



MD 3653 F2 2008.07.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **3653** ⁽¹³⁾ **F2**
(51) Int. Cl.: *C07D 498/22* (2006.01)
A61K 31/395 (2006.01)
A61K 31/4188 (2006.01)
A61K 31/4353 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

(12) **BREVET DE INVENȚIE**

Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată în termen de 6 luni de la data publicării	
(21) Nr. depozit: a 2006 0080 (22) Data depozit: 2004.11.04 (31) Nr.: MI2003A002144 (32) Data: 2003.11.07 (33) Țara: IT (41) Data publicării cererii: 2006.11.30, BOPI nr. 11/2006	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2008.07.31, BOPI nr. 7/2008 (85) 2006.03.07 (86) PCT/EP2004/012490 2004.11.04 (87) WO 2005/044823 2005.05.19
(71) Solicitant: ALFA WASSERMANN S.P.A., IT (72) Inventatori: VISCOMI Giuseppe C., IT; CAMPANA Manuela, IT; BRAGA Dario, IT; CONFORTINI Donatella, IT; CANNATA Vincenzo, IT; RIGHI Paolo, IT; ROSINI Goffredo, IT (73) Titular: ALFA WASSERMANN S.P.A., IT (74) Reprezentant: GLAZUNOV Nicolai	

(54) **Forme polimorfe de rifaximină, procedee de obținere a lor și utilizarea acestora în calitate de antibiotic**

(57) **Rezumat:**

1

Invenția se referă la forme polimorfe de rifaximină, și anume la formele α , β , γ .

Forma polimorfă α de rifaximină are un conținut de apă mai mic de 4,5% și o difractogramă a pulberii cu raze X manifestand varfuri la valorile unghiurilor de difracție 2θ 6,6°; 7,4°; 7,9°; 8,8°; 10,5°; 11,1°; 11,8°; 12,9°; 17,6°; 18,5°; 19,7°; 21,0°; 21,4°; 22,1°.

Forma polimorfă β de rifaximină are un conținut de apă mai mare de 4,5% și o difractogramă a pulberii cu raze X manifestand varfuri la valorile unghiurilor de difracție 2θ 5,4°; 6,4°; 7,0°; 7,8°; 9,0°; 10,4°; 13,1°; 14,4°; 17,1°; 17,9°; 18,3°; 20,9°.

Forma polimorfă γ de rifaximină are un conținut de apă între 1,0% și 2,0% și o difractogramă a pulberii cu raze X manifestând, în general, un profil amorf și

2

cateva varfuri semnificative la valorile unghiurilor de difracție 2θ 5,0°; 7,1°; 8,4°.

Invenția se referă de asemenea la procedee de obținere a lor, la care prin încălzire se diluează rifaximină brută în alcool etilic și se inițiază cristalizarea produsului prin adăugarea apei la o temperatură anumită, pe parcursul unui anumit interval de timp, după care se realizează uscarea sub control, până când produsul finit ajunge la un anumit conținut de apă.

Formele polimorfe obținute de rifaximină se utilizează în calitate de preparate medicamentoase cu acțiune antibiotică pentru administrare orală și locală.

Revendicări: 20

Figuri: 3

5

10

15

MD 3653 F2 2008.07.31

Descriere:

Prezenta invenție se referă la forme polimorfe de rifaximină α , β și γ , la procedeele de obținere a lor și aplicarea lor la fabricarea preparatelor medicamentoase pentru administrare orală și locală.

5 Rifaximina (INN - denumire internațională nebrețată; vezi The Merck Index, ed. XIII, 8304) reprezintă un antibiotic din clasa rifamicinei. Este cunoscut procedeul de obținere a pirido-inidazo-rifamicinei din rifamicina O [1].

Este descrisă în general purificarea rifaximinei prin cristalizare în solvenți potriviți sau în sisteme de solvenți. În unele exemple produsul obținut poate fi cristalizat din amestecul alcool etilic-apă (7:3) și uscat atât la presiune atmosferică, cât și sub vid. Lipssește informația referitoare la condițiile experimentale de cristalizare și uscare, precum și caracteristicile cristalografice distinctive ale produsului obținut.

Prezența diversilor polimorfi nu a fost stabilită. Prin urmare, condițiile experimentale descrise au fost elaborate în scopul obținerii unui produs omogen, având o puritate potrivită din punct de vedere chimic, fără a lua în evidență aspectele cristalografice ale produsului propriu-zis.

15 Actualmente s-a descoperit că există câteva forme polimorfe de rifaximină, formarea cărora depinde de solvent, precum și de condițiile (timp și temperatură) în care are loc atât cristalizarea, cât și uscarea.

Aceste forme polimorfe vor fi în continuare numite rifaximina α (fig. 1) și rifaximina β (fig. 2) pe baza difractogramelor specifice ale lor, pe când forma cristalină slabă cu un conținut înalt de component amorf se va identifica ca rifaximina γ (fig. 3).

20 Formele polimorfe de rifaximină sunt caracterizate prin metoda de difracție a razelor Roentgen pe praf.

Identificarea și caracteristica acestor forme polimorfe și, după cum se consideră actualmente, definirea condițiilor experimentale de obținere a lor sunt foarte importante pentru un compus cu activitate farmacologică, care la fel ca și rifaximina este livrat pe piață în calitate de preparat medicamentos pentru uz atât uman, cât și veterinar. De fapt, se cunoaște că polimorfismul compusului, folosit în calitate de principiu activ, conținut într-un preparat medicamentos, poate influența proprietățile farmaco-toxicologice ale acestui medicament. Diverse forme polimorfe ale principiului activ, administrat oral sau local în calitate de medicament, pot să schimbe multe proprietăți ale lui, cum este bioaccesibilitatea, solubilitatea, stabilitatea, culoarea, compresibilitatea, fluiditatea și aplicabilitatea, modificând ulterior profilurile de securitate toxicologică, efectivitatea clinică și productivitate eficientă.

30 Toate cele sus-numite sunt confirmate prin faptul că organizațiile care gestionează autorizarea livrării substanțelor medicamentoase pe piață cer ca procedeele de obținere a principiului activ să fie standardizate și controlate astfel încât să asigure rezultate omogene și stabile referitor la polimorfismul loturilor de produs (CPMP/QWP/96, 2003 – Note for Guidance on Chemicals of new Active Substance; CPMP/ICH/367/96 – Note for guidance specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances: Date for coming into operation: May 2000).

35 Necesitatea standardizării a devenit și mai puternică în domeniul antibioticelor rifamicine datorită lui Henwood S.Q., de Villiers M.M., Liebenberg W. și Lötter A.P., Drug Development and Industrial Pharmacy, 26 (4), 2000, p.403-408, care au stabilit că diverse loturi de produs de rifampicină (INN), fabricate de diferiți producători, se deosebesc unul de altul, deoarece posedă caracteristici polimorfe diferite și, prin urmare, manifestă diferite profiluri de diluție, deopotrivă cu modificările consecvente ale proprietăților morfologice corespunzătoare.

Urmărind procesele de cristalizare și uscare, descrise în mod general în [1], s-a descoperit că în unele condiții experimentale se obține o formă cristalină slabă de rifaximină, pe când în alte condiții experimentale se obțin alte forme polimorfe cristaline de rifaximină. În plus, s-a descoperit că unii parametri, care nu au fost descriși în sursa indicată, de exemplu condițiile de stocare și umiditatea relativă a mediului ambiant, au o acțiune surprinzătoare asupra formei polimorfe.

