



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 320 160**

51 Int. Cl.:
C07D 498/22 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06004219 .9**
96 Fecha de presentación : **09.03.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1676847**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.07.2006**

54 Título: **Formas polimorfas de rifaximina como antibióticos.**

30 Prioridad: **07.11.2003 IT MI03A2144**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.05.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.05.2009

73 Titular/es: **ALFA WASSERMANN S.p.A.**
Contrada S. Emidio
65020 Alanno, PE, IT

72 Inventor/es: **Viscomi, Giuseppe C.;**
Campana, Manuela;
Braga, Dario;
Confortini, Donatella;
Cannata, Vincenzo;
Severini, Denis;
Righi, Paolo y
Rosini, Goffredo

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

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

Formas polimorfas de rifaximina como antibióticos.

5 Antecedentes de la invención

La rifaximina (INN, véase el Índice Merck, XIII Ed., 8304) es un antibiótico que pertenece a la clase de rifamicina, específicamente es una pirido - imidazo rifamicina que se describe y se reivindica en la patente italiana IT 1154655. La patente europea EP 0161534 describe y reivindica un procedimiento para su producción a partir de rifamicina O (El índice Merck, XIII Ed., 8301).

Ambas patentes describen la purificación de rifaximina de una forma genética que afirma que la cristalización se puede llevar a cabo en disolventes adecuados o sistemas de disolventes y en resumen muestra en algunos ejemplos que el producto que se produce a partir de la reacción se puede cristalizar en la mezcla 7 : 3 de alcohol etílico/agua y se puede secar tanto a presión atmosférica como a vacío. Ninguna de estas patentes divulga las condiciones experimentales de cristalización y secado, ni las características cristalográficas distintivas del producto resultante.

La presencia de diferentes polimorfismos era anteriormente desconocida y por lo tanto las condiciones experimentales descritas en ambas patentes se han desarrollado para producir un producto homogéneo que tiene una pureza adecuada desde el punto de vista químico, independientemente de los aspectos cristalográficos del propio producto.

Ahora se ha encontrado, inesperadamente, que algunas formas polimórficas existen cuya formación, además del disolvente, depende de las condiciones de tiempo y temperatura a las que se llevan a cabo tanto la cristalización como el secado.

Estas formas polimórficas ordenadas se identifican como rifaximina α (figura 1) y rifaximina β (figura (2) en base de sus difractogramas específicos respectivos, mientras que la forma poco cristalina con un alto contenido de componente amorfo se identifica como rifaximina γ (figura 3) en la presente solicitud.

Las formas polimorfas de rifaximina se han caracterizado usando difracción de rayos X en polvo.

La identificación y caracterización de estas formas polimorfas y, contemporáneamente, la definición de condiciones experimentales para obtenerlas es muy importante para un compuesto dotado con una actividad farmacológica que, como la rifaximina, se comercializa como una preparación medicinal para uso tanto humano como veterinario. Se sabe que el polimorfismo de un compuesto se puede usar como un principio activo en una preparación medicinal puede influenciar las propiedades fármaco - toxicológicas del fármaco. Las diferentes formas polimorfas de un principio activo tienen diferente biodisponibilidad, solubilidad, estabilidad, color, compresibilidad, fluidez y aptitud para el moldeo con la modificación consecuente del perfil de la seguridad toxicológica, eficacia clínica y eficacia productiva.

La significación de formas polimorfas diferentes se confirma por el hecho de que las autoridades que regulan la concesión de la autorización para la comercialización de fármacos requieren que los procedimientos de fabricación de los principios activos se normalizan y se controlan de tal manera que proporcionan resultados homogéneos y confiables en términos de polimorfismo de los lotes de producción (CPMP/QWP/96, 2003 - Nota para la guía sobre la Química de Nuevas Sustancias Activas; CPMP/ICH/367/96 - Nota para las especificaciones guías: procedimientos de ensayo y criterios de aceptación para nuevas sustancias fármacos y nuevos productos fármacos: sustancias químicas; Fecha para la puesta en operación; mayo 2000).

