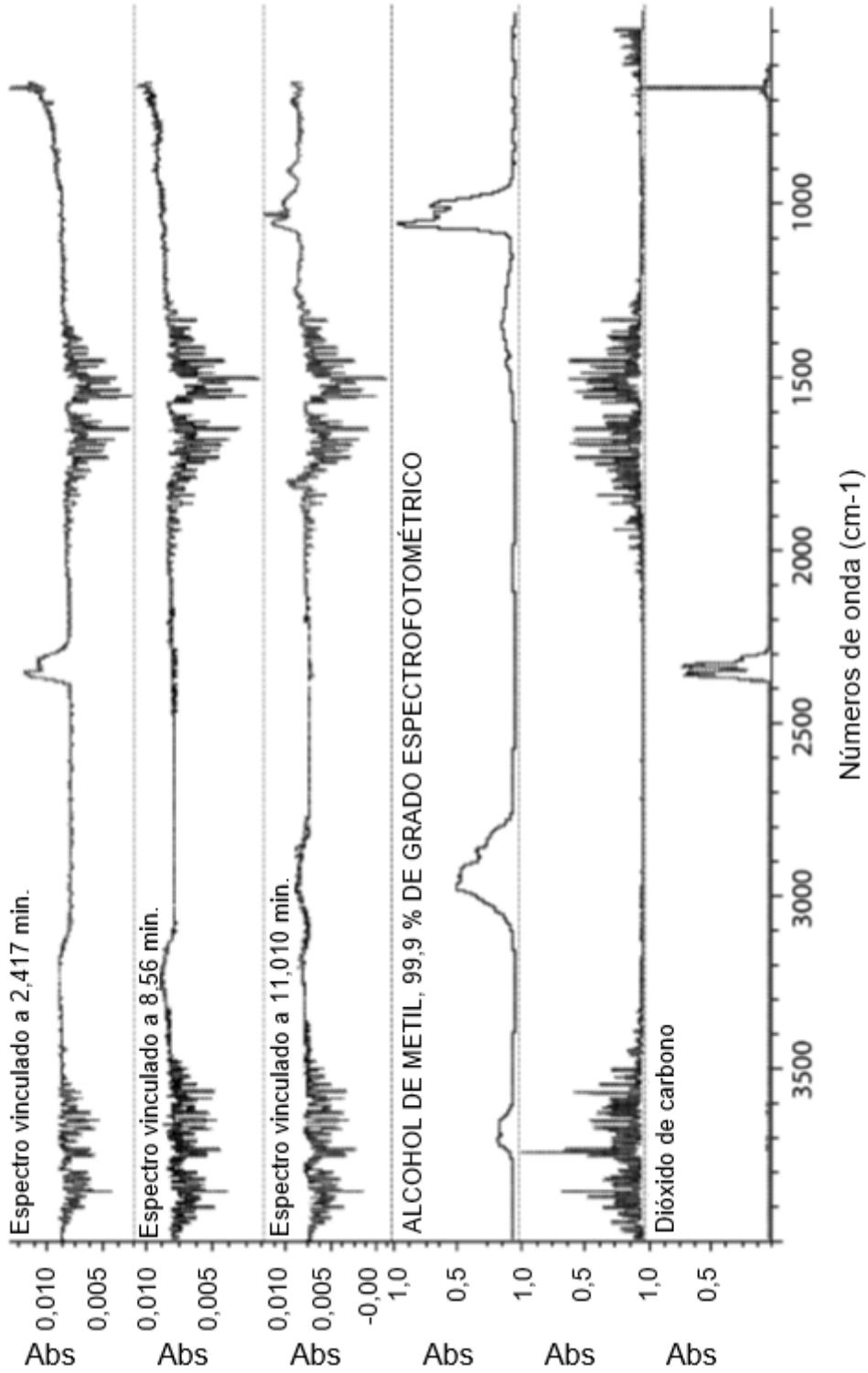


Figura 39

**Análisis de TG-IR para dispersión de rifaximina/HPMC-P 25:75 (p/p)**



**Figura 40**

Superposición de patrones de XRPD preprocesados en análisis de mezcla multivariante.

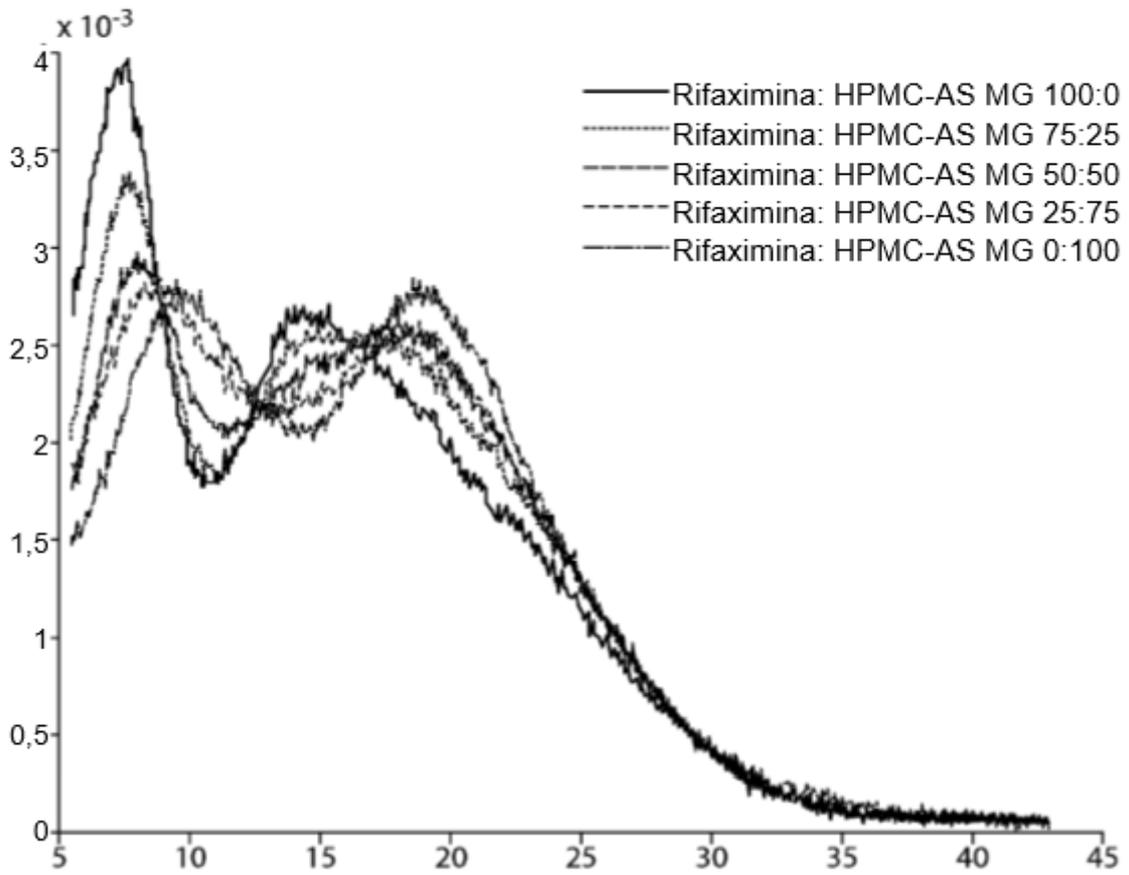
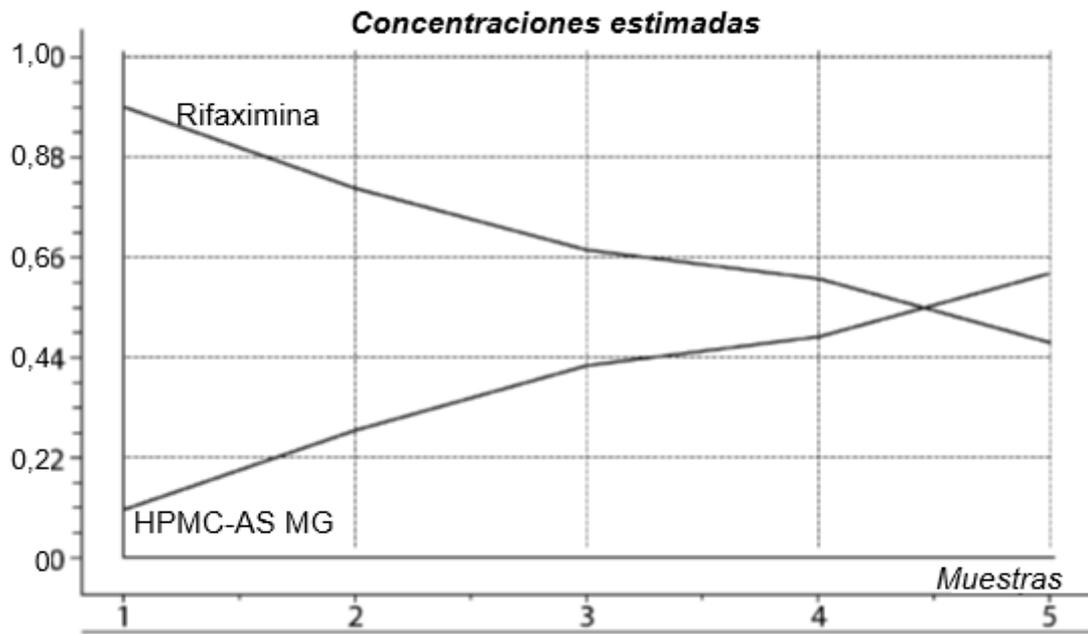


Figura 41

Concentraciones estimadas de rifaximina y HPMC-AS MG mediante análisis de MCR de Unscrambler.



RESULTADO2,(2) 1 2

Figura 42

Patrones estimados de XRPD de rifaximina y HPMC-AS MG mediante análisis de MCR de Unscrambler

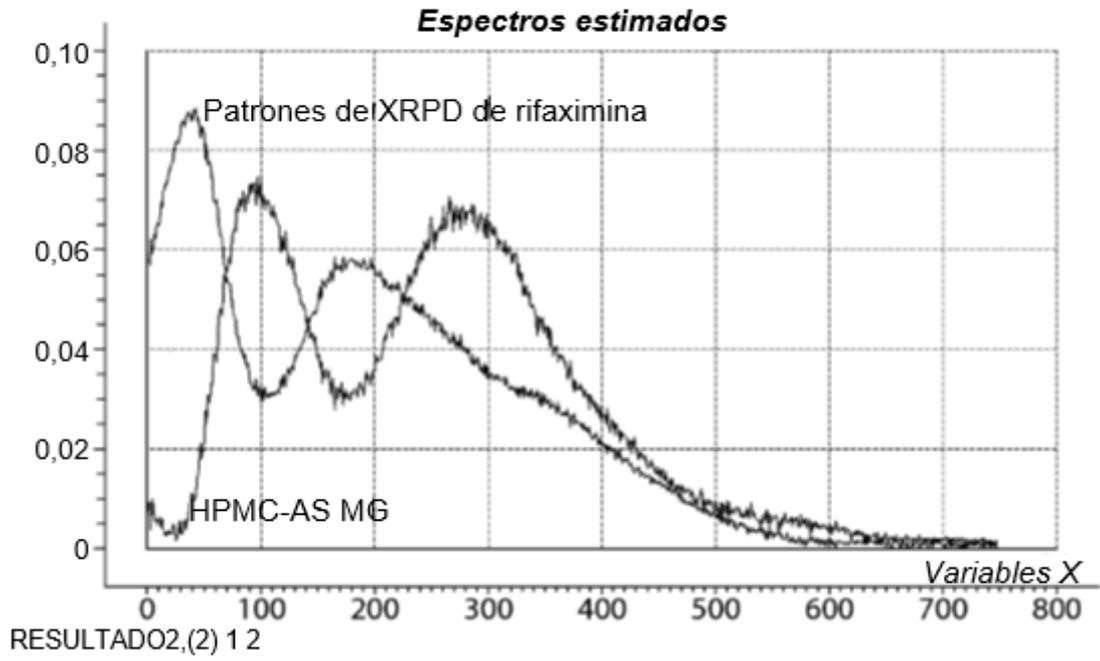


Figura 43

Superposición del patrón de XRPD estimado de rifaximina pura mediante el uso de MCR y patrón de XRPD

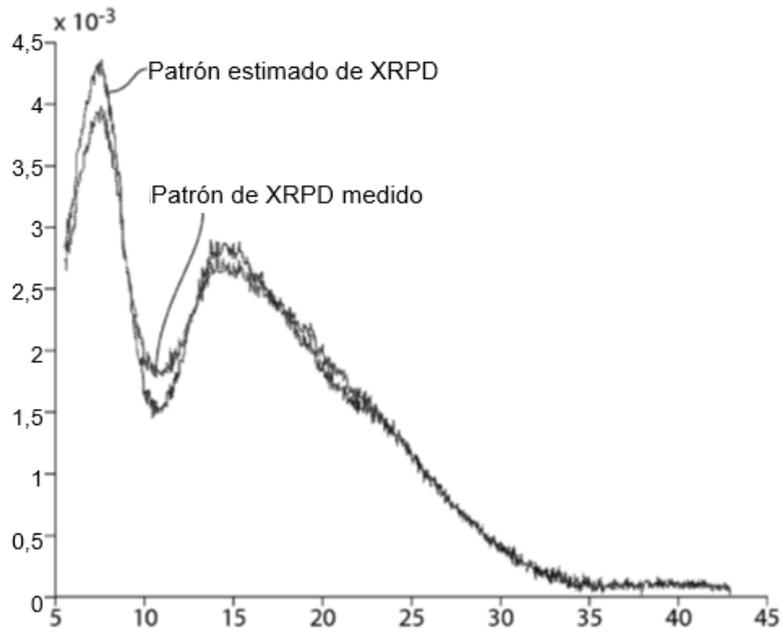


Figura 44

Superposición del patrón de XRPD estimado de HPMC-AS MG puro mediante el uso de MCR y patrón de XRPD medido de 100 % de HPMC-AS MG.

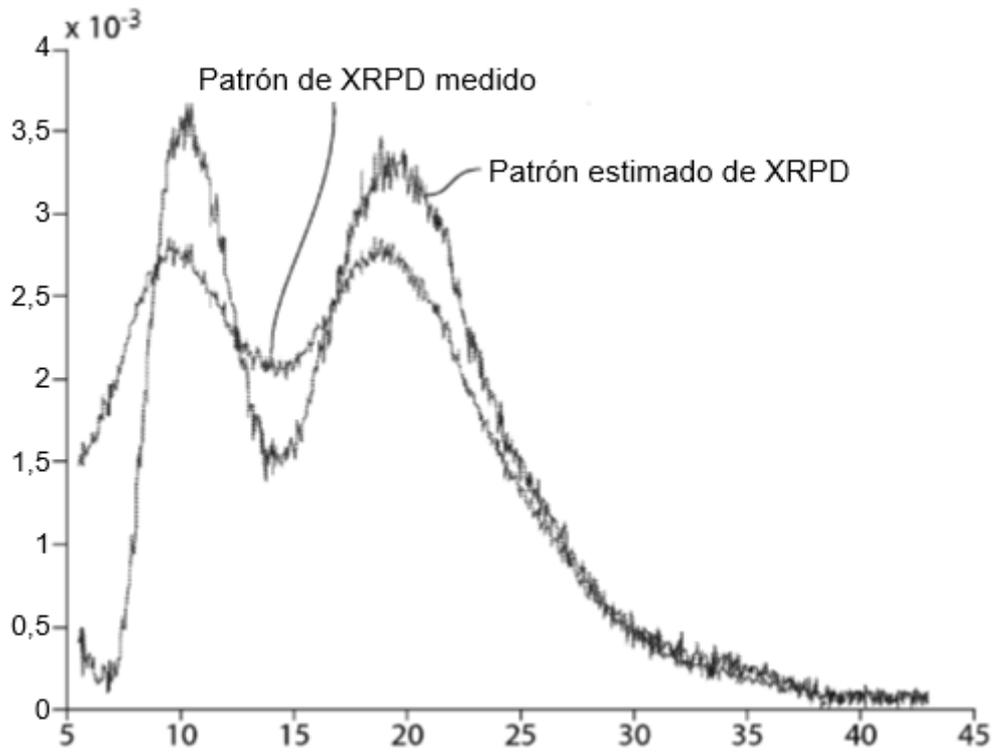
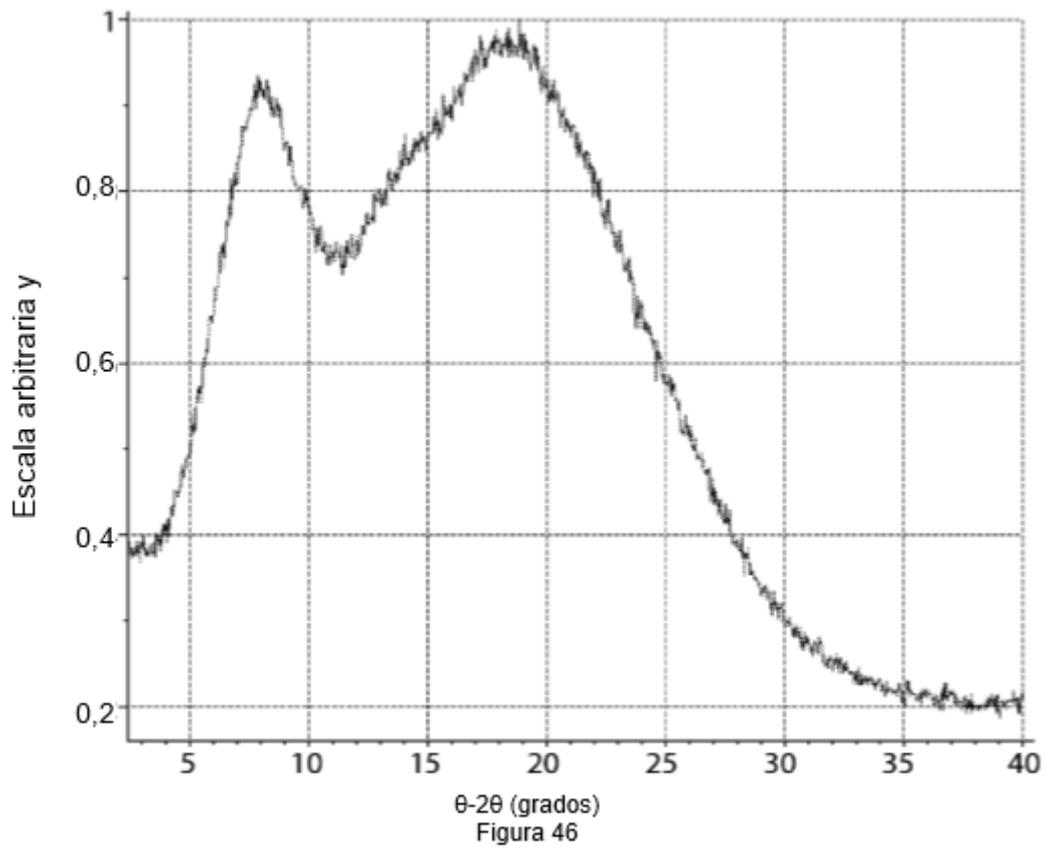
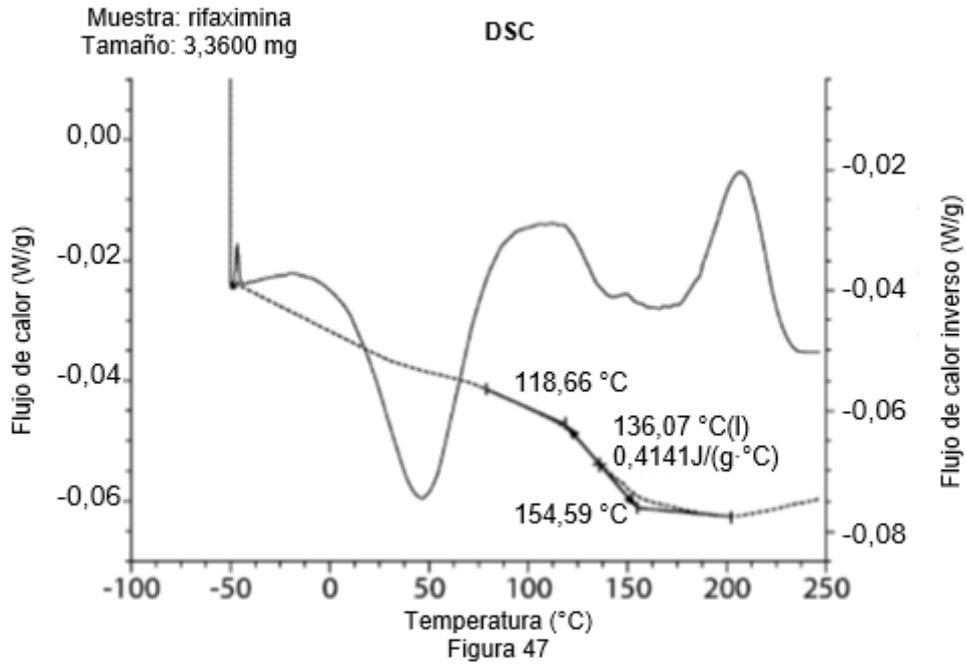