45 Formele polimorfe de rifaximină, fiind obiect al prezentei cereri, nu au fost depistate niciodată anterior. Existența lor nici nu a fost presupusă, deoarece, de regulă, se considera că orice procedeu s-ar alege în cadrul condițiilor descrise, indiferent de condițiile folosite pentru cristalizare, uscare și păstrare, întotdeauna se obține același produs omogen.

Actualmente s-a descoperit că obținerea formelor α , β și γ depinde de prezența apei în diluantul de cristalizare, de temperatura la care produsul este cristalizat și de cantitatea de apă, prezentă în produs la sfârșitul procesului de uscare.

55 Forma α , forma β și forma γ de rifaximină au fost apoi sintetizate și sunt obiect al prezentei invenții.

În plus, s-a descoperit că prezența apei în rifaximina în stare solidă este reversibilă, astfel încât cu timpul poate avea loc absorbția și/sau transmiterea apei în condiții potrivite ale mediului ambiant; prin urmare, rifaximina este susceptibilă de transformare dintr-o formă în alta, rămânând totodată în stare solidă, fără a necesita o nouă diluare și recristalizare. De exemplu, atunci când forma polimorfă α

absoarbe apa până la un conținut de peste 4,5%, ea se transformă în forma polimorfă β , care la randul ei se transformă în forma polimorfă α , fiind uscată până la un conținut de apă mai mic de 4,5%.

5 Aceste rezultate sunt foarte importante, întrucât ele determină condițiile unor etape de lucru în producția industrială, care anterior nu erau considerate critice pentru determinarea polimorfismului produsului, de exemplu etapa de spălare a produsului cristalizat, condițiile de păstrare a produsului final sau caracteristicile containerului în care este stocat produsul.

Rifaximina își manifestă activitatea antibacterială cu spectru larg în tractul gastrointestinal împotriva bacteriilor localizate în el, inclusiv tulpinile anaerobe, care provoacă diareea infecțioasă. S-a mai comunicat că rifaximina, datorită proprietăților sale chimice și fizice, se caracterizează printr-o absorbție sistemică neînsemnată (Descombe J.J. et al., Pharmacokinetic study of rifaximin after oral administration in healthy volunteers. Int. J.Clin Pharmacol Res., 14 (2), 1994, p. 51-56).

10 Autorii invenției au descoperit că nivelul de absorbție sistemică a rifaximinei poate fi modificat, și aceasta constituie o parte a prezentei invenții, prin administrarea anumitor forme polimorfe de rifaximină, și anume rifaximina α , rifaximina β și rifaximina γ . Posibilitatea obținerii unei diferențe în absorbție este de aproape 600 ori, în intervalul de la 0,001 până la 1 g/ml în sange.

15 Evidența diferență în bioaccesibilitate este importantă, întrucât ea poate deosebi comportamentul farmacologic și toxicologic al celor trei forme polimorfe ale rifaximinei α , β și γ .

Intr-adevăr, rifaximina α și rifaximina β se absorb însemnat, fiind administrate oral, pe când rifaximina γ manifestă o absorbție moderată.

20 Rifaximinele α și β , care practic nu se absorb, pot avea doar o acțiune locală, inclusiv în cazul tractului gastrointestinal, având ca avantaj o toxicitate foarte joasă.

Pe de altă parte, rifaximina γ , care se absoarbe moderat, poate să-și găsească o aplicare avantajoasă în cazul microorganismelor sistemice, capabile să se ascundă și parțial să evite acțiunea antibioticelor aplicate local.

25 În ceea ce privește eventualele efecte adverse, legate de aplicarea terapeutică a rifaximinei, deosebit de relevantă este inducția rezistenței bacteriale față de antibiotice.

În general, în practica terapeutică de aplicare a antibioticelor rezistența bacterială față de aceleași sau diferite antibiotice se poate manifesta atunci, când apar tulpini rezistente. În cazul rifaximinei acest aspect este deosebit de relevant, deoarece rifaximina face parte din clasa rifamicinei, un membru al căreia, rifampicina, este folosit pe larg în tratamentul tuberculozei. Actualmente o cură scurtă de tratament al tuberculozei prezintă o terapie combinată, folosind patru ingrediente farmaceutice active: rifampicină, isoniazidă, etambutol și pirazinamid, rifampicina jucând rolul principal. Prin urmare, orice medicament, care ar pune în pericol eficiența terapiei prin selecție după rezistență față de rifampicină, ar fi dăunător (Kremer L. Remergence of tuberculosis: strategies and treatment. Expert Opin. Investig. Drugs, 11 (2), 2002, p. 153-157).

30 În principiu, având în vedere similitudinea structurală între rifaximină și rifampicină, administrarea rifaximinei ar putea induce selecția tulpinilor rezistente de *M. tuberculosis* și a rezistenței încrucișate față de rifampicină. Pentru a evita acest fenomen negativ este esențial controlul cantității rifaximinei absorbite sistemic.

40 Din acest punct de vedere este importantă diferența între absorbția sistemică a formelor α , β și γ de rifaximină, întrucât a fost demonstrat că la concentrații subinhibitoare de rifaximină, de exemplu în intervalul de la 0,1 până la 1 g/ml, este posibilă selecția tulpinilor rezistente (Marchese et al. In vitro activity of rifaximin, metronidazole and vancomycin against clostridium difficile and the rate of selection of spontaneously resistant mutants against representative anaerobic and aerobic bacteria, including ammonia-producing species. Chemotherapy, 46(4), 2000, p. 253-266).

45 Cele sus-numite demonstrează evident importanța mare a formelor polimorfe de rifaximină conform prezentei invenții și a diferitelor procedee industriale de obținere conform invenției a unor forme pure cu diverse proprietăți farmacologice, totodată confirmă evident importanța prezentei invenții, care a făcut cunoscut faptul că există sus-numitele forme polimorfe de rifaximină și diverse procedee de obținere industrială a unor forme pure cu diferite proprietăți farmacologice.

50 Formele α , β și γ pot fi avantajos folosite sub formă de produse pure și omogene la folosirea preparatelor medicale cu conținut de rifaximină.

După cum s-a menționat, procedeul de fabricare industrială a rifaximinei din rifamicina O, descris în [1], este imperfect având în vedere purificarea și identificarea produsului obținut; el are, de asemenea, anumite restricții ce țin de sinteză, de exemplu, din cauza unei durate foarte lungi a reacției, constituind de la 16 până la 72 ore, fapt foarte slab potrivit pentru uz industrial și, în plus, din cauza că el nu asigură *in situ* reducerea rifaximinei oxidate, care se poate forma în amestecul de reacție.

55 Astfel obiectul prezentei invenții reprezintă un procedeu perfecționat de obținere industrială a formelor α , β și γ de rifaximină, revendicate aici în calitate de produse și folosite în calitate de principii definite și omogene active la fabricarea preparatelor medicamentoase.

60

MD 3653 F2 2008.07.31

5

Prezenta invenție se referă la forma α , forma β și forma γ de antibiotic, cunoscut ca rifaximină (INN), la procedeele de obținere a lor și la aplicarea lor la fabricarea preparatelor medicamentoase de uz oral sau local.

5 Procedul conform prezentei invenții include reacția unui echivalent molar de rifamicină O cu exces de 2-amino-4-metilpiridină, de preferință de la 2,0 până la 3,5 echivalenți molari, într-un amestec de diluanți, constând din apă și alcool etilic, în raport de volum între 1:1 și 2:1, pe parcursul unui interval de timp de la 2 până la 8 ore, la o temperatură de la 40 până la 60°C.

