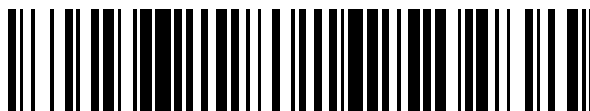


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 738 024**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA
TRAS OPOSICIÓN

T5

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.03.2017 PCT/EP2017/056798**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.09.2017 WO17162726**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.03.2017 E 17712504 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras oposición: **01.06.2022 EP 3373914**

54 Título: **Composición estable al almacenamiento que comprende rifaximina alfa**

30 Prioridad:

24.03.2016 EP 16162417

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

24.10.2022

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**SCHWARZ, FRANZ XAVER y
PICHLER, ARTHUR**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 738 024 T5

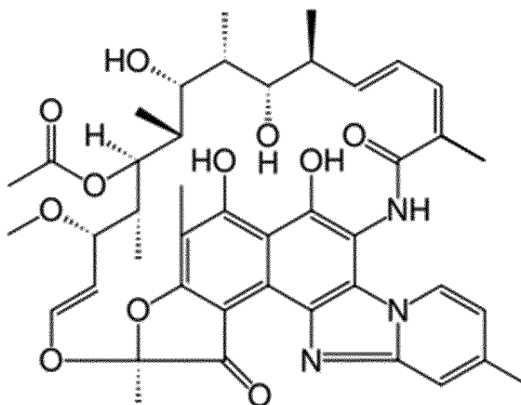
DESCRIPCIÓN

Composición estable al almacenamiento que comprende rifaximina alfa

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene rifaximina alfa en una forma estable al almacenamiento y un agente con efecto de mecha, así como a un método para prepararla.

5 Antecedentes de la invención

La rifaximina es un derivado semisintético de la rifamicina, en donde la rifaximina es un antibiótico oral de amplio espectro bactericida. La denominación IUPAC de rifaximina es (2S,16Z,18E,20S,21S,22R,23R,24R,25S,26S,27S,28E)-5,6,21,23,25-pentahidroxi-27-metoxi-2,4,11,16,20,22,24,26-octametil-2,7-(epoxipentadeca[1,11,13]trienimino)benzofuro[4,5-e]pirido[1,2-a]-benzimidazol-1,15(2H)-diona,25-acetato y el compuesto está representado por la siguiente fórmula



Se notifica que la rifaximina se absorbe de forma sistémicamente deficiente, es decir, en el torrente sanguíneo, y como consecuencia, muestra su eficacia casi exclusivamente en el lumen intestinal.

La rifaximina puede usarse en el tratamiento de infecciones bacterianas del tracto gastrointestinal, por ejemplo, en el tratamiento de la diarrea del viajero. Además, el agente farmacéutico activo se puede usar en el tratamiento o la prevención de la encefalopatía hepática y se dice que es eficaz para aliviar los síntomas funcionales crónicos de la hinchazón y la flatulencia que son comunes en el síndrome del intestino irritable (SII).

Hasta ahora, más de 10 formas polimórficas de rifaximina se han descrito en la técnica. Muchas de estas formas polimórficas se pueden convertir unas con otras. Por ejemplo, el documento EP 1 557 421 A1 describe la conversión de la forma β en la forma α y el documento EP 1 698 630 desvela que, en condiciones suaves, el polimorfo δ puede convertirse en el polimorfo ϵ . Se notifica que los diferentes polimorfos poseen diferentes biodisponibilidades. El documento WO 2014/091432 desvela composiciones farmacéuticas de rifaximina.

Además, los comprimidos que contienen rifaximina alfa se comercializan con el nombre comercial Xifaxan. Sin embargo, al probar la estabilidad de almacenamiento de más de 10 lotes diferentes de comprimidos de diferentes países, resultó que después de almacenar estos comprimidos contienen cantidades significativas de polimorfo δ . En otras palabras, los comprimidos conocidos en la técnica no contienen rifaximina alfa en una forma estable al almacenamiento, es decir, en una forma que evita la conversión en otras formas polimórficas durante la vida útil.

