

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 810 010**

51 Int. Cl.:

**C07D 498/22** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.05.2015** **E 19169546 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.06.2020** **EP 3546464**

54 Título: **Preparación y uso de la forma cristalina tau de rifaximina solvatada con DEGME**

30 Prioridad:

**12.05.2014 US 201461992017 P**

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

**08.03.2021**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**VISCOMI, GIUSEPPE CLAUDIO;  
MAFFEI, PAOLA;  
SFORZINI, ANNALISA;  
GREPIONI, FABRIZIA y  
CHELAZZI, LAURA**

74 Agente/Representante:

**SÁNCHEZ SILVA, Jesús Eladio**

**ES 2 810 010 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

Preparación y uso de la forma cristalina tau de rifaximina solvatada con DEGME

## 5 Antecedentes de la invención

10 Rifaximina (INN, véase The Merck Index, XIII ed., 8304, nº CAS 80621-81-4), nomenclatura de la IUPAC (2S, 16Z, 18E, 20S, 21S, 22R, 23R, 24R, 25S, 26S, 27S, 28E)-5, 6, 21, 23, 25 pentahidroxi-27-metoxi-2, 4, 11, 16, 20, 22, 24, 26-octametil-2,7-(epoxipentadeca-(1,11,13)trienimino) benzofuro (4,5-e) pirido (1,2,-a bencimidazol-1,15 (2H) diona, 25-acetato) es un antibiótico semisintético que pertenece a la clase de rifampicinas, más precisamente es una pirido-

15 La rifaximina está disponible comercialmente bajo las marcas comerciales Normix®, Rifacol® y Xifaxan®. La rifaximina es un antibiótico que se puede usar localmente con un amplio espectro de actividad contra los organismos aerobios y anaerobios grampositivos y gramnegativos. La rifaximina se caracteriza por una baja absorción sistémica, y es muy conocida por su efecto antibacteriano sobre las bacterias localizadas en el tracto gastrointestinal, por ejemplo, *Escherichia coli* y *Clostridium difficile*. La rifaximina también se usa para el tratamiento o la prevención de trastornos intestinales, como diarrea del viajero, diarrea infecciosa y otras diarreas, síndrome del intestino irritable, conocido como "enfermedad del intestino irritable" (EII), sobrecrecimiento de bacterias en el intestino delgado, también conocida como "sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado" (SIBO), enfermedad de Crohn (EC), colitis, insuficiencia pancreática, enteritis, fibromialgia, encefalopatía hepática, trastorno gastrointestinal funcional, dispepsia funcional con diarrea y otras infecciones, por ejemplo, infecciones vaginales. La rifaximina es útil como agente antibacteriano o profiláctico antes y/o después de la cirugía de colon, y para la disentería, la escasez, la enfermedad de úlcera péptica y la disbiosis bacteriana.

20 La rifaximina sólida puede estar en forma cristalina o amorfa. Las formas cristalinas pueden ser formas polimórficas, hidratadas, anhidras o solvatadas y pueden tener diferentes solubilidades y también diferentes absorciones in vivo. Varias solicitudes de patente describen formas polimórficas de rifaximina, por ejemplo, los documentos US 7.045.620, US 2008/0262220, US 7.612.199, US 2009/0130201 (formas de rifaximina  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ ), WO 2006/094662 (formas de rifaximina  $\delta$  y  $\epsilon$ ), WO 2009/108730 (forma  $\zeta$ , forma  $\gamma$ -1 ( $\zeta$ ), forma  $\eta$ , forma  $\alpha$ -seca, forma  $\iota$ , forma  $\beta$ -1, forma  $\beta$ -2, forma  $\epsilon$ -seca y diversas formas amorfas de rifaximina con picos de difracción de rayos X característicos). Los documentos US 7.709.634 y WO 2008/035109 describen otras formas amorfas de rifaximina.

35 Algunas propiedades técnicas y/o farmacéuticas, como la solubilidad, la disolución intrínseca y la biodisponibilidad se informan solo para algunas de las formas cristalinas de rifaximina descritas en la bibliografía. En particular, dicha información está disponible para las formas polimórficas de rifaximina  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$  y la forma amorfa.

40 Se conocen formas cristalinas de rifaximina que contienen disolventes orgánicos, por ejemplo, el documento WO 2009/108730 describe la forma  $\beta$ -1, con un etanolato/trihidrato de rifaximina.

El documento WO 2012/150561 describe un solvato de rifaximina con N, N-dimetilformamida (DMF).

45 El documento WO 2012/156951 describe un cristal de rifaximina  $\kappa$  obtenido en presencia de 1,2 dimetil éter (DME). La presencia de disolventes orgánicos en las formas cristalinas de rifaximina debe controlarse cuidadosamente en los medicamentos. Ciertos compuestos orgánicos han demostrado ser tóxicos tanto para humanos como para animales, lo que lleva a las autoridades sanitarias a establecer límites máximos aceptables para estas sustancias en productos administrados a humanos.

50 Por ejemplo, el etanol y el DMF son disolventes orgánicos y su uso en los compuestos farmacéuticos está regulado por las Directrices Europeas para disolventes residuales (CPMP/ICH/283/95). Estas directrices dividen los disolventes orgánicos en tres clases: Clase 1, disolventes que deben evitarse; Clase 2, disolventes que tienen un límite superior de administración; Clase 3, disolventes con un potencial tóxico bajo, pero que tienen una dosis diaria máxima permitida (exposición diaria permitida, PDE).

55 La DMF, comprendida en rifaximina  $\kappa$  como se describe en el documento WO 2012/150561, pertenece a la Clase 3 y tiene un PDE de 8,8 mg. Teniendo en cuenta que los productos farmacéuticos a base de rifaximina se pueden administrar en algunos casos en dosis de hasta 2400 mg/día (Lorenzetti R. et al., Clin. Invest 2013,3 (12), 1187-1193), debe contener una cantidad correspondiente a una relación molar de rifaximina-DMF mayor de aproximadamente 23:1 para mantener la exposición a DMF por debajo del límite de 8,8 mg/día.

60 Aunque el documento WO 2012/150561 no menciona explícitamente la relación molar entre rifaximina y DMF, el cristal descrito contiene al menos un mol de DMF por cada mol de rifaximina; en este caso, la relación en peso entre los dos componentes sería 11:1 y, en consecuencia, para una dosis diaria de rifaximina de 2400 mg, la cantidad de DMF sería mucho mayor que el límite de seguridad permitido para este compuesto.

65

Un caso similar está representado por la forma cristalina  $\beta$ -1, descrita en el documento WO 2009/108730, que contiene etanol, que tiene una PDE de 50 mg/día. Dado que la relación molar notificada entre rifaximina y etanol en la forma cristalina  $\beta$ -1 es 1:1, cuando se administra rifaximina a 2400 mg/día, la cantidad de etanol administrada es aproximadamente 141 mg/día, es decir, mayor que la cantidad permitida para la Clase 3. Por lo tanto, esta forma cristalina también es potencialmente tóxica.

DME, descrito en el documento WO 2012/156951 para la preparación de rifaximina  $\kappa$ , es un compuesto gaseoso a temperatura ambiente, generalmente utilizado como propelente y combustible, y debería evitarse en los procesos industriales. Además, la exposición a DME puede tener efectos tóxicos, y se informa que la exposición de ratas preñadas a entornos que contienen 1000 ppm de DME ha mostrado efectos tóxicos tanto en el feto como en la madre, y los estudios sobre la exposición de ratas y perros mostraron arritmia cardíaca y efectos sedantes como se informa en la Información Técnica de Dupon para 1,2 dimetil éter (Dymel®).

Todas estas observaciones llevan a la conclusión de que DME es potencialmente un compuesto tóxico y se debe evitar su uso en las preparaciones farmacéuticas. DME es fácilmente inflamable y explosivo, y su uso industrial potencial para la preparación de polimorfos de rifaximina es problemático.

La forma polimórfica y la morfología de una forma sólida de un compuesto farmacéutico pueden afectar a sus propiedades fisicoquímicas y biológicas. Por lo tanto, es importante y útil buscar nuevas formas de un compuesto conocido que se pueda administrar de manera efectiva y segura para el uso médico en una dosis más baja y/o que posea un perfil de absorción diferente en humanos y animales. También es importante encontrar preparaciones farmacéuticas obtenibles por procesos industriales.

La presente invención describe una nueva forma cristalina de rifaximina llamada rifaximina  $\tau$ , que comprende en su estructura cristalina el compuesto identificado por la nomenclatura de la IUPAC como 2-(2-etoxietoxi) etanol, también conocido como dietilenglicol monoetil éter, (DEGME), comercialmente disponible como un producto con el nombre comercial Transcutol® o Carbitol®.

La nueva forma cristalina es una forma estequiométrica solvatada de rifaximina con una relación molar de rifaximina: DEGME de 1:1.

DEGME es un compuesto comúnmente utilizado en la industria farmacéutica y aprobado como un excipiente farmacéutico por su seguridad y, por lo tanto, fácil de usar. Varios estudios han demostrado que, por vía oral, el valor NOAEL (nivel de efecto adverso no observado) para DEGME es superior a aproximadamente 160 mg/kg de masa corporal (Comisión Europea, Dirección General de Salud y Protección del Consumidor; Comité Científico sobre Productos para el Consumidor [SCCP], Opinión sobre dietilenglicol monoetil éter [DEGME], 19 de diciembre de 2006). De ello se deduce que, en el caso de un paciente con un peso corporal de 70 kg, la cantidad administrable diaria de DEGME sin efecto adverso observado es de aproximadamente 11 200 mg. Como precaución de seguridad, generalmente se recomienda que una sustancia tóxica se administre en una dosis al menos diez veces más baja que NOAEL; por lo tanto, en el caso de DEGME, las dosis inferiores a 1110 mg/día se consideran dentro del rango seguro. Cuando la relación molar de rifaximina  $\tau$  respecto de DEGME es 1:1, esta cantidad correspondería a una dosis de rifaximina de 6500 mg/día, que es más alta que las dosis típicas requeridas en las patologías tratadas con rifaximina.

La rifaximina  $\tau$  es una forma estable, y la estructura cristalina no se transforma cuando se expone a un ambiente húmedo a diferentes niveles de humedad.

La rifaximina  $\tau$  es una forma cristalina de rifaximina con mayor solubilidad en comparación con otras formas cristalinas, que proporciona altas concentraciones de rifaximina en disolución acuosa, manteniendo una baja absorción y evitando la exposición sistémica. Dicha rifaximina  $\tau$  no muestra una correspondencia proporcional entre la solubilidad en disolución acuosa y los valores de biodisponibilidad *in vivo*. La presente invención también describe el proceso para obtener la forma cristalina de rifaximina  $\tau$ , las composiciones farmacéuticas que comprenden dicha forma y su uso en el tratamiento y/o la prevención de infecciones e inflamaciones.

#### Resumen de la invención

De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención se relaciona con el uso del dietilenglicol monoetil éter (DEGME) para obtener la rifaximina  $\tau$  siendo un solvato cristalino con DEGME.

La forma de rifaximina  $\tau$  se caracteriza por una celda tetragonal que pertenece al grupo espacial  $P4_12_12$  y por parámetros de celda unitaria  $a = b = 16,51 (1) \text{ \AA}$ ;  $c = 36,80 (1) \text{ \AA}$ ;  $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ ;  $V = 10027 (1) \text{ \AA}^3$ .

La forma de rifaximina  $\tau$  muestra un espectro de difracción de rayos X con picos en valores de ángulos  $2\theta \pm 0,1^\circ$  de  $5,9^\circ$ ;  $9,0^\circ$  y  $12,9^\circ$ ; o  $5,9^\circ$ ;  $12,9^\circ$  y  $18,8^\circ$ ; o  $5,9^\circ$ ;  $15,4^\circ$  y  $23,4^\circ$ ; o  $9,0^\circ$ ;  $15,4^\circ$  y  $23,4^\circ$  o  $12,9^\circ$ ;  $22,8^\circ$  y  $23,4^\circ$ .

La forma de rifaximina  $\tau$  también se caracteriza por espectros de difracción de rayos X con picos en los valores de ángulos  $2\theta \pm 0,1^\circ$  de  $5,9^\circ$ ;  $9,0^\circ$ ;  $12,9^\circ$ ;  $15,4^\circ$ ;  $18,8^\circ$ ;  $22,8^\circ$  y  $23,4^\circ$ .

La rifaximina  $\tau$  se caracteriza porque es una forma solvatada en donde el disolvente es dietilenglicol monoetil éter (DEGME) en una relación estequiométrica de 1:1 con rifaximina.