Figura 45

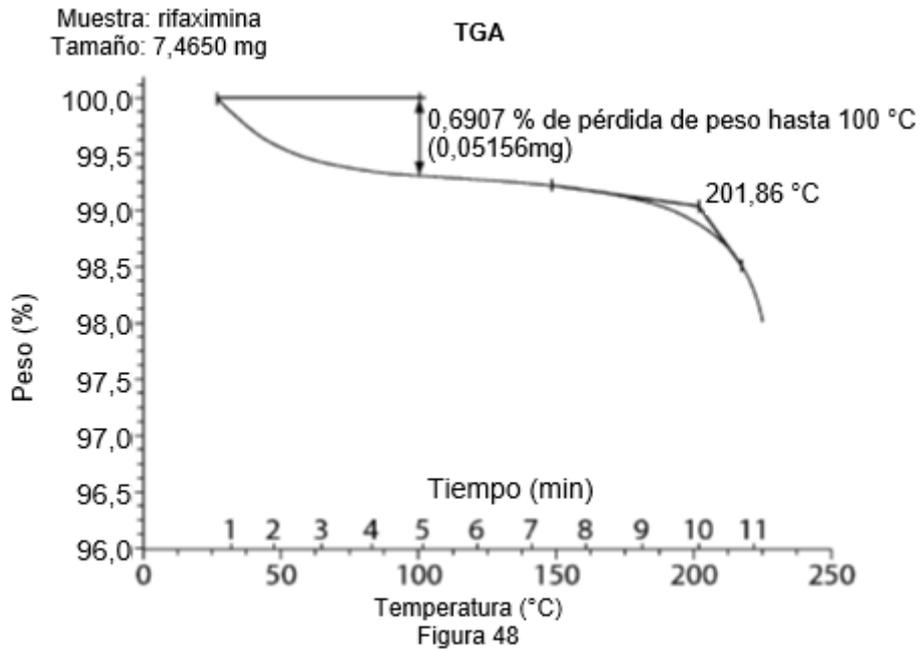
Patrón de XRPD para sólidos combinados de dispersión ternaria de Rifaximina/HPMC-AS MG/Pluronic de intentos de escalada



**Termograma DSC modulado para sólidos combinados de dispersión ternaria de Rifaximina/HPMC-AS MG/Pluronic**



**Análisis de TG-IR para sólidos combinados de dispersión ternaria de Rifaximina/HPMC-AS MG/Pluronic de intentos de escalado - Termograma TGA**



Análisis de TG-IR para sólidos combinados de dispersión ternaria de Rifaximina/HPMC-AS MG/Pluronic

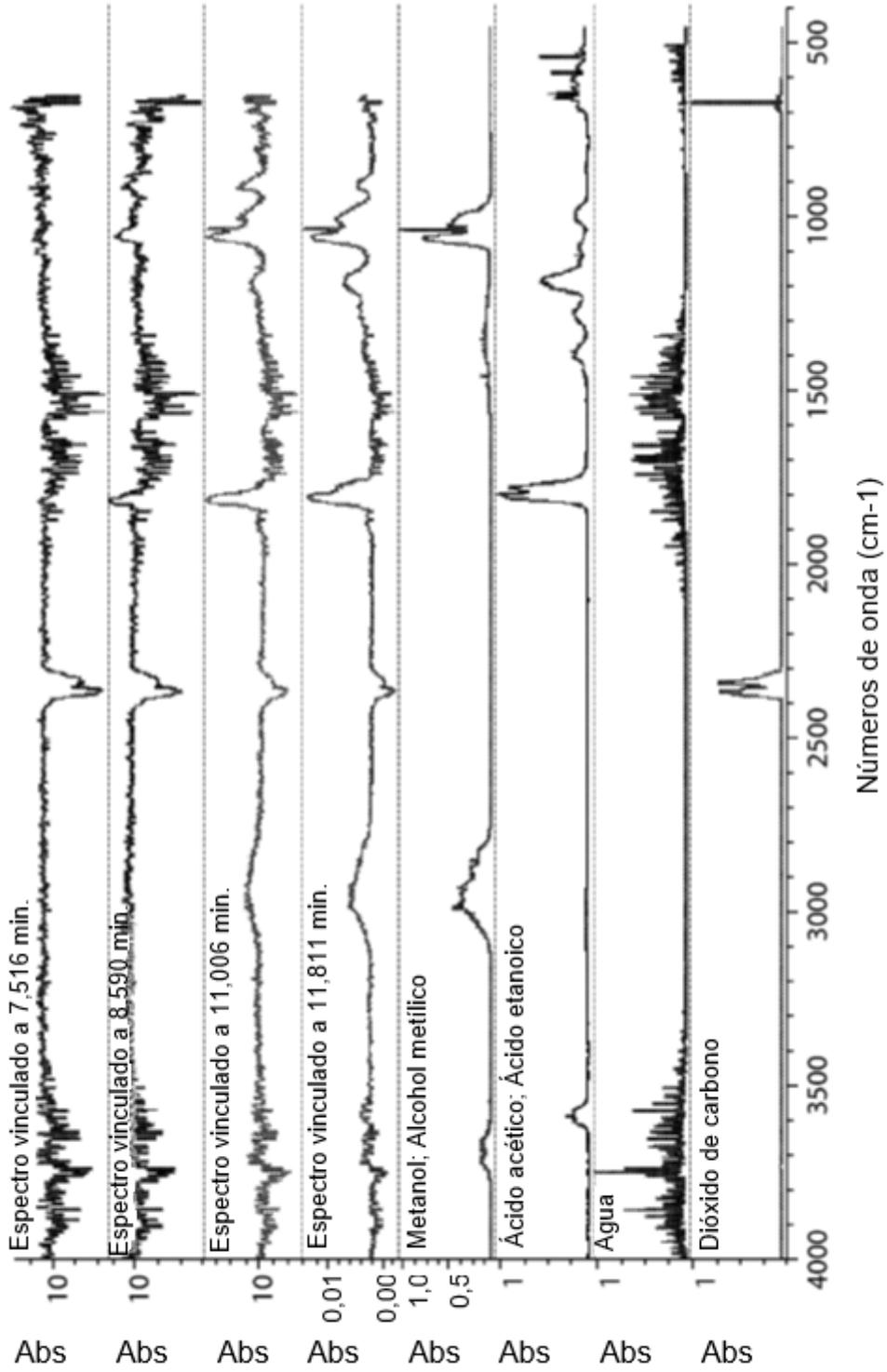
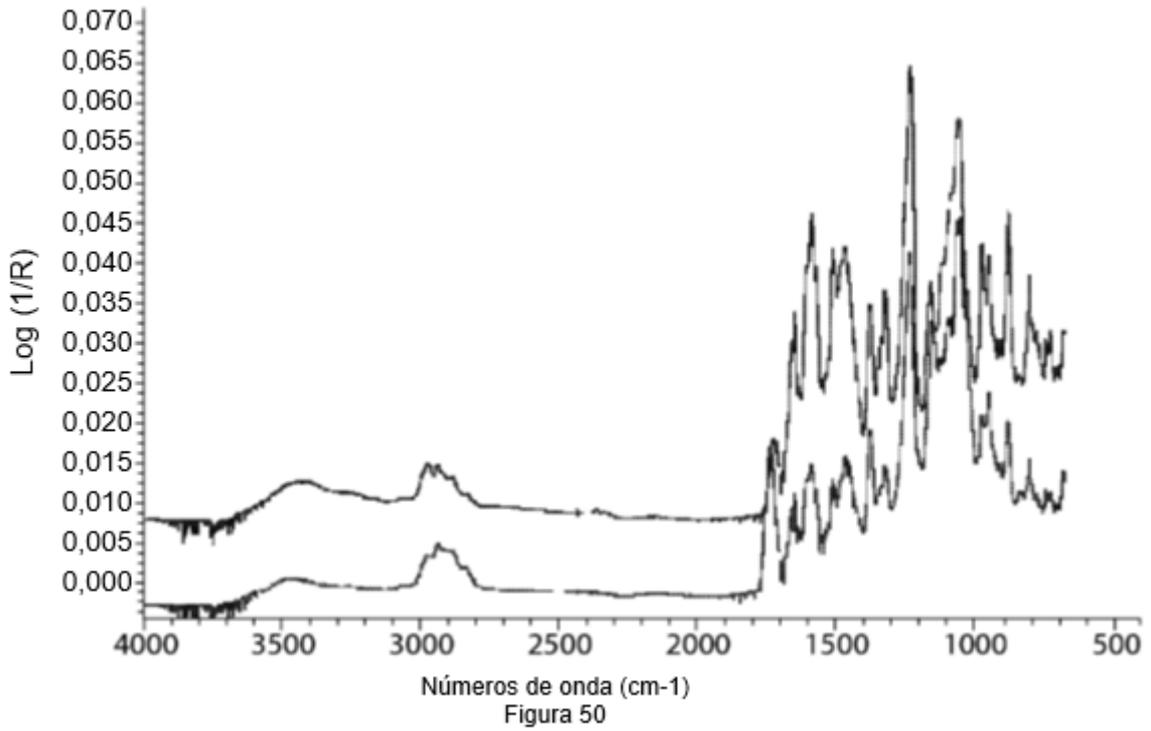


Figura 49

**Superposición de espectros IR para Rifaximina amorfa por rayos X y sólidos combinados de /dispersión ternaria de Rifaximina/HPMC-AS MG/Pluronic.**

arriba: Rifaximina amorfa por rayos X

abajo: dispersión ternaria de Rifaximina/HPMC-AS MG/Pluronic



**Superposición de espectros Raman para Rifaximina amorfa por rayos X y sólidos combinados de /dispersión ternaria de Rifaximina/HPMC-AS MG/Pluronic.**

arriba: Rifaximina amorfa por rayos X

abajo: dispersión ternaria de Rifaximina/HPMC-AS MG/Pluronic

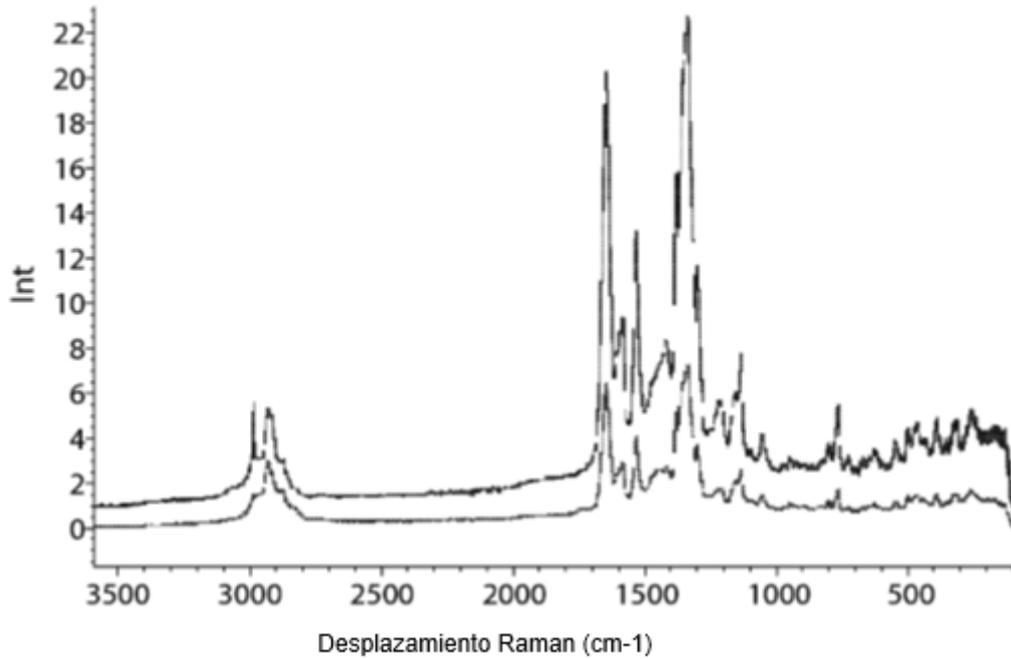


Figura 51

**Informe de análisis de tamaño de partícula para sólidos combinados de dispersión ternaria de Rifaximina/HPMC-AS MG/Pluronic de intentos de escalado**

|  |  |   |
|--|--|---|
| <b>Nombre de partícula:</b><br>SDD de rifaximina | <b>Nombre del Modelo de análisis:</b><br>Propósito general | <b>Residual ponderado:</b><br>0,478 %     |
| <b>Partícula RI:</b><br>1,560                    | <b>Dispersante RI:</b><br>1,420                            | <b>Oscurecimiento:</b><br>12,32 %         |
| <b>Absorción:</b><br>0,01                        | <b>Intervalo de tamaño:</b><br>0,020 a 2000,000 µm         | <b>Unidades del resultado:</b><br>Volumen |
| <b>Velocidad del agitador:</b><br>0 rpm          | <b>Velocidad de la bomba:</b><br>1600 rpm                  | <b>Velocidad de</b><br>0 %                |
| <b>Vol. Media ponderada</b><br>10,910 µm         | <b>d(0,95):</b> 21,598 µm                                  |   |
| <b>d(0,1):</b> 3,627 µm                          | <b>d(0,5):</b> 8,233 µm                                    | <b>d(0,9):</b> 17,530 µm                  |

Distribución del tamaño de partícula

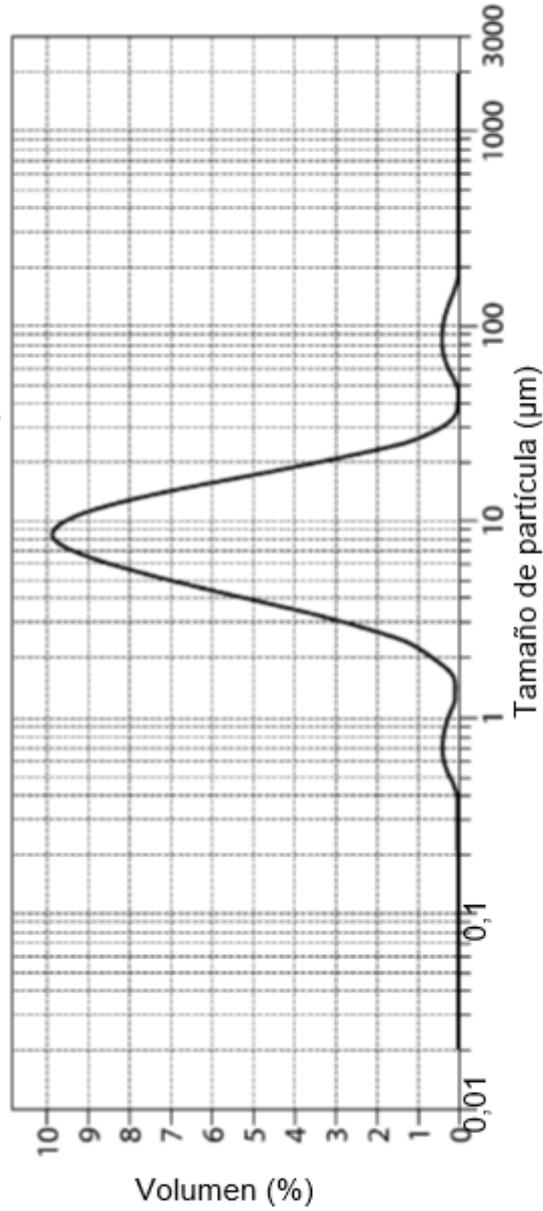


Figura 52

Análisis de sorción dinámica de vapores (DVS) para sólidos combinados de dispersión ternaria de Rifaximina/HPMC-AS  
 MG/Pluronic