Se notifica que la forma δ tiene una absorbancia sistémica más alta en comparación con la forma alfa. Después de la administración de una dosis única de 400 mg, se han descubierto los siguientes parámetros de PK:

Forma	C _{máx.} [ng/ml]	ABC [ng h/ml]
Alfa	2,6	17
Delta	308,3	830

En consecuencia, la conversión de una forma polimórfica en otra es altamente indeseable para la fabricación de formas de dosificación que contienen rifaximina, especialmente en vista de razones reguladoras, de eficacia y de seguridad.

Por lo tanto, existe la necesidad de una composición farmacéutica que contenga rifaximina, en donde pueda

garantizarse una absorbancia sistémica estable del fármaco durante la vida útil. En particular, debe lograrse una absorbancia sistémica del fármaco constantemente baja después del almacenamiento. Por ende, era un objeto de la presente invención superar los inconvenientes de la técnica anterior mencionada anteriormente.

5 En particular, un objeto de la presente invención era proporcionar una composición farmacéutica que contuviese rifaximina en forma de un polimorfo específico, en donde el polimorfo no se convierte en otro polimorfo de rifaximina. Por lo tanto, era un objeto proporcionar una composición farmacéutica en la que estuviera presente una forma polimórfica estabilizada de rifaximina. Además, era un objeto proporcionar una composición farmacéutica que contuviese rifaximina en una forma estabilizada que mostrara una pobre absorbancia sistémica incluso después del almacenamiento. Además, debe proporcionarse una composición farmacéutica con buena trabajabilidad.

10 Según la presente invención, los objetos anteriores se consiguen inesperadamente mediante una composición farmacéutica que comprende una forma polimórfica específica de rifaximina y un agente con efecto de mecha, en donde la composición tiene una actividad acuosa específica.

Por lo tanto, el sujeto de la invención es una composición farmacéutica, en particular una composición estable al almacenamiento, que comprende

15 (A) rifaximina en forma polimórfica α
(B) agente con efecto de mecha, en donde la composición farmacéutica tiene un valor de actividad en agua de 0,005 a 0,09. Preferentemente, la relación en peso de (A) rifaximina a (B) agente con efecto de mecha es de 1:1 a 3:1. La composición farmacéutica está esencialmente exenta de otras formas polimórficas de rifaximina.

20 Un sujeto adicional de la invención es el método para preparar un comprimido según la presente invención que comprende las etapas que consisten en:

(i) proporcionar (A) rifaximina y (B) agente con efecto de mecha
(ii) opcionalmente, granular en seco la mezcla de la etapa (i) y, opcionalmente, uno o más excipientes adicionales
(iii) comprimir la mezcla de la etapa (i) o los granulados de la etapa (ii) y, opcionalmente, otros excipientes en un comprimido.

Se descubrió inesperadamente que la composición farmacéutica de la presente invención permite la estabilización de rifaximina en una forma polimórfica esencialmente única, a saber, la forma polimórfica α , durante la vida útil. De este modo, al evitar la conversión en otra(s) forma(s) polimórfica(s), se puede proporcionar una composición ventajosa que muestre un perfil PK fiable antes y después del almacenamiento.

30 Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende (A) rifaximina en forma polimórfica α y (B) agente con efecto de mecha, en donde la composición farmacéutica tiene un valor de actividad en agua de 0,005 a 0,09 y en donde la composición farmacéutica está esencialmente exenta de otras formas polimórficas de rifaximina.

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

Una forma polimórfica puede representarse por uno o más, preferentemente al menos tres, picos de difracción específicos en la difracción de rayos X en polvo (DRXP).

40 En la presente solicitud, la DRXP se mide como se describe a continuación en la sección experimental.

Además, a menos que se indique lo contrario, los picos de DRXP se notifican como valores de grados 2θ con un error estándar de $\pm 0,2$ grados 2θ .