La necesidad de la normalización anteriormente mencionada se ha fortalecido, justo en el campo de antibióticos de rifamicina, por Henwood S. Q., de Villiers M. M., Liebenberg W. y Lötter A. P., Drug Development and Industrial Pharmacy, 26, (4), 403 - 408, (2000), que han determinado que los lotes de producción diferentes de rifampicina (INN) producidos por diferentes fabricantes muestran diferentes características polimorfas, y como consecuencia muestran perfiles diferentes de disolución junto con la alteración posterior de las propiedades farmacológicas respectivas.

Aplicando los procedimientos de cristalización y secado divulgados genéricamente en las patentes anteriores IT 1154655 y EP 0161534 se ha encontrado que en algunas condiciones experimentales se obtiene la deficiente forma cristalina de rifaximina mientras que en otras condiciones experimentales se obtienen las otras formas polimorfas cristalinas de rifaximina. Además, se ha encontrado que algunos parámetros, que no se divulgan en las patentes anteriormente mencionadas (por ejemplo, las condiciones de preservación y humedad relativa del ambiente) tienen un efecto sorprendente en la forma del polimorfismo.

La forma polimorfa de rifaximina de la presente solicitud de patente no se observó previamente ni se propuso la hipótesis. El pensamiento general en cualquier momento era que un producto homogéneo único se obtendría siempre independientemente del procedimiento que se escogiera con el intervalo de las condiciones descritas, independientemente de las condiciones usadas para cristalizar, secar y conservar.

Se ha encontrado ahora que la formación de las formas α , β y γ depende de la presencia de agua dentro del disolvente cristalino, de la temperatura a la que el producto se cristaliza y de la cantidad de agua presente del producto al final de la fase de secado.

La forma β de rifaximina se ha sintetizado después y es el objeto de la presente invención.

Además se ha encontrado que la presencia de agua en rifaximina en el estado sólido es reversible, de manera que la absorción y/o cesión de agua puede tener lugar en condiciones ambientales adecuadas. Por lo tanto, la rifaximina es susceptible de transición de una forma a otra, también permaneciendo en el estado sólido, sin la necesidad de que se disuelva y se cristalice. Por ejemplo, el polimorfismo α , mediante la adición de agua mediante hidratación hasta que se alcanza un contenido en agua de 4,5%, se convierte en el polimorfismo β , que a su vez, perdiendo agua mediante secado hasta que se alcanza un contenido inferior al 4,5%, se convierte en el polimorfismo α .

Estos resultados tienen una importancia notable ya que determinan las condiciones de la fabricación industrial de algunas etapas que no se habían considerado previamente críticas para la determinación del polimorfismo de un producto, como por ejemplo el lavado de un producto de cristalización, o las condiciones de conservación del producto final, o las características del recipiente en el que se conserva el producto.

La forma anteriormente mencionada β , se puede usar de manera ventajosa como producto puro y homogéneo en la fabricación de preparaciones medicinales que contienen rifaximina.

Como se ha indicado previamente, el procedimiento de fabricación de rifaximina a partir de rifamicina O divulgado y reivindicado en el documento EP 01611534 es deficiente desde el punto de vista de la purificación e identificación del producto obtenido. Muestra algunas limitaciones también desde el punto de vista sintético como se considera, por ejemplo, los tiempos muy largos de dirección, entre 16 y 72 horas, que es inadecuado para uso industrial y además debido a que no proporciona la reducción *in situ* de la rifaximina oxidada que se puede formar dentro de la mezcla de reacción.

Por lo tanto, un objeto adicional de la presente invención es un procedimiento mejorado para la fabricación industrial de la forma β de rifaximina, reivindicada en esta memoria descriptiva como productos y utilizables como se ha definido y los principios activos homogéneos en la fabricación de las preparaciones medicinales que contienen tal principio activo.

Descripción de la invención

Como se ha mencionado anteriormente, la forma β del antibiótico conocido como rifaximina (INN), los procedimientos para su producción y el uso del mismo en la fabricación de preparaciones medicinales para la administración oral o tópica, son el objeto de la presente invención.

Una realización de la presente invención comprende hacer reaccionar un equivalente molar de rifamicina O con un exceso de 2-amino-4-metilpiridina, preferiblemente a partir de 2,0 a 3,5 equivalentes molares, en una mezcla de disolventes hecha de agua y alcohol etílico en relaciones volumétricas entre 1:1 y 2:1, durante un período de tiempo entre 2 y 8 horas a una temperatura entre 40°C y 60°C.