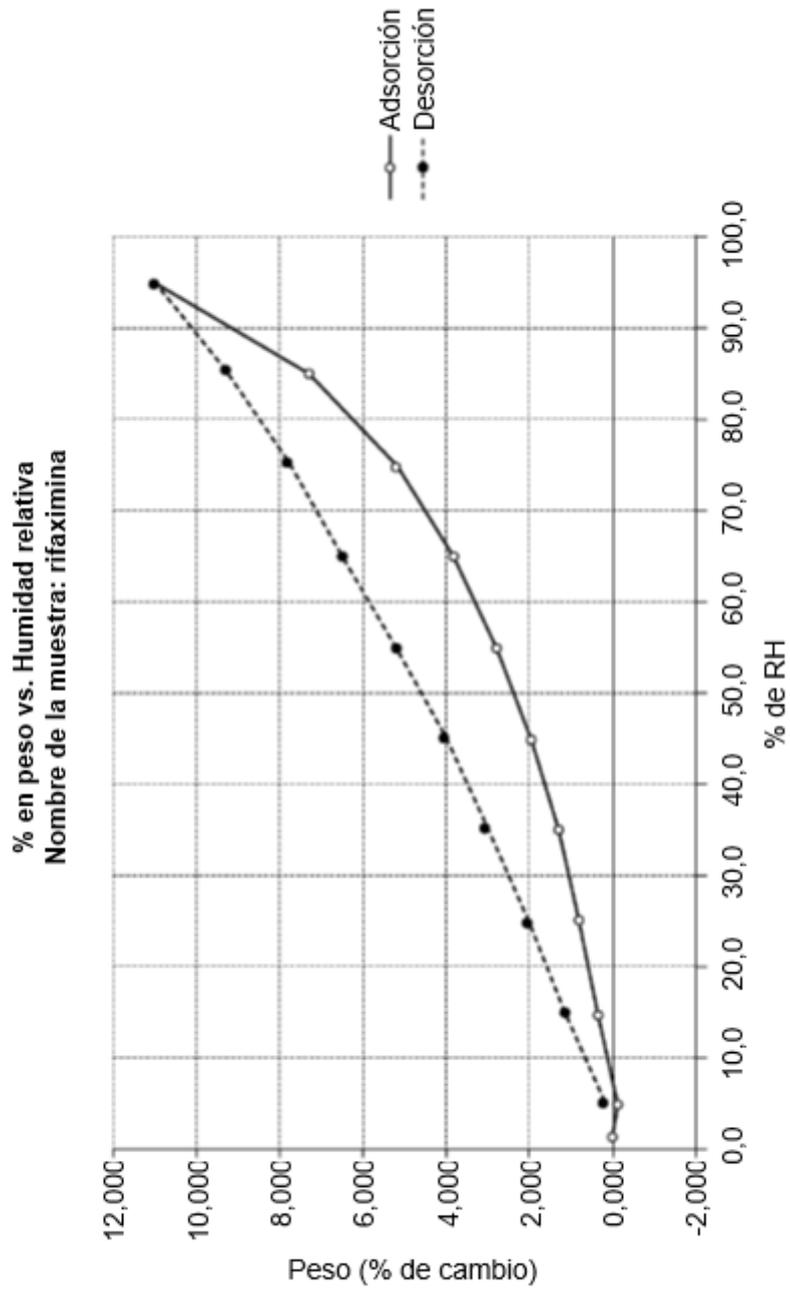
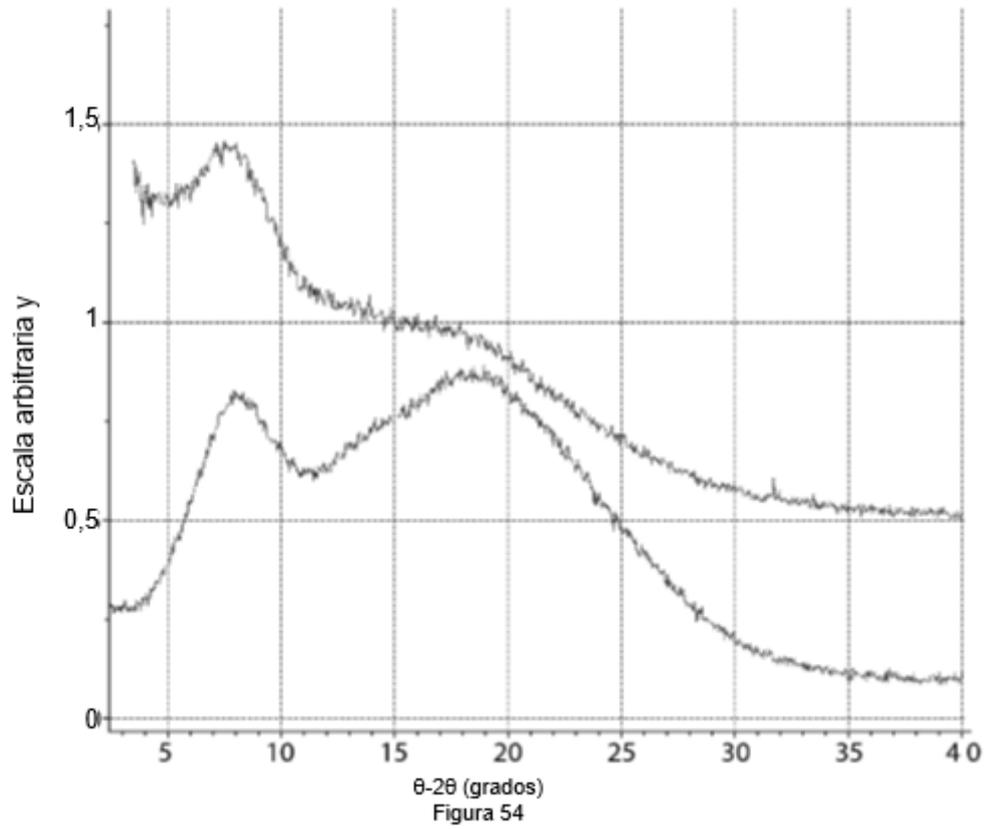


Figura 53

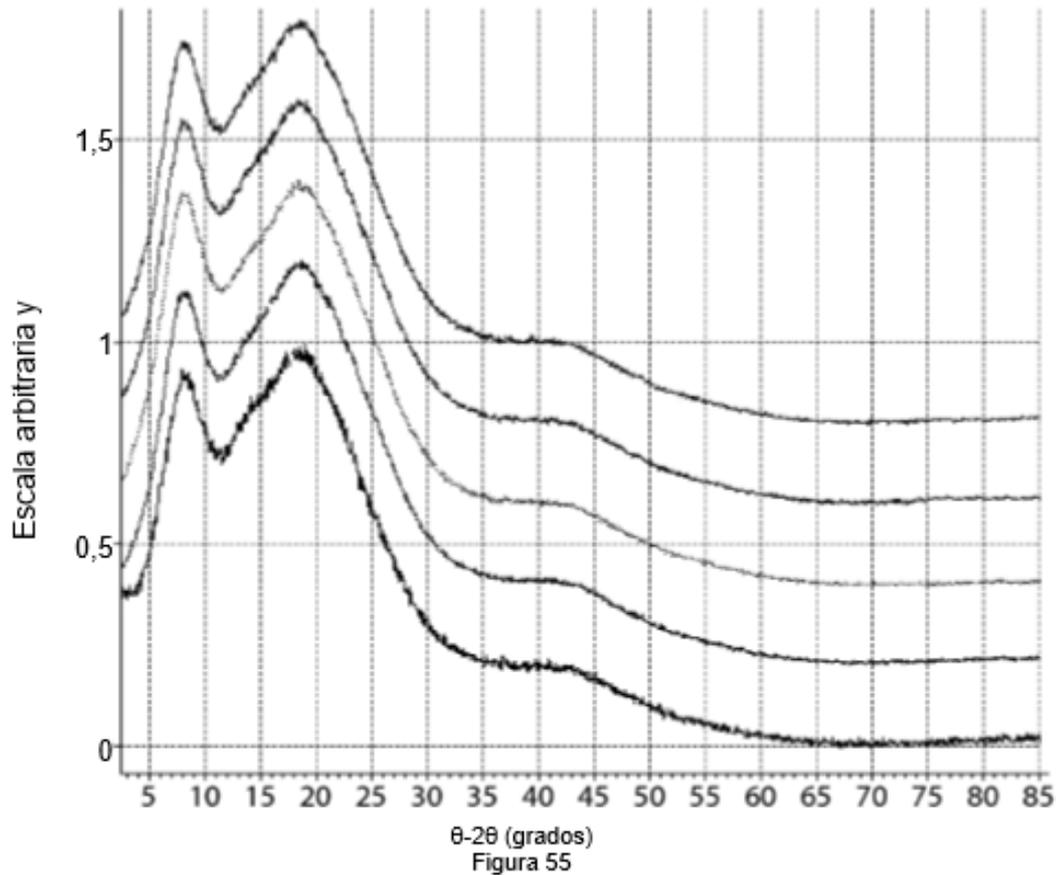
**Superposición de patrones de XRPD para sólidos de dispersión ternaria de Rifaximina/HPMC-AS MG/Pluronic después de DVS y sólidos como se prepararon**

arriba: sólidos después de DVS de dispersión ternaria de Rifaximina/HPMC-AS MG/Pluronic  
abajo: dispersión ternaria de Rifaximina/HPMC-AS MG/Pluronic como se preparó

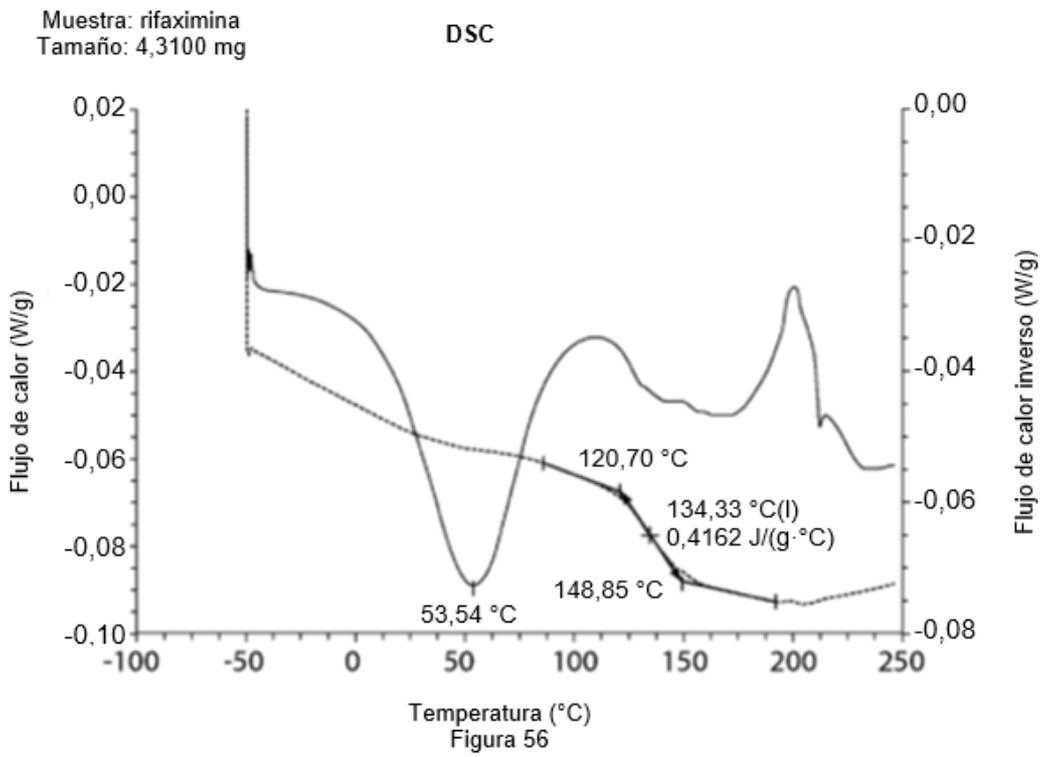


**Superposición de patrones de XRPD para muestras de dispersión ternaria de rifaximina después de estresarse y muestra como se preparó**

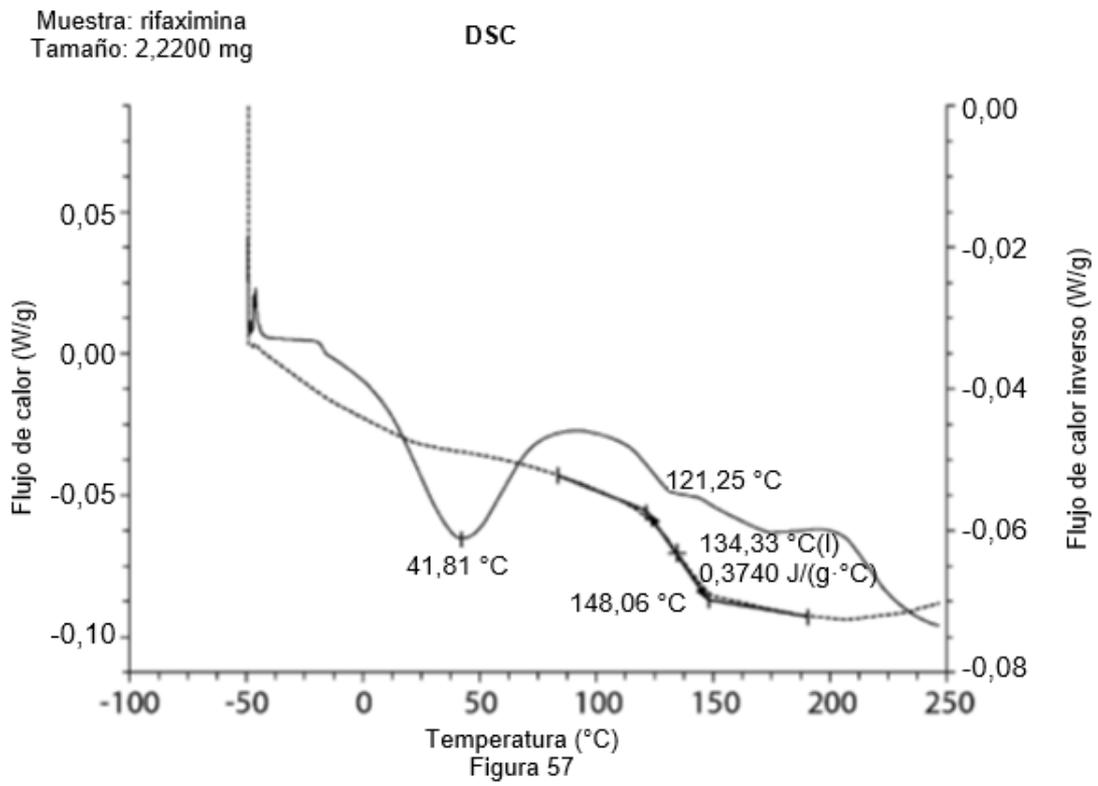
arriba: Dispersión ternaria de rifaximina después de estresarse a 40 °C/75 % de RH durante 12 semanas  
 segundo: Dispersión ternaria de rifaximina después de estresarse a 40 °C/75 % de RH durante 6 semanas  
 tercero: Dispersión ternaria de rifaximina después de estresarse a 70 °C/75 % de RH durante 3 semanas  
 cuarto: Dispersión ternaria de rifaximina después de estresarse a 70 °C/75 % de RH durante 1 semana  
 abajo: Dispersión ternaria de rifaximina como se preparó



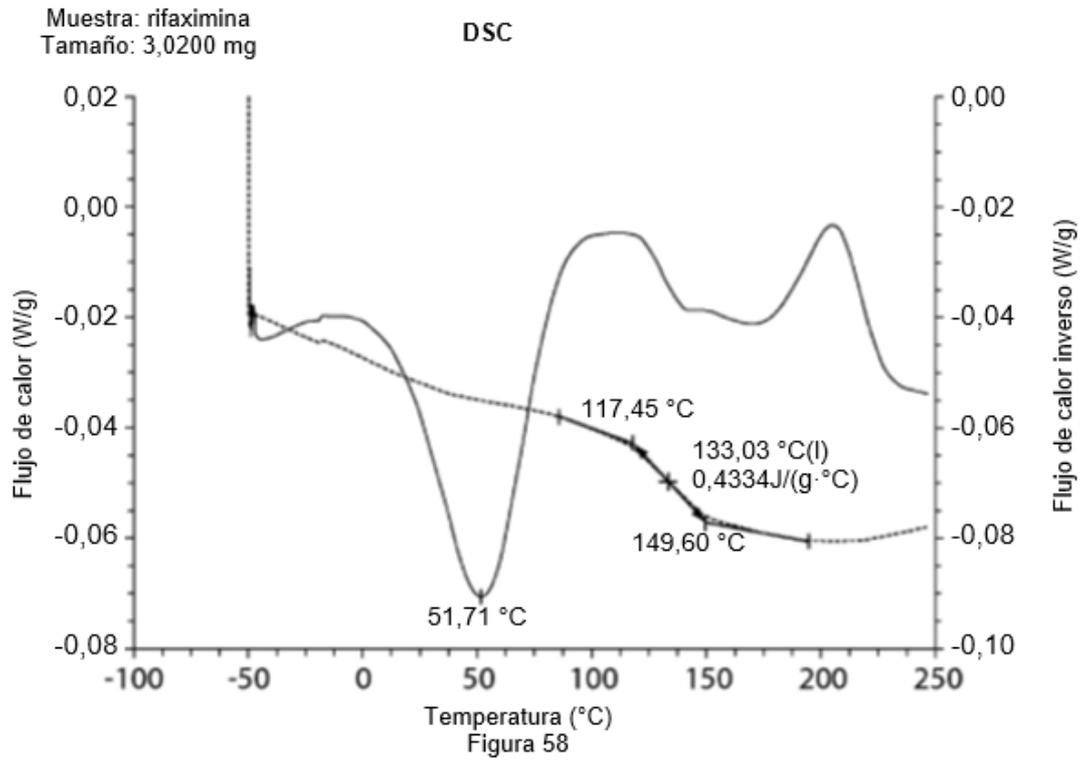
Termograma mDSC para dispersión ternaria de rifaximina después de 70 °C/75 % de RH 1 semana