45 El compuesto (A) de la presente solicitud es rifaximina en forma polimórfica α y tiene picos de difracción en la DRXP en 11,7, 13,0 y 19,6 grados 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ). Estos picos se pueden considerar como picos de difracción particularmente característicos para rifaximina en forma polimórfica α . Preferentemente, se producen picos adicionales en 6,5, 7,3, 7,9, 8,7 10,5, 11,1, 17,6, 18,6, 21,1, 21,5 y/o 22,0 grados 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ). Una DRXP respectiva de la forma α se muestra en la Figura 3.

El compuesto (A), rifaximina en forma polimórfica α , tiene preferentemente un contenido de agua del 0,1 al 4,5 % en

peso, preferentemente del 0,5 al 3,0 % en peso, más preferentemente del 1,0 al 2,5 % en peso, en particular de aproximadamente el 1,5 al 2,0 % en peso.

La composición de la presente invención comprende rifaximina en forma alfa, preferentemente forma alfa pura. En otras palabras, la composición no comprende preferentemente otras formas polimórficas de rifaximina.

- 5 En una realización preferida, la composición está "esencialmente exenta" de rifaximina en formas polimórficas β y δ .

La composición farmacéutica de la presente invención está "esencialmente" exenta de forma polimórfica de rifaximina al tener un contenido de agua superior al 5 % en peso.

La composición farmacéutica está "esencialmente exenta" de otras formas polimórficas de rifaximina.

- 10 La expresión "esencialmente exenta" generalmente significa que, aparte de la rifaximina en forma α , las otras formas polimórficas de la rifaximina están presentes en una cantidad tan baja que no tienen una influencia clínicamente significativa en la biodisponibilidad. Alternativamente, la expresión "esencialmente exenta" generalmente significa que las otras formas polimórficas están presentes en una cantidad tan baja que no se pueden encontrar en DRXP. En otras palabras, en una realización preferida, el fármaco de la composición farmacéutica de la presente invención solo muestra picos de DRXP que se relacionan con la forma α . En consecuencia, el fármaco, compuesto (A), puede considerarse como rifaximina pura en forma polimórfica α .

- 15 En una realización preferida, la composición de la presente invención, aparte de la rifaximina en forma polimórfica α , comprende otra(s) forma(s) polimórfica(s) de rifaximina en una cantidad inferior al 5 % en moles, más preferentemente inferior al 3 % en moles, basado en la cantidad molar total de rifaximina. En particular, la composición farmacéutica de la presente invención comprende menos del 5 % en moles, más preferentemente menos del 3 % en moles de la forma delta de rifaximina.

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

- 25 La rifaximina en forma polimórfica δ se representa con picos de difracción en la DRXP en 5,6, 12,2 y 17,0 grados 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ). Se pueden producir picos adicionales en 6,7, 7,1, 8,0, 8,7, 10,4, 10,8, 11,3, 17,4, 17,5, 18,6, 18,8, 19,1, 21,0 y/o 21,5 grados 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ). Una DRXP respectiva de la forma δ se muestra en la Figura 4.

- 30 La rifaximina en forma polimórfica β se representa con picos de difracción en la DRXP en 5,3, 10,4 y 18,3 grados 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ). Picos adicionales pueden ocurrir en 6,4, 6,9, 7,8, 8,9, 9,3, 9,5, 12,2, 12,6, 13,0, 13,6, 13,9, 14,4, 15,1, 15,8, 16,4, 17,1, 17,9, 18,6, 19,0, 19,2, 19,5, 20,8, 21,3, 21,7, 22,1, 23,1, 24,3, 25,2, 26,2 y/o 27,9 grados 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ). En la Figura 5 se muestra una DRXP respectiva de la forma β .

En una realización especialmente preferida, la presente composición contiene rifaximina en forma polimórfica α en una cantidad de más del 98,5 %, preferentemente más del 99 %, en particular más del 99,5 %, basado en la cantidad de rifaximina.

- 35 En una realización preferida, la composición de la presente invención está esencialmente exenta de otras formas polimórficas de rifaximina, incluso después de almacenarla durante 6 meses. Por ende, la composición de la presente invención se denomina "almacenamiento estable".

El compuesto (B) de la composición según la invención es un agente con efecto de mecha, preferentemente un agente con efecto de mecha que tiene un contenido de agua específico.