10 La sfârșitul reacției masa reactantă este răcită până la temperatura camerei și la ea este adăugată o soluție de acid ascorbic în amestec de apă, alcool etilic și acid clorhidric apos concentrat și amestecată intensiv cu scopul reducerii unei cantități mici de rifaximină oxidată, formată în procesul reacției. În final, pH-ul este ajustat la valoarea de 2,0 prin adăugare ulterioară a unei soluții apoase concentrate de acid clorhidric, pentru a înlătura mai bine excesul de 2-amino-4-metilpiridină, folosită în această reacție. Suspensia este filtrată și substanța solidă obținută este spălată cu același amestec de solvenți apă/alcool etilic, folosit în această reacție. Produsul semiprelucrat se numește „rifaximină brută”.

15 Rifaximina brută poate fi supusă direct unei etape ulterioare de purificare. În mod alternativ, dacă se presupune că produsul semiprelucrat poate fi păstrat un timp îndelungat, rifaximina brută poate fi uscată sub vid la o temperatură mai joasă de 65°C într-un interval de timp de la 6 până la 24 ore. Acest produs semiprelucrat se numește „rifaximină brută uscată”.

20 Rifaximina brută obținută și/sau rifaximina brută uscată este purificată prin diluare în alcool etilic la temperatura de la 45 până la 65°C, urmată de cristalizare prin adăugarea apei, de preferință în cantitate de masă de la 15 până la 70% din cantitatea de masă a alcoolului etilic folosit pentru diluție, și prin menținerea suspensiei obținute la temperatura de la 50 până la 0°C, amestecand-o pe parcursul unui interval de timp de la 4 până la 36 ore.

25 Suspensia este filtrată și substanța solidă obținută este spălată cu apă și uscată sub vid sau la presiune normală, opțional în prezența unui agent sicativ, la o temperatură de la cea a camerei până la 105°C, pe parcursul unui interval de timp de la 2 până la 72 ore.

30 Obținerea formelor α , β și γ depinde de condițiile alese pentru cristalizare. În particular, s-a demonstrat că critice sunt: compoziția amestecului de solvenți, folosit pentru cristalizare, temperatura la care este menținut amestecul de reacție după cristalizare și intervalul de timp, pe parcursul căruia este menținută temperatura în cauză.

Mai exact, rifaximina γ este obținută atunci, când soluția este adusă la temperatura de la 28 până la 32°C pentru ca să înceapă precipitarea, și suspensia obținută este răcită în continuare până la 0°C și menținută la această temperatură pe parcursul unui interval de timp între 6 și 24 ore.

35 Suspensia este filtrată, substanța solidă este spălată cu apă demineralizată și uscată până la conținutul de apă de la 1,0 până la 2,0%.

Rifaximinele α și β sunt obținute atunci, când temperatura este adusă la valoarea de la 28 până la 32°C pentru ca să înceapă cristalizarea, apoi suspensia este adusă la temperatura de la 40 până la 50°C și menținută la această valoare între 6 și 24 ore. Suspensia este răcită repede până la 0°C pe parcursul unui interval de timp de la 15 min până la o oră, apoi este filtrată, substanța solidă este spălată cu apă și uscată.

40 Stadiul de uscare joacă un rol important în obținerea formelor polimorfe α și β de rifaximină și el trebuie controlat printr-o metodă potrivită de stabilire a conținutului de apă, cum este metoda lui Karl Fischer, pentru a verifica cantitatea de apă rămasă în produs după uscare.

Rifaximina α sau rifaximina β este obținută prin uscare până la un conținut final diferit de apă, și anume până la un conținut mai mare sau mai mic de 4,5%, ce nu depinde de condițiile experimentale de presiune și temperatură. Efectiv, aceste două forme polimorfe, cu un conținut mai înalt sau mai jos de apă, pot fi obținute prin uscare sub vid sau la presiune atmosferică, la temperatura camerei sau la temperaturi înalte, opțional în prezența agenților sicativi, cu condiția că uscarea durează un interval de timp necesar pentru a obține conținutul de apă caracteristic pentru fiecare formă polimorfă.

50 Forma polimorfă β este obținută în cazul în care uscarea produsului cristalizat și spălat cu apă este oprită când conținutul de apă este mai mare de 4,5% măsurată după metoda lui Karl Fischer, de preferință la un conținut de apă de la 5,0 până la 6,0%, pe când forma polimorfă α este obținută la uscarea până la valoarea conținutului de apă mai mic de 4,5%, de preferință de la 2,0 până la 3,0%.

55 Atât forma γ , cât și formele α și β de rifaximină sunt higroscopice, cu timpul ele absorb reversibil apa în condiții potrivite de presiune și umiditate în mediul ambiant și sunt susceptibile transformării dintr-o formă în alta.

Atunci când forma polimorfă α este menținută în condiții de umiditate relativă mai mare de 50% între 12 și 48 ore, ea se transformă în forma polimorfă β , care la rândul său se transformă în forma polimorfă α , fiind uscată până la conținutul de apă mai mic de 4,5%, de preferință de la 2,0 până la 3,0%.

60 Încă un tip de transformare are loc între forma γ și formele α și β , în funcție de temperaturile menținute în stadiul de precipitare a rifaximinei.

MD 3653 F2 2008.07.31

6

În particularitate, forma γ se transformă în formele α și β atunci când suspensia formei γ de rifaximină este păstrată într-un amestec de diluanți alcool/apă 7:3 (vol./vol.) la o temperatură între 38 și 50°C, la amestecare intensivă îndelungată, de preferință timp de 6...36 ore.

5 După filtrare, spălare cu apă demineralizată și uscare până la conținutul de apă mai mare de 4,5%, de preferință de la 5,0 până la 6,0%, este obținută forma polimorfă β , pe când la uscarea până la conținutul de apă mai mic de 4,5%, de preferință de la 2,0 până la 3,0%, este obținută forma α .

Rifaximinele α și β pot fi, la randul lor, transformate în rifaximina γ prin diluare în alcool etilic și prelucrarea soluției obținute precum a fost descris anterior pentru obținerea formei γ .

10 Aceste transformări dintr-o formă în alta sunt foarte importante pentru prezenta invenție, întrucât ele pot prezenta un procedeu alternativ de obținere a unei forme, dezirabile pentru fabricarea preparatelor medicamentoase. Astfel, procedeul aplicabil industrial care permite transformarea rifaximinei γ în rifaximina α sau β , procedeul aplicabil industrial care permite transformarea rifaximinei α sau β în rifaximina γ , procedeul aplicabil care permite transformarea rifaximinei α în rifaximina β sau a rifaximinei β în rifaximina α constituie componente importante ale prezentei invenții.

15 Procedeul referitor la transformarea rifaximinei γ în rifaximina α sau rifaximina β include trecerea în suspensie a rifaximinei γ într-un amestec de solvenți, constând din alcool etilic/apă în raport de volum de 7:3, încălzirea suspensiei până la temperatura de la 38 până la 50°C și menținerea ei la această temperatură la amestecare intensă într-un interval de timp de la 6 până la 36 ore. Suspensia este apoi filtrată, substanța solidă este spălată cu apă și uscată; forma polimorfă β este obținută când uscarea se efectuează până la un conținut de apă de la 5,0 până la 6,0%, măsurată prin metoda lui Karl Fischer, pe când forma polimorfă α este obținută atunci când uscarea se efectuează până la valoarea conținutului de apă de la 2,0 până la 3,0%.