Al final de la reacción la masa de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se añade con una solución de ácido ascórbico en una mezcla de agua, alcohol etílico y ácido clorhídrico concentrado acuoso, con fuerte agitación, con el fin de reducir la pequeña cantidad de rifaximina oxidada que se forma durante la reacción. Finalmente el pH se lleva hasta aproximadamente 2,0 mediante una adición posterior de una solución acuosa concentrada de ácido clorhídrico, con el fin de retirar mejor el exceso de 2-amino-4-metil-piridina usada en la reacción. La suspensión se filtra y el sólido obtenido se lava con la misma mezcla de disolvente alcohol/alcohol etílico usada en la reacción. Tal producto semiacabado se llama "rifaximina bruta".

La rifaximina bruta se puede someter directamente a la etapa posterior de purificación. Como alternativa, si el producto semiacabado se va a conservar durante un largo tiempo, la rifaximina bruta se puede secar a vacío a una temperatura menor que 65°C durante un período de entre 6 y 24 horas, tal producto semiacabado se llama "rifaximina bruta seca".

La rifaximina bruta así obtenida y/o rifaximina bruta seca se purifican disolviéndolas en alcohol etílico a una temperatura entre 45°C y 65°C y cristalizándolas mediante la adición de agua, preferiblemente en cantidades en peso entre 15% y 70% con respecto a la cantidad en peso del alcohol etílico usado para la disolución, y manteniendo la suspensión obtenida a una temperatura entre 50°C y 0°C con agitación durante un período de entre 4 y 36 horas.

La suspensión se filtra y el sólido obtenido se lava con agua y se seca a vacío o a presión normal, con o sin un agente secante, a una temperatura entre temperatura ambiente y 105°C durante un período de tiempo entre 2 y 72 horas.

El logro de la forma β depende de las condiciones elegidas para la cristalización. En particular, la composición de la mezcla de disolventes en la que se lleva a cabo la cristalización, la temperatura a la que la mezcla de reacción se mantiene después de la cristalización y el período de tiempo al que se mantiene esa temperatura, se ha probado que es crítico.

ES 2 320 160 T3

La rifaximina β se obtiene cuando la temperatura se lleva primero hasta un valor entre 28°C y 32°C con el fin de provocar el comienzo de la cristalización, después la suspensión se lleva hasta una temperatura entre 40°C y 50°C y se mantiene a este valor durante un período de tiempo entre 6 y 24 horas, después la suspensión se enfría rápidamente hasta 0°C, en un período de tiempo entre 15 minutos y una hora, se filtra, el sólido se lava con agua y después se seca.

La etapa de secado juega una parte importante en la obtención de la forma polimorfa β de la rifaximina y tiene que comprobarse por medio de un procedimiento adecuado para determinar el contenido de agua, como por ejemplo el procedimiento de Karl Fisher, con el fin de comprobar la cantidad de agua restante presente en el producto después de secar.

La producción de rifaximina α o de rifaximina β durante el secado depende de la cantidad de agua que queda al final, mayor o menor que 4,5%, y no de las condiciones experimentales de presión y temperatura a la que este límite crítico de porcentaje de agua se logra. De hecho, las dos formas polimorfas, con mayor o menor cantidad de agua, se puede obtener secando a vacío o a presión atmosférica, a temperatura ambiente o a altas temperaturas, en presencia o en ausencia de agentes de secado, con la condición de que el secado se lleve a cabo durante la cantidad de tiempo necesaria de manera que se logre el porcentaje de agua característico para la forma polimorfa.

La forma polimorfa β se obtiene cuando el secado del producto, cristalizado y lavado con agua, se detiene a valores de agua superiores a 4,5%, como se miden por medio del procedimiento de Karl Fisher, preferiblemente entre 5,0% y 6,0%. La forma β es higroscópica, absorbe agua de una forma reversible en la presencia de condiciones adecuadas de presión y humedad en el entorno ambiental y es susceptible de transformación de una forma a otra.

La forma polimorfa α , mantenida en un ambiente con una humedad relativa mayor que el 50% durante un período de tiempo entre 12 y 48 horas, se convierte en la forma polimorfa β .