- 40 En general, un agente con efecto de mecha puede considerarse como un material con la capacidad de extraer un líquido, preferentemente agua, en la red del material. Los agentes con efecto de mecha se pueden caracterizar por tener la capacidad de sufrir fisiorción con un líquido, preferentemente agua. La fisiorción se define como una forma de adsorción en la que las moléculas del líquido pueden adherirse holgadamente a las superficies del agente con efecto de mecha a través de la interacción de van der Waals entre la superficie del agente con efecto de mecha y la molécula adsorbida. En el caso de una composición farmacéutica, la molécula adsorbida es principalmente agua u otro fluido biológico que está compuesto principalmente de agua. Un agente con efecto de mecha puede hacer esto con o sin hinchazón. Algunos materiales pueden absorber agua e hincharse, otros pueden funcionar solo como agentes con efecto de mecha.

- 45 El agente con efecto de mecha (B) incluido en la composición farmacéutica o la forma de dosificación correspondiente según la presente invención tiene o crea canales o poros en dicha composición farmacéutica o en la forma de dosificación correspondiente. Esto facilita preferentemente la canalización de moléculas de agua a través

de la composición farmacéutica o la forma de dosificación correspondiente mediante fisiorción. La función del agente con efecto de mecha es llevar el agua a las superficies dentro de su núcleo, creando así canales o una red superficial aumentada.

5 Los materiales adecuados para actuar como agentes con efecto de mecha incluyen, entre otros, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, lactosa, dióxido de silicio coloidal, caolín, dióxido de titanio, dióxido de silicio pirógeno, alúmina, niacinamida, laurilsulfato de sodio, polivinilo de bajo peso molecular, pirrolidona, m-pirol, bentonita, silicato de magnesio y aluminio, poliéster, polietileno y mezclas de los mismos.

10 En una realización preferida de la presente invención, el agente con efecto de mecha (B) se selecciona entre celulosa microcristalina, celulosa silicificada, lactosa y mezclas de las mismas. En una realización particularmente preferida, el agente con efecto de mecha (B) es celulosa microcristalina.

15 En la presente invención, el agente con efecto de mecha (B) puede tener un contenido de agua inferior al 3 % en peso. Se prefiere que el agente con efecto de mecha tenga un contenido de agua inferior al 2,5 % en peso, más preferentemente inferior al 2,0 % en peso. En una realización particularmente preferida, el agente con efecto de mecha (B) tiene un contenido de agua inferior al 1,5 % en peso. El límite inferior del contenido de agua podría ser, p. ej., del 0,01 % en peso, 0,1 % en peso, 0,2 % en peso o 0,5 % en peso.

El contenido de agua se puede determinar preferentemente como se describe a continuación en la sección experimental.

20 La composición farmacéutica tiene un valor de actividad en agua de 0,005 a 0,09, preferentemente de 0,01 a 0,8, en particular de 0,02 a 0,07. Contrariamente al contenido de agua de una sustancia/composición, la actividad del agua es una medida para el agua "activa" o "disponible" de la sustancia/composición. La actividad del valor del agua (a_a) se define como la relación entre la presión parcial de vapor de agua de la sustancia (p) a la presión de vapor saturada del agua pura (p_0) a una temperatura distinta y, por lo tanto, se puede calcular a partir de la siguiente ecuación:

$$a_a = p/p_0$$

25 El valor de la actividad del agua de una sustancia/composición se puede determinar preferentemente como se describe a continuación en la sección experimental.

30 Además, se prefiere que el agente con efecto de mecha (B) tenga un valor de actividad del agua que sea más pequeño que el de rifaximina (A). El valor de la actividad del agua de rifaximina (A) puede ser de 0,001 a 0,1, preferentemente de 0,005 a 0,08, más preferentemente de 0,01 a 0,06. Además, el valor de la actividad del agua del agente con efecto de mecha (B) puede ser preferentemente de 0,005 a 0,07, más preferentemente de 0,01 a 0,06.