5 La rifaximina es estable a lo largo del tiempo y no se transforma en otras formas cuando se somete a secado para eliminar el agua u otros disolventes residuales presentes en el sólido o cuando se expone a la humedad. La rifaximina  $\tau$  no altera su estructura química cuando se expone a niveles de humedad entre el 10 % y el 90 % durante un período de tiempo que oscila entre aproximadamente 1 hora y 10 días.

10 La rifaximina  $\tau$  se caracteriza por valores de disolución intrínseca superiores a 0,12 mg/min/cm<sup>2</sup>.

La rifaximina  $\tau$  se caracteriza por valores de concentración en disolución acuosa a un pH neutro superior a 90  $\mu$ g/ml después de 30 min.

15 Otro aspecto de la invención es un proceso para producir una forma cristalina T de rifaximina siendo una forma solventada de la rifaximina con dietilenglicol monoetil éter (DEGME) que comprende los pasos de:

- disolver rifaximina en dietilenglicol monoetil éter (DEGME), en una relación molar DEGME:rifaximina que varía de 4:1 a 500:1, a temperaturas que varían desde la temperatura ambiente a 100 °C durante un período de tiempo que varía de 5 minutos a 5 horas para proporcionar una disolución de rifaximina;
- 20 - enfriar la disolución a una temperatura que varían desde la temperatura ambiente a -20 °C; durante un periodo de tiempo que varía de 1 hora a 20 horas.
- filtrar la disolución para obtener el precipitado de rifaximina;
- 25 - secar el precipitado a una temperatura que oscila entre la temperatura ambiente y 40 °C bajo una presión que varía desde la presión ambiente hasta 0,001 Torr, durante un tiempo que varía de 10 minutos a 1 día.

El precipitado sólido se puede lavar mediante el uso de un disolvente apolar.

30 El proceso para producir rifaximina  $\tau$  comprende la adición de dietilenglicol monoetil éter (DEGME) en una proporción molar con rifaximina que varía preferiblemente de 10:1 a 100:1, preferiblemente de 50:1 a 100:1.

El proceso para producir rifaximina  $\tau$  puede comprender además una etapa de liofilización para secar el sólido, y la disolución a liofilizar puede comprender hidratos de carbono solubles, preferiblemente trehalosa.

35 Se describe a detalle una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de la rifaximina  $\tau$  junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

40 La composición farmacéutica que comprende rifaximina  $\tau$  en una cantidad que oscila entre 20 y 1200 mg puede estar en forma de comprimidos, cápsulas, cremas o gránulos para suspensión. La composición farmacéutica de la invención puede proporcionar una liberación controlada.

45 La composición farmacéutica que comprende rifaximina  $\tau$  es útil como medicamento para el uso en el tratamiento o la prevención de infecciones intestinales causadas, por ejemplo, por *Escherichia coli*, *Clostridium difficile*, de la diarrea del viajero, diarrea infecciosa y otros trastornos intestinales, por ejemplo, enfermedad de Crohn, síndrome de intestino irritable (SII), enteritis, enterocolitis, diverticulitis, síndrome de sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado (SIBO), colitis, insuficiencia pancreática, pancreatitis crónica y/o encefalopatía hepática, trastorno gastrointestinal funcional, dispepsia funcional con diarrea y otras infecciones, por ejemplo, infecciones vaginales. La rifaximina  $\tau$  es útil también como agente antibacteriano o profiláctico antes y después de la cirugía de colon, para la disentería, la escasez, la enfermedad de úlcera péptica y la disbiosis bacteriana.

50 La rifaximina  $\tau$  puede usarse como un estándar analítico en el análisis de rayos X para mezclas complejas de rifaximina.

Breve descripción de los dibujos

55 Los dibujos adjuntos, que se incorporan y constituyen una parte de esta memoria descriptiva, ilustran una o más realizaciones de la presente descripción y, junto con la descripción de las realizaciones ejemplares, sirven para explicar los principios y las implementaciones de la descripción.

60 La Figura 1 ilustra un espectro de difracción de rayos X de polvo (XRPD) obtenido mediante los parámetros de celdas cristalinas únicas de rifaximina  $\tau$ .

La Figura 2 ilustra los espectros de difracción de rayos X de polvo (XRPD) de rifaximina  $\tau$ .

Descripción detallada

65

La presente descripción describe una forma cristalina de rifaximina y composiciones, métodos y sistemas relacionados. Según un primer aspecto, la invención se refiere al uso de dietilenglicol monoetil éter, (DEGME) para obtener rifaximina  $\tau$ , siendo un solvato cristalino con DEGME.

5 La rifaximina  $\tau$  se caracteriza por el sistema cristalino relacionado y los parámetros de celda unitaria relacionados, en donde el sistema cristalino es tetragonal, el grupo espacial es  $P4_12_12$  y los parámetros de celda unitaria son:  $a = b = 16,51$  (1) Å;  $c = 36,80$  (1) Å;  $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ ;  $V = 10027$  (1) Å<sup>3</sup>.

10 La rifaximina  $\tau$  muestra un espectro de difracción de rayos X con picos en los valores de ángulos  $2\theta \pm 0,1$  de  $5,9^\circ$ ;  $9,0^\circ$  y  $12,9^\circ$  o  $5,9^\circ$ ;  $12,9^\circ$  y  $18,8^\circ$  o  $5,9^\circ$ ;  $15,4^\circ$  y  $23,4^\circ$  o  $9,0^\circ$ ;  $15,4^\circ$  y  $23,4^\circ$  o  $12,9^\circ$ ;  $22,8^\circ$  y  $23,4^\circ$ .

En algunas realizaciones, la rifaximina  $\tau$  puede caracterizarse por espectros de difracción de rayos X con picos en los valores de ángulos  $2\theta \pm 0,1$  de  $5,9^\circ$ ;  $9,0^\circ$ ;  $12,9^\circ$  y  $18,8^\circ$  o  $5,9^\circ$ ;  $12,9^\circ$ ;  $15,4^\circ$  y  $18,8^\circ$  o  $9,0^\circ$ ;  $12,9^\circ$ ;  $15,5^\circ$  y  $18,8^\circ$ .

15 En algunas realizaciones, la rifaximina  $\tau$  puede caracterizarse por espectros de difracción de rayos X con picos en los valores de ángulos  $2\theta \pm 0,1$  de  $5,9^\circ$ ;  $9,0^\circ$ ;  $12,9^\circ$ ;  $15,4^\circ$ ;  $18,8^\circ$ ;  $22,8^\circ$  y  $23,4^\circ$ .

20 La rifaximina  $\tau$  se solvata con un compuesto identificado por la nomenclatura de la IUPAC como 2-(2-etoxietoxi)etanol, también conocido como dietilenglicol monoetil éter (DEGME), que puede identificarse mediante la asociación con marcas comerciales, como Transcutol® o Carbitol®.

25 El término "solvato", como se usa en la presente memoria, identifica una forma cristalina que contiene un compuesto con un disolvente, en donde el disolvente se incorpora en la forma cristalina como un componente, y en donde la relación molar entre los dos componentes que forman la forma cristalina puede ser estequiométrica o no estequiométrica. Los solvatos estequiométricos pueden considerarse compuestos moleculares, y el disolvente puede ser parte de la estructura y puede contribuir a mantener la red cristalina de la forma cristalina o solvato.

30 La rifaximina  $\tau$  se puede describir como una forma estequiométrica solvatada de rifaximina y DEGME, en donde la rifaximina y DEGME están presentes en una relación molar estequiométrica. En algunas realizaciones, la relación molar estequiométrica de rifaximina: DEGME es 1:1.

35 Rifaximina  $\tau$  es estable y no se transforma en otras formas. En particular, en algunas realizaciones, la rifaximina  $\tau$  es estable a lo largo del tiempo. Por ejemplo, la rifaximina  $\tau$  puede mantener su estructura cristalina incluso cuando se somete a secado para eliminar el agua y/u otros disolventes residuales presentes en el sólido, o cuando la rifaximina  $\tau$  se coloca en un ambiente húmedo. Por consiguiente, en varias realizaciones, las propiedades fisicoquímicas de la rifaximina  $\tau$  pueden conservarse en el almacenamiento del principio activo  $\tau$  para la preparación de composiciones farmacéuticas.

40 En algunas realizaciones, la rifaximina  $\tau$  alcanza concentraciones en disolución acuosa más altas que las alcanzadas en otras formas cristalinas de rifaximina, y, en algunos casos, los valores de disolución de rifaximina  $\tau$  pueden ser comparables a los de las formas amorfas de rifaximina. Además, la rifaximina  $\tau$  puede tener valores de disolución intrínseca más altos que los reportados para las formas cristalinas hidratadas de rifaximina, y su valor puede ser comparable con los de la rifaximina amorfa. La rifaximina  $\tau$  puede tener un valor de disolución intrínseca superior a  $0,10$  mg/min/cm<sup>2</sup>.

45 En algunas realizaciones, la rifaximina  $\tau$  muestra propiedades de disolución inesperadas en comparación con las formas de rifaximina conocidas en la técnica. Por ejemplo, a un pH de 6,8, en menos de 1 hora, la rifaximina  $\tau$  proporciona una mayor concentración en comparación con la rifaximina amorfa o la rifaximina  $\alpha$ . Por ejemplo, después de unos 30 minutos, la rifaximina  $\tau$  proporciona concentraciones superiores a  $90$  µg/ml. Como entenderá el experto en la materia, tales concentraciones son aproximadamente cinco veces más altas que las mostradas por la rifaximina amorfa, por ejemplo, y aproximadamente veinte veces más altas que las mostradas por los polimorfos de rifaximina  $\alpha$  o  $\beta$ . Por ejemplo, en algunas realizaciones, la rifaximina  $\tau$  alcanza concentraciones aproximadamente 25 veces más altas que las obtenidas con el polimorfo de rifaximina  $\alpha$ .

55 En algunas realizaciones, la rifaximina  $\tau$  muestra valores farmacocinéticos entre los de rifaximina  $\alpha$  y rifaximina amorfa. En algunas realizaciones, la rifaximina  $\tau$  muestra valores de  $C_{max}$  que van de 0 a 35 ng/ml, valores de  $ABC_{0-8h}$  que van de 0 a 35 ng·h/ml y valores de  $ABC_{0-t\text{ último}}$  que van de 20 a 325 ng·h/ml.

60 En algunas realizaciones, la rifaximina  $\tau$  alcanza los valores de  $C_{max}$  en un tiempo más largo en comparación con la rifaximina  $\alpha$  y la rifaximina amorfa, a valores de  $t_{max}$  que varían de 3 a 7 horas.

En algunas realizaciones, la rifaximina  $\tau$  alcanza una concentración en disoluciones acuosas más altas que las otras formas sólidas de rifaximina, pero no muestra un aumento proporcional de la biodisponibilidad.

65 El aumento de la velocidad de disolución de rifaximina  $\tau$ , si se compara con las formas conocidas de rifaximina, no se ve afectado por la cantidad de DEGME presente en la disolución después de disolverla en disolución acuosa. En

comparación con las formas amorfas de rifaximina, la forma cristalina  $\tau$  es más estable, y no se transforma en otras formas de rifaximina con propiedades fisicoquímicas diferentes y no controladas. En varias realizaciones, la rifaximina  $\tau$  no transforma sus parámetros cristalográficos ni el difractograma de rayos X cuando se somete a niveles de humedad que oscilan entre aproximadamente el 10 % y aproximadamente el 90 % durante un período que oscila entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 10 días, y no se transforma en otras formas menos solubles de rifaximina.

La rifaximina  $\tau$  proporciona una concentración aumentada de rifaximina en disoluciones acuosas en comparación con otras formas polimorfas de rifaximina, sin ningún cambio proporcional de biodisponibilidad *in vivo*. La capacidad de la rifaximina  $\tau$  de no transformarse en otras formas cristalinas cuando se expone a ambientes con humedad variable afecta al uso farmacéutico de la rifaximina  $\tau$ . La rifaximina  $\tau$  no se transforma en otras formas con diferentes características fisicoquímicas y, por lo tanto, proporciona una forma estable que mantiene las mismas propiedades del compuesto de partida, como la solubilidad, biodisponibilidad, eficacia local y sistémica y las características de atoxicidad.