Otro tipo de transformación ocurre entre la forma γ y las formas α y β . Tiene lugar dependiendo de las temperaturas mantenidas durante la precipitación de rifaximina.

En particular la forma γ cambia a la forma β manteniendo una suspensión de la forma γ de la rifaximina en una mezcla disolvente de alcohol etílico/agua 7:3 (V/V) a una temperatura entre 38°C y 50°C con agitación fuerte durante un periodo de tiempo prolongado, preferiblemente entre 6 y 36 horas.

La filtración y el lavado con agua desmineralizada, después el secado hasta que se alcanza un contenido de agua mayor que el 4,5%, preferiblemente entre 5,0% y 6,0%, da como resultado la forma polimorfa β .

Estas transiciones de una forma a otra son muy importantes en el ámbito de la presente invención, debido a que pueden ser un procedimiento alternativo de fabricación para obtener la forma deseada para la producción de las preparaciones médicas. Por lo tanto, el procedimiento que permite la conversión de rifaximina γ en rifaximina β en una manera industrial válida, el procedimiento que permite la conversión de rifaximina α en rifaximina β en una manera industrial válida son partes importantes de la presente invención.

El procedimiento que se refiere a la transformación de rifaximina γ en rifaximina β comprende suspender rifaximina γ en una mezcla de disolventes hecha de alcohol etílico/agua en la relación volumétrica de 7:3; calentando la suspensión hasta que se alcanza una temperatura entre 38°C y 50°C y manteniéndola a esta temperatura en agitación fuerte durante un período de tiempo entre 6 y 36 horas. Después la suspensión se filtra, el sólido se lava con agua y se seca dando como resultado la forma polimorfa β cuando se continúa el secado hasta que se alcanza un porcentaje de agua entre 5,0% y 6,0% como se mide con el procedimiento de Karl Fisher.

El procedimiento que se refiere a la transformación de la forma α en la forma β consiste en mantener la rifaximina α , en la forma de polvo, en un entorno ambiental que tiene una tasa de humedad relativa mayor del 50% durante un periodo de tiempo necesario, generalmente entre 12 y 48 horas, con el fin de conseguir un contenido en agua en el polvo mayor del 4,5%.

A partir de la descripción anterior, está claro que durante la fase de conservación del producto particular se tiene que tener cuidado de manera que las condiciones ambientales no cambien el contenido en agua del producto. Esto se puede lograr conservando el producto en ambientes que tengan humedad controlada o en recipientes cerrados que no permiten un cambio significativo de agua con el entorno ambiental exterior.

El polimorfismo llamado rifaximina β se caracteriza por un contenido de agua superior al 4,5%, preferiblemente entre 5,0% y 6,0%, y a partir de un difractograma de rayos X en polvo (reseñado en la figura 2) que muestra máximos en los valores de ángulos de difracción 2θ de 5,4°; 6,4°; 7,0°; 7,8°; 9,0°; 10,4°; 13,1°; 14,4°; 17,1°; 17,9°; 18,3°; 20,9°.

Los difractogramas se han llevado a cabo por medio del instrumento X'Pert de Phillips dotado con geometría Bragg - Brentano y en las condiciones de trabajo siguientes:

Tubo de rayos X: Cobre

Radiación usada: K ($\alpha 1$), K ($\alpha 2$)

ES 2 320 160 T3

Tensión y corriente del generador: KV 40, mA 40

Monocromador: Grafito

5 Tamaño del paso: 0,02

Tiempo por paso: 1,25 segundos

10 Valor 2θ angular de partida y final: $3,0^\circ \div 30,0^\circ$

La evaluación del contenido de agua presente en las muestras analizadas se ha llevado a cabo siempre mediante el procedimiento de Karl Fisher.

15 La forma β se puede usar de manera ventajosa en la producción de preparaciones medicinales que tienen actividad antibiótica, que contiene rifaximina, tanto para uso oral como tópico. La dosificación está en general entre 10 mg y 10 g, preferiblemente 20 mg a 5 g por día por adulto. Si la rifaximina β se combina con otros antibióticos conocidos tales como eritromicina, fluoroquinolonas, vancomicina, tetraciclinas, trimetoprim, ácido fusídico, isoniazida, fosfomicina, ciprofloxacin, dapsona, o aminosida, la dosificación de rifaximina se puede ajustar de manera adecuada.