Una realización adicional de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende:

(A) rifaximina en forma polimórfica α

(B) agente con efecto de mecha que tiene un contenido de agua inferior al 3 % en peso,

35 en donde preferentemente la relación en peso de (A) rifaximina a (B) agente con efecto de mecha es de 1:1 a 3:1 y en donde la composición farmacéutica tiene un valor de actividad en agua de 0,005 a 0,09. Además, la composición farmacéutica está esencialmente exenta de otras formas polimórficas de rifaximina.

La composición farmacéutica de la presente invención puede comprender rifaximina (A) y agente con efecto de mecha (B) en una relación en peso de 1:1 a 3:1, preferentemente de 1,05:1 a 2,5:1, más preferentemente de 1,1:1 a 2,25:1, incluso más preferentemente de 1,15:1 a 2:1, en particular, de 1,2:1 a 1,8:1.

40 Además, se prefiere que el agente con efecto de mecha (B) tenga un tamaño promedio de partículas entre 20 μm y 200 μm , preferentemente entre 30 μm y 175 μm , en particular entre 40 μm y 150 μm . La expresión "tamaño promedio de partículas" se refiere al tamaño promedio de partículas en volumen (D_{50}), que puede determinarse mediante el método de dispersión de la luz utilizando un aparato Mastersizer 2000 fabricado por Malvern Instruments (medición en húmedo, parafina como dispersante, 2000 rpm, ondas ultrasónicas durante 60 segundos, interpretación de datos a través del método Fraunhofer).

En una realización preferida, el agente con efecto de mecha (B) tiene una densidad aparente entre 0,23 y 0,37 g/cm^3 , preferentemente entre 0,24 y 0,36 g/cm^3 , particularmente entre 0,25 y 0,35 g/cm^3 .

La densidad aparente es una propiedad de una sustancia preferentemente presente en forma de polvo o como

gránulos. Se define como la masa de muchas partículas del material dividido por el volumen total que ocupan. El volumen total incluye el volumen de partículas, el volumen vacío entre partículas y el volumen de poros internos. La densidad aparente no necesita ser una propiedad intrínseca de un material; puede cambiar dependiendo de cómo se manipula el material.

- 5 La densidad aparente se puede calcular mediante la siguiente ecuación:

$$\rho = M/V,$$

en donde

M es la masa de la sustancia correspondiente medida en g y
V es el volumen de la sustancia correspondiente medida en cm³.

- 10 La densidad aparente se puede determinar según Ph. Eur. 6.0, 2.9.15.

Además, se prefiere que la composición farmacéutica de la presente invención comprenda además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

- 15 Los excipientes farmacéuticos adecuados se describen, por ejemplo, en "Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete", publicado por H.P. Fielder, 4ª edición, y "Handbook of Pharmaceutical Excipients", 3ª edición, publicado por A.H. Kibbe, American Pharmaceutical Association, Washington, EE. UU., y Pharmaceutical Press, Londres.

El(los) excipiente(s) farmacéuticamente aceptable(s) puede(n) ser, por ejemplo, desintegrantes, deslizantes y lubricantes.

- 20 Los desintegrantes son compuestos que mejoran la capacidad de la forma de dosificación, preferentemente la capacidad del comprimido, de romperse en fragmentos más pequeños cuando entran en contacto con un líquido, preferentemente agua. Los desintegrantes adecuados son, por ejemplo, croscarmelosa sódica, carboximetilalmidón sódico, polivinilpirrolidona reticulada (crospovidona), carboximetilglicolato sódico (= glicolato de almidón sódico) y bicarbonato sódico, preferentemente polivinilpirrolidona reticulada (crospovidona) y carbometilglicolato de sodio. El desintegrante puede estar presente en una cantidad del 0 al 20 % en peso, preferentemente en una cantidad del 1 al 25 % en peso, basado en el peso total de la composición farmacéutica.

Los deslizantes se pueden utilizar para mejorar la fluidez. Los deslizantes adecuados son, por ejemplo, dióxido de silicio coloidal, talco o mezclas de los mismos. El deslizante puede estar presente en una cantidad del 0 al 8 % en peso, preferentemente en una cantidad del 0,1 al 3 % en peso, basado en el peso total de la composición.