20 Procedeul de obținere a formei γ din rifaximina α sau β include diluarea formei α sau β în alcool etilic, amestecarea la o temperatură de la 50 până la 60°C, adăugarea apei demineralizate până la un raport de volum de alcool etilic/apă de 7:3, răcirea soluției până la 30°C, amestecarea intensă, răcirea precipitatului până la 0°C și menținerea suspensiei la amestecarea la 0°C timp de la 6 până la 24 ore. Suspensia este apoi filtrată, substanța solidă este spălată cu apă și uscată până la un conținut de apă mai mic de 2,0%, obținând astfel rifaximina γ .

30 Procedeul de transformare a formei α în forma β constă în menținerea pulberii de rifaximină α în condițiile mediului ambiant cu o umiditate relativă de peste 50% pe parcursul unui interval de timp necesar pentru obținerea unui conținut de apă în pulbere de peste 4,5%, acest timp constituind, de regulă, de la 12 până la 48 ore.

35 Procedeul de transformare a formei β în forma α constă în uscarea pulberii de rifaximină β sub vid sau în condiții de presiune normală, opțional în prezența unui agent sicativ, la o temperatură în intervalul de la cea de cameră până la 105°C, timp de la 2 până la 72 ore, pentru a atinge un conținut de apă în praf mai mic de 4,5%, de preferință de la 2,0 până la 3,0%.

40 Din cele sus-citate este evident că în procesul de păstrare a produsului se vor respecta condiții deosebite ale mediului ambiant, pentru a nu afecta conținutul de apă în produs. Produsul se păstrează în condițiile mediului ambiant cu o umiditate controlată sau în containere închise, care nu tolerează un schimb considerabil de apă cu mediul ambiant.

45 Forma polimorfă α de rifaximină se caracterizează printr-un conținut de apă mai mic de 4,5%, de preferință de la 2,0 până la 3,0%, și printr-o difractogramă a razelor Roentgen pe pulbere (ilustrată în fig. 1), care prezintă vârfuri în cazul valorilor unghiurilor de difracție 2 θ 6,6°, 7,4°, 7,9°, 8,8°, 10,5°, 11,1°, 11,8°, 12,9°, 17,6°, 18,5°, 19,7°, 21,0°, 21,4°, 22,1°. Forma polimorfă β de rifaximină se caracterizează printr-un conținut de apă mai mare de 4,5%, de preferință de la 5,0 până la 6,0%, și printr-o difractogramă a razelor Roentgen pe pulbere (ilustrată în fig. 2), care prezintă vârfuri în cazul valorilor unghiurilor de difracție 2 θ 5,4°, 6,4°, 7,0°, 7,8°, 9,0°, 10,4°, 13,1°, 14,4°, 17,1°, 17,9°, 18,3°, 20,9°.

50 Forma polimorfă γ de rifaximină se caracterizează printr-o difractogramă considerabil mai slabă de raze Roentgen pe pulbere din cauza unei cristalinizări joase; vârfuri considerabile se observă la valorile unghiurilor de difracție 2 θ 5,0°, 7,1°, 8,4°, după cum este ilustrat în fig. 3.

Difractogramele au fost obținute folosind aparatul Philips X'Pert dotat cu geometria lui Bragg-Brentano și în următoarele condiții de lucru:

tubul Roentgen de cupru,

radiația folosită: K (α_1), K(α_2),

55 tensiunea și curentul generatorului: 40 kV, 40 mA,

monocromatorul: de grafit,

mărima pasului: 0,02,

durata pasului: 1,25 s,

valoarea inițială și finală a unghiului 2 θ : 3,0°- 30,0°.

60 Conținutul de apă în mostrele analizate s-a evaluat întotdeauna prin metoda lui Karl Fischer.

MD 3653 F2 2008.07.31

7

Rifaximina α , rifaximina β și rifaximina γ se deosebesc considerabil una de alta prin bioaccesibilitate și diluție caracteristică.

Investigațiile bioaccesibilității celor trei forme polimorfe au fost făcute pe femele de câini de rasă Beagle, administrându-le oral o doză de 100 mg/kg de una din formele polimorfe, au fost colectate probe de sânge din vena jugulară a fiecărui animal înainte de fiecare administrare a dozei. Peste 1, 2, 4, 6, 8 și 24 ore, după fiecare administrare de doză, aceste mostre au fost trecute în eprubete cu conținut de heparină, plasma fiind separată prin centrifugare.

Plasma a fost testată pentru rifaximină printr-o metodă validată LC-MS/MS (cromatografie lichidă – mas-spectrometrie/mas-spectrometrie). A fost supusă observării concentrația maximă în plasmă (C_{max}), calculată durata (t_{max}) de atingere a concentrației maxime (C_{max}) și aria de sub curba funcției concentrației față de durată (AUC).

Datele experimentale prezentate în continuare în tab. 1 demonstrează că rifaximina α și rifaximina β se absorb în cantități neînsemnate, pe când rifaximina γ se absoarbe cu valoarea ($C_{max}=0,668$?g/ml), intrând în intervalul de la 0,1 până la 1?g/ml.

Tabelul 1

Parametrii farmacocinetici ai formelor polimorfe de rifaximină după o administrare orală la femelele de câini, în cantitate de 100 mg/kg sub formă de capsule.

	C_{max} ng/ml	T_{max} , oră	AUC ₀₋₂₄ , ng oră/ml
	Media	Media	Media
Forma polimorfă α	2,632	9,5	13
Forma polimorfă β	1,096	4,0	11
Forma polimorfă γ	668,22	2,25	3908

Încercările diluției caracteristice au fost efectuate cu fiecare din cele trei forme polimorfe (prin metoda descrisă în monografia (Farmacopea S.U.A., USP, №27, p. 2512-2513). Ele au demonstrat deosebiri considerabile între rifaximina α , rifaximina β și rifaximina γ .

Mostra fiecărei forme polimorfe de rifaximină a fost plasată într-o matrice și presată cu o putere de 5 tone sub ciocanul unei prese hidraulice, obținând peletă presată.

Sustinatorul de matrice, conținând peleta presată, a fost apoi plasat într-un dispozitiv amestecător de laborator, imersat într-un mediu pentru diluție și rotit cu ajutorul dispozitivului amestecător.

Încercarea desfășurată în mediul pentru diluție, preparat dintr-un tampon apos de fosfat cu pH-ul 7,4 și laurilsulfat de sodiu, la o temperatură de $37\pm0,5^{\circ}\text{C}$, a demonstrat deosebiri considerabile între vitezele de diluare caracteristice, manifestate de cele trei forme polimorfe.

Rifaximina α a manifestat o dezintegrare a peletei presate în limitele a 10 min, astfel încât a fost imposibil calculul valorii diluției lui caracteristice, pe când diluția caracteristică a rifaximinei γ a fost de aproximativ zece ori mai mare, decât la rifaximina β , în conformitate cu biodisponibilitatea lui, care a fost de peste 100 ori mai mare decât cea a rifaximinei β .

Rezultatele prezentate mai sus accentuează suplimentar diferențele existente între aceste trei forme polimorfe.

Formele α , β și γ pot fi de preferință folosite la fabricarea preparatelor medicamentoase cu activitate antibiotică și cu conținut de rifaximină, atât pentru administrare orală, cât și locală. Preparatele medicamentoase pentru administrare orală conțin rifaximina α sau β , sau γ împreună cu excipienți uzuali, de exemplu diluanți, cum sunt manitolul, lactoza și sorbitolul; agenți de legătură, cum sunt amidonurile, gelatinele, zaharurile, radicalii de celuloză, rășinile naturale și polivinipirolidonul; agenți lubrifianți, cum sunt talcul, stearatele, uleiurile vegetale hidrogenate, polietilenglicolul și dioxidul coloidal de siliciu; agenți de dezintegrare, cum sunt amidonurile, celulozele, alginatii, rășinile și polimerii reticulari; coloranți, aromatizatori și îndulcitori.