De acuerdo con un segundo aspecto, la invención se refiere a un proceso para obtener rifaximina  $\tau$  que permite la obtención de esta forma de una manera reproducible con un rendimiento molar superior al 90 %. La invención se refiere a un proceso para producir una forma cristalina  $\tau$  de rifaximina, siendo una forma solvatada de rifaximina con dietilenglicol monoetil éter (DEGME) que comprende los pasos de:

- disolver rifaximina en dietilenglicol monoetil éter (DEGME), en una relación molar DEGME:rifaximina que varía de 4:1 a 500:1, a temperaturas que varían desde la temperatura ambiente a 100 °C durante un período de tiempo que varía de 5 minutos a 5 horas para proporcionar una disolución de rifaximina;
- enfriar la disolución a una temperatura que varían desde la temperatura ambiente a -20 °C; durante un periodo de tiempo que varía de 1 hora a 20 horas.
- filtrar la disolución para obtener el precipitado de rifaximina;
- secar el precipitado a una temperatura que oscila entre la temperatura ambiente y 40 °C bajo una presión que varía desde la presión ambiente hasta 0,001 Torr, durante un tiempo que varía de 10 minutos a 1 día.

En algunas realizaciones, el DEGME se puede agregar a la rifaximina en una relación molar DEGME: rifaximina que varía de 50:1 a 100:1.

En algunas realizaciones, la etapa de adición puede realizarse disolviendo rifaximina en DEGME, y el método puede comprender disolver rifaximina en DEGME, obteniendo así una disolución; y enfriando la disolución a una temperatura que varía desde la temperatura ambiente a -20 °C, filtrando así el sólido precipitado de la disolución y secando el sólido.

En algunas realizaciones, la adición de DEGME a la rifaximina da como resultado una suspensión de rifaximina en DEGME que puede agitarse a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a 100 °C durante un tiempo que varía de 5 minutos a 5 horas hasta la disolución completa de rifaximina. La disolución se puede mantener a temperatura ambiente o a una temperatura que va desde la temperatura ambiente hasta 60 °C.

En algunas realizaciones, se puede agregar un disolvente apolar como n-pentano, n-hexano o n-heptano a la disolución de rifaximina-DEGME. La rifaximina  $\tau$  puede precipitar en un tiempo que oscila entre 1 hora y 20 horas como un sólido de color intenso. El sólido puede entonces filtrarse y secarse. En esas realizaciones, el sólido puede lavarse con disolventes orgánicos apolares, tales como n-pentano, n-hexano o n-heptano.

El exceso de DEGME y/u otro(s) disolvente(s) se puede eliminar por filtración. La etapa de secado puede tener lugar, por ejemplo, a una temperatura que oscila entre la temperatura ambiente y 70 °C, y bajo una presión que varía desde la presión ambiente hasta una presión reducida de 0,001 Torr. El tiempo de secado varía desde aproximadamente 10 minutos hasta aproximadamente 1 día, y opcionalmente en presencia de agentes deshidratantes. En algunas realizaciones, el secado se puede realizar al vacío y en algunas de esas realizaciones, también se puede usar un condensador conectado con el sistema de vacío a temperaturas que van desde la temperatura ambiente hasta 40 °C.

En algunas realizaciones, el proceso descrito en la presente memoria puede proporcionar un solvato de rifaximina en forma cristalina, con un rendimiento del proceso superior al 90 %. En algunas realizaciones, el proceso para obtener la rifaximina  $\tau$  descrita en la presente memoria permite obtener esta forma cristalina de una manera reproducible con un rendimiento molar de entre un 30 % y un 99 %.

La rifaximina  $\tau$  obtenida con un proceso descrito en la presente memoria puede tener una pureza superior a aproximadamente el 95 %, y puede obtenerse con un rendimiento experimental de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 90 %.

El proceso descrito en la presente memoria genera una forma cristalina de rifaximina caracterizada por espectros de difracción de rayos X con picos en los valores de ángulos  $2\theta \pm 0,1$  de 5,9°; 9,0° y 12,9° o 5,9°; 12,9° y 18,8° o 5,9°;

15,4° y 23,4° o 9,0°; 15,4° y 23,4° o 12,9°; 22,8° y 23,4° (véase la Figura 1).

Por consiguiente, en algunas realizaciones, la presente descripción se refiere al uso de DEGME para solubilizar rifaximina en un proceso de producción de rifaximina  $\tau$  y composiciones relacionadas con rifaximina.

De acuerdo con la realización, el DEGME puede usarse para solubilizar la rifaximina de partida en una relación molar que varía de 4 a 500 veces respecto de la rifaximina. En el uso de DEGME descrito en la presente memoria, el exceso de DEGME en la superficie cristalina se elimina mediante lavado con un disolvente orgánico apolar, preferiblemente alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> lineal o cíclico y/o mediante secado. El residuo de DEGME puede estar comprendido en composiciones farmacéuticas acabadas, sin ningún efecto tóxico. En algunas realizaciones, la rifaximina usada para la preparación de la nueva forma cristalina puede estar en una forma polimorfa, amorfa o bruta, o mezclas de las mismas.

En algunas realizaciones, se puede usar DEGME para obtener rifaximina  $\tau$  en un solvato estequiométrico cristalino de rifaximina en donde DEGME y los componentes de rifaximina están en una relación molar de 1:1.

Se describen las composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de rifaximina  $\tau$ . En particular, se describe una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de rifaximina  $\tau$  o sus derivados junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para el tratamiento y/o la prevención de inflamaciones e infecciones, como, por ejemplo, infecciones intestinales, vaginales o pulmonares.

El término "derivados", como se usa en la presente memoria en referencia a la rifaximina  $\tau$ , indica las sales, enantiómeros, co-cristales y derivados adicionales identificables por una persona experta.

El término "excipientes farmacéuticamente aceptables" indica cualquiera de los diversos medios que actúan generalmente como disolventes, vehículos, aglutinantes o diluyentes para la rifaximina comprendida en una composición como ingrediente activo. Los ejemplos de excipientes farmacéuticamente aceptables en el sentido de la presente descripción incluyen lubricantes, deslizantes, diluyentes, agentes tamponadores, opacificantes, plastificantes y agentes colorantes, agentes capaces de proporcionar una liberación controlada y agentes capaces de proporcionar propiedades bioadhesivas.

Las composiciones que comprenden rifaximina  $\tau$  pueden proporcionar una mayor concentración de rifaximina en disoluciones acuosas en comparación con otras formas cristalinas de rifaximina, y proporcionan una baja cantidad de rifaximina *in vivo*.

En algunas variantes, la rifaximina  $\tau$  proporciona una mayor concentración local con una baja absorción sistémica.

En algunas variantes, cuando la rifaximina  $\tau$  está en composiciones sólidas (por ejemplo, en comprimidos) con excipientes farmacéuticos, la cantidad de rifaximina soluble liberada está en un porcentaje mayor que el liberado por las composiciones que comprenden rifaximina cristalina hidratada o rifaximina amorfa.

En varias variantes, las composiciones farmacéuticas que comprenden rifaximina  $\tau$  pueden liberar una cantidad mayor de rifaximina como rifaximina soluble, y la liberación de rifaximina soluble se considera rápida. Se hace referencia al Ejemplo 15 que demuestra que los comprimidos que comprenden rifaximina  $\tau$  liberan casi cinco veces la cantidad de rifaximina en comparación con la cantidad liberada por un comprimido que comprende otra forma de rifaximina cristalina. En algunas variantes, los comprimidos que comprenden rifaximina  $\tau$  liberan, después de 45 minutos, una cantidad de rifaximina que es un 40 % más alta que la cantidad de rifaximina liberada por un comprimido que contiene rifaximina amorfa.

Un aumento de la concentración de rifaximina es útil para las infecciones o inflamaciones tópicas.

Una forma de rifaximina caracterizada por proporcionar un perfil de disolución intermedio y diferente, en comparación con las formas conocidas de rifaximina, es útil para proporcionar una absorción local e *in vivo* equilibrada y modulada. En algunas variantes, la liberación puede modificarse de acuerdo con las condiciones tratadas con estas composiciones.

En algunas variantes, la rifaximina  $\tau$  también puede asociarse con otras formas cristalinas de rifaximina, como, por ejemplo, las formas  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\beta$ -1,  $\zeta$ ,  $\eta$ ,  $\iota$ ,  $\kappa$ ,  $\theta$ ,  $\mu$ ,  $\omicron$ ,  $\pi$ ,  $\lambda$ ,  $\zeta$ , mesilato, formas amorfas o dispersión sólida, o sus mezclas. El uso de mezclas de estas formas con rifaximina  $\tau$  en proporciones definidas puede conducir a una biodisponibilidad diferente de la rifaximina  $\gamma$ , por lo tanto, a diversos usos en diferentes tipos de infecciones y/o diferentes tipos de trastornos intestinales.

En algunas variantes, la composición farmacéutica descrita en la presente memoria puede comprender rifaximina  $\tau$  en una cantidad que varía de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 3300 mg.

En algunas variantes, las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de polvo, pasta, granulados, comprimidos, cápsulas, pesarios, cremas, pomadas, supositorios, suspensiones o soluciones. En algunas variantes,

la composición farmacéutica puede formularse para el uso en seres humanos. En algunas variantes, la composición farmacéutica puede formularse para el uso en animales.

5 Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden prepararse basándose en rifaximina  $\tau$  mezclando rifaximina  $\tau$  con uno o más excipientes farmacéuticos para obtener una composición farmacéutica.

10 La mezcla puede realizarse de acuerdo con métodos y técnicas identificables por una persona experta al leer la presente descripción. En particular, la mezcla se puede realizar para obtener una composición farmacéutica que comprende rifaximina  $\tau$  y al menos un excipiente en una forma farmacéutica determinada.

15 El término "forma farmacéutica", en el sentido de la presente descripción, se refiere a un producto farmacéutico que involucra una mezcla de componentes farmacológicos activos y componentes no farmacológicos (excipientes), junto con otro material no reutilizable que no se puede considerar un ingrediente o envase (como una cubierta de una cápsula, por ejemplo). Dependiendo del método/vía de administración, las formas farmacéuticas se presentan en varios tipos. Estos incluyen las formas farmacéuticas líquidas, sólidas y semisólidas.

20 En algunas variantes, la composición farmacéutica descrita en la presente memoria puede estar en una forma sólida o líquida, en suspensión, en gel, como una crema, espuma, o aerosol. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden estar en forma de píldoras, comprimidos, cápsulas, cápsulas blandas, gránulos, enemas, jarabes, geles, emulsiones, supositorios y en formas adicionales identificables por una persona experta también en vista de la afección a tratar y la vía de administración. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la rifaximina  $\tau$  se puede usar para preparaciones para el uso rectal o vaginal, en forma de duchas, comprimidos, pesarios o similares.

25 En algunas variantes, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden ser composiciones de liberación controlada, tales como una liberación inmediata o liberación lenta o liberación retardada o una composición gastrorresistente para la liberación del principio activo en el intestino. La cantidad de rifaximina  $\tau$  en las composiciones farmacéuticas puede proporcionar una forma de dosificación que varía según el método de administración, y que corresponde a la cantidad necesaria para obtener el efecto terapéutico o preventivo deseado. Por ejemplo, la cantidad de rifaximina  $\tau$  puede ser del 0,1 % al 99 % en comparación con el peso de la composición final. Según algunos aspectos de la presente descripción, el principio activo es una cantidad en peso que varía del 1 % al 80 %, preferiblemente del 10 % al 70 % del peso de la composición final.

35 En algunas variantes, las composiciones descritas en la presente memoria pueden estar en forma de comprimidos que comprenden rifaximina  $\tau$ , en donde dicha forma tiene un porcentaje en peso que varía del 20 % al 70 % con respecto al peso del comprimido.

40 En algunas variantes, el o los excipientes pueden comprender lubricantes, deslizantes, desintegrantes, diluyentes, agentes tamponadores, opacificantes, plastificantes y agentes colorantes, agentes capaces de proporcionar una liberación controlada y agentes capaces de proporcionar propiedades bioadhesivas.

45 En estas composiciones, la rifaximina  $\tau$  puede mezclarse directamente con excipientes conocidos en la técnica farmacéutica para obtener una forma sólida, tal como, por ejemplo, un comprimido que también puede recubrirse con recubrimientos adecuados para proporcionar una liberación controlada. La liberación también puede ser inmediata, retardada o gastrorresistente según el objetivo de la administración.

50 En algunas variantes, la rifaximina  $\tau$  puede mezclarse con excipientes para formar gránulos que pueden usarse como tales o mezclarse con excipientes extragranulares para formar composiciones sólidas tales como, por ejemplo, comprimidos. En algunas realizaciones, los excipientes granulares se pueden elegir de los excipientes conocidos en la técnica farmacéutica que son adecuados para proporcionar una liberación controlada. Los gránulos que comprenden rifaximina  $\tau$  pueden tener del 20 % al 90 % en peso de la composición terminada.