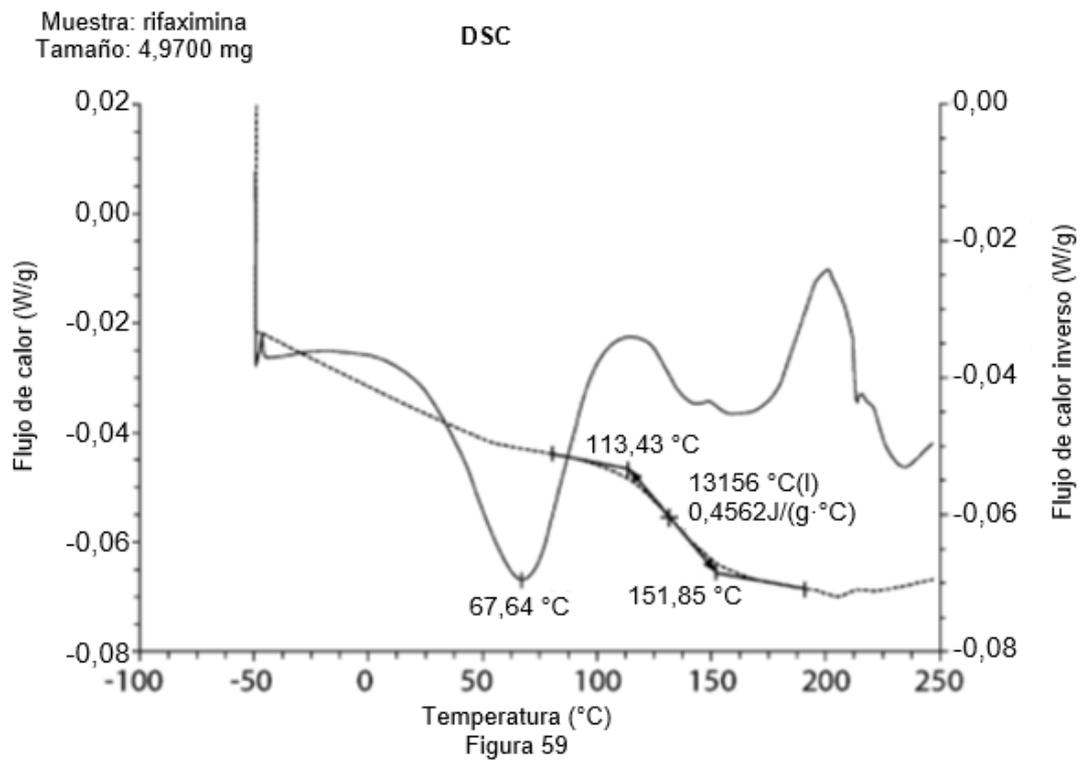
Termograma mDSC para dispersión ternaria de rifaximina después de 70 °C/75 % de RH 3 semanas



Termograma mDSC para dispersión ternaria de rifaximina después de 40 °C/75 % de RH 6 semanas



Termograma mDSC para dispersión ternaria de rifaximina después de 40 °C/75 % de RH 12 semanas



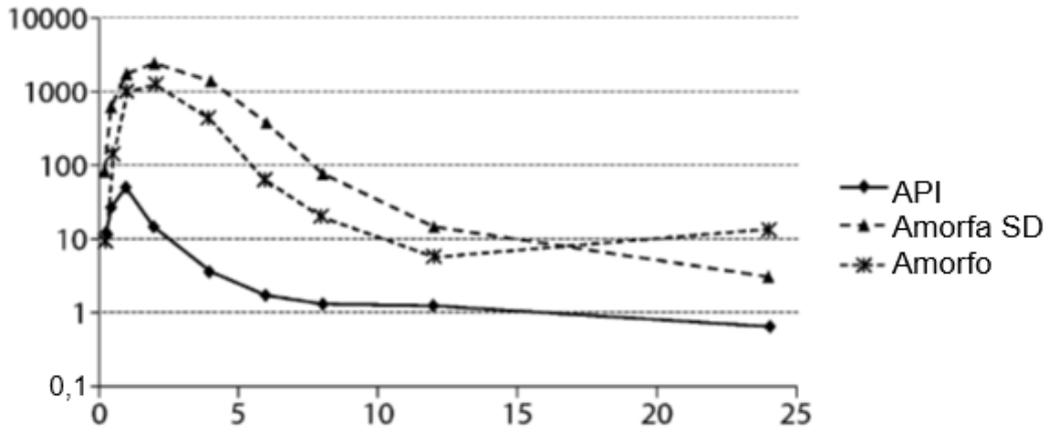


Figura 60

Disolución de cápsulas de dispersión sólida de rifaximina  
 Fase ácida: 0,1 N HCl con tiempo de exposición variable  
 Fase de tampón: P. Tampón pH 6,8 c/0,45 % de SDS

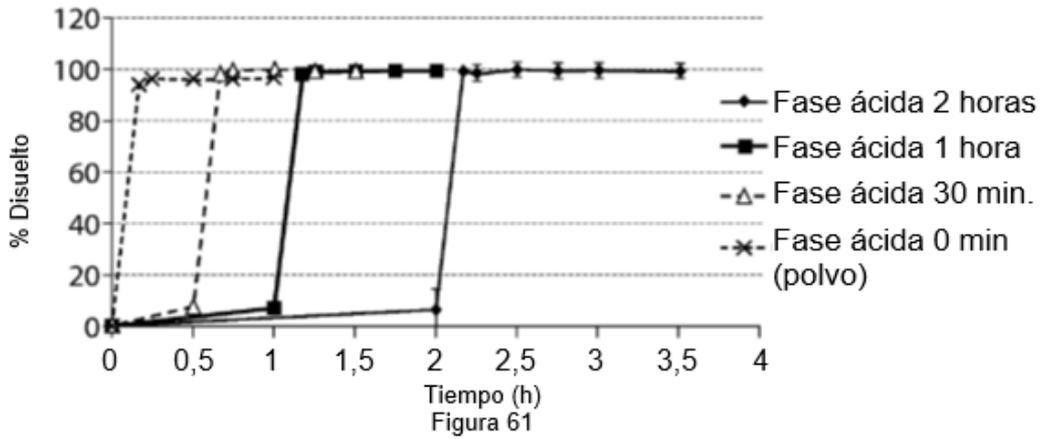
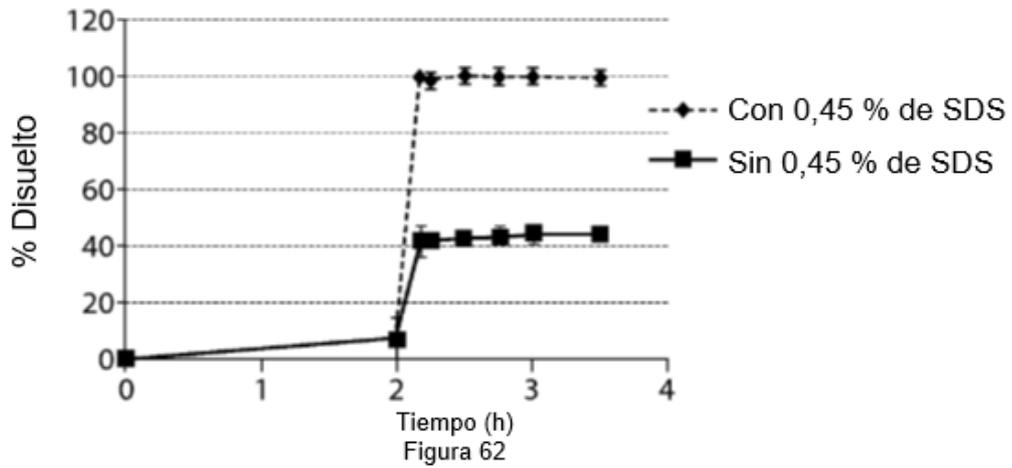
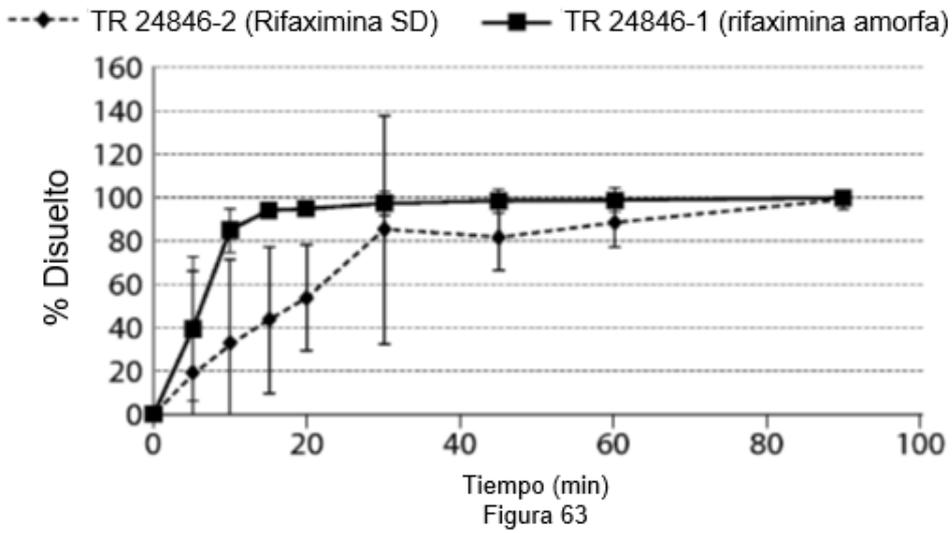


Figura 61

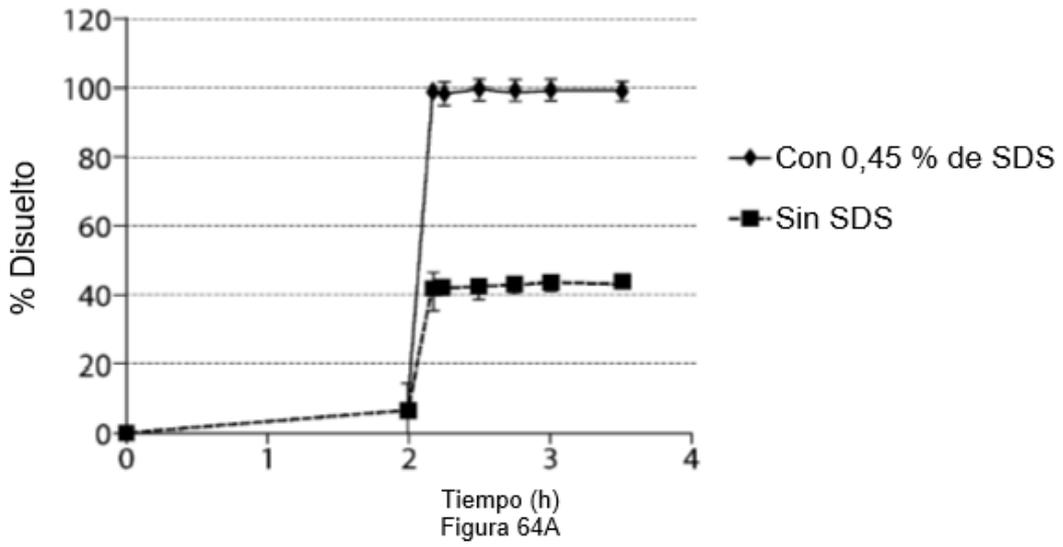
**Disolución de cápsulas de rifaximina SD**  
 Fase ácida: 2 horas; Fase de tampón: P. Tampón pH 6,8



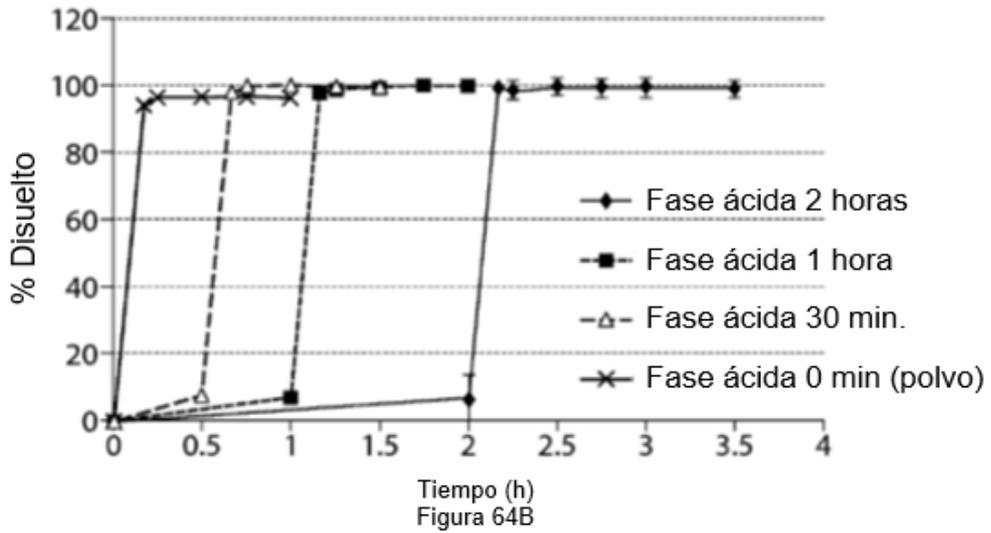
**Disolución de la cápsula de rifaximina**  
 Tampón de fosfato pH 6,8 c/0,45 % de SDS

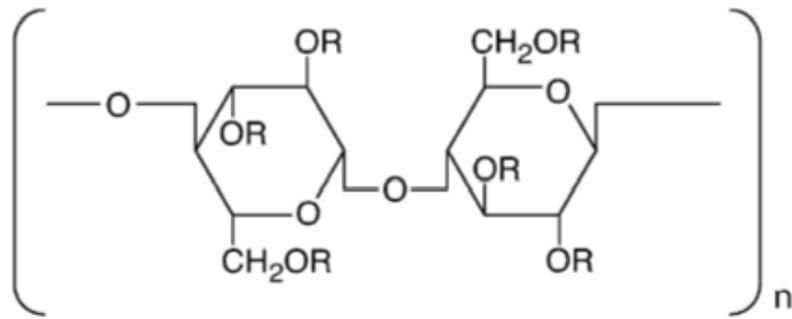


**Disolución de cápsulas de rifaximina SDD**  
 Fase ácida: 2 horas; Fase de tampón: P. Tampón pH 7,4



**Disolución de cápsulas de rifaximina SDD**  
 Fase ácida: 0,1 N HCl con tiempo de exposición variable  
 Fase de tampón: P. Tampón pH 7,4 c/0,45 % de SDS