20 Las preparaciones medicinales para uso oral contienen rifaximina β junto con los excipientes usuales como agentes de dilución como manitol, lactosa y sorbitol; agentes aglutinantes como almidones, gelatinas, azúcares, derivados de celulosa, gomas naturales y polivinilpirrolidona; agentes lubricantes como talco, estearatos, aceites vegetales hidrogenados, polietilenglicol y dióxido de silicio coloidal; agentes disgregantes como almidones, celulosas, alginatos, gomas y polímeros reticulados; agentes colorantes, aromatizantes y edulcorantes.

25 Todas las preparaciones sólidas que se pueden administrar por vía oral se pueden usar en el ámbito de la presente invención, por ejemplo comprimidos revestidos y sin revestir, cápsulas hechas de gelatina blanda y dura, píldoras revestidas de azúcar, pastillas, hojas de oblea, gránulos y polvos en paquetes sellados.

30 Las preparaciones medicinales para uso tópico contienen rifaximina β junto con los excipientes usuales como vaselina, cera blanca, lanolina y los derivados de los mismos, alcohol estearílico, proipilenglicol, lauril sulfato sódico, éteres de alcoholes grasos de polioxietilenos, ésteres de los ácidos grasos de polioxietilenos, monoestearato de sorbitán, monoestearato de glicerilo, monoestearato de propilenoglicol, polietilenoglicoles, metilcelulosa, hidroximetilpropilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, aluminio coloidal y silicato de magnesio, alginato de sodio.

35 Todas las preparaciones tópicas se pueden usar en el ámbito de la presente invención, por ejemplo los ungüentos, las pomadas, las cremas, los ges y las lociones.

40 La invención se ilustra en esta memoria descriptiva más adelante mediante algunos ejemplos que no están concebidos para que limiten la invención. Los resultados muestran que la forma β se puede obtener manipulando las condiciones anteriormente mencionadas de cristalización y secado.

Ejemplo 1

45 Preparación de rifaximina bruta y de rifaximina bruta seca

En un matraz de tres bocas equipado con agitador mecánico, termómetro y condensador de reflujo, se cargan 120 ml de agua desmineralizada, 96 ml de alcohol etílico, 63,5 g de rifamicina O y 27,2 g de 2-amino-4-metilpiridina sucesivamente a temperatura ambiente. Después de cargar, la masa se calienta a $47 \pm 3^\circ\text{C}$, se mantiene en agitación a esta temperatura durante 5 horas, después se enfría hasta $20 \pm 3^\circ\text{C}$ y, durante 30 minutos, se añade con una mezcla, preparada separadamente, hecha de 9 ml de agua desmineralizada, 12,6 ml de alcohol etílico, 1,68 g de ácido ascórbico y 9,28 g de ácido clorhídrico concentrado acuoso. Al final de la adición, la masa se mantiene en agitación durante 30 minutos a una temperatura interna de $20 \pm 3^\circ\text{C}$ y después, a la misma temperatura, 7,72 g de ácido clorhídrico concentrado se añaden a gotas hasta un pH igual a 2,0.

55 Al final de la adición, la masa se mantiene en agitación, siempre a una temperatura interna de 20°C , durante 30 minutos, después el precipitado se filtra y se lava mediante una mezcla hecha de 32 ml de agua desmineralizada y 25 ml de alcohol etílico. La "rifaximina bruta" así obtenida (89,2 g) se seca a vacío a temperatura ambiente durante 12 horas obteniendo 64,4 g de "rifaximina bruta seca" que muestra un contenido en agua igual a 5,6% y un difractograma correspondiente a la forma polimorfa β .

Ejemplo 2

65 Preparación de rifaximina β

Se cargan 163 ml de alcohol etílico y 62,2 gramos de rifaximina bruta seca a temperatura ambiente en un matraz de tres bocas equipado con agitador mecánico, termómetro y condensador de reflujo. La suspensión se calienta a $57 \pm 3^\circ\text{C}$ hasta la disolución completa del sólido y a esta temperatura se añaden 70 ml de agua desmineralizada durante 30

ES 2 320 160 T3

minutos. Después del final de la adición la temperatura se lleva hasta 30°C en 40 minutos y se mantiene a este valor hasta la cristalización completa. La temperatura de la suspensión se lleva después hasta aproximadamente 40°C y se mantiene a este valor durante 20 horas con agitación; después la temperatura se lleva a 0°C durante 30 minutos y la suspensión se filtra inmediatamente. El sólido se lava con 180 ml de agua desmineralizada.