55 En algunas variantes, la rifaximina  $\tau$  puede estar en los gránulos en una cantidad del 10 % al 80 % con desintegrante(s) en una cantidad del 5 % al 20 %, diluyentes en una cantidad del 5 % al 70 %, deslizante(s) en una cantidad del 0,1 al 5 % con respecto al peso del gránulo.

60 En algunas variantes, los comprimidos que comprenden gránulos de rifaximina  $\tau$  pueden recubrirse sucesivamente con recubrimientos adecuados para estabilizar la forma farmacéutica o para garantizar una liberación controlada de rifaximina, por ejemplo, recubrimientos entéricos.

65 En algunas variantes, los gránulos que comprenden rifaximina  $\tau$  pueden recubrirse para formar gránulos de liberación controlada, como, por ejemplo, la liberación a un pH superior a 4,5. Los gránulos de liberación controlada se pueden usar en formas sólidas, como, por ejemplo, comprimidos o sobres para suspensiones orales. En las composiciones de bolsitas para soluciones acuosas, la cantidad de estos gránulos puede ser del 5 % y 50 % en peso de la composición terminada.

Las composiciones farmacéuticas según la presente descripción se pueden preparar según los métodos conocidos en la técnica farmacéutica con un vehículo o uno o más excipientes o en asociación con otros principios activos. La dosificación del cristal de rifaximina se incorpora a la composición farmacéutica de la presente descripción y puede depender de la enfermedad y del calendario de tratamiento.

5 En algunas variantes, las composiciones de rifaximina  $\tau$  pueden estar en forma de comprimidos en los que la rifaximina puede estar, por ejemplo, en forma de polvo o en forma de gránulos mezclados con excipientes farmacéuticamente aceptables.

10 En las variantes en las que la rifaximina  $\tau$  está en forma de gránulos, los gránulos pueden comprender excipientes granulares tales como, por ejemplo, desintegrantes, lubricantes, diluyentes y deslizantes. Los gránulos de rifaximina  $\tau$  pueden mezclarse sucesivamente con excipientes extragranulares que comprenden lubricantes, deslizantes, diluyentes y desintegrantes. En algunas variantes de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria, los excipientes granulares comprenden una sustancia seleccionada de glicolato de almidón, estearato de glicerilo, talco, celulosa microcristalina y excipientes extragranulares seleccionados de palmitoestearato de glicerilo, talco, celulosa microcristalina y sílice.

20 En algunas variantes, los comprimidos pueden comprender gránulos de rifaximina en una cantidad del 20 % al 90 % con respecto al peso de los comprimidos.

En algunas variantes, los excipientes extragranulares pueden comprender diluyentes en una cantidad del 5 % al 10 %, desintegrantes en una cantidad del 1 % al 5 % y deslizante(s) en una cantidad del 0,1 % a 1 % respecto del peso de los comprimidos.

25 En algunas variantes, las composiciones, tales como comprimidos obtenidos mezclando rifaximina  $\tau$  en forma de polvo o gránulos con excipientes adecuados, pueden recubrirse después con recubrimientos adecuados para proporcionar una liberación controlada de rifaximina.

30 En algunas variantes, los comprimidos que comprenden rifaximina  $\tau$  pueden prepararse mezclando directamente rifaximina  $\tau$  con excipientes, y el núcleo obtenido por compresión o compactación, se puede recubrir adecuadamente para proporcionar la liberación deseada.

35 En algunas variantes, los comprimidos pueden recubrirse con recubrimientos gastrorresistentes adecuados para liberar rifaximina a valores de pH superiores a 4,5. Estos recubrimientos pueden contener polímeros gastrorresistentes disponibles en el mercado.

40 En algunas variantes, las composiciones que comprenden rifaximina  $\tau$  pueden estar en forma de gránulos de rifaximina solvatada junto con excipientes tales como edulcorantes, agentes aromatizantes, diluyentes, plastificantes y/o agentes antiespumantes para preparaciones en sobres para generar suspensiones acuosas.

45 En las variantes descritas en la presente memoria, los desintegrantes se pueden seleccionar, por ejemplo, de derivados de celulosa, como carboximetilcelulosa sódica, también llamada carmelosa, carboximetilcelulosa reticulada, también llamada croscarmelosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropil etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa ftalato, poli(acetato-ftalato de vinilo), povidona, copovidona o glicolato sódico de almidón.

En las variantes descritas en la presente memoria, los lubricantes pueden seleccionarse, por ejemplo, de estearato de magnesio o calcio, estearil fumarato de sodio, aceites vegetales hidrogenados, aceites minerales, polietilenglicoles, laurilsulfato de sodio, glicéridos, benzoato de sodio o mezclas de los mismos.

50 En las variantes descritas en la presente memoria, los diluyentes pueden seleccionarse, por ejemplo, de celulosa, celulosa microcristalina, fosfato de calcio, almidón, caolín, sulfato de calcio anhidro o hidratado, carbonato de calcio, lactosa, sacarosa, manitol, almidones, gomas naturales, malta o gelatina.

55 En las variantes descritas en la presente memoria, los deslizantes pueden seleccionarse, por ejemplo, de talco, celulosa microcristalina o carbonato de magnesio.

60 En las variables descritas en la presente memoria, los plastificantes pueden seleccionarse, por ejemplo, de adipatos, azelatos, benzoatos, citratos, ftalatos, sebacatos, estearatos y glicoles, tales como monoglicéridos acetilados, butilglicol, tartrato de dibutilo, ftalato de dietilo, ftalato de dimetilo, ftalato de etilo, etilglicol, glicerol, etilenglicol, propilenglicol, citrato de triacetina, ftalato de dibutilo, polietilenglicoles, aceite de ricino, alcoholes polihídricos, ésteres de acetato, triacetato de glicerol, ftalato de dibencilo, ftalato de dihexilo, ftalato de butil octilo, caprilatos o capratos. La cantidad de plastificantes utilizados en las composiciones puede variar, por ejemplo, entre aproximadamente el 5 % y aproximadamente el 50 %.

65 En algunas variantes, las composiciones descritas en la presente memoria pueden comprender una capa protectora que se puede usar sobre la capa entérica o sobre otras capas que incluyen un polímero semipermeable que puede

cubrir la capa entérica para reducir la penetración del agua o para aumentar el rango de tiempo para liberar la rifaximina. Se pueden usar aparatos como el lecho fluidizado, en el cual los polímeros se disuelven en agua o en disolventes orgánicos, para recubrirlos con estos polímeros.

5 En las variantes descritas en la presente memoria, las composiciones también pueden comprender agentes antiespumantes, agentes tamponadores, tales como hidróxido de magnesio, hidróxido de aluminio, ácido algínico, agua apirógena, soluciones salinas isotónicas, alcohol etílico, soluciones tampón fosfato y otras sustancias atóxicas compatibles para el uso farmacéutico.

10 En las variantes descritas en la presente memoria, se pueden agregar otros agentes a la disolución para aumentar su procesabilidad, como talco, sílice coloidal, poli(alcohol vinílico), monoestearato de glicerol, trisilicato de magnesio, estearato de magnesio y mezclas de los mismos.

15 En las variantes descritas en la presente memoria, la cantidad de polímeros a usar para dar a la composición las propiedades de liberación deseadas se pueden ajustar para lograr el propósito deseado.

20 En las variantes descritas en la presente memoria, las composiciones en comprimidos o gránulos en sobres pueden contener edulcorantes tales como sacarosa, manitol, sorbitol, sacarina, acesulfamo o neohesperidina o sus mezclas. En las realizaciones de las composiciones descritas en la presente memoria, los agentes colorantes y aromatizantes pueden estar comprendidos en las composiciones.

25 En las variantes de las composiciones descritas en la presente memoria, se pueden incluir conservantes y antioxidantes tales como ácido ascórbico, cisteína, bisulfito de sodio, metasulfito de sodio, metabisulfito de sodio o sulfito de sodio, y agentes quelantes tales como ácido cítrico, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, o ácido fosfórico.

30 En algunas variantes, otros ingredientes de las composiciones descritas en la presente memoria pueden comprender polisacáridos, tales como almidón, quitosano, sulfato de condroitina, dextrano, goma guar, xiloglucano, xantanos, inulina, pectina, agentes reafirmantes tales como adipatos, azelatos, benzoatos, citratos, ftalatos, estearatos y glicoles, acetato de celulosa, acetato butirato de celulosa, acetato propionato de celulosa, etilcelulosa, ácidos grasos y sus ésteres, ceras y zeínas.

35 En las variantes descritas en la presente memoria, opcionalmente, pueden añadirse polímeros hidrófilos tales como hidroxietilcelulosa e hidroxipropilcelulosa.

40 En las variantes descritas en la presente memoria, pueden añadirse opcionalmente agentes que proporcionan mucoadhesividad a la composición. En algunas realizaciones, los comprimidos y gránulos descritos en la presente memoria pueden recubrirse con recubrimientos de filmógeno que comprenden, por ejemplo, celulosa microcristalina, hidroximetil o hidroxipropilmetilcelulosa, opacificantes, tales como dióxido de titanio, plastificantes como propilenglicol y opcionalmente agentes colorantes, aromatizantes y/o tamponadores.

45 En algunas variantes, los comprimidos y los gránulos descritos en la presente memoria pueden recubrirse con recubrimientos adecuados para proporcionar una liberación controlada, por ejemplo, una liberación rápida o una liberación tardía o una liberación intestinal.

50 En algunas variantes, las composiciones pueden comprender agentes gastrorresistentes en los que los gránulos de rifaximina  $\tau$  o los comprimidos están recubiertos con agentes adecuados para liberar rifaximina a valores de pH superiores a 4,5, por ejemplo valores de pH comprendidos entre aproximadamente 4,9 y 7,7. Los agentes ejemplares incluyen polímeros acrílicos, copolímero de ácido metacrílico con un éster acrílico o metacrílico (por ejemplo, copolímero de ácido metacrílico (1:1) y copolímero de ácido metacrílico y metacrilato de metilo (1:2), poli(acetato ftalato de vinilo), acetato ftalato de hidroxipropilcelulosa y acetato ftalato de celulosa), acetato ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, poli(acetato ftalato de vinilo). Estos productos están disponibles comercialmente bajo las marcas comerciales EUDRAGIT®, EUDRAGIT® RL, EUDRAGIT® 40, AQUATERIC®, AQUACOAT®.

55 En algunas variantes de la composición farmacéutica descrita en la presente memoria, se pueden usar polímeros entéricos o gastrorresistentes, que son solubles a valores altos de pH, para la liberación específica en el colon. En algunas de esas realizaciones, los polímeros entéricos o gastrorresistentes se pueden usar para formulaciones gastrorresistentes tales como las descritas, aunque no se limitan a las descritas. Los polímeros gastrorresistentes utilizados también pueden modificarse agregando otros productos de recubrimiento que no son sensibles al pH, como los productos que comprenden ésteres acrílicos, ésteres de ácido metacrílico con una pequeña porción de cloruro de metacrilato de etil trimetilamonio, polisacáridos tales como amilosa, quitosano, sulfato de condroitina, dextrano, goma guar, inulina y pectina.

65 En algunas variantes, los polímeros gastrorresistentes de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden estar en concentraciones que varían desde aproximadamente el 5 % hasta aproximadamente el 75 % en peso de la composición final. De acuerdo con un aspecto particular de la presente descripción, la concentración

puede oscilar desde aproximadamente el 20 % hasta aproximadamente el 60 %.

5 En algunas variantes, los microgránulos gastroresistentes pueden tener propiedades bioadhesivas, lo que significa que pueden adherirse a la mucosa. Los polímeros y oligómeros ejemplares, o mezclas de los mismos, que pueden incluirse en los microgránulos descritos en la presente memoria son pectinas, zeínas, caseína, gelatina, albúmina, colágeno, quitosano, oligosacáridos y polisacáridos tales como celulosa, dextrano, polisacáridos de semillas de tamarindo, goma de xantano, ácido hialurónico, ácido algínico y/o alginato de sodio.

10 En las variantes donde el polímero bioadhesivo es un polímero sintético, el polímero puede seleccionarse de poliamidas, policarbonatos, polialquilenos, polialquilenglicoles, poli(óxidos de alquilenos), poli(tereftalatos de alquilenos), poli(alcoholes vinílicos), poli(éteres vinílicos), poli(ésteres vinílicos), polivinil pirrolidona, polisiloxanos, poliuretanos, poliestirenos, polímeros de ácido acrílico y ésteres metacrílicos, copolímero de ácido metacrílico - acrilato de etilo, polilactidas, poli(barbituratos ácidos), polianhídridos, poliortoésteres y mezclas de los mismos.