HPMC-AS  
Figura 64C

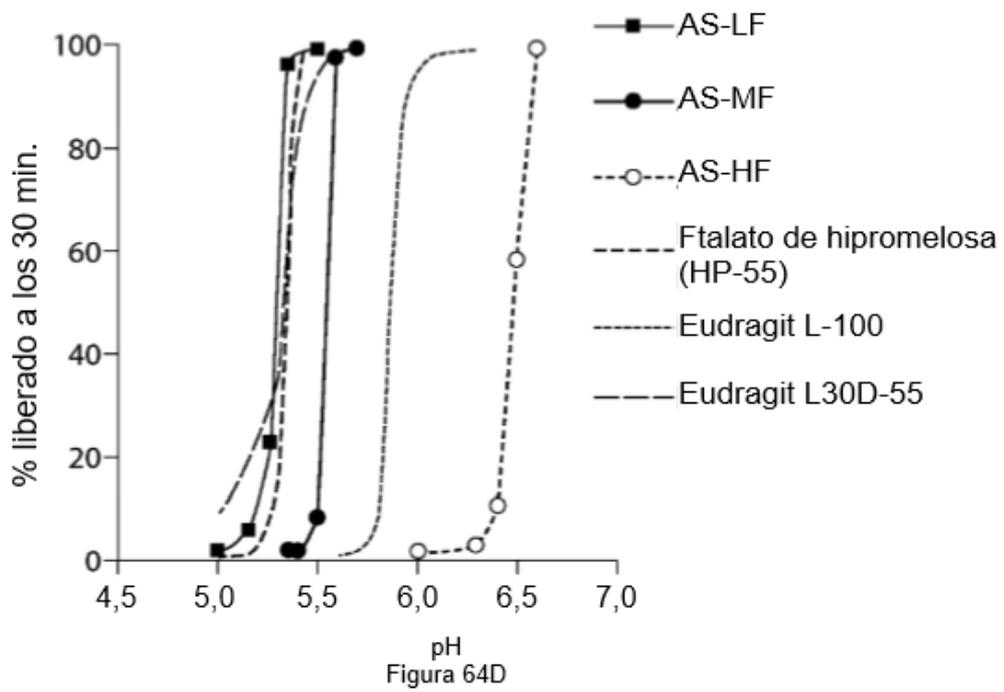
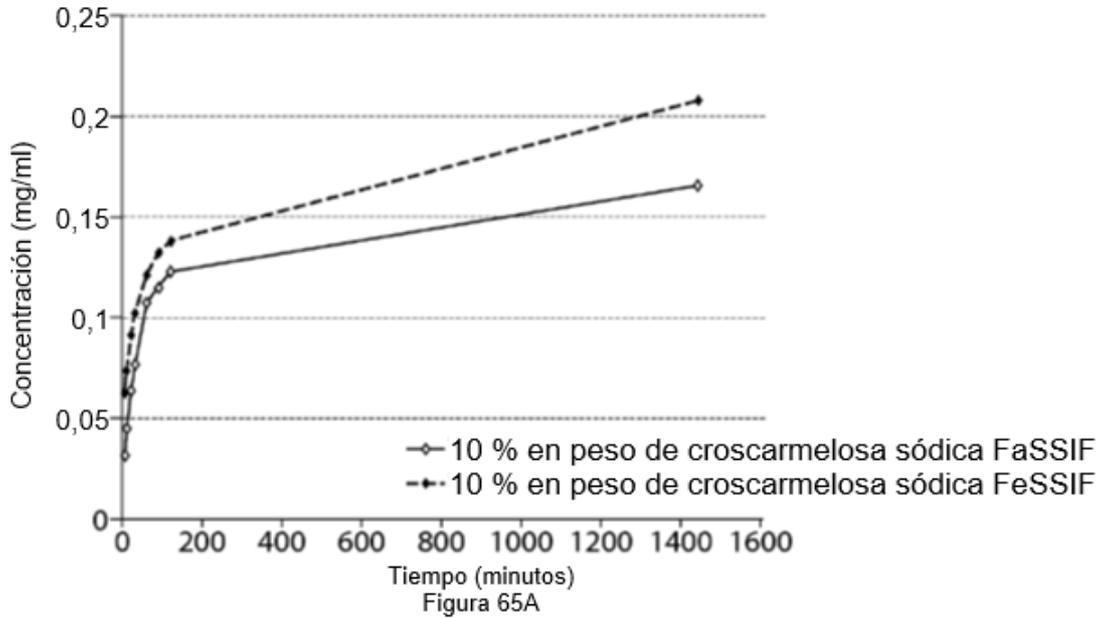
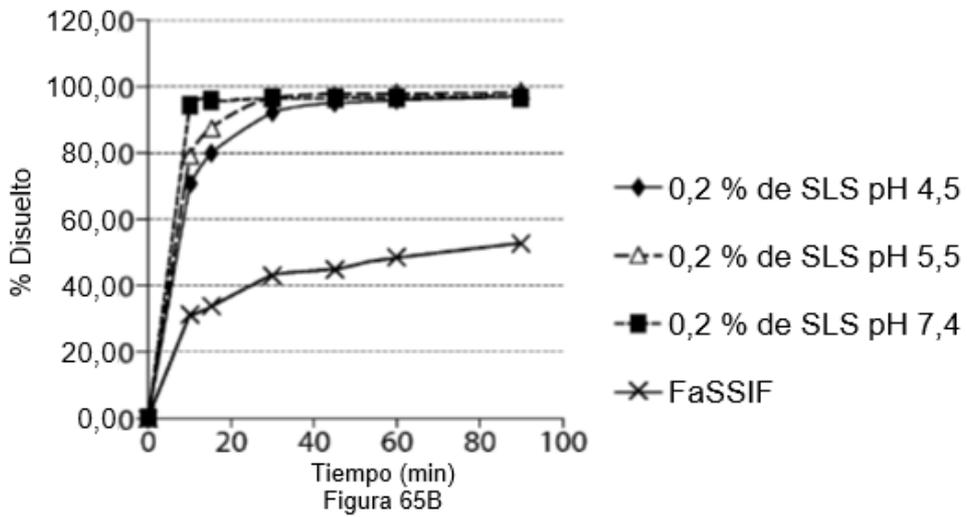


Figura 64D

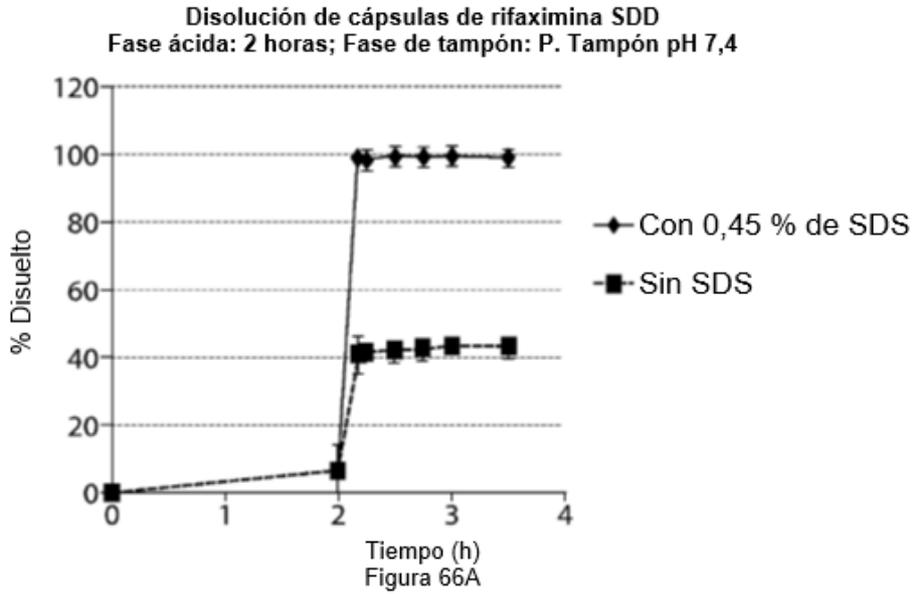
La Rifaximina SDD con formulación de CS al 10 % se usó en estudios clínicos en humanos  
**Solubilidad Cinética**  
**Gránulos de rifaximina SD**



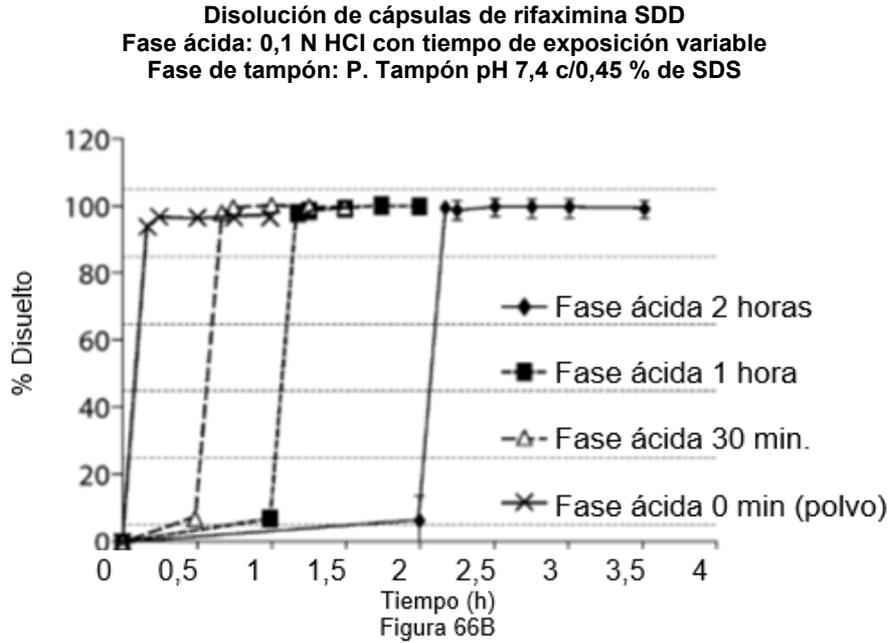
La Rifaximina SDD con formulación de CS al 10 % se usó en estudios clínicos en humanos  
**Perfiles de disolución**  
**Comprimido SDD 10 % de CS**



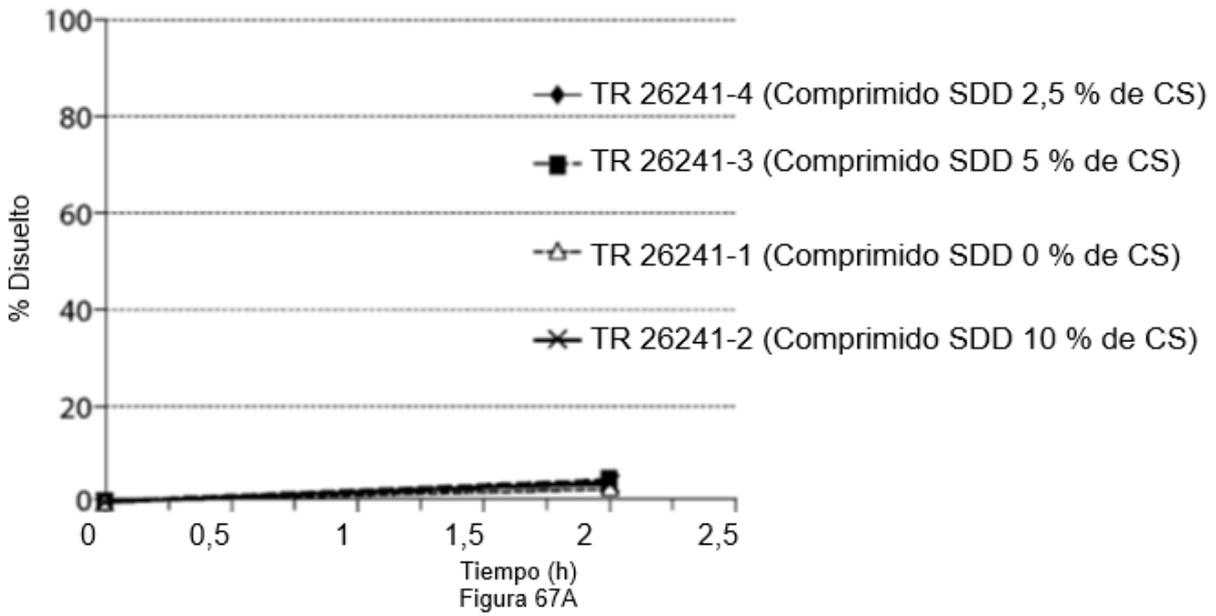
La Rifaximina SDD con formulación de CS al 10 % se usó en estudios clínicos en humanos



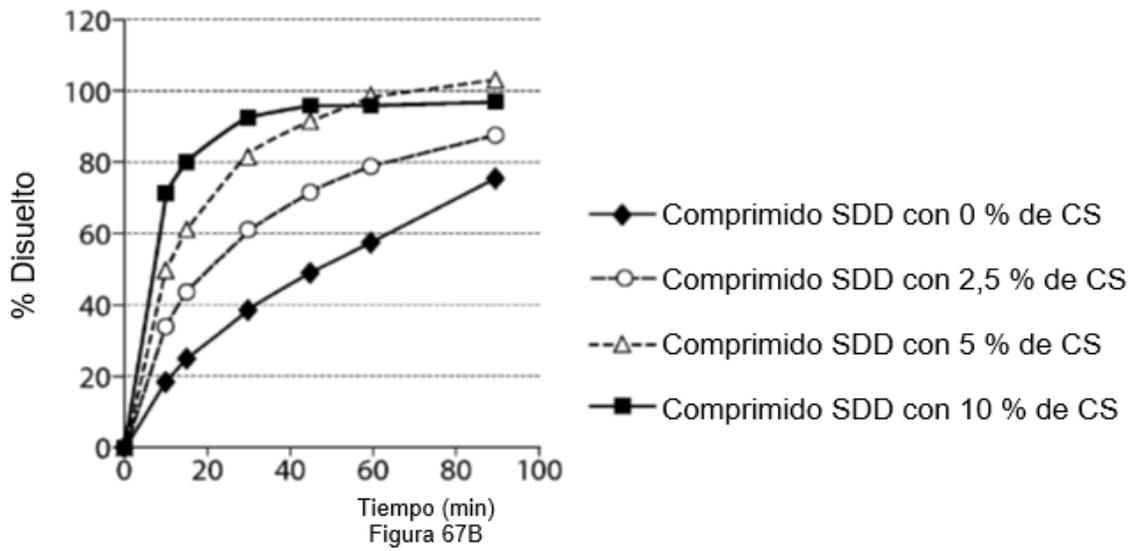
La Rifaximina SDD con formulación de CS al 10 % se usó en estudios clínicos en humanos



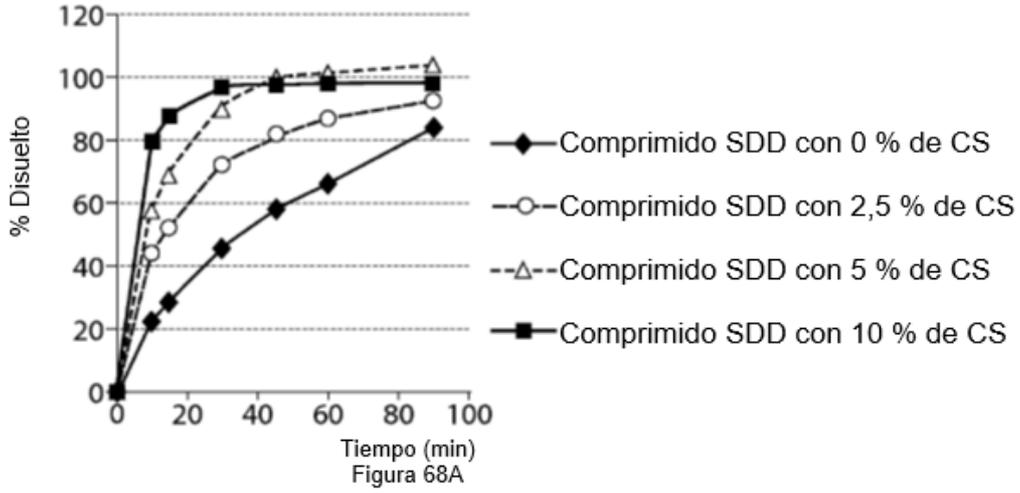
**Efectos del pH del medio sobre la disolución**  
**Disolución del comprimido SDD de rifaximina**



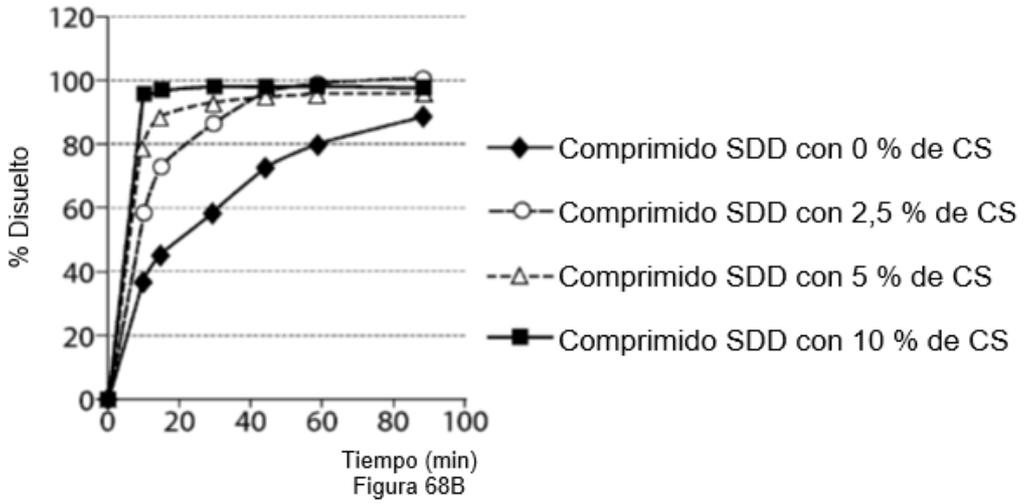
**Efectos del pH del medio sobre la disolución**  
**Perfiles de disolución**  
**0,2 % de SDS a pH 4,5**

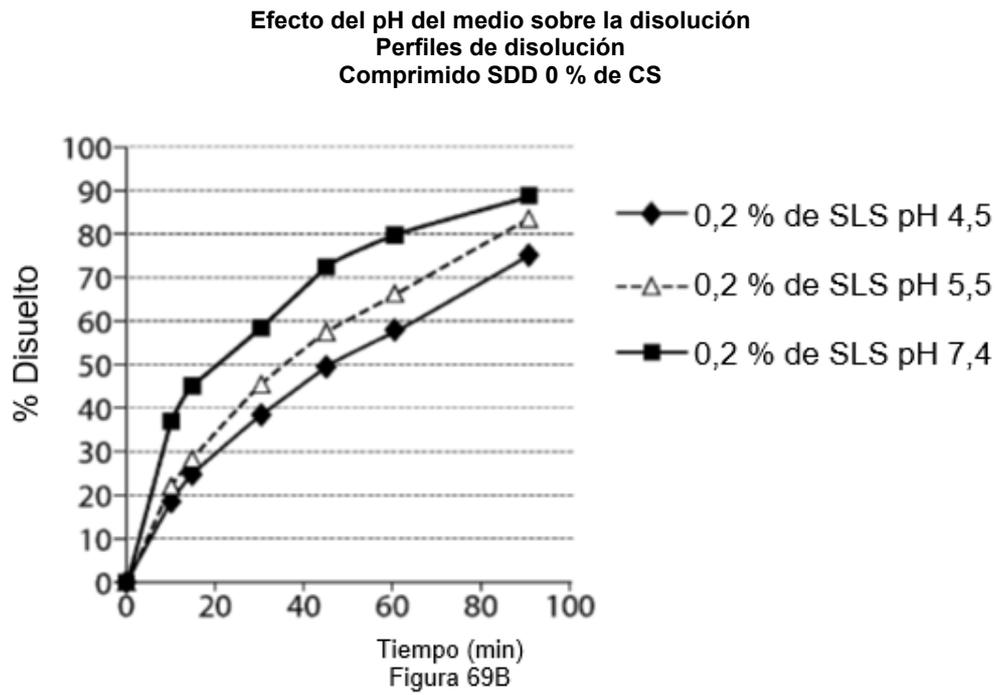
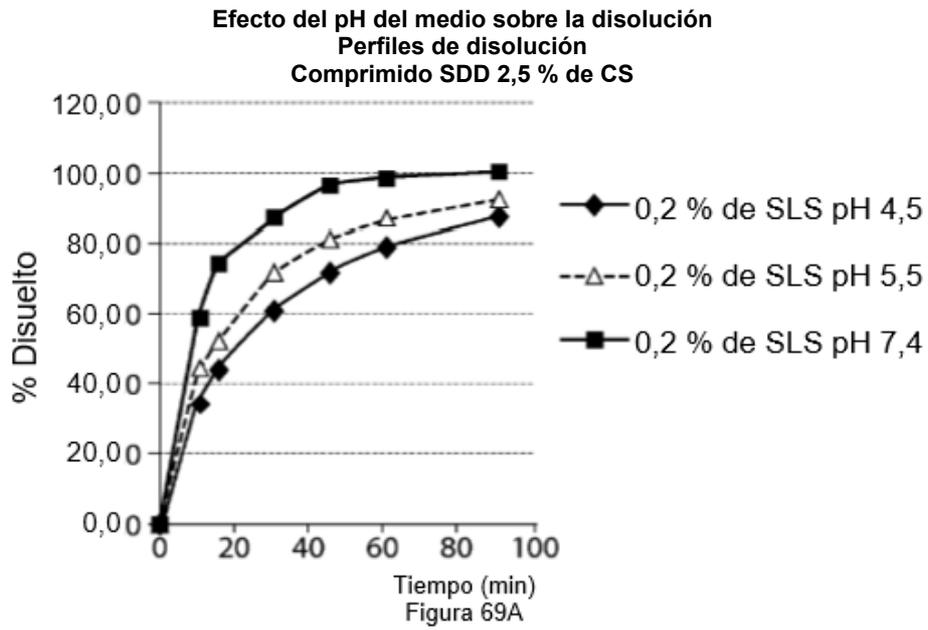