El secado a vacío a temperatura ambiente se comprueba por medio del procedimiento de Kart Fisher y se para cuando el contenido en agua alcanza el 5,0%: se obtienen 52,6 g de rifaximina β caracterizados a partir de un difractograma de rayos X en polvo que muestra máximos a valores de ángulos 2θ de 5,4°; 6,4°; 7,0°; 7,8°; 9,0°; 10,4°; 13,1°; 14,4°; 17,1°; 17,9°; 18,3°; 20,9°.

Ejemplo 3

Preparación de rifaximina β a partir de rifaximina α

Se mantienen 5 gramos de rifaximina α que tienen un contenido en agua igual al 2,5% durante 40 horas en una atmósfera que contiene una humedad relativa igual al 56% elaborada por medio de una solución acuosa saturada de nitrato de calcio tetrahidrato. Se obtienen 5,17 gramos de rifaximina β con un contenido en agua igual al 5,9% después de este tiempo.

REIVINDICACIONES

1. Una rifaximina β purificada, un polimorfismo del antibiótico rifaximina, en el que dicha rifaximina α tiene un contenido en agua menor del 4,5%, y produce un difractograma de rayos X de polvo que muestra máximos a valores de los ángulos de difracción 2θ de 5,4°; 6,4°; 7,0°; 7,8°; 9,0°; 10,4°; 13,1°; 14,4°; 17,1°; 17,9°; 18,3°; 20,9°.

2. La rifaximina β de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho contenido en agua está entre 5,0% y 6,0%.

3. Un procedimiento para la producción de rifaximina β , que comprende:

hacer reaccionar un equivalente molar de rifamicina O con un exceso de 2-amino-4-metilpiridina en una mezcla de disolventes de agua y alcohol etílico en una relación volumétrica entre 1:1 y 2:1, durante un período de tiempo entre 2 y 8 horas, a una temperatura entre 40°C y 60°C,

tratar la masa de reacción a temperatura ambiente con una solución de ácido ascórbico en una mezcla de agua, alcohol etílico y ácido clorhídrico acuoso concentrado,

ajustar el pH de la masa de reacción hasta pH 2,0 con una solución acuosa concentrada de ácido clorhídrico,

filtrar la suspensión,

lavar cualquier sólido resultante con la mezcla de disolventes agua/alcohol etílico para obtener rifaximina bruta,

purificar la rifaximina bruta disolviéndola en alcohol etílico a una temperatura entre 45°C y 65°C,

precipitar la rifaximina bruta añadiendo agua y reducir la temperatura de la suspensión entre 0°C y 50°C con agitación durante un período de tiempo entre 4 y 36 horas.

filtrar la suspensión,

lavar el sólido resultante con agua, y

secar a vacío o en condiciones de presión normal, con o sin un agente secante, a una temperatura entre temperatura ambiente y 105°C, durante un período de tiempo entre 2 y 72 horas.

4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, en el que dicha 2-amino-4-metilpiridina está entre 2,0 y 3,5 equivalentes molares.

5. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, en el que dicha agua añadida para precipitar la rifaximina bruta está en una cantidad en peso entre 15% y 70% con respecto a la cantidad de peso de alcohol etílico para la disolución.

6. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3 para la producción de rifaximina β , en el que después de la adición de agua a la rifaximina bruta, la temperatura se reduce hasta un valor entre 28°C y 32°C con el fin de provocar el comienzo de la cristalización,

agitar la suspensión resultante a una temperatura entre 40°C y 50°C durante un periodo de tiempo entre 6 y 24 horas,

enfriar la suspensión hasta 0°C durante un período de tiempo entre 6 y 24 horas,

filtrar la suspensión, lavar el sólido resultante con agua, y

secar el sólido lavado hasta que se alcanza un contenido en agua superior al 4,5%.

7. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que dicho contenido en agua está entre 5,0% y 6,0%.