- 30 Los lubricantes en general pueden considerarse como sustancias que son adecuadas para reducir la fricción, tal como la fricción estática, la fricción por deslizamiento y la fricción por rodadura. En particular, los lubricantes reducen las fuerzas de cizallamiento que se producen en el límite entre el comprimido y el molde, especialmente la fricción de deslizamiento encontrada durante la presión del comprimido entre el punzón que se mueve hacia arriba y hacia abajo en la matriz y la pared de la matriz, por un lado, y entre el borde del comprimido y la pared de la matriz, por otro lado. Los lubricantes pueden ser, por ejemplo, sales de metales alcalinotérreos de ácidos grasos, tales como estearato de magnesio. Alternativamente, los lubricantes pueden ser ésteres, preferentemente diésteres de glicerol con ácidos grasos, tales como palmitato de estearato de glicerol. El lubricante puede estar presente, por ejemplo, en una cantidad del 0 al 5 % en peso, preferentemente en una cantidad del 0,5 al 2,5 % en peso basado en el peso total de la composición.

En una realización preferida, la composición de la presente invención comprende:

- 40 - el 45-75 % en peso de rifaximina (A), preferentemente el 50-65 % en peso de rifaximina (A), en particular el 54-60 % en peso de rifaximina (A)
- el 10-45 % en peso agente con efecto de mecha (B), preferentemente el 20-40 % en peso de agente con efecto de mecha (B), en particular el 25-35 % en peso de agente con efecto de mecha (B), p.ej., celulosa microcristalina
- el 0-10 % en peso de desintegrante, preferentemente el 1,5-8 % en peso de desintegrante, en particular el 2,5-45 % en peso de desintegrante, p. ej. glicolato de almidón sódico
- el 0-5 % en peso de deslizante, preferentemente el 0,5-4,5 % en peso de deslizante, en particular el 1-3 % en peso de deslizante, p. ej., talco y/o dióxido de silicio coloidal
- el 0-5 % en peso de lubricante, preferentemente el 0,3-4 % en peso de lubricante, en particular el 0,6-2 % en peso de lubricante, p. ej., palmitato de estearato de glicerol

en donde el % en peso se basa en el peso total de la composición.

La composición farmacéutica puede estar presente preferentemente en una forma de dosificación oral, tal como una cápsula o comprimido, preferentemente un comprimido. En otras palabras, otro sujeto de la presente invención es una forma de dosificación oral, que comprende la composición de la presente invención como se ha descrito anteriormente y se describirá más adelante.

En caso de que la forma de dosificación oral sea un comprimido, el comprimido puede estar preferentemente recubierto o no recubierto, preferentemente recubierto, más preferentemente recubierto con película.

Generalmente, los recubrimientos de película que no afectan la liberación del(de los) agente(s) activo(s) y los recubrimientos de película que afectan la liberación del(de los) agente(s) activo(s) pueden emplearse con comprimidos según la invención. Se prefieren los recubrimientos de película que no afectan la liberación del(de los) agente(s) activo(s).

Los ejemplos preferidos de recubrimientos de película que no afectan la liberación del principio activo pueden ser aquellos que incluyen poli(met)acrilato, metilcelulosa (MC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxietilcelulosa (HEC), polivinilpirrolidona (PVP), alcohol polivinílico (PVA) y mezclas de los mismos. Más preferida es la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). Estos polímeros pueden tener un peso molecular promedio en peso de 10.000 a 150.000 g/mol.

En una realización preferida, la película puede tener un espesor de 2 μm a 150 μm , preferentemente de 10 a 100 μm , más preferentemente de 20 a 60 μm .

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

En una realización preferida de la presente invención, la forma de dosificación de la presente invención se envasa mediante un material de envasado adecuado. El material de envasado preferentemente reduce o evita el intercambio de agua entre la composición farmacéutica de la presente invención y el entorno. Por ejemplo, si las formas de dosificación son comprimidos o cápsulas, se pueden usar materiales adecuados en envase de blíster. El envase de blíster puede comprender una cavidad o bolsillo, que contiene preferentemente un plástico termoformado. Esto generalmente tiene como refuerzo un sello de tapa que contiene una lámina de aluminio y/o plástico. Además, si la composición está en forma de un granulado, se pueden usar sobres adecuados.