**Efectos del pH del medio sobre la disolución**  
**Perfiles de disolución**  
**0,2 % de SDS a pH 5,5**

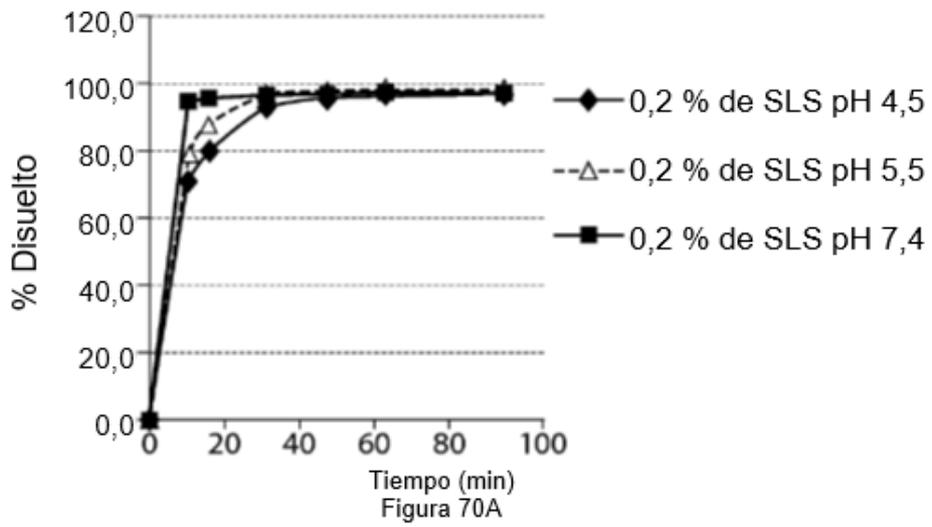


**Efectos del pH del medio sobre la disolución**  
**Perfiles de disolución**  
**0,2 % de SDS a pH 7,4**

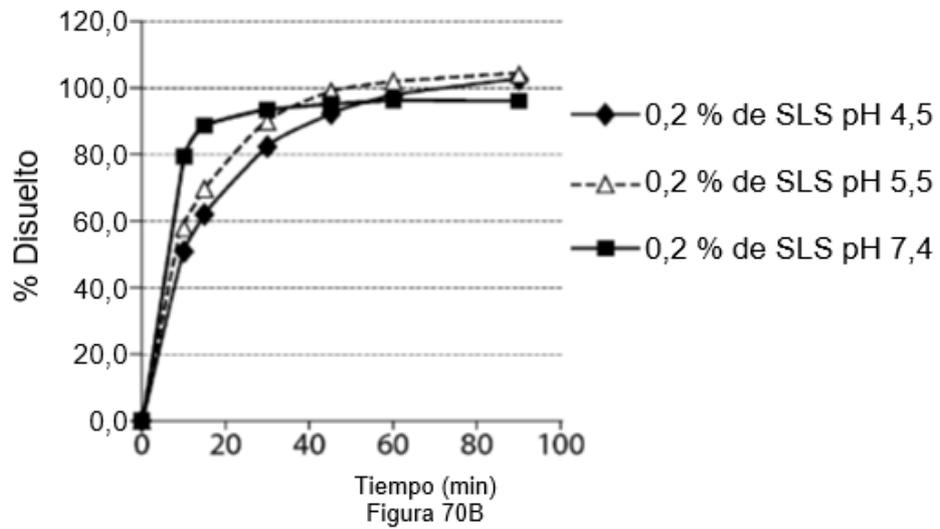




**Efecto del pH del medio sobre la disolución**  
**Perfiles de disolución**  
**Comprimido SDD 10 % de CS**



**Efecto del pH del medio sobre la disolución**  
**Perfiles de disolución**  
**Comprimido SDD 5 % de CS**



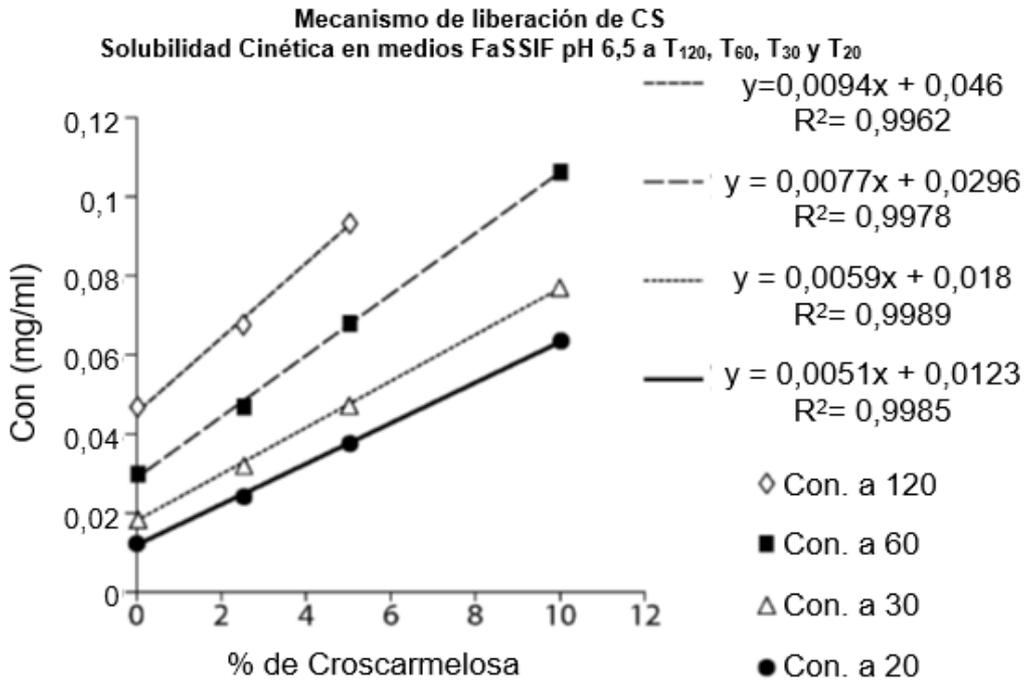


Figura 71A

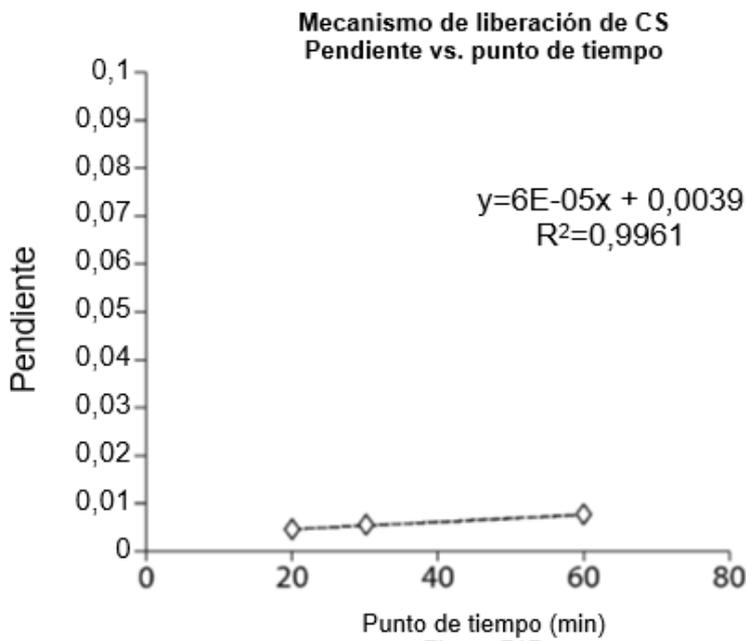
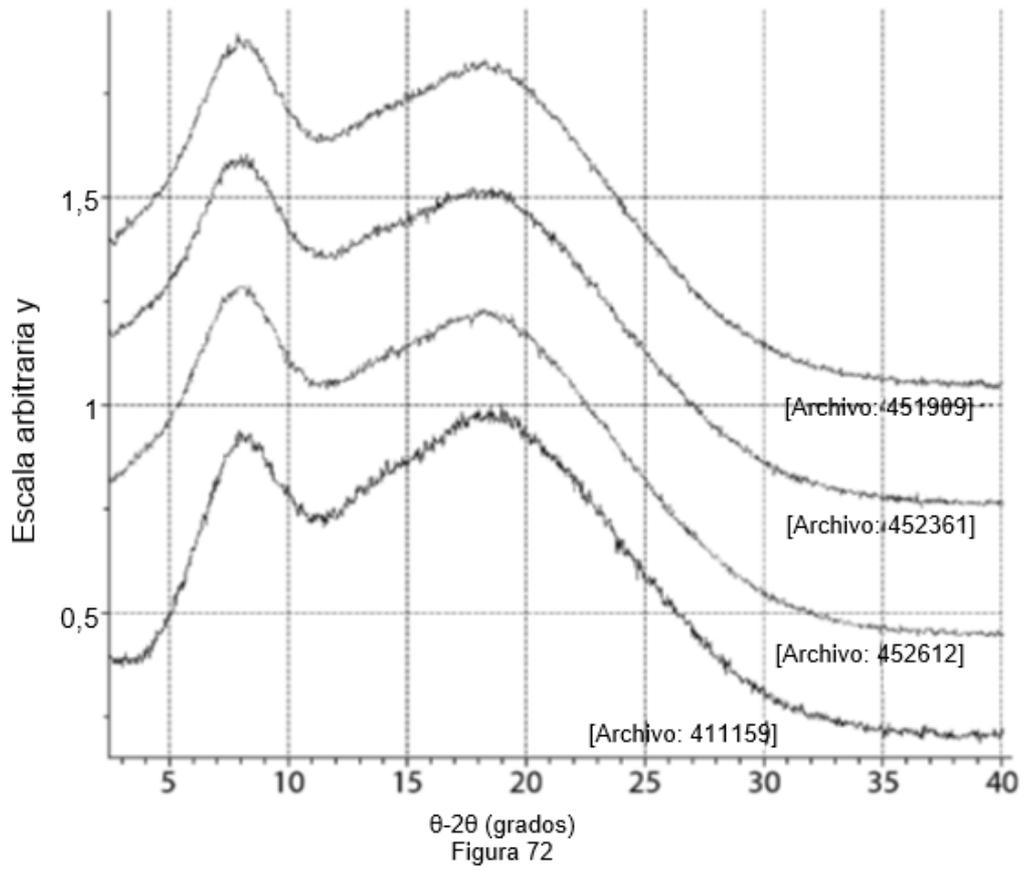


Figura 71B

Superposición de patrones de XRPD de muestras cuaternarias de rifaximina secadas de metanol



**Termograma mDSC de muestra cuaternaria de rifaximina que contiene 0,063 % en peso de BHA**

Muestra: rifaximina  
 Tamaño: 3,4400 mg  
 Método: MDSC convencional  
 Comentario: 260396, 4375-52-02, 2 °C/min, C, R1, P1

DSC  
 Archivo: J:\...EP20110397\Data\DSC\451911.dsc  
 Operador: KEL  
 Fecha de ejecución: 21-Mar-2011 17:13  
 Instrumento: DSC Q2000 V23.10 Build 79

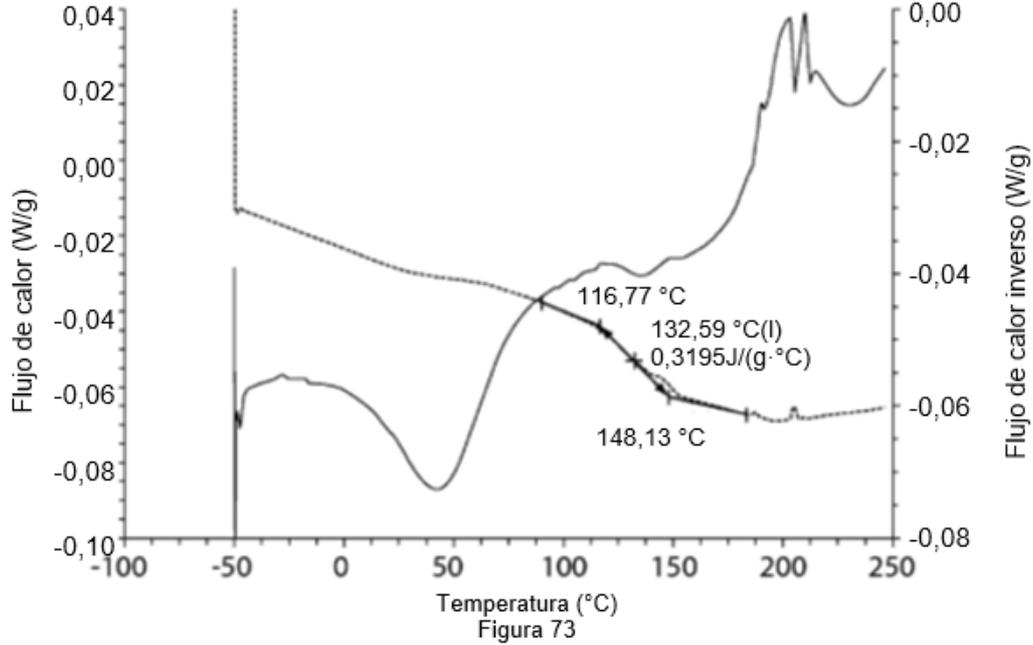


Figura 73

**Termograma mDSC de muestra cuaternaria de rifaximina que contiene 0,063 % en peso de BHT**

Muestra: rifaximina  
 Tamaño: 4,6700 mg  
 Método: MDSC convencional  
 Comentario: 260544, 4375-52-01, 2 °C/min, C, R1, P1

DSC  
 Archivo: I:\LIMS\EP20110397\Data\DSC\452362.dsc  
 Operador: KEL  
 Fecha de ejecución: 22-Mar-2011 16:14  
 Instrumento: DSC Q2000 V23.10 Build 79

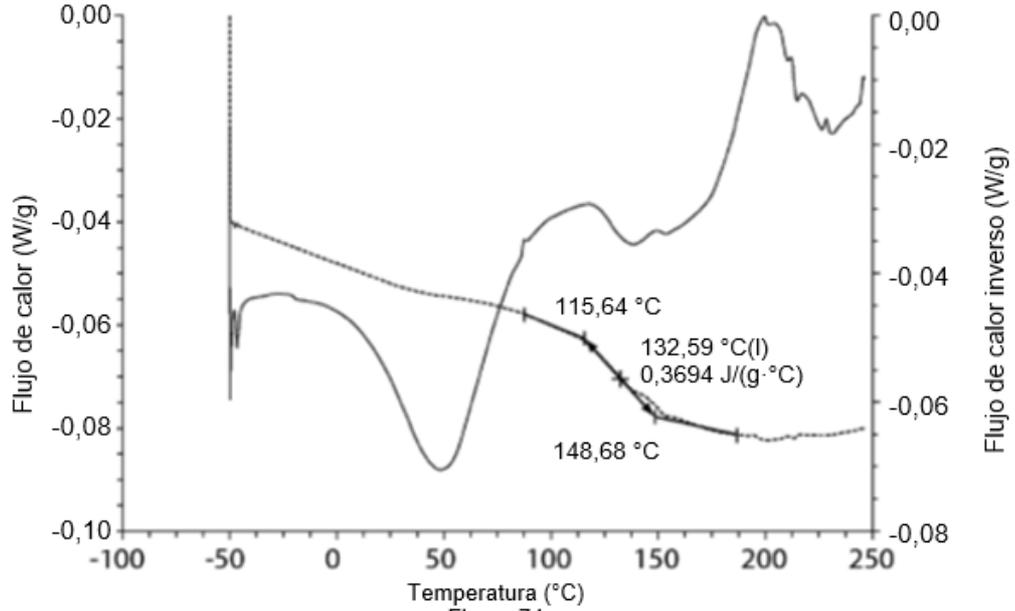
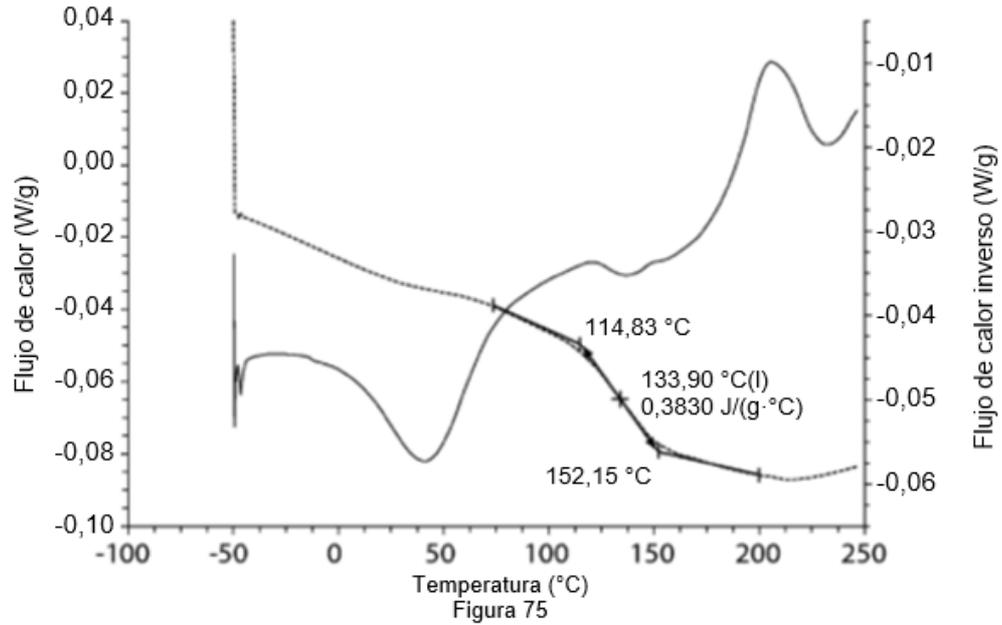