Prezenta invenție se referă la toate preparatele solide, care pot fi administrate oral, de exemplu la tablete, acoperite și neacoperite cu o membrană, la capsule gelatinoase moi și tari, pilule acoperite cu zahăr, pastile, plăci, pelete și prafuri în ambalaje închise ermetic.

Preparatele medicamentoase pentru administrare locală conțin rifaximina α sau β , sau γ împreună cu excipienți uzuali, cum sunt vaselina albă, ceara albă, lanolina și radicalii lui, alcoolul stearilic, propilenglicolul, laurilsulfatul de sodiu, eterurile simple de alcooli polioxietilenici grași, eterii compuși de acizi polioxietilenici grași, sorbitanmonostearatul, glicerilmonostearatul, propilenglicolmonostearatul, polietilenglicolurile, metilceluloza, hidroximetilpropilceluloza, carboximetilceluloza de sodiu, silicatul coloidal de aluminiu și magneziu, alginatul de sodiu. Prezenta invenție se referă la toate felurile de preparate de administrare locală, de exemplu la unguente, alifii, creme, geluri și loțiuni.

MD 3653 F2 2008.07.31

8

Exemple de realizare

Aceste exemple nu se vor considera ca exhaustive, este de fapt evident că formele α , β și γ pot fi obținute prin combinarea potrivită a condițiilor sus-numite de cristalizare și uscare.

Exemplul 1

- 5 Obținerea rifaximinei brute și a rifaximinei brute uscate

Intr-o retortă cu trei găuri, dotată cu un malaxor mecanic, un termometru și un condensator cu reflux, sunt adăugate succesiv, la temperatura camerei, 120 ml apă demineralizată, 96 ml alcool etilic, 63,5 g rifamicină O și 27,2 g 2-amino-4-metilpiridină. Masa obținută este încălzită până la $47\pm 3^\circ\text{C}$ și menținută cu amestecare permanentă la această temperatură timp de 5 ore, apoi este răcită până la $20\pm 3^\circ\text{C}$ și timp de 10 30 min este adăugată la un amestec pregătit separat, constând din 9 ml apă demineralizată, 12,6 ml alcool etilic, 1,68 g acid ascorbic și 9,28 g hidrociorură apoasă concentrată. La sfârșitul adăugării masa este amestecată timp de 30 min la o temperatură interioară de $20\pm 3^\circ\text{C}$, apoi, la temperatura numită, sunt picurate 7,72 g hidrociorură concentrată până la obținerea unui pH de 2,0.

Masa obținută este amestecată timp de 30 min, menținând temperatura internă la 20°C , apoi este 15 filtrat precipitatul și spălat cu un amestec din 32 ml apă demineralizată și 25 ml alcool etilic. Rifaximina brută (89,2 g) este uscată sub vid la temperatura camerei timp de 12 ore, obținând 64,4 g de rifaximină brută uscată, care manifestă un conținut de apă egal cu 5,6% și o difractogramă corespunzătoare formei polimorfe β . Produsul este uscat în continuare sub vid până la o masă constantă, obținând 62,2 g rifaximină brută uscată cu un conținut de apă egal cu 2,2%, difractograma căruia corespunde formei 20 polimorfe α .

Produsul este higroscopic și forma polimorfă obținută este o formă reversibilă: forma polimorfă α absoarbe apa din atmosferă în funcție de umiditatea relativă și timpul expunerii. Când conținutul de apă absorbit depășește 4,5% forma polimorfă α se transformă în forma polimorfă β . Aceasta, la rândul său, pierde o parte a apei în procesul uscării, transformându-se în forma polimorfă α , atunci când conținutul de 25 apă atinge valorile între 2,0 și 3,0%.

Exemplul 2

Obținerea rifaximinei γ

163 ml alcool etilic și 62,2 g rifaximină brută uscată sunt introduse la temperatura camerei într-o retortă cu trei găuri, dotată cu un malaxor mecanic, un termometru și un condensator cu reflux. 30 Suspensia este încălzită până la $57\pm 3^\circ\text{C}$, amestecată până la diluarea totală a substanței solide. La această temperatură timp de 30 min sunt adăugați 70 ml apă demineralizată. După ce temperatura amestecului este adusă la 30°C timp de 40 min și menținută la această valoare până la sfârșitul cristalizării, apoi temperatura este redusă până la 0°C timp de 2 ore și menținută la această valoare timp de 6 ore. Suspensia obținută este filtrată și substanța solidă este spălată cu 180 g apă demineralizată și uscată sub vid la 35 temperatura camerei până la o masă constantă, obținând astfel 52,7 g de rifaximină γ pură cu un conținut de apă de 1,5%.

Forma γ se caracterizează printr-o difractogramă a razelor Roentgen care manifestă vârfuri semnificative la următoarele valori ale unghiurilor de difracție 2θ $5,0^\circ$, $7,1^\circ$, $8,4^\circ$.

Exemplul 3

- 40 Obținerea rifaximinei α

62,2 g rifaximină brută uscată și 163 ml alcool etilic sunt plasate la temperatura camerei într-o retortă cu trei găuri, dotată cu un malaxor mecanic, un termometru și un condensator cu reflux. Suspensia este încălzită până la $57\pm 3^\circ\text{C}$ până la diluarea totală a substanței solide. La această temperatură timp de 30 min sunt adăugați 70 ml apă demineralizată. După ce temperatura este adusă la 30°C timp de 40 min este 45 menținută la această valoare până la o cristalizare completă. Suspensia este apoi adusă până la temperatura de 40°C și este menținută la această temperatură timp de 20 ore; apoi temperatura este redusă până la 0°C timp de 30 min și suspensia este filtrată imediat. Substanța solidă este spălată cu 180 ml apă demineralizată și uscată sub vid la temperatura camerei până la o masă constantă, obținând astfel 51,9 g de rifaximină forma α cu conținutul de apă de 2,5% și o difractogramă a razelor Roentgen pe praf care 50 manifestă vârfuri la următoarele valori ale unghiurilor de difracție 2θ : $6,6^\circ$, $7,4^\circ$, $7,9^\circ$, $8,8^\circ$, $10,5^\circ$, $11,1^\circ$, $11,8^\circ$, $12,9^\circ$, $17,6^\circ$, $18,5^\circ$, $19,7^\circ$, $21,0^\circ$, $21,4^\circ$, $22,1^\circ$.

Exemplul 4

Obținerea rifaximinei α

89,2 g rifaximină brută și 170 ml alcool etilic sunt plasate la temperatura camerei într-o retortă cu trei 55 găuri, dotată cu un malaxor mecanic, un termometru și un condensator cu reflux. Apoi suspensia este încălzită până la $57\pm 3^\circ\text{C}$ până la diluarea totală a substanței solide. Temperatura este adusă la valoarea de 50°C și timp de 30 min sunt adăugați 51,7 ml apă demineralizată. După ce temperatura este adusă la 30°C timp de o oră, suspensia este menținută la această valoare timp de 30 min, obținând o cristalizare completă. Suspensia este apoi adusă până la temperatura de 40°C și amestecată la această temperatură 60 timp de 20 ore; apoi temperatura este redusă până la 0°C timp de 30 min, după care suspensia este filtrată

MD 3653 F2 2008.07.31

9

imediat. Substanța solidă este spălată cu 240 ml apă demineralizată și uscată sub vid la 65°C până la o masă constantă, obținând astfel 46,7 g rifaximină α cu un conținut de apă de 2,5%.