15 Otros polímeros que pueden estar comprendidos en las composiciones descritas en la presente memoria incluyen, por ejemplo, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxibutilmetilcelulosa, acetato de celulosa, propionato de celulosa, acetato butirato de celulosa, acetato ftalato de celulosa, carboximetilcelulosa, triacetato de celulosa, sal sódica de sulfato de celulosa, poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de isopropilo), poli(acrilato de isobutilo), poli(acrilato de octadecilo), polipropileno, polietilenglicol, poli(óxido de etileno), poli(tereftalato de etileno), poli(acetato de vinilo), poli(cloruro de vinilo), poliestireno, poliestireno pirrolidona, polivinil fenol y/o mezclas de los mismos.

20 Otro grupo de polímeros útiles para la bioadhesividad de las composiciones descritas en la presente memoria incluye polímeros que tienen una ramificación con al menos un grupo hidrófobo unido, en los que los grupos hidrófobos son generalmente grupos apolares. Los ejemplos de estos grupos hidrófobos comprenden grupos alquilo, alqueniilo y alquinilo. Los grupos hidrófobos pueden elegirse para aumentar la bioadhesividad de los polímeros. Otros polímeros se caracterizan por ramificaciones hidrófobas con al menos un grupo hidrófilo, tales como ácidos carboxílicos, ácidos sulfónicos y ácidos fosfónicos, aminas neutras y cargadas positivamente, amidas e iminas, en donde los grupos hidrófilos son tales que aumentan la bioadhesividad del polímero.

30 En algunas variantes, las composiciones en comprimidos se pueden preparar con los métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, con gránulos de rifaximina. Los comprimidos pueden contener un núcleo de rifaximina o una capa de rifaximina en comprimidos multicapa en los que las otras capas pueden contener otros principios activos útiles para una administración combinada, o agentes adecuados para controlar la liberación de rifaximina.

35 En algunas variantes, las composiciones que contienen la forma solvatada de rifaximina pueden ser útiles para las administraciones orales, y pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, gránulos para suspensión en soluciones acuosas o hidroalcohólicas, o elixires, cada una de las cuales contiene una cantidad efectiva de la nueva forma de rifaximina.

40 En algunas variantes, las composiciones que comprenden la forma de rifaximina de la presente descripción también pueden estar en forma de una crema para uso tópico, uso rectal o supositorios preparados por cualquier método conocido en la técnica. En esas realizaciones, la cantidad de rifaximina  $\tau$  puede combinarse con un vehículo para producir un efecto terapéutico.

45 En algunas variantes, las preparaciones están en forma de una crema que puede contener los excipientes conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, vaselina blanca, cera blanca, lanolina y sus derivados, alcohol estearílico, propilenglicol, laurilsulfato de sodio, ésteres de ácidos grasos, estearato, celulosa, aluminio coloidal, silicato de magnesio y alginato de sodio.

50 incluyen describen además las composiciones farmacéuticas que comprenden rifaximina  $\tau$  para uso médico. Las composiciones farmacéuticas de rifaximina  $\tau$  son útiles en el tratamiento o la prevención de infecciones intestinales, por ejemplo, *Escherichia coli*, *Clostridium difficile* y diarrea del viajero, diarrea infecciosa y otros trastornos intestinales, por ejemplo, enfermedad de Crohn, síndrome de intestino irritable (SII), enteritis, enterocolitis, diverticulitis, síndrome de sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado (SIBO), colitis, insuficiencia pancreática, pancreatitis crónica, encefalopatía hepática, trastornos gastrointestinales funcionales, dispepsia funcional con diarrea y otras infecciones, por ejemplo, infecciones vaginales. Las composiciones farmacéuticas de rifaximina  $\tau$  son útiles como tratamiento antibacteriano o profiláctico antes y después de la cirugía de colon, o para disentería, escasez y/o enfermedad de úlcera péptica.

60 Las composiciones farmacéuticas que comprenden rifaximina  $\tau$  pueden proporcionar concentraciones locales aumentadas de rifaximina, y pueden ser eficaces en cantidades más bajas de rifaximina o pueden proporcionar eficacia para las infecciones o inflamaciones graves.

65 En algunas variantes, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden administrarse para proporcionar rifaximina  $\tau$  en un intervalo de dosis de 20 a 3300 mg por día.

En algunas variantes, la dosis del principio activo administrado rifaximina  $\tau$  puede variar de aproximadamente 20 a 2400 mg/día, preferiblemente está comprendida entre 50 y 1200 mg/día. En algunas de esas realizaciones, las composiciones pueden, por ejemplo, administrarse una, dos veces o tres veces al día.

5 En algunas variantes, la rifaximina  $\tau$  puede administrarse una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día o incluso más a menudo, si es necesario, a dosis que varían de 20 mg a 3300 mg/día. Las dosis ejemplares comprenden desde 100, 200, 400, 550, 600, 800 mg/día hasta 1100 mg/día. En algunas variantes, se pueden administrar 100, 200, 400, 550, 600, 800 mg/día o más de rifaximina  $\tau$  una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día, o incluso más a menudo si es necesario.

10 Las composiciones farmacéuticas que comprenden rifaximina  $\tau$  pueden proporcionar concentraciones locales elevadas de rifaximina que también son eficaces en cantidades más bajas de rifaximina o que son eficaces para infecciones o inflamaciones graves.

15 La rifaximina  $\tau$  y las composiciones relacionadas se pueden usar para el tratamiento y/o la prevención de una afección en un individuo.

20 El término "tratamiento", como se usa en la presente memoria, indica cualquier actividad que sea parte de una atención médica, o que trate, una afección médica o quirúrgica. Los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren a la reducción de la gravedad y/o la frecuencia de los síntomas, la eliminación de los síntomas y/o la causa subyacente, la prevención de la aparición de los síntomas y/o su causa subyacente, y la mejora o remedio del daño. Así, por ejemplo, "tratar" a un paciente implica la prevención de un síntoma o un evento fisiológico adverso en un individuo susceptible, así como la modulación y/o la mejora del estado de un individuo clínicamente sintomático mediante la inhibición o la regresión de un trastorno o enfermedad.

25 El término "prevención", como se usa en la presente memoria con referencia a una afección, indica cualquier actividad que reduzca la carga de mortalidad o morbilidad de la afección en un individuo. Esto se lleva a cabo en los niveles de prevención primaria, secundaria y terciaria, en donde: a) la prevención primaria evita el desarrollo de una enfermedad; b) las actividades de prevención secundaria están dirigidas al tratamiento temprano de la enfermedad, lo que aumenta las oportunidades de intervenciones para prevenir la progresión de la enfermedad y la aparición de síntomas; y c) la prevención terciaria reduce el impacto negativo de una enfermedad ya establecida al restaurar la función y reducir las complicaciones relacionadas con la enfermedad.

35 El término "afección" indica un estado físico del cuerpo de un individuo (en conjunto o como una o más de sus partes, por ejemplo, sistemas corporales), que no se ajusta a un estado físico normal asociado con un estado de completo bienestar físico, mental y social para el individuo. Las afecciones descritas en la presente memoria incluyen trastornos y enfermedades en las que el término "trastorno" indica una afección del individuo vivo pero que se asocia a una anomalía funcional del cuerpo o de cualquiera de sus partes, y el término "enfermedad" indica una afección del individuo vivo que perjudica el funcionamiento normal del cuerpo o de cualquiera de sus partes, y se manifiesta típicamente al distinguir signos y síntomas en un individuo.

40 El término "individuo" o "sujeto" o "paciente", tal como se usa en la presente memoria en el contexto del tratamiento, incluye un solo animal y en particular animales superiores y en particular vertebrados como mamíferos y en particular seres humanos. En general, "individuo" de acuerdo con la presente descripción indica un animal que tiene un sistema gastrointestinal (en la presente memoria también GI) y que es susceptible a ulceraciones gástricas e intestinales, así como un sistema respiratorio y un sistema reproductor.

45 En particular, en las variantes descritas en la presente memoria, la rifaximina  $\tau$  y las composiciones relacionadas son útiles para el tratamiento de diversas afecciones en inflamaciones e infecciones, tales como, por ejemplo, las sistémicas, intestinales, vaginales, cutáneas y pulmonares. En particular, una mayor solubilidad de la rifaximina  $\tau$ , en comparación con otras formas de rifaximina conocidas en la técnica, puede ser útil para el tratamiento de diversas afecciones en inflamaciones e infecciones, tales como, por ejemplo, las intestinales, vaginales y pulmonares, en donde es eficaz una mayor concentración local. La rifaximina  $\tau$  se caracteriza por un alto efecto tópico con una baja absorción in vivo, y esto es muy importante por la baja toxicidad e interacción con otros ingredientes activos.

50 Al igual que con otros productos farmacéuticos, se entenderá que el uso diario total de una o más composiciones farmacéuticas de la presente descripción lo decidirá el médico de cabecera de un paciente dentro del alcance del buen juicio médico. El nivel de dosis específico terapéuticamente eficaz o profilácticamente eficaz para cualquier paciente en particular dependerá de una variedad de factores, incluido el trastorno que se está tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el tiempo de administración, la vía de administración y la tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos utilizados en combinación o coincidentes con el compuesto específico empleado; y otros factores conocidos por los expertos en las técnicas médicas.

65 En otra realización, la presente invención se refiere al uso del cristal único de rifaximina  $\tau$ , como estándar interno, en

el análisis de rayos X.

La invención, además se relaciona con el uso de un cristal único de rifaximina  $\tau$  que es una forma solvatada de rifaximina con DEGME que tiene un sistema de cristales tetragonales, el grupo espacial es P41212 y los parámetros de la unidad celular son  $a = b = 16,51$  (1) Å;  $c = 36,80$  (1) Å;  $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ ;  $V = 10027$  (1) Å<sup>3</sup>, caracterizado por un espectro de difracción de rayos X con picos en valores de ángulos  $2\theta \pm 0,1^\circ$  de  $5,9^\circ$ ;  $9,0^\circ$  y  $12,9^\circ$ ; o  $5,9^\circ$ ;  $12,9^\circ$  y  $18,8^\circ$ ; o  $5,9^\circ$ ;  $15,4^\circ$  y  $23,4^\circ$ ; o  $9,0^\circ$ ;  $15,4^\circ$  y  $23,4^\circ$  o  $12,9^\circ$ ;  $22,8^\circ$  y  $23,4^\circ$  o siendo caracterizado por un espectro de difracción de rayos X con picos en valores de ángulos  $2\theta \pm 0,1^\circ$  de  $5,9^\circ$ ;  $9,0^\circ$ ;  $12,9^\circ$ ;  $15,4^\circ$ ;  $18,8^\circ$ ;  $22,8^\circ$  y  $23,4^\circ$  para detectar la presencia de rifaximina  $\tau$  en una mezcla de rifaximinas que posiblemente comprendan otras formas de cristales y formas amorfas de rifaximina, caracterizado por la comparación de un patrón de difracción de rayos X de polvo de la mezcla con el patrón de difracción de rayos X del cristal único de rifaximina  $\tau$ .

El término "mezcla", como se usa en la presente memoria, indica dos o más sustancias que se han combinado de tal manera que cada sustancia retiene su propia identidad química, en particular, una mezcla puede ser un sistema material compuesto de dos o más sustancias diferentes que se mezclan, pero no se combinan químicamente y puede tomar la forma de soluciones, suspensiones y coloides. Las mezclas pueden ser homogéneas o heterogéneas. Una mezcla homogénea es un tipo de mezcla en la que la composición es uniforme y cada parte de la disolución tiene las mismas propiedades. Una mezcla heterogénea es un tipo de mezcla en la que se pueden ver los componentes, ya que hay dos o más fases presentes.

Un único cristal de rifaximina  $\tau$  se puede usar para detectar la rifaximina  $\tau$  en una mezcla de rifaximina, que posiblemente incluya otras formas cristalinas y formas amorfas de rifaximina, caracterizado por obtener un patrón de difracción de rayos X de polvo de la mezcla, y comparar el patrón de difracción de rayos X de polvo de la mezcla compleja con un patrón de difracción de rayos X de polvo del cristal único de rifaximina  $\tau$ .

En algunas realizaciones, la obtención de un patrón de difracción de rayos X puede realizarse colocando la mezcla en un difractómetro de rayos X y proporcionando un haz intenso de rayos X sobre la mezcla generalmente a una única longitud de onda (rayos X monocromáticos), lo que produce un patrón regular de reflexiones, proporcionando así un patrón de difracción de rayos X de la mezcla.