8. Un procedimiento para la producción de rifaximina β , que comprende:

suspender rifaximina γ en una mezcla de disolventes hecha de alcohol etílico/agua en la relación volumétrica de 7:3,

calentar la suspensión a una temperatura entre 38°C y 50°C, en agitación, durante un período de tiempo entre 6 y 36 horas,

filtrar la suspensión,

ES 2 320 160 T3

lavar el sólido resultante con agua, y

secar el sólido lavado hasta que se alcanza un porcentaje de agua del 4,5%.

5 9. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, en el que dicho contenido en agua está entre 5,0% y 6,0%.

10 10. Un procedimiento para la producción de rifaximina β , que comprende mantener rifaximina α en un entorno ambiental que tiene una humedad relativa mayor del 50% durante un periodo de tiempo entre 12 y 48 horas hasta que dicha rifaximina α se convierte en rifaximina β .

11. Una composición que comprende una cantidad predeterminada de rifaximina β en combinación con excipientes adecuados para la administración oral.

15 12. La composición de acuerdo con la reivindicación 11, en la que dichos excipientes son adecuados para la producción de comprimidos revestidos y sin revestir, cápsulas de gelatina dura y blanda, píldoras revestidas de azúcar, pastillas, hojas de oblea, gránulos y/o polvos.

20 13. Una composición que comprende una cantidad predeterminada de rifaximina β en combinación con excipientes adecuados para la administración tópica.

14. La composición de acuerdo con la reivindicación 13, en la que dichos excipientes son adecuados para la producción de ungüentos, pomadas, cremas, geles y lociones.

25 15. Una composición que comprende la rifaximina β de acuerdo con la reivindicación 1 en combinación con excipientes farmacéuticamente aceptables.