Figura 74

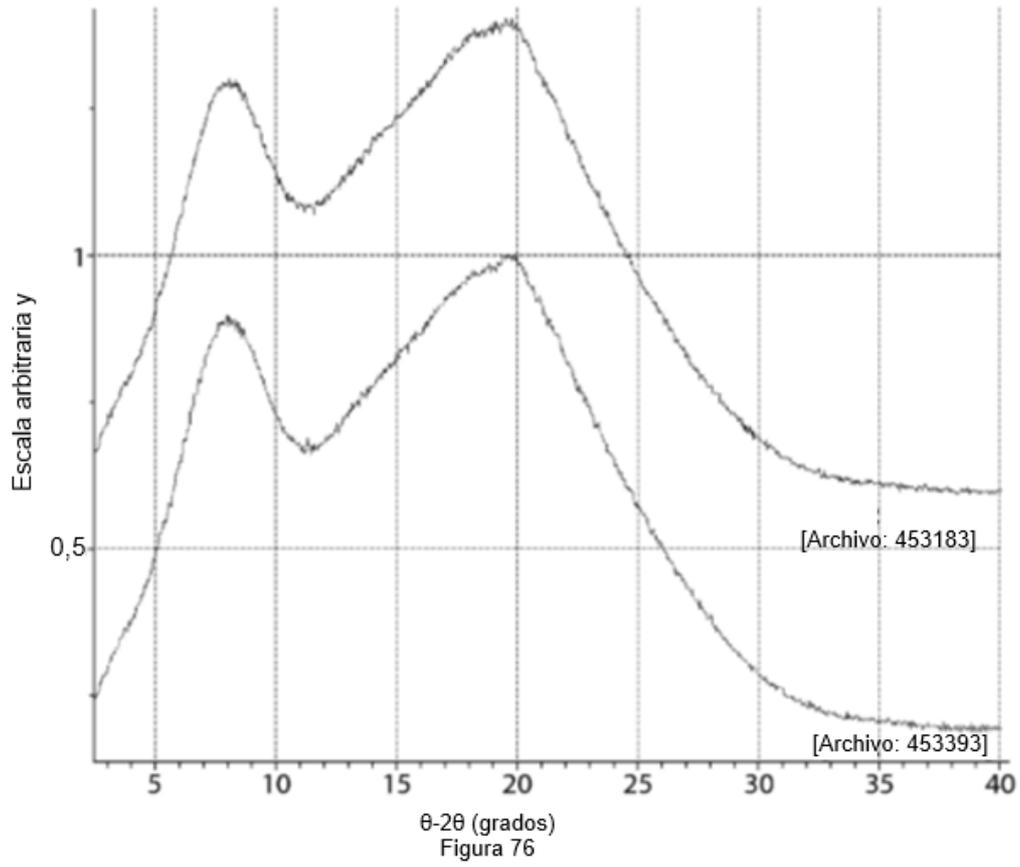
Termograma mDSC de muestra cuaternaria de rifaximina que contiene 0,094 % en peso de PG

Muestra: rifaximina  
 Tamaño: 3.9700 mg  
 Método: MDSC convencional  
 Comentario: 260658, 4375-54-01, 2°C/min, C, R1, P1

DSC  
 Archivo: I:\LIMS\EP20110397\Data\DSC\452613.dsc  
 Operador: KEL  
 Fecha de ejecución: 23-Mar-2011 15:46  
 Instrumento: DSC Q2000 V23.10 Build 79



Comparación del patrón de XRPD del polvo de dispersión sólida de rifaximina 42,48 % p/p con material compactado con rodillo



Rifaximina Próxima generación: datos no clínicos

Rifaximina 2200 mg dosis única en perros

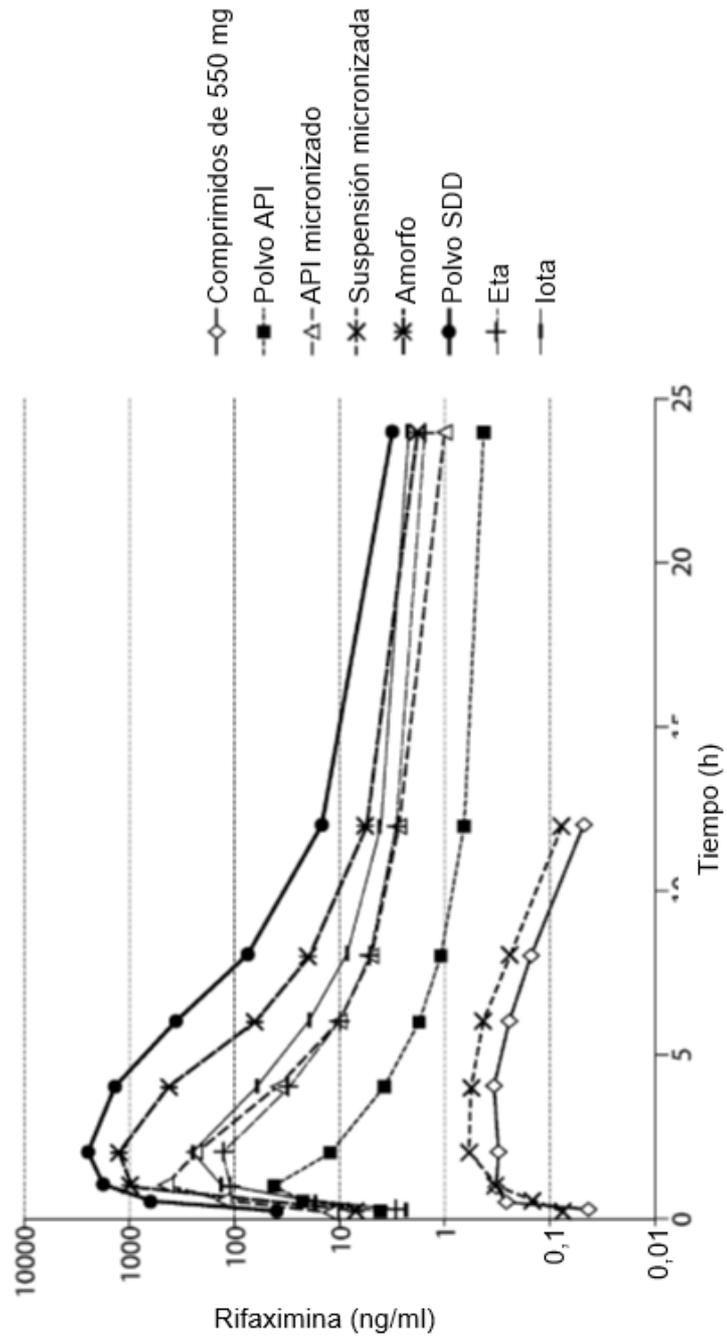
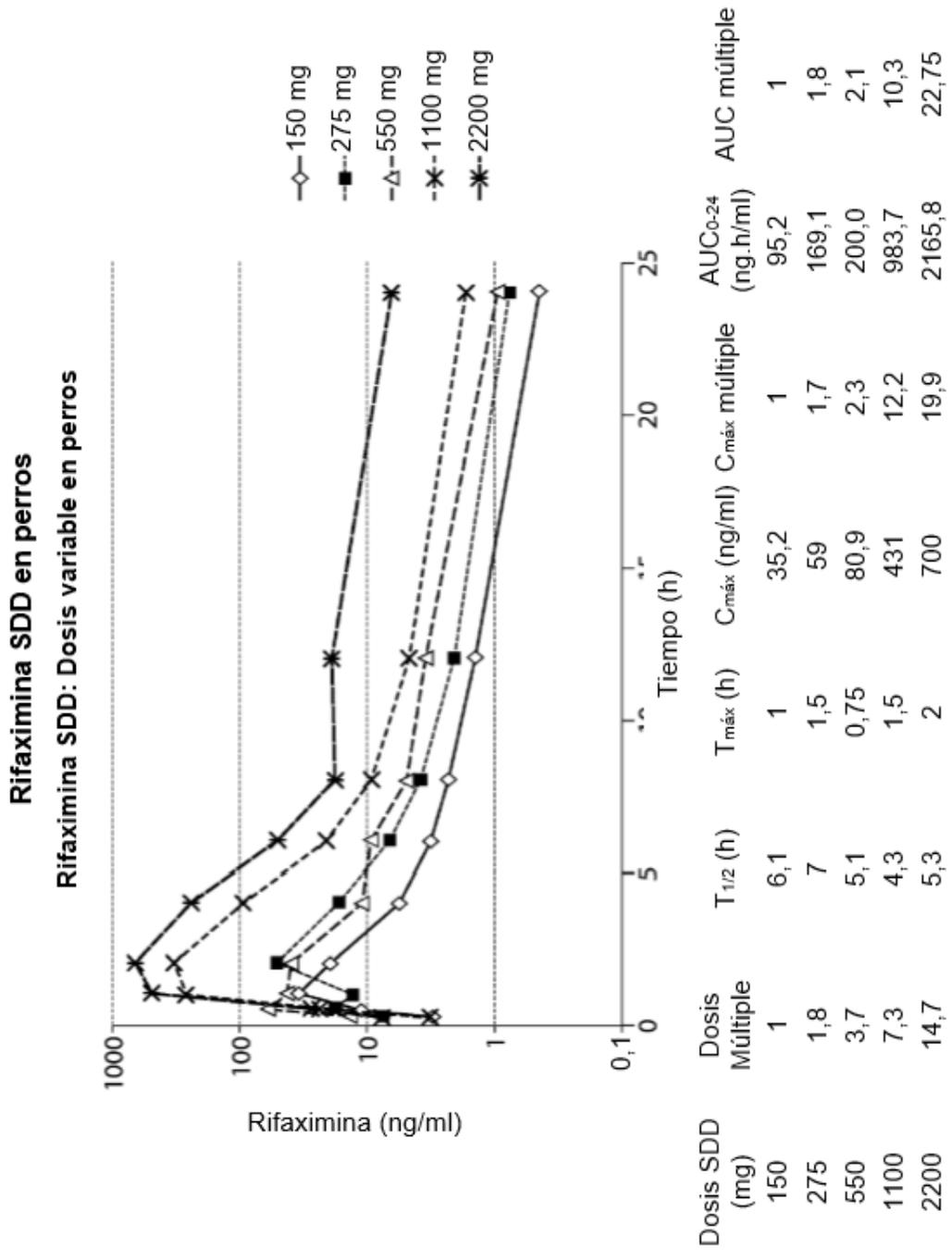


Figura 77



**Figura 78**

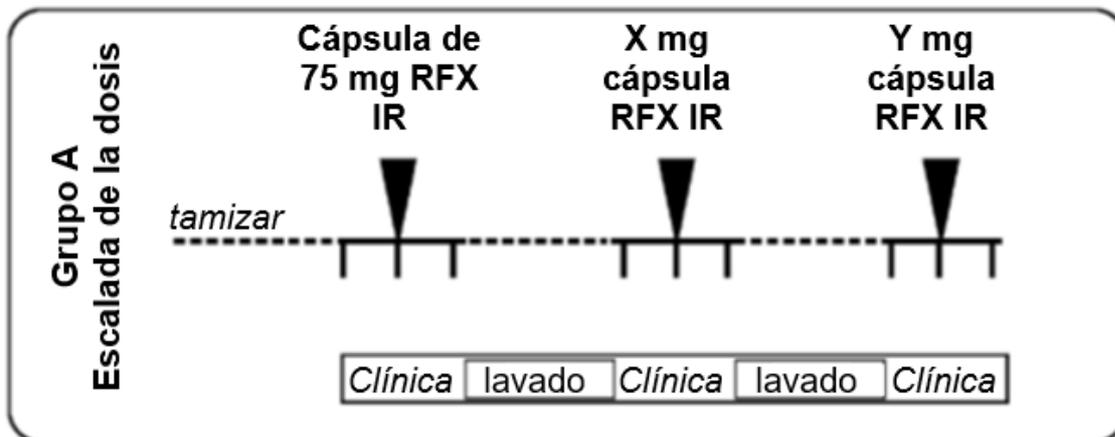


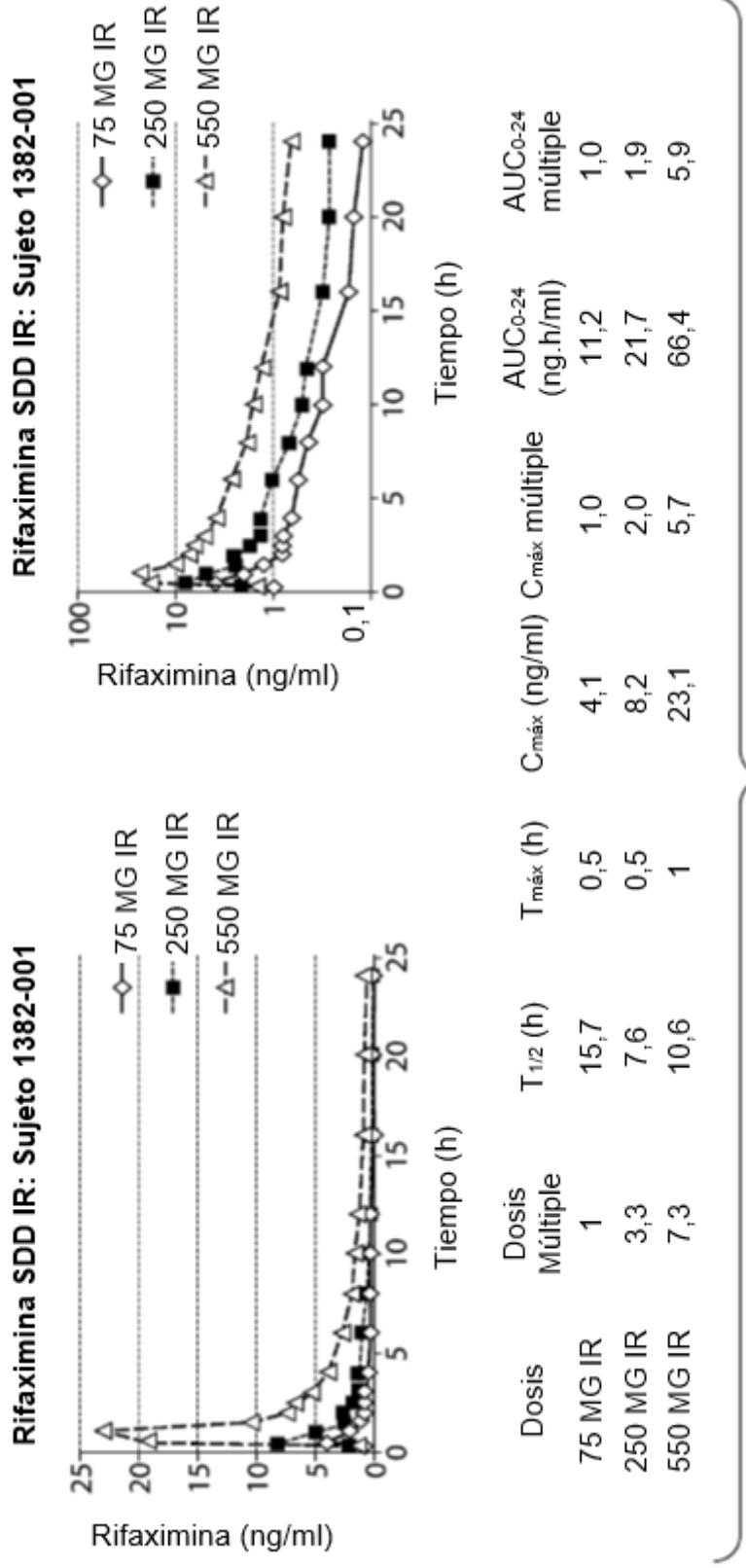
Figura 79

**Parte A escalada de dosis/selección de dosis**

- N = 10 sujetos masculinos
- 3 dosis únicas ascendentes (polvo SDD en cápsula)
  - 75,250,550 mg planeado
- Muestras de Plasma PK recogidas durante 24 h
- Orina y heces recogidas en total durante 24 h
- ~ 7 días de lavado entre dosis
- Seguridad, tolerabilidad y datos de PK en plasma revisados en cada punto de decisión para la próxima selección de dosis