En algunas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X de la mezcla se puede comparar con el patrón de difracción de rayos X para la rifaximina  $\tau$  para identificar los picos comunes que caracterizan la rifaximina  $\tau$  sobre otros compuestos que incluyen otras formas de rifaximina. En particular, en algunas realizaciones, la identificación de rifaximina  $\tau$  en la mezcla se realiza detectando picos a partir del patrón de difracción de rayos X de polvo del cristal único de rifaximina  $\tau$  en el patrón de difracción de rayos X de polvo de la mezcla.

En algunas realizaciones, la presente descripción se refiere al uso de un único cristal de rifaximina  $\tau$  como estándar, para determinar la presencia de esta forma en mezclas de otras formas cristalinas y formas amorfas de rifaximina. En algunas realizaciones, el estándar puede ser proporcionado por un patrón de difracción de rayos X del cristal único de rifaximina  $\tau$ . En algunas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X del cristal único de rifaximina  $\tau$  se puede calcular basándose en los detalles estructurales. En algunas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X del cristal único de rifaximina  $\tau$  puede proporcionarse experimentalmente.

En algunas realizaciones, la presencia de rifaximina se puede identificar comparando un patrón de difracción de rayos X de polvo de la mezcla con el estándar para detectar la rifaximina  $\tau$  en la mezcla.

En algunas realizaciones, dados los detalles estructurales, el sistema cristalográfico, el grupo espacial, los parámetros de celda y las coordenadas fraccionarias de los átomos en la estructura, es posible calcular el patrón de difracción de rayos X de polvo y compararlo con cualquiera experimental. La coincidencia de picos relevantes en los dos patrones permite la identificación de rifaximina  $\tau$  en una mezcla o en presencia de un sólido amorfo. El patrón calculado se puede usar para detectar la presencia de rifaximina  $\tau$  en una mezcla sólida en comparación con un patrón experimental, y también para normalizar los valores de los picos.

Otras ventajas y características de la presente descripción se harán más evidentes en lo sucesivo a partir de la siguiente descripción detallada a modo de ilustración solo con referencia a los ejemplos.

### Ejemplos

Las composiciones, métodos y sistemas descritos en la presente memoria se ilustran adicionalmente en los siguientes ejemplos.

En particular, los siguientes ejemplos ilustran composiciones ejemplares y métodos y sistemas relacionados de la presente descripción. Un experto en la técnica apreciará la aplicabilidad y las modificaciones necesarias para adaptar las características descritas en detalle en la presente sección, a composiciones, métodos y sistemas adicionales de acuerdo con las realizaciones de la presente descripción.

## Ejemplo 1

Método de preparación de rifaximina  $\tau$  (I)

- 5 Una cantidad correspondiente a 2300 mg de dietilenglicol monoetil éter (también denominado 2-(2-etoxietoxi)etanol) y en la presente memoria (DEGME), se añadió a 20 mg de rifaximina polimorfa  $\alpha$ , y la suspensión se agitó a temperatura ambiente hasta la disolución completa. La disolución se dejó evaporar a temperatura ambiente y, después de cuatro días, se formaron, aislaron y analizaron cristales de colores.

## 10 Ejemplo 2

Determinación de la estructura cristalina de rifaximina  $\tau$ 

- 15 La determinación estructural de la rifaximina  $\tau$  obtenida de acuerdo con el Ejemplo 1 se llevó a cabo por medio de un aparato Oxford Diffraction Xcalibur, provisto de un detector de área CCD utilizando la radiación  $\text{MoK}\alpha$  ( $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$ ) y un monocromador de grafito; los datos se recogieron a temperatura ambiente. La estructura se resolvió utilizando métodos directos mediante el programa SIR2008 (M. C. Burla, R. Caliandro, M. Camalli, B. Carrozzini, G. L. Cascarano, L. De Caro, C. Giacovazzo, G. Polidori, D. Siliqi, R. Spagna (2007); Il Milione: a suite of computer programs for crystal structure solution of proteins J. Appl. Cryst. (2007), 40, 609-613) y se refinó por medio del programa SHELX97 (Sheldrick, GM SHELX97, Programa para la determinación de la estructura cristalina; Universidad de Göttingen: Göttingen, Alemania, 1997, implementado mediante el paquete WingX (L. J. Farrugia, J. Appl. Cryst. (2012), 45, 849-854. La Tabla 1 presenta detalles estructurales y de mediciones del cristal de la presente descripción.

Tabla 1

25	Fórmula química	$\text{C}_{43}\text{H}_{51}\text{N}_3\text{O}_{14}\cdot\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_3$
	Moléculas de $\text{H}_2\text{O}$ por molécula de rifaximina	0
	Temperatura/K	295
30	Morfología	Prisma
	Sistema cristalino	Tetragonal
	Grupo espacial	$\text{P4}_12_12$
35	a/ $\text{\AA}$	16,5063 (5)
	b/ $\text{\AA}$	16,5063 (5)
	c/ $\text{\AA}$	38,801 (2)
40	$\beta$ /grado	92,180 (1)
	V/ $\text{\AA}^3$	10026,72 (1)
45	Z	8

La Figura 1 muestra el difractograma de rayos X de rifaximina  $\tau$  obtenido basándose en datos de cristal único.

## Ejemplo 3

50 Método de preparación de rifaximina  $\tau$  (II) (referencial)

- Las cantidades de DEGME en una proporción molar de 64:1 respecto de la rifaximina se agregaron a la rifaximina sólida. La suspensión se mantuvo con agitación a 60 °C hasta que se obtuvo una disolución clara. La disolución se dejó enfriar a temperatura ambiente y se mantuvo una noche con agitación. El precipitado sólido se filtró y se secó del exceso de disolventes por medio de papel absorbente. El polvo cristalino se tamizó por medio de un tamiz de 100  $\mu\text{m}$ , obteniendo así un producto cristalino que, una vez analizado por HPLC, dio un título de rifaximina del 69,9 %; una vez analizado por GC, se obtuvo un título de DEGME del 28,53 %; una vez analizado por el método de Karl Fischer, se midió un contenido de agua del 1,58 %.

- 60 El patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) del producto se caracteriza por los mismos valores  $2\theta$  de los picos de difracción que se muestran en la Figura 2, y corresponde al patrón de difracción de rayos X de la Figura 1, calculado basándose en los datos de cristal único del Ejemplo 1.

- 65 El rendimiento de la preparación fue del 47,3 %.

## Ejemplo 4

Método de preparación de rifaximina  $\tau$  (III)

5 Después de proceder como en el Ejemplo 3, el producto se secó adicionalmente al vacío, con un vacío de aproximadamente  $8 \times 10^{-3}$  atm, colocando el producto en una placa durante aproximadamente 30 minutos a 30 °C y conectando el sistema a un condensador a una temperatura de -82 °C.

10 El polvo cristalino se tamizó por medio de un tamiz de 100  $\mu\text{m}$ , obteniendo así un producto cristalino que, una vez analizado por HPLC, dio un título de rifaximina del 87,4 %; una vez analizado por GC, se obtuvo un título de DEGME del 12,1 %; una vez analizado por el método de Karl Fischer, se midió un contenido de agua del 0,48 %. El patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) del producto corresponde al patrón de difracción de rayos X de la Figura 1, calculado basándose en los datos de cristal único del Ejemplo 1.

## 15 Ejemplo 5

Método de preparación de rifaximina  $\tau$  (IV)

20 Las cantidades de DEGME en una proporción molar de 10:1 respecto de la rifaximina se agregaron a la rifaximina sólida. La suspensión se agitó a 60 °C durante aproximadamente 2 horas hasta que se obtuvo una disolución clara. La disolución se dejó enfriar a temperatura ambiente, obteniendo así un precipitado, que se aisló y se secó durante una noche a vacío a 65 °C, obteniendo así un producto cristalino que, una vez analizado por HPLC, dio un título de rifaximina del 85,4 %; una vez analizado por GC, dio un título de DEGME del 14,9 %; una vez analizado por el método de Karl Fischer, se midió un contenido de agua del 0,3 %. El patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) corresponde al patrón de difracción de rayos X de la Figura 1, calculado basándose en los datos de cristal único del

25 Ejemplo 1.

El rendimiento de la preparación fue del 93,7 %.

## 30 Ejemplo 6

Método de preparación de rifaximina  $\tau$  (V)

35 Las cantidades de DEGME en una proporción molar de 10:1 respecto de la rifaximina se agregaron a la rifaximina sólida. La suspensión se mantuvo con agitación a 60 °C durante aproximadamente 2 horas hasta que se obtuvo una disolución clara. La disolución se dejó enfriar a temperatura ambiente, obteniendo así un precipitado. Se añadió una cantidad de heptano que tenía un volumen equivalente a DEGME a la disolución.

40 Luego, el producto se aisló y se secó durante una noche al vacío a 65 °C, obteniendo así un producto cristalino que, una vez analizado por HPLC, dio un título de rifaximina del 83,2 %; una vez analizado por GC dio un título de DEGME del 15,9 %; una vez analizado por el método de Karl Fischer, se obtuvo un contenido de agua del 0,8 %. El patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) del producto corresponde al patrón de difracción de rayos X de la Figura 1, calculado basándose en los datos de cristal único del Ejemplo 1.

45 El rendimiento de la preparación fue del 74,7 %.

## Ejemplo 7

Estabilidad de rifaximina  $\tau$  en diferentes ambientes de humedad

50 a) La rifaximina  $\tau$  obtenida según el Ejemplo 1 se expuso a temperatura ambiente a un nivel de humedad del 11 %, obtenida por medio de una disolución saturada de LiCl, durante un período de tiempo de 10 días.  
b) Se expuso otro cristal de rifaximina  $\tau$  a un nivel de humedad del 84 %, obtenido con una disolución acuosa supersaturada de KCl durante 10 días.

55 Los patrones de difracción de rayos X de polvo (XRPD) de los cristales de rifaximina  $\tau$  expuestos a diferentes humedades corresponden al patrón de difracción de rayos X de la Figura 1, calculado basándose en los datos de un cristal único del Ejemplo 1.

## 60 Ejemplo 8

## Determinación de la disolución intrínseca

65 La determinación de la disolución intrínseca del polvo, que se obtuvo de acuerdo con lo que se describe en el Ejemplo 5, se llevó a cabo de acuerdo con la Farmacopea Europea, Ed. 7.0, 2010, 2.9.3, página 256, (cuya descripción se incorpora en la presente memoria como referencia en su totalidad), comparando el nuevo cristal de rifaximina  $\tau$  y la

rifaximina amorfa y el polimorfo de rifaximina  $\beta$ .

La tabla 2 informa de los valores obtenidos de la disolución intrínseca.

5 Tabla 2

	Rifaximina amorfa	Rifaximina $\tau$	Polimorfo de rifaximina $\beta$
Disolución mg/min/cm <sup>2</sup>	0,131	0,121	0,016

10

En las mismas condiciones experimentales, la adición de 0,1 ml y 1,25 ml, respectivamente, de DEGME a la disolución en contacto con el comprimido de rifaximina amorfa no cambia el valor medido de la rifaximina disuelta.

15 Ejemplo 9

Determinación de la velocidad de disolución de rifaximina  $\tau$  a pH neutro

20 Se suspendieron 500 mg de rifaximina  $\tau$ , 500 mg de polimorfo de rifaximina  $\alpha$  y 500 mg de rifaximina amorfa, respectivamente, en 750 ml de tampón fosfato a pH 6,8 a una temperatura de  $30 \pm 0,5$  °C. Las soluciones se agitaron durante 120 minutos a una velocidad de agitación de 250 rpm. Se tomaron muestras con el mismo volumen a intervalos de tiempo fijos, se filtraron y se analizaron con un espectrofotómetro a una longitud de onda de 430 nm. La concentración de rifaximina en las muestras se calculó en comparación con una disolución que tenía una concentración conocida.

25

Los valores obtenidos se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3

30

	Concentración ( $\mu\text{g/ml}$ )		
Tiempo (min)	Rifaximina $\tau$	Rifaximina amorfa	Rifaximina $\alpha$
5	21,68	14,4	1,05
15	57,68	44,0	3,26
30	90,54	28,7	4,23
60	43,14	11,0	4,12
120	14,93	9,1	3,89

35

40

Ejemplo 10

45 Preparación de composiciones farmacéuticas en forma de comprimidos que comprenden rifaximina  $\tau$  (Composición A) (referencial)

50 Una cantidad de 2340 mg de polvo cristalino de rifaximina  $\tau$  obtenido en el Ejemplo 5 se mezcló con glicolato de almidón, diestearato de glicerol, talco y celulosa microcristalina. La mezcla se agitó durante 30 minutos en un mezclador en V y luego se compactó para obtener gránulos. Los gránulos tamizados se mezclaron luego con agentes extragranulares: palmitoestearato de glicerilo, talco, celulosa microcristalina, sílice, y la mezcla homogénea se comprimió para obtener la forma sólida. A continuación, los comprimidos se recubrieron con un recubrimiento de película que comprendía hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, edetato de sodio y óxido de hierro.