Exemplul 5

Obținerea rifaximinei α

- 5 Este repetat exemplul 3, numai că temperatura la care este menținută suspensia este ridicată până la 50°C, iar intervalul de timp în care suspensia este menținută este redus la 7 ore. Produsul obținut corespunde celui descris în exemplul 3.

Exemplul 6

Obținerea rifaximinei β

- 10 Cristalizarea rifaximinei brute uscate este realizată în conformitate cu procedeul descris în exemplul 3. Uscarea sub vid la temperatura camerei este supusă controlului, folosind metoda lui Karl Fischer, și oprită atunci când conținutul de apă atinge valoarea de 5,0%; se obțin 52,6 g rifaximină β , caracterizată printr-o difractogramă a razelor Roentgen pe praf, manifestând vârfuri la următoarele valori ale unghiurilor 2 θ : 5,4°, 6,4°, 7,0°, 7,8°, 9,0°, 10,4°, 13,1°, 14,4°, 17,1°, 17,9°, 18,3°, 20,9°.

Exemplul 7

Obținerea rifaximinei α din rifaximina γ

- 15 5 g rifaximină γ sunt trecute în suspensie într-un amestec, constând din 13 ml alcool etilic și 5,6 ml apă; suspensia este încălzită până la 40°C timp de 24 ore și amestecată într-o retortă de 50 ml, dotată cu un condensator, un termometru și un malaxor mecanic. Suspensia este apoi filtrată, substanța solidă este spălată cu apă și uscată sub vid la temperatura camerei până la o masă constantă. Se obțin 4 g rifaximină, care manifestă o difractogramă a razelor Roentgen pe praf corespunzătoare difractogramei formei polimorfe α cu un conținut de apă de 2,65.

Exemplul 8

Obținerea rifaximinei γ din rifaximina α

- 25 15 g de rifaximină α și 52,4 ml alcool etilic sunt plasate într-o retortă cu trei găuri de 250 ml, dotată cu un condensator cu reflux, un termometru și un malaxor mecanic; suspensia este încălzită la temperatura de 50°C și amestecată până la o diluare completă a substanței solide.

- 30 În soluția limpede timp de 30 min la amestecare sunt adăugați 22,5 ml apă, soluția este răcită până la 30°C și menținută la această temperatură timp de 30 min. Suspensia obținută este răcită până la 0°C, amestecată intens și menținută la această temperatură timp de 6 ore. Apoi este captată o parte de suspensie, filtrată, spălată cu apă demineralizată și uscată sub vid la 30°C până la o masă constantă.

Produsul obținut, 3,7 g, manifestă o difractogramă care corespunde difractogramei formei γ cu un conținut de apă de 1,7%.

- 35 Partea rămasă de suspensie este menținută la 0°C încă 18 ore, amestecând-o intens, apoi filtrată, spălată cu apă demineralizată și uscată la 30°C sub vid până la o masă constantă. Se obțin 9 g produs, care manifestă o difractogramă corespunzătoare cu difractograma formei γ cu un conținut de apă egal cu 1,6%.

Exemplul 9

Obținerea rifaximinei α din rifaximina β

- 40 5 g rifaximină β cu un conținut de apă de 5,0% sunt uscate sub vid la +30°C timp de 8 ore, obținând 4,85 g rifaximină α cu un conținut de apă de 2,3%.

Exemplul 10

Obținerea rifaximinei β din rifaximina α

- 45 5 g rifaximină α cu un conținut de apă de 2,5% sunt menținute timp de 40 ore într-un mediu cu umiditate relativă de 56%, creată cu ajutorul unei soluții apoase saturate de tetrahidrat nitrat de calciu. Se obțin 5,17 g rifaximină β cu un conținut de apă de 5,9%.

Exemplul 11

Bioaccesibilitatea la câini la administrare orală

- 50 Douăsprezece femele de câini de rasă pură Beagle în vârstă de 20 săptămâni cu masa de la 5,0 până la 7,5 kg au fost separate în trei grupe a câte patru.

Prima grupă a fost tratată cu rifaximină α , cel de-al doilea – cu rifaximină β și al treilea – cu rifaximină γ .

- 55 Fiecare caine a primit oral câte 100 mg/kg de una din formele polimorfe de rifaximină în capsule gelatinoase. Din vena jugulară a fiecărui animal au fost luate probe de sânge în volum de 2 ml înainte de fiecare administrare și peste 1, 2, 4, 6, 8 și 24 ore după administrare. Fiecare probă a fost trecută într-o eprubetă heparinizată și centrifugată; plasma a fost separată în două alicote a câte 500 μ l și congelată la –20°C.

Rifaximina din plasmă a fost evaluată cu ajutorul metodei validate LC-MS/MS. În conformitate cu analiza necompartamentală standard au fost calculați următorii parametri:

- 60 $C_{\max}$ = concentrația maximă de rifaximină, găsită în plasmă;

$T_{\max}$ = intervalul de timp de atingere a $C_{\max}$;

MD 3653 F2 2008.07.31

10

AUC = aria de sub curba funcției concentrației față de timp, calculată după formula liniară a trapezului.

Rezultatele prezentate în tabelul 2 mărturisesc expres că rifaximina γ se absoarbe considerabil, de 10^2 ori mai mult, în comparație cu rifaximina β , care practic nu se absoarbe.

5

Tabelul 2

Parametrii farmacocinetici ai formelor polimorfe de rifaximină după o administrare orală la femelele de câini, în cantitate de 100 mg/kg sub formă de capsule

10

	C_{max} , ng/ml	T_{max} , oră	AUC_{0-24} , ng oră/ml
	Media	Media	Media
rifaximină α	2,632	9,5	13
rifaximină β	1,096	4	11
rifaximină γ	668,22	2,25	3908

Exemplul 12

Testul diluției intrinsece

O mostră cu masa de 100 mg de fiecare formă polimorfă de rifaximină a fost supusă încercării pentru diluție intrinsece după cum este descris în monografia (Farmacopea S.U.A. USP, №27, p. 2512-2513).

100 mg rifaximină au fost plasate într-o matrice și presate timp de un minut sub presiunea de 5 tone sub ciocanul unei prese hidraulice.

În matrice s-a format o peletă compactă, o latură a căreia cu o anumită arie era expusă pe fundul matricei, astfel încât de la 50 până la 75% pastilă presată putea să se dilueze într-un mediu potrivit pentru diluție.

Susținătorul de matrice a fost plasat pe un dispozitiv de laborator de malaxare, imersat într-un vas de sticlă cu mediul pentru diluție și rotit cu o viteză de 100 rot/min cu ajutorul dispozitivului de malaxare, menținând temperatura mediului pentru diluție la $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Mediul pentru diluție din vasul de sticlă consta din 1000 ml de 0,1M tampon apos de fosfat, pH 7,4, conținând 4,5 g laurilsulfat de sodiu; el a fost menținut la $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ pe toată durata încercării.

Mostre de 2 ml de soluție au fost luate peste 15, 30, 45 și 60 min de la începutul procedurii de diluție și cantitatea rifaximinei diluate a fost analizată cu ajutorul HPLC.

Mostra conținând rifaximina α a manifestat sistematic o dezintegrare a peletei compacte în limitele 10 min, același fenomen s-a descoperit și la concentrații mai joase (0,1 și 0,3%) de laurilsulfat de sodiu și chiar în lipsa surfactantului numit, astfel încât era imposibil calculul valorii diluției lui caracteristice.