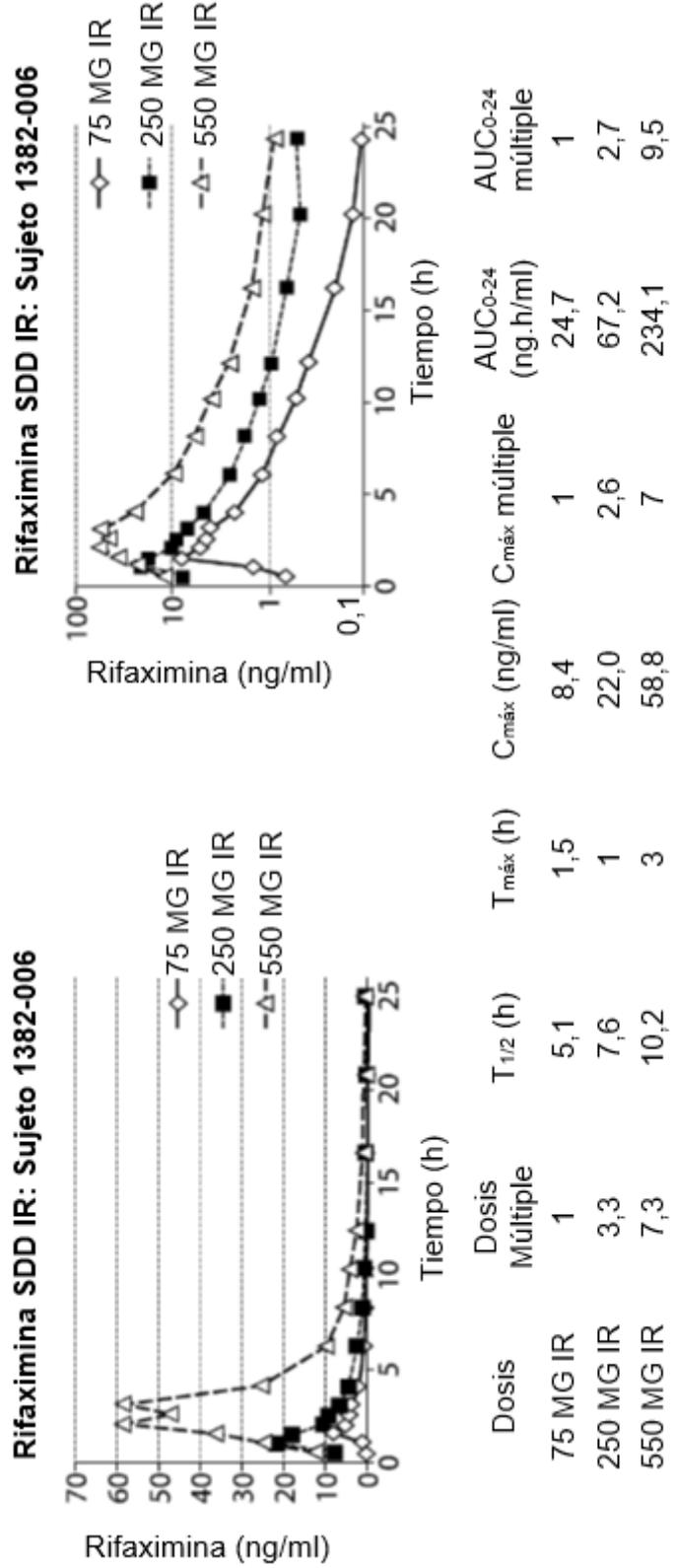
Figura 80

**Ejemplo de escalada de dosis SDD: Sujeto 001**



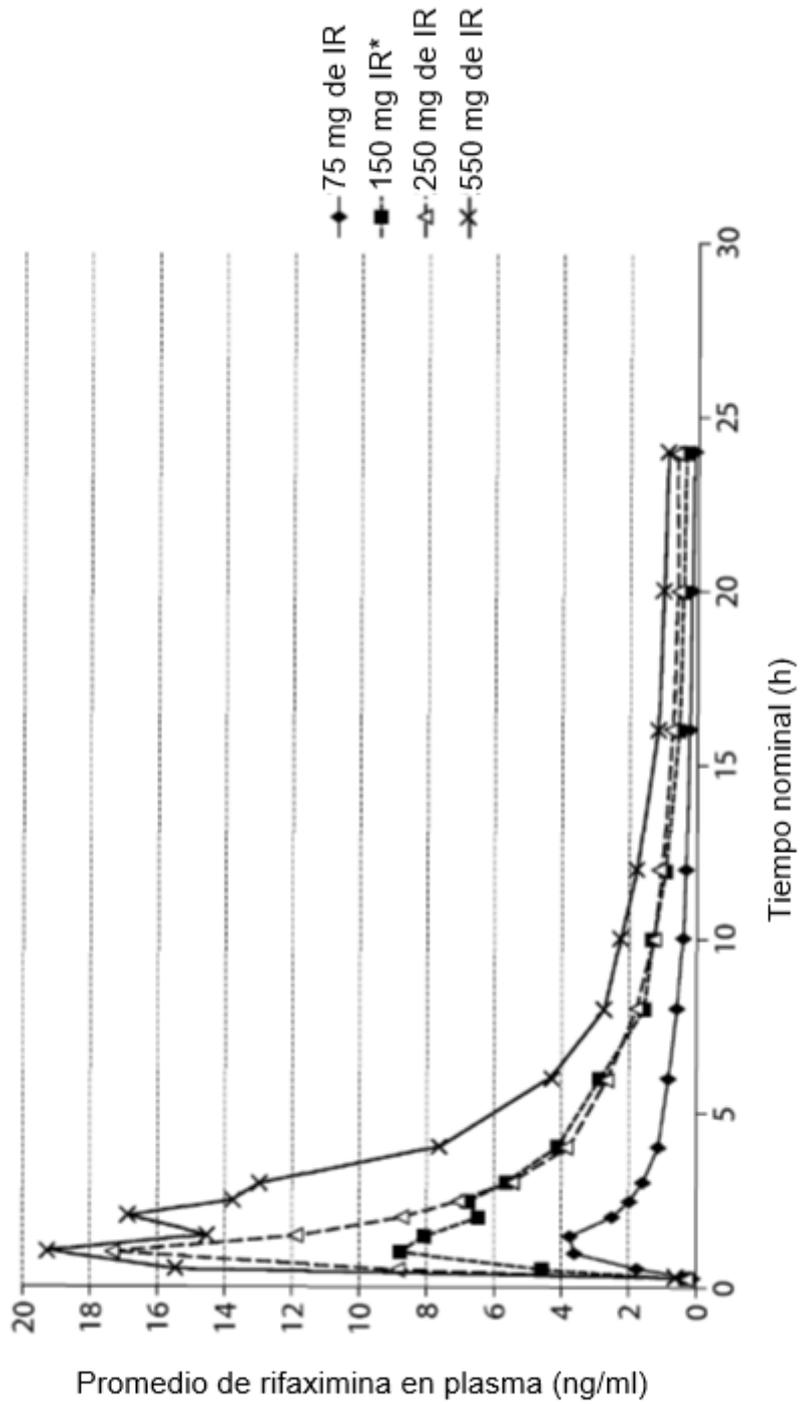
**Figura 81**

**Ejemplo de escalada de dosis SDD: Sujeto 006**



**Figura 82**

**Datos medios de escalada de dosis (escala lineal)**  
**Cápsulas de rifaximina SDD: Escalada de la dosis**



**Figura 83**

Datos medios de escalada de dosis (escala logarítmica)  
Cápsulas de rifaximina SDD: Escalada de la dosis

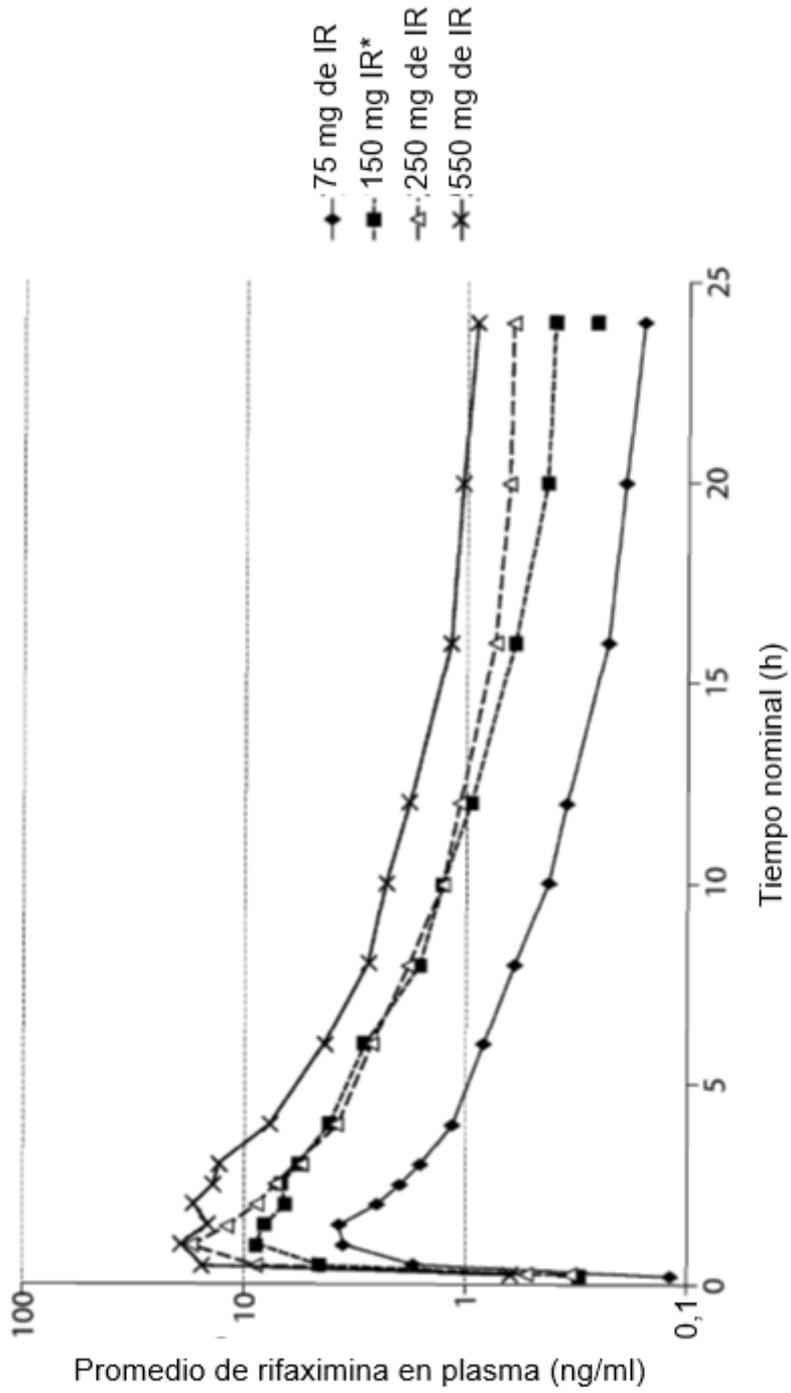
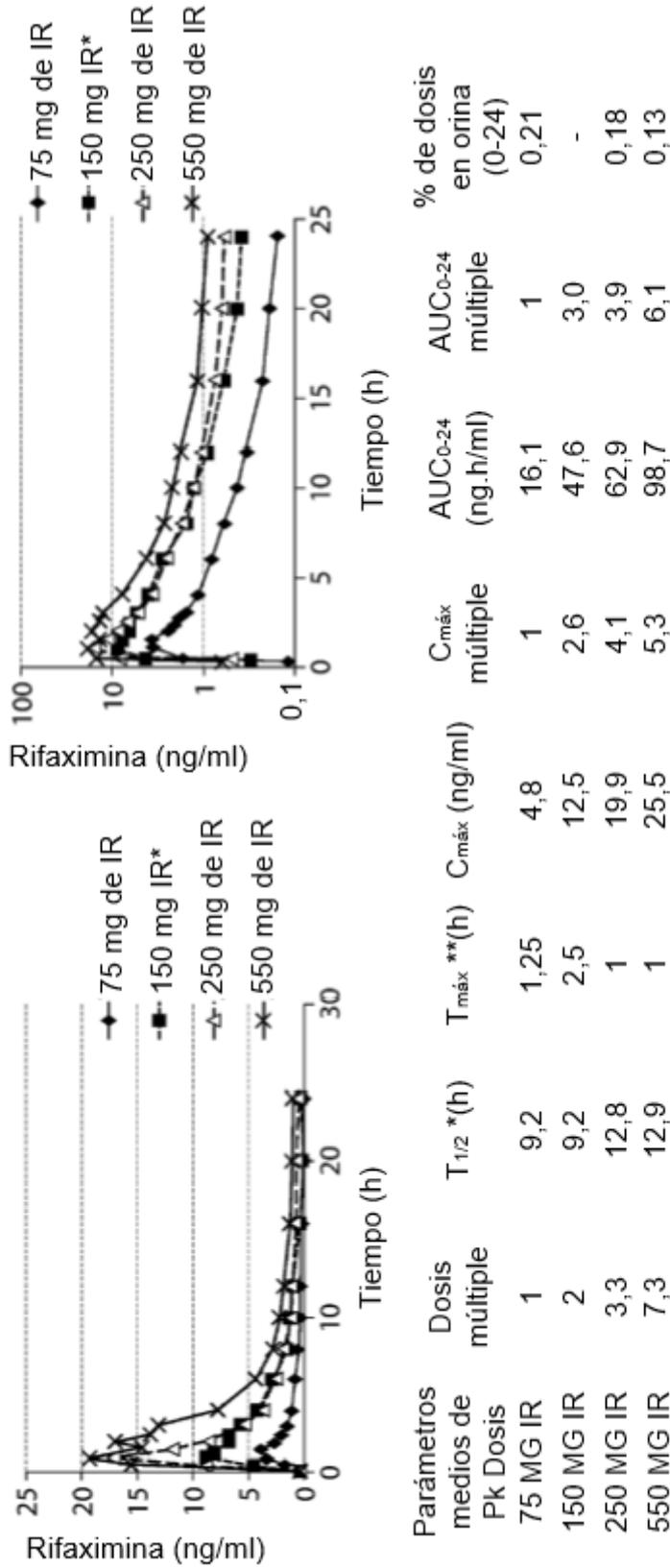


Figura 84

**Resumen de escalada de dosis de rifaximina SDD**

**Cápsulas de rifaximina SDD: Escalada de la dosis**

**Cápsulas de rifaximina SDD: Escalada de la dosis**



**Figura 85**

Comparación de dosis/forma de dosificación

Parámetros medios de PK:

| Formulación y condiciones                       | Dosis  | T <sub>1/2</sub> *(h) | T <sub>máx</sub> **(h) | C <sub>máx</sub> (ng/ml) | AUC <sub>0-24</sub> (ng.h/ml) |
|---|--------|-----------------------|------------------------|--------------------------|-------------------------------|
| SDD en cápsulas de gelatina, saludable          | 75 MG  | 9,2                   | 1,25                   | 4,8                      | 16,1                          |
|   | 150 MG | 9,2                   | 2,5                    | 12,5                     | 47,6                          |
|   | 250 MG | 12,8                  | 1                      | 19,9                     | 62,9                          |
|   | 550 MG | 12,9                  | 1                      | 25,5                     | 98,7                          |
| Comprimido comercializado, saludable (RFPK1007) | 550 MG | 1,8                   | 0,75                   | 4,0                      | 11,1 <sup>‡</sup>             |
| Comprimido comercializado, IBS                  | 550 MG | 3,1                   | 0,775                  | 3,5                      | 9,7 <sup>§</sup>              |
| Comprimido comercializado, C-P A                | 550 MG | 8,1                   | 1                      | 19,5                     | 118 <sup>§</sup>              |
| Comprimido comercializado, C-P B                | 550 MG | 10,5                  | 1                      | 25,1                     | 161 <sup>§</sup>              |
| Comprimido comercializado, C-P C                | 550 MG | 6,6                   | 1                      | 35,5                     | 246 <sup>§</sup>              |

\*Media geométrica; \*\*Mediana; § AUC (0-12h); <sup>‡</sup>AUC (0-∞)

Figura 86

**Comparación de dosis/forma de dosificación**

| Parámetros medios de PK:                        |            | 6,4 veces la diferencia en C <sub>máx</sub> |                         |                          | ~ 8,9 veces la diferencia en AUC |  |  |
|---|------------|---|-------------------------|--------------------------|----------------------------------|--|--|
| Formulación y condiciones                       | Dosis (mg) | T <sub>1/2</sub> *(h)                       | T <sub>máx</sub> ***(h) | C <sub>máx</sub> (ng/ml) | AUC <sub>0-24</sub> (ng.h/ml)    |  |  |
| SDD en cápsulas de gelatina, saludable          | 75         | 9,2   | 1,25                    | 4,8                      | 16,1                             |  |  |
|   | 150        | 9,2   | 2,5                     | 12,5                     | 47,6                             |  |  |
|   | 250        | 12,8  | 1                       | 19,9                     | 62,9                             |  |  |
|   | 550        | 12,9  | 1                       | 25,5                     | 98,7                             |  |  |
| Comprimido comercializado, saludable (RFPK1007) | 550        | 1,8   | 0,75                    | 4,0                      | 11,1*                            |  |  |
| Comprimido comercializado, IBS                  | 550        | 3,1   | 0,775                   | 3,5                      | 9,7§                             |  |  |
| Comprimido comercializado, C-P A                | 550        | 8,1   | 1                       | 19,5                     | 118§                             |  |  |
| Comprimido comercializado, C-P B                | 550        | 10,5  | 1                       | 25,1                     | 161§                             |  |  |
| Comprimido comercializado, C-P C                | 550        | 6,6   | 1                       | 35,5                     | 246§                             |  |  |

\*Media geométrica; \*\*Mediana; § AUC (0-12h); ¶AUC (0-∞)

Figura 87