55 La composición unitaria de los comprimidos se presenta en la Tabla 4.

Tabla 4

Componente	Cantidad (mg)	Porcentaje (p/p) de Componente (%)
Rifaximina $\tau$	234,00	60
Glicolato de almidón de sodio	15,00	3,8
Estearato de glicerilo	18,00	4,6
Sílice coloidal	1,00	0,1
Talco	1,00	0,1
Celulosa microcristalina	115,00	29,3
Hidroxipropilmetilcelulosa	5,48	1,4
Dióxido de titanio	1,50	3,8
EDTA	0,02	0,005
Propilenglicol	0,50	0,12
Óxido de hierro E-172	0,5	0,12

## Ejemplo 11

Preparación de composiciones farmacéuticas en forma de comprimidos que comprenden rifaximina  $\tau$  (Composición B) (referencial)

Una cantidad de 2340 mg de polvo cristalino de rifaximina  $\tau$  obtenido del Ejemplo 5 se mezcló en un mezclador con celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, talco y estearato de magnesio durante 20 minutos a 16 rpm. La mezcla se comprimió luego por medio de un punzón para obtener los comprimidos. Después se recubrieron los comprimidos. La composición unitaria del comprimido se presenta en la Tabla 5.

Tabla 5

Componente	Cantidad (mg)	Porcentaje (p/p) de Componente (%)
Rifaximina $\tau$	234,00	28
Celulosa microcristalina	283,25	33,6
Almidón pre-gelatinizado	280,00	33,2
Sílice coloidal	0,8	0,95
Talco	1,00	0,12
Estearato de magnesio	0,80	0,95
Recubrimiento de película (dióxido de titanio, talco, poli(alcohol vinílico), propilenglicol, azorrubina, indigotina)	43,00	5,1

## Ejemplo 12

Preparación de composiciones farmacéuticas en forma de comprimidos que comprenden rifaximina  $\tau$  (Composición C) (referencial)

Se mezcló una cantidad de 2340 mg de rifaximina  $\tau$ , preparada de acuerdo con el Ejemplo 5, en un mezclador en V con celulosa microcristalina, palmitato de glicerilo, talco y glicolato sódico de almidón. La mezcla homogénea se granuló en seco con mallas de 3,15 y 1,45 mm y los gránulos se mezclaron con excipientes extragranulares formados por celulosa microcristalina, palmitoestearato de glicerilo, talco y sílice coloidal anhidra. La mezcla se agitó durante 20 minutos a 16 rpm y luego se comprimió. Los comprimidos obtenidos se recubrieron con un recubrimiento de película. El recubrimiento de película suspendido en una disolución acuosa se pulverizó sobre los comprimidos a una temperatura de 45 °C. La composición unitaria de los comprimidos obtenidos se presenta en la Tabla 6.

Tabla 6

Componente	Cantidad (mg)	Porcentaje (p/p) de Componente (%)
<i>GRÁNULO</i>		
Rifaximina $\tau$	234,00	40,6
Palmitoestearato de glicerilo	70,00	12,5
Talco	3,75	0,6
Celulosa microcristalina	100,00	17,3
Glicolato de almidón de sodio	87,7	15,2
<i>EXTRA GRANULAR</i>		
Celulosa microcristalina	43,5	7,6
Palmitoestearato de glicerilo	9,00	1,6
Talco	0,6	0,1
Sílice coloidal anhidra	1,6	0,2
Recubrimiento de película (hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, talco, óxido de hierro, edetato de sodio)	25	4,3

Ejemplo 13

Preparación de composiciones farmacéuticas en forma de comprimidos que comprenden rifaximina  $\tau$  de liberación controlada (referencial)

Una cantidad de 2340 mg de rifaximina  $\tau$  obtenida de acuerdo con el Ejemplo 5 se mezcló en un mezclador en V con celulosa microcristalina, palmitato de glicerilo, talco y glicolato sódico de almidón. La mezcla se granuló luego por medio de un proceso de granulación en seco con mallas de 3,15 y 1,45 mm. Los gránulos se mezclaron luego con excipientes extragranulares: celulosa microcristalina, palmitoestearato de glicerilo, talco y sílice coloidal anhidra. La mezcla se comprimió y los núcleos obtenidos se recubrieron con un recubrimiento formado por copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo (Eudargit L30 D-55), citrato de trietilo, polisorbato 80, monoestearato de glicerilo suspendidos en una disolución acuosa. La disolución de recubrimiento se pulverizó luego sobre los núcleos de rifaximina, precalentados a 45 °C. La composición unitaria del comprimido de rifaximina  $\tau$  se presenta en la Tabla 7.

Tabla 7

Componente	Cantidad (mg)	Porcentaje (p/p) de Componente (%)
<i>GRÁNULO</i>		
Rifaximina $\tau$	234,00	38,4
Palmitoestearato de glicerilo	70,00	11,5
Talco	3,75	5,7
Celulosa microcristalina	100,00	16,4
Glicolato de almidón de sodio	87,7	14,4
<i>EXTRA GRANULAR</i>		
Celulosa microcristalina	43,5	7,3
Palmitoestearato de glicerilo	9,00	1,5
Talco	0,6	0,9
Sílice coloidal anhidra	1,6	0,3

Continuación

Componente	Cantidad (mg)	Porcentaje (p/p) de Componente (%)
Recubrimiento de película: copolímero de ácido metacrílico - acrilato de etilo (Eudargit L30D-55), citrato de trietilo, polisorbato 80, monoestearato de glicerilo, agua)	60,1	9,9

Ejemplo 14

Preparación de composiciones farmacéuticas en forma de sobres que comprenden rifaximina  $\tau$  en gránulos de liberación controlada (referencial)

En un aparato de lecho fluidizado, se cargaron 468 g de rifaximina  $\tau$  obtenida de acuerdo con el Ejemplo 5 con 2,5 g de sílice coloidal. Al mismo tiempo, en un mezclador con agitación, se preparó una suspensión con 267,3 g de copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo (Kollicoat® MAE100P), 40,1 g de propilenglicol, 71 g de talco y 18 g de dióxido de titanio en 1385 g de agua desmineralizada. La suspensión se cargó en el aparato de lecho fluidizado y se nebulizó en los gránulos de rifaximina aplicando un flujo de aire entrante de 15 m<sup>3</sup>/h a una temperatura de 65 °C. Los gránulos gastrorresistentes obtenidos se secaron luego a una temperatura de 75 °C durante 1 hora.

A continuación, se agregaron sílice coloidal, aspartamo, sorbitol y aroma de cereza a los gránulos gastrorresistentes de rifaximina  $\tau$ . La composición unitaria del sobre correspondiente a 400 mg de rifaximina se presenta en la Tabla 8.

Tabla 8

Componente	Sobre (mg)	Porcentaje (p/p) de Componente (%)
Rifaximina $\tau$	468	11
Sílice coloidal anhidra	12,5	0,3
Copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo (Kollicoat® MAE100P)	276,3	6,9
Aspartamo	20	0,5
Propilenglicol	40,1	1,0
Dióxido de titanio	18	0,45
Talco	71,3	1,78
Aspartamo	20,0	0,5
Aroma de cereza	250,0	6,2
Sorbitol	2823,8	70,6
TOT (mg)	4000	

Ejemplo 15

Determinación de la disolución de comprimidos que comprenden rifaximina  $\tau$  (referencial)

La determinación de la disolución de los comprimidos de rifaximina se realizó de acuerdo con la Farmacopea Europea ED. 8.0; 2.9.3, página 288, 2014. Se comparó un comprimido de Normix® que comprendía 200 mg de polimorfo de rifaximina  $\alpha$  con un comprimido que comprendía rifaximina  $\tau$ , preparado de acuerdo con el Ejemplo 10, y un comprimido que comprendía rifaximina amorfa. Los comprimidos de rifaximina amorfa se prepararon en las mismas condiciones descritas en el Ejemplo 10, con la única excepción de que se usó rifaximina amorfa en lugar de rifaximina  $\tau$ .

Los comprimidos, que comprendían rifaximina  $\alpha$ , rifaximina  $\tau$  y rifaximina amorfa, se colocaron en 1 litro de tampón fosfato a pH 7,4 con agitación a 100 rpm a 37 °C, respectivamente, y en intervalos de tiempo dados, se tomaron muestras de la disolución. Las concentraciones de rifaximina se determinaron mediante análisis espectrofotométrico a 239 nm y se compararon con una disolución estándar de rifaximina. El ensayo se repitió con otra serie de comprimidos.

La Tabla 9 informa las concentraciones medias de rifaximina obtenidas en estos dos ensayos.

Tabla 9

Tiempo	Ejemplo de Composición 10 (comprimidos de rifaximina $\tau$ )	Normix® (comprimidos de polimorfo de rifaximina $\alpha$ )	Comprimidos de rifaximina amorfa.
(min)	Rifaximina en % (p/p)	Rifaximina en % (p/p)	Rifaximina en % (p/p)
0		0,0	0,0
15	6,0	2,5	4,1
30	11,5	2,8	9,3
45	17,1	2,8	12,5
60	16,6	3,1	17,0
90	18,3	3,2	19,4
120	27,1	3,1	23,0
180	22,4	2,7	27,2

Ejemplo 16

Estudio PK en perros utilizando rifaximina preparada mediante secado por pulverización (referencial)

Se realizó un estudio de biodisponibilidad de rifaximina  $\tau$  en comparación con rifaximina amorfa y polimorfo de rifaximina alfa en 4 perros Beagle macho, proporcionándoles una dosis de 100 mg/kg de uno de los polimorfos o la forma amorfa. Cada animal recibió una única cápsula oral de rifaximina  $\tau$ , rifaximina amorfa y rifaximina  $\alpha$  con un período de lavado de siete días entre la administración de cada forma al mismo animal. Las dosis se administraron con una cápsula de gelatina de tamaño 13 seguida de 10 ml de agua potable.

Se extrajo sangre en 6 puntos temporales hasta 24 horas después de la dosis, y se recogió en tubos que contenían anticoagulante de heparina de litio.

El plasma se ha analizado en busca de rifaximina con el método validado de LC-MS/MS (cromatografía líquida-espectrometría de masas/espectrometría de masas), y se ha calculado la concentración plasmática máxima observada ( $C_{max}$ ), el tiempo para alcanzar la ( $C_{max}$ ), ( $t_{max}$ ), y el área bajo la curva (ABC) de concentración-tiempo.

Se observó rifaximina en el plasma de todos los perros que recibieron una dosis de 100 mg/kg en un tiempo entre 1 hora y 5 horas después de la dosis y, después de 1 hora, los valores de rifaximina fueron detectables en todos los animales. La tabla 10 informa de los parámetros farmacocinéticos.

Tabla 10

Forma de rifaximina	$C_{max}$ (ng/ml)	$T_{max}$ (h)	$ABC_{0-8 h}$ (ng·h/ml)	$ABC_{0-t \text{ último}}$ (ng·h/ml)
$\tau$	15,70 ± 18,63	5	19,93 ± 10,25	150,54 ± 172,55
Amorfo	279,79 ± 378,41	3	1318,02 ± 1975,04	2337,16 ± 3223,76
$\alpha$	2,84 ± 1,26	1	7,20 ± 4,00	16,86 ± 13,99

$C_{max}$ : concentración plasmática máxima observada;  
 $t_{max}$ : tiempo desde la administración para obtener la  $C_{max}$  (expresada como valores medianos);  
 $ABC_{0-8 h}$ : Área bajo la curva de concentración-tiempo desde el tiempo 0 h (primer punto experimental) hasta 8 horas);  
 $ABC_{0-t \text{ último}}$ : Área bajo la curva de concentración-tiempo desde el tiempo 0 h (primer punto experimental) hasta la última concentración cuantificable.