Diluția caracteristică a rifaximinei γ a fost de fiecare dată aproximativ de zece ori mai mare decât cea a rifaximinei β , după cum se poate concluda din rezultatele experimentale prezentate în tab. 3.

Tabelul 3

35

Diluția caracteristică în 0,1 M de sodiu tampon apos de fosfat, pH 7,4, ce conține 0,45% laurilsulfat de sodiu

Durata (min)	Rifaximina diluată (mg/cm ²)	
	Forma polimorfă β	Forma polimorfă γ
15	0,28	2,46
30	0,50	4,52
45	0,72	6,44
60	0,94	9,04
Viteza diluției caracteristice (mg/min/cm ²)	0,0147	0,1444

40

(57) Revendicări:

1. Formă polimorfă α de rifaximină, care este caracterizată printr-un conținut de apă mai mic de 4,5%, de preferință cuprins între 2,0% și 3,0%, și o difractogramă a pulberii cu raze X manifestând vârfuri la valorile unghiurilor de difracție 2 θ 6,6°; 7,4°; 7,9°; 8,8°; 10,5°; 11,1°; 11,8°; 12,9°; 17,6°; 18,5°; 19,7°; 21,0°; 21,4°; 22,1°.
2. Formă polimorfă β de rifaximină, care este caracterizată printr-un conținut de apă mai mare de 4,5%, de preferință cuprins între 5,0% și 6,0%, și o difractogramă a pulberii cu raze X manifestând vârfuri la valorile unghiurilor de difracție 2 θ 5,4°; 6,4°; 7,0°; 7,8°; 9,0°; 10,4°; 13,1°; 14,4°; 17,1°; 17,9°; 18,3°; 20,9°.
3. Formă polimorfă γ de rifaximină, care este caracterizată printr-un conținut de apă între 1,0% și 2,0% și o difractogramă a pulberii cu raze X manifestând în general un profil amorf și câteva vârfuri semnificative la valorile unghiurilor de difracție 2 θ 5,0°; 7,1°; 8,4°.
4. Procedeu de obținere a formelor polimorfe α , β și γ de rifaximină, **caracterizat prin aceea că** un echivalent molar de rifamicină O este supus interacțiunii cu un exces de 2-amino-4-metilpiridină, de preferință de la 2,5 până la 3,5 echivalenți molar, într-un amestec de solvenți, constând din apă și alcool etilic în raport de volum de la 1:1 până la 2:1, într-un interval de timp de 2...8 ore, la temperatura de 40...60°C; amestecul de reacție este prelucrat la temperatura camerei cu o soluție de acid ascorbic în amestec de apă, alcool etilic și acid clorhidric apos concentrat, pH se ajustează până la valoarea de 2,0 prin adăugarea unei soluții apoase de acid clorhidric concentrat, suspensia se filtrează, substanța solidă obținută se spală cu același amestec de solvenți apă/alcool etilic pentru obținerea rifaximinei brute, care este purificată prin diluare în alcool etilic la temperatura de 45...65°C; se precipitează prin adăugarea apei, de preferință în cantitate de 15%...70% din cantitatea de masă a alcoolului etilic folosit pentru diluție; temperatura suspensiei se micșorează până la valorile de la 50°C până la 0°C amestecand-o timp de 4...36 ore, apoi suspensia se filtrează, substanța solidă obținută se spală cu apă și se usucă în condiții de vid sau la presiune normală, opțional în prezența unui agent siccativ la o temperatură de la cea de cameră până la 105°C, timp de 2...72 ore.
5. Procedeu de obținere a formei polimorfe α de rifaximină, conform revendicării 4, **caracterizat prin aceea că** după adăugarea apei la soluția de rifaximină brută în etanol, temperatura se micșorează până la 28...32°C pentru inițierea cristalizării, suspensia obținută se menține la temperatura de 40...50°C amestecand-o timp de 6...24 ore, se răcește până la 0°C timp de 15...60 min, apoi se filtrează și substanța solidă obținută se usucă până la un conținut de apă mai mic de 4,5%, de preferință între 2,0 și 3,0%.
6. Procedeu de obținere a formei polimorfe β de rifaximină, conform revendicării 4, **caracterizat prin aceea că** după adăugarea apei la soluția de rifaximină brută în etanol, temperatura se micșorează până la 28...32°C pentru inițierea cristalizării, suspensia obținută se menține la temperatura de 40...50°C amestecand-o timp de 6...24 ore, se răcește până la 0°C timp de 15...60 min, apoi se filtrează și substanța solidă obținută se usucă până la un conținut de apă mai mare de 4,5%, de preferință între 5,0 și 6,0%.
7. Procedeu de obținere a formei polimorfe γ de rifaximină, conform revendicării 4, **caracterizat prin aceea că** după adăugarea apei la soluția de rifaximină brută în etanol, temperatura se micșorează până la 28...32°C pentru inițierea cristalizării, suspensia obținută se răcește până la 0°C și se menține la această temperatură amestecand-o timp de 6...24 ore, apoi se filtrează și substanța solidă obținută se usucă până la un conținut de apă între 1,0 și 2,0%.
8. Procedeu de obținere a formei polimorfe α de rifaximină, **caracterizat prin aceea că** forma polimorfă γ de rifaximină se suspendă cu un amestec de solvenți, constând din alcool etilic:apă, luați în raport de volum de 7:3, suspensia se încălzește până la temperatura de 38...50°C și se menține amestecand-o timp de 6...36 ore, suspensia se filtrează, iar substanța solidă obținută se spală cu apă și se usucă până la un conținut de apă mai mic de 4,5%, de preferință de la 2,0 până la 3,0%.
9. Procedeu de obținere a formei polimorfe β de rifaximină, **caracterizat prin aceea că** forma polimorfă γ de rifaximină se suspendă cu un amestec de solvenți, constând din alcool etilic:apă în raport de volum de 7:3, suspensia se încălzește până la temperatura de 38...50°C și se menține amestecand-o timp de 6...36 ore, suspensia se filtrează, iar substanța solidă obținută se spală cu apă și se usucă până la un conținut de apă mai mare de 4,5%, de preferință de la 5,0 până la 6,0%.
10. Procedeu de obținere a formei polimorfe γ de rifaximină, **caracterizat prin aceea că** la formele polimorfe α sau β de rifaximină diluate în alcool etilic la o temperatură de 50...60°C se adăugă apă demineralizată până la un raport de volum alcool etilic:apă de 7:3, soluția se răcește până la 30°C amestecand-o intensiv, suspensia obținută se răcește până la temperatura de 0°C și se menține timp de 6...24 ore, apoi ea se filtrează și substanța solidă obținută se spală cu apă și se usucă până la un conținut de apă mai mic de 2,0%.