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 320 160 T3

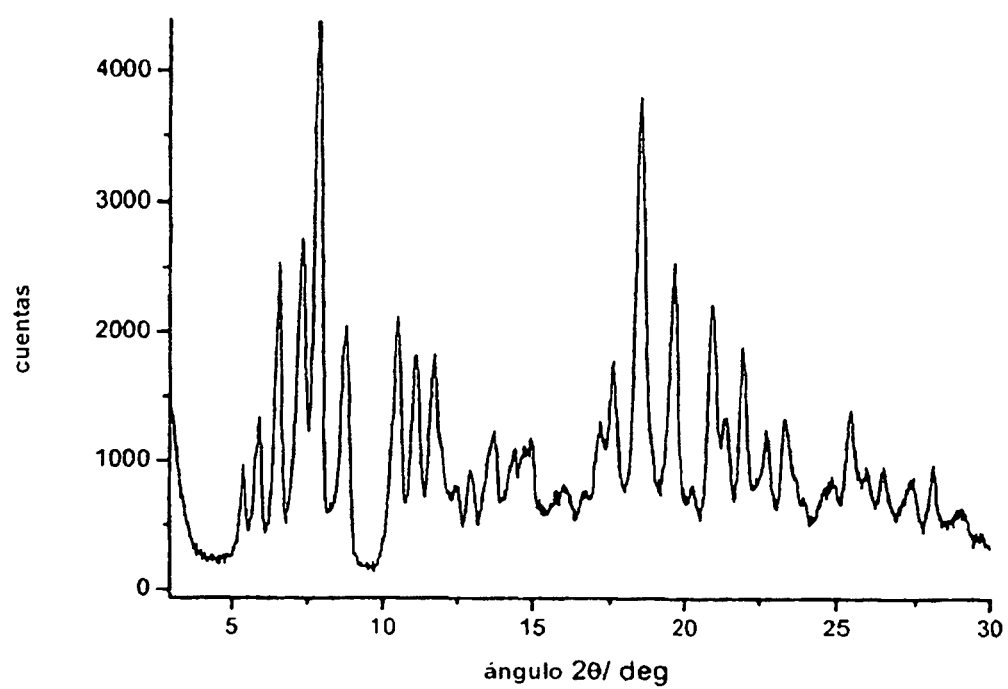


Figura 1

ES 2 320 160 T3

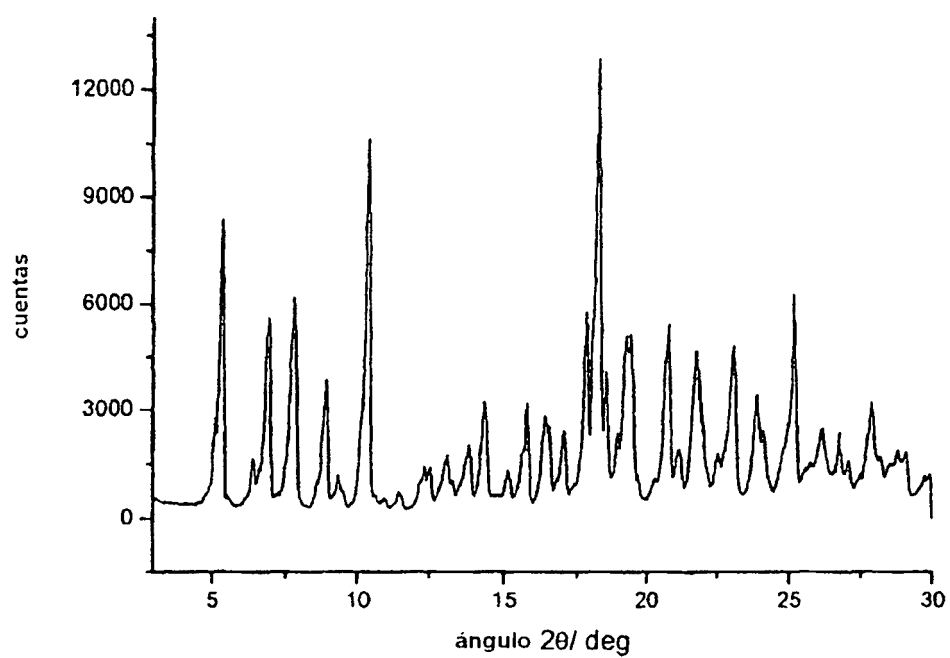


Figura 2

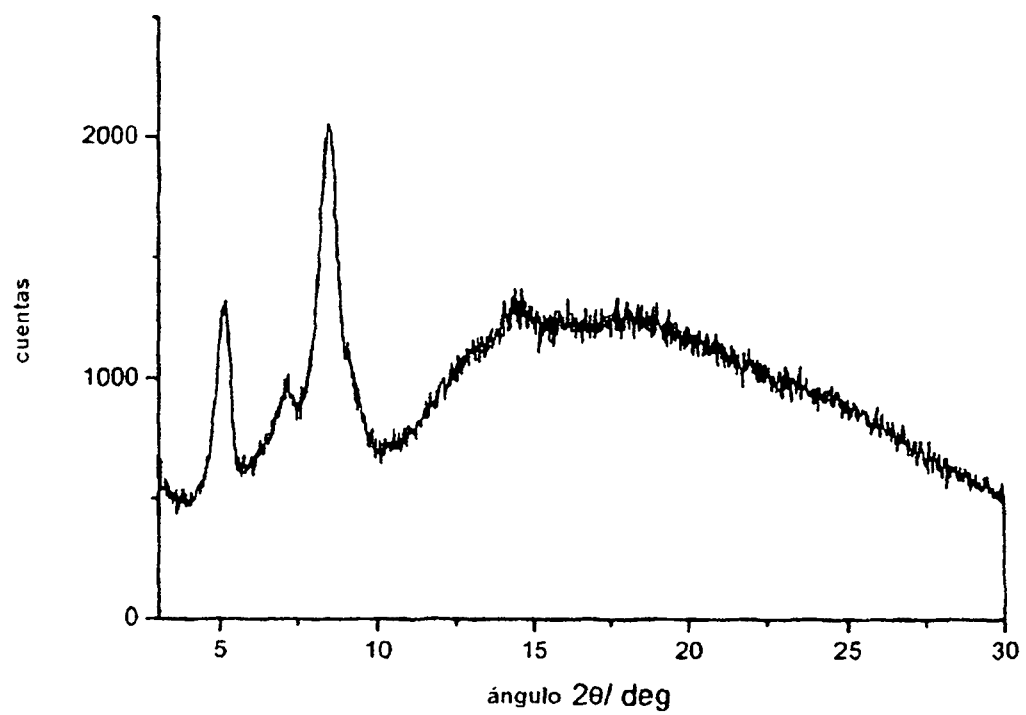


Figura 3