## REIVINDICACIONES

1. Uso del dietilenglicol monoetil éter (DEGME) para obtener rifaximina  $\tau$  que es un solvato cristalino con DEGME.
- 5 2. El uso de la reivindicación 1, en donde DEGME y los componentes de rifaximina están en una relación molar de 1:1.
3. El uso de las reivindicaciones 1 o 2 en donde la rifaximina  $\tau$  está **caracterizada por** un sistema cristalino tetragonal, el grupo espacial es P41212 y los parámetros de celda unitaria son  $a = b = 16,51$  (1) Å;  $c = 36,80$  (1) Å;  $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ ;  $V = 10027$  (1) Å<sup>3</sup>.
- 10 4. El uso de la reivindicación 3 en donde la rifaximina  $\tau$  está **caracterizada por** espectros de difracción de rayos X con picos en valores de ángulos  $2\theta \pm 0,1^\circ$  de  $5,9^\circ$ ;  $9,0^\circ$  y  $12,9^\circ$ ; o  $5,9^\circ$ ;  $12,9^\circ$  y  $18,8^\circ$ ; o  $5,9^\circ$ ;  $15,4^\circ$  y  $23,4^\circ$ ; o  $9,0^\circ$ ;  $15,4^\circ$  y  $23,4^\circ$  o  $12,9^\circ$ ;  $22,8^\circ$  y  $23,4^\circ$ .
- 15 5. El uso de la reivindicación 4 en donde la rifaximina  $\tau$  está **caracterizada por** espectros de difracción de rayos X con picos en los valores de ángulos  $2\theta \pm 0,1^\circ$  de  $5,9^\circ$ ;  $9,0^\circ$ ;  $12,9^\circ$ ;  $15,4^\circ$ ;  $18,8^\circ$ ;  $22,8^\circ$  y  $23,4^\circ$ .
- 20 6. Un proceso para producir la forma cristalina  $\tau$  de rifaximina siendo una forma solvatada de rifaximina con dietilenglicol monoetil éter (DEGME), que comprende las etapas de:
  - disolver rifaximina en dietilenglicol monoetil éter (DEGME), en una relación molar DEGME:rifaximina que varía de 4:1 a 500:1, a temperaturas que varían desde la temperatura ambiente a  $100^\circ\text{C}$  durante un período de tiempo que varía de 5 minutos a 5 horas para proporcionar una disolución de rifaximina;
  - 25 – enfriar la disolución a una temperatura que varían desde la temperatura ambiente a  $-20^\circ\text{C}$  y durante un periodo de tiempo que varía de 1 hora a 20 horas.
  - filtrar la disolución para obtener el precipitado de rifaximina;
  - secar el precipitado a una temperatura que oscila entre la temperatura ambiente a  $40^\circ\text{C}$  bajo una presión que varía desde la presión ambiente hasta 0,001 Torr, durante un tiempo que varía de 10 minutos a 1 día.
- 30 7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el precipitado antes de secarse se lava con un disolvente apolar orgánico.
- 35 8. El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 6 o 7 en donde la rifaximina  $\tau$  está **caracterizada por** un sistema cristalino tetragonal, el grupo espacial es P41212 y los parámetros de celda unitaria son  $a = b = 16,51$  (1) Å;  $c = 36,80$  (1) Å;  $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ ;  $V = 10027$  (1) Å<sup>3</sup>.
- 40 9. El proceso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la rifaximina  $\tau$  está **caracterizada por** espectros de difracción de rayos X con picos en valores de ángulos  $2\theta \pm 0,1^\circ$  de  $5,9^\circ$ ;  $9,0^\circ$  y  $12,9^\circ$ ; o  $5,9^\circ$ ;  $12,9^\circ$  y  $18,8^\circ$ ; o  $5,9^\circ$ ;  $15,4^\circ$  y  $23,4^\circ$ ; o  $9,0^\circ$ ;  $15,4^\circ$  y  $23,4^\circ$  o  $12,9^\circ$ ;  $22,8^\circ$  y  $23,4^\circ$ .
- 45 10. El proceso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la rifaximina  $\tau$  está **caracterizada por** espectros de difracción de rayos X con picos en los valores de ángulos  $2\theta \pm 0,1^\circ$  de  $5,9^\circ$ ;  $9,0^\circ$ ;  $12,9^\circ$ ;  $15,4^\circ$ ;  $18,8^\circ$ ;  $22,8^\circ$  y  $23,4^\circ$ .
- 50 11. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 6 a 10 en donde la rifaximina  $\tau$  es un solvato estequiométrico, en donde DEGME y la rifaximina están en una relación molar 1:1.
- 55 12. El uso de un cristal único de rifaximina  $\tau$ , que es una forma solvatada de rifaximina con DEGME que tiene un sistema cristalino tetragonal, el grupo espacial es P41212 y los parámetros de celda unitaria son  $a = b = 16,51$  (1) Å;  $c = 36,80$  (1) Å;  $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ ;  $V = 10027$  (1) Å<sup>3</sup>; **caracterizado por** espectros de difracción de rayos X con picos en valores de ángulos  $2\theta \pm 0,1^\circ$  de  $5,9^\circ$ ;  $9,0^\circ$  y  $12,9^\circ$ ; o  $5,9^\circ$ ;  $12,9^\circ$  y  $18,8^\circ$ ; o  $5,9^\circ$ ;  $15,4^\circ$  y  $23,4^\circ$ ; o  $9,0^\circ$ ;  $15,4^\circ$  y  $23,4^\circ$  o  $12,9^\circ$ ;  $22,8^\circ$  y  $23,4^\circ$  o siendo **caracterizado por** espectros de difracción de rayos X con picos en los valores de ángulos  $2\theta \pm 0,1^\circ$  de  $5,9^\circ$ ;  $9,0^\circ$ ;  $12,9^\circ$ ;  $15,4^\circ$ ;  $18,8^\circ$ ;  $22,8^\circ$  y  $23,4^\circ$  para detectar la presencia de rifaximina  $\tau$  en una mezcla de rifaximinas que posiblemente comprenden otras formas de cristales y formas amorfas de rifaximina, **caracterizado por** la comparación de un patrón de difracción de rayos X de polvo de la mezcla con el patrón de difracción de rayos X del cristal único de rifaximina  $\tau$ .
- 60 13. El uso de la reivindicación 12 en donde el patrón de difracción de rayos X se obtiene colocando la mezcla en un difractómetro de rayos X y mediante el suministro de un haz intenso de rayos X monocromáticos sobre la mezcla produciendo un patrón regular de reflexiones, proporcionando así un patrón de difracción de rayos X de la mezcla.

14. El uso de una de las reivindicaciones 12 o 13 en donde la rifaximina  $\tau$  se identifica en la mezcla por la detección de los picos a partir del patrón de difracción de rayos X de polvo del cristal único de rifaximina  $\tau$  en el patrón de difracción de rayos X de polvo de la mezcla.
- 5 15. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 12 a 14 en donde la coincidencia de picos relevantes en los patrones calculados de la rifaximina  $\tau$  y la mezcla de rifaximinas permite la identificación de la rifaximina  $\tau$  en una mezcla o en presencia de una forma amorfa sólida.

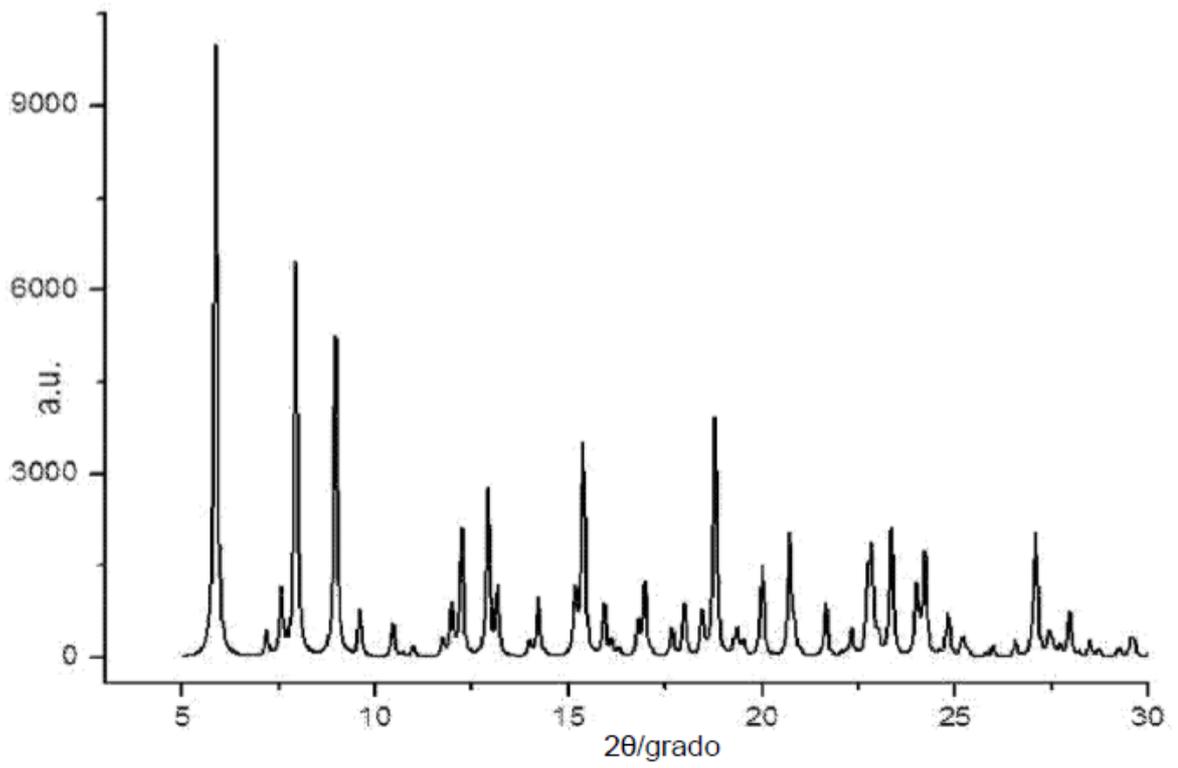


FIGURA 1

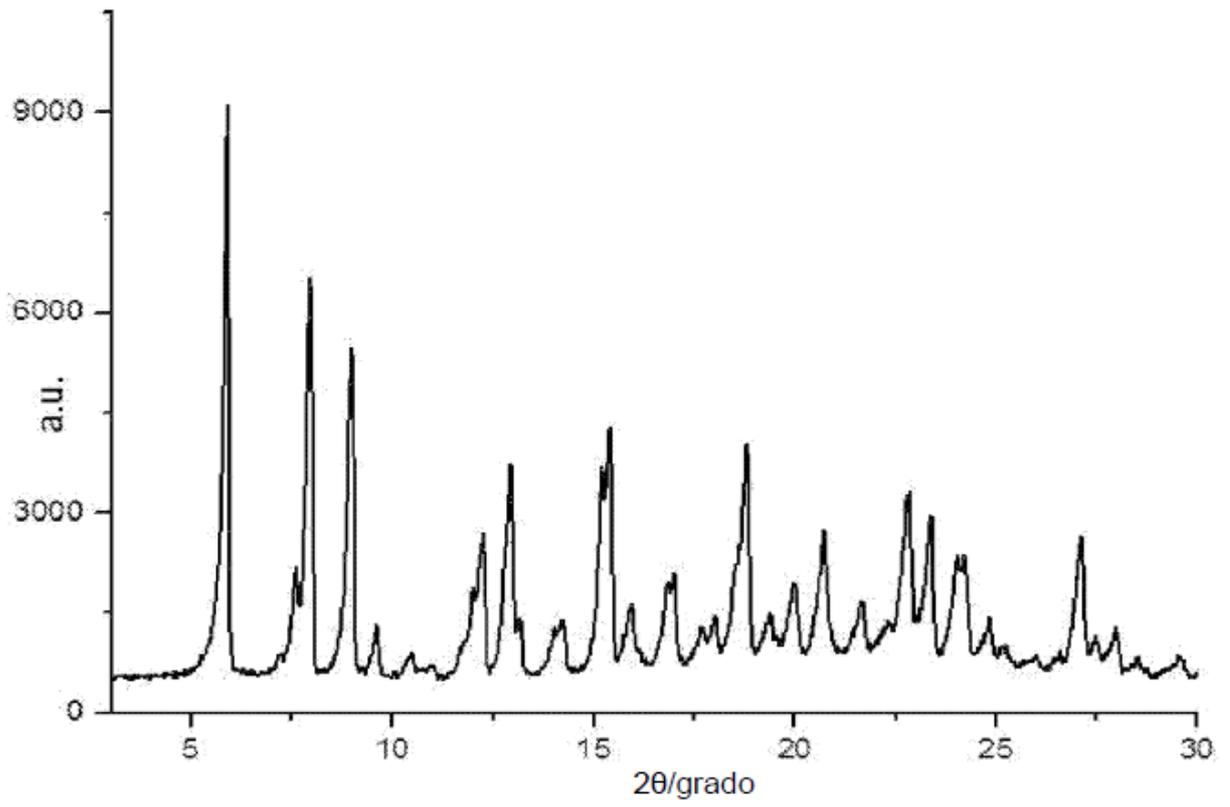


FIGURA 2