MD 3653 F2 2008.07.31

12

11. Procedeu de obținere a formei polimorfe β de rifaximină, **caracterizat prin aceea că** forma polimorfă α de rifaximină se menține în condițiile mediului ambiant la o umiditate relativă de peste 50% timp de 12...48 ore.
- 5 12. Procedeu de obținere a formei polimorfe α de rifaximină, **caracterizat prin aceea că** forma polimorfă β de rifaximină se usucă la presiunea atmosferică sau în condiții de vid, sau în prezența unui agent siccativ la o temperatură între cea de cameră și 105°C timp de 2...72 ore.
13. Formă polimorfă α de rifaximină pentru utilizare în calitate de antibiotic pentru administrarea orală a preparatelor cu folosirea excipienților uzuali, cum sunt solvenții, agenții de legătură, lubrifianții, dezintegrantii, coloranții, aromatizatorii și edulcoloranții.
- 10 14. Formă polimorfă β de rifaximină pentru utilizare în calitate de antibiotic pentru administrarea orală a preparatelor cu folosirea excipienților convenționali.
- 15 15. Formă polimorfă γ de rifaximină pentru utilizare în calitate de antibiotic pentru administrarea orală a preparatelor cu folosirea excipienților convenționali.
16. Formă polimorfă, conform revendicărilor 13-15, **caracterizată prin aceea că** preparatele pentru administrare orală reprezintă tablete acoperite și neacoperite, capsule gelatinoase tari și moi, drajeuri acoperite cu zahăr, pastile, pilule, granule și prafuri într-un ambalaj închis ermetic.
17. Formă polimorfă α de rifaximină pentru utilizare în calitate de antibiotic pentru aplicarea locală a preparatelor.
- 20 18. Formă polimorfă β de rifaximină pentru utilizare în calitate de antibiotic pentru aplicarea locală a preparatelor.
19. Formă polimorfă γ de rifaximină pentru utilizare în calitate de antibiotic pentru aplicarea locală a preparatelor.
- 25 20. Formă polimorfă conform revendicărilor 17 - 19, **caracterizată prin aceea că** preparatele pentru aplicare locală reprezintă unguente, alifii, creme, geluri și loțiuni.

(56) Referințe bibliografice:

EP 0161534 B1 1985.11.21

Șef Secție:

GROSU Petru

Examinator:

EGOROVA Tamara

Redactor:

LOZOVANU Maria

MD 3653 F2 2008.07.31

13

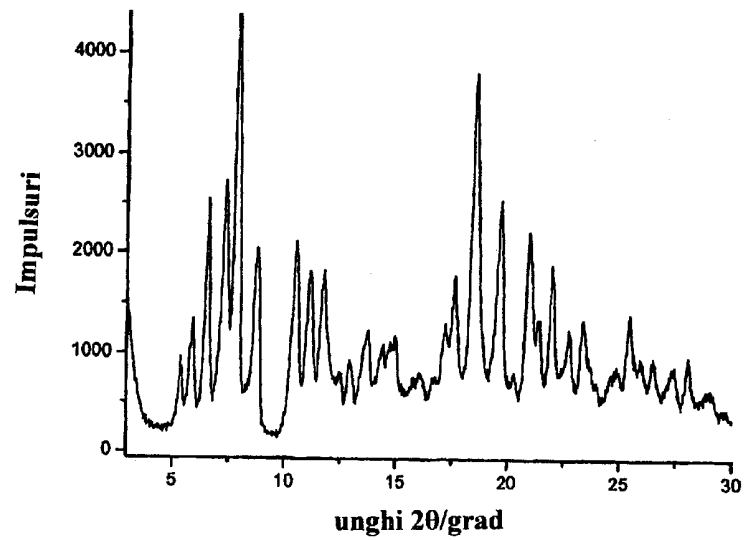


Fig. 1

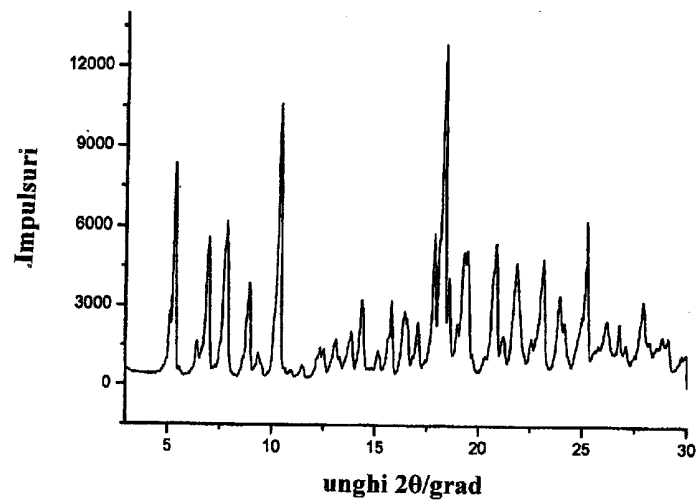


Fig. 2

MD 3653 F2 2008.07.31

14

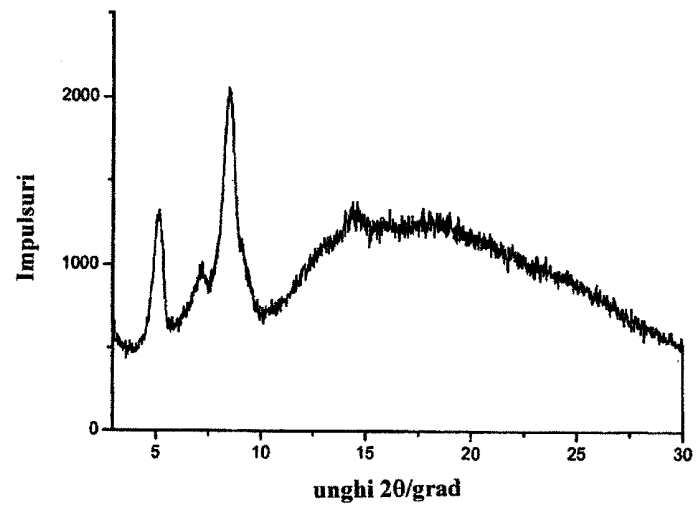


Fig. 3

RAPORT DE DOCUMENTARE

(21) Nr. depozit: a 2006 0080 (22) Data depozit: 2004.11.04		(85) Data fazei naționale PCT: 2006.03.07 (86) Cerere internațională PCT: PCT/EP2004/012490 2004.11.04
Prioritatea invocată : (31) nr.: MI2003A002144 32) data : 07.11.2003 33) țara :IT (51) : Int.Cl: C07D 498/22 (2006.01) A61K 31/395 (2006.01) A61K 31/4188 (2006.01) A61K 31/4353 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01) Alți indici de clasificare: Titlul : Forme polimorfe de rifaximină, procedee de obținere a lor și utilizarea acestora în calitate de antibiotic (71) Solicitantul : ALFA WASSERMANN S.P.A., IT Termeni caracteristici : Forme polimorfe de rifaximină, procedee de obținere a lor și utilizarea acestora în calitate de antibiotic Полиморфные формы рифаксимины, способы их получения и их применение в качестве антибиотиков		
I. Minimul de documente consultate (sistema clasificării și indici de clasificare Int. Cl.		
MD 1994-2004 EA 1995-2004 SU 1970-1991, inclusiv și colecția „nepublică”)		
II. Documente considerate ca relevante		
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A	EP 0161534 B1 1985.11.21	1-20
☐ Documentele următoare sunt indicate în continuare a rubricii II		☐ Informația referitoare la brevete paralele se anexează
* categoriile speciale ale documentelor consultate:		P - document publicat înainte de data de depozit dar după data priorității invocate
A - document care definește stadiul anterior general		T - document publicat după data de depozit sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidența principiul sau teoria care conține baza invenției
E - document anterior dar publicat la data de depozit național reglementar sau după aceasta data		X - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă
L - document care poate pune în discuție data priorității invocate, poate contribui la determinarea datei publicării altor divulgări sau pentru un motiv expres (se va indica motivul)		Y - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă cand documentul este asociat cu unul sau mai multe alte documente de aceeași natură, aceasta combinație fiind evidentă pentru o persoană de specialitate
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expunere sau orice altă		& - document care face parte din aceeași familie de documente
Data finalizării documentării		2008.05.16
Examinatorul		EGOROVA Tamara