En una realización particularmente preferida, la composición farmacéutica o la forma de dosificación de la presente invención se envasa con un material que tiene una permeabilidad al vapor de agua de 0,001 a 0,15 g/m²/día a 38 °C/5/90 HR, preferentemente de 0,01 a 0,12 g/m²/día a 38 °C/5/90 HR, en particular 0,05 a 0,10 g/m²/día a 38 °C/5/90 HR, en donde dicha permeabilidad al vapor de agua es determinada según la norma ASTM F1249-13. Preferentemente, se usa un dispositivo Permatran-W Modelo 3/33. La medición se lleva a cabo preferentemente a 38 °C. Además, preferentemente la humedad en la cámara seca tiene el 5 % de humedad relativa (= HR), mientras que la humedad en la cámara húmeda tiene el 90 % de HR.

En una realización preferida, el material de envasado puede seleccionarse preferentemente entre polivinilcloruro (PVC), polivinilidencloruro (PVDC), polietileno (PE), polipropileno (PP), polietilentereftalato (PET) poliestirol (PS), poliamida y alúmina o combinaciones de los mismos.

En una realización preferida, el material de envase comprende láminas en capas, que pueden ser termoformadas, que contienen una o más capas. En una realización preferida, el material de envase puede ser un material compuesto, p. ej., material compuesto coextruido, p. ej., un material compuesto de poliamida-alúmina-cloruro de polivinilo, también denominado Nylon®-Alu-PVC.

En una realización preferida, el material de envase tiene un espesor de 1 μm a 1 mm. En el caso de un envase de blíster, el bolsillo de plástico termoformado tiene preferentemente un espesor de 100 a 1000 μm , más preferentemente de 150 a 800 μm . Además, la lámina de soporte generalmente tiene un espesor de 10 a 150 μm , más preferentemente de 15 a 100 μm .

Un sujeto adicional de la presente invención es un método para preparar un comprimido según la invención que comprende las etapas que consisten en:

- (i) proporcionar (A) rifaximina y (B) agente con efecto de mecha,
- (ii) opcionalmente, granular en seco la mezcla de la etapa (i) y uno o más excipientes adicionales,
- (iii) comprimir la mezcla de la etapa (i) o los gránulos de la etapa (ii) y, opcionalmente, otro(s) excipiente(s) en un comprimido, y

- (iv) opcionalmente, recubrir con película el comprimido y
- (v) opcionalmente, envasar el comprimido.

En lo que respecta a (A) rifaximina, (B) agente con efecto de mecha y excipientes, para el presente método se aplica lo mismo que para la composición farmacéutica mencionada anteriormente.

- 5 En la etapa (i) se proporcionan rifaximina (A) y agente con efecto de mecha (B). Preferentemente, se usa el agente con efecto de mecha que tiene el contenido de agua como se ha descrito anteriormente. Se prefiere que la rifaximina (A) y el agente con efecto de mecha (B) y, opcionalmente, uno o más excipientes adicionales se puedan combinar para proporcionar una composición que tenga una distribución homogénea de rifaximina (A) y agente con efecto de mecha (B) dentro de la combinación resultante que comprende rifaximina (A) y agente con efecto de mecha (B). La combinación se puede llevar a cabo con dispositivos de mezcla convencionales, p. ej., en un mezclador de caída libre. La combinación se puede llevar a cabo, p. ej., durante 1 minuto a 30 minutos, preferentemente durante 2 minutos a menos de 10 minutos.

- Además, se prefiere que la combinación de rifaximina (A) y agente con efecto de mecha (B) y, opcionalmente, uno o más excipientes adicionales se puedan tamizar, preferentemente con un tamiz que tenga un tamaño de malla de 25 a 1000 μm , preferentemente 50 a 800 μm , especialmente 100 a 600 μm .

En la etapa opcional (ii), la mezcla de la etapa (i) y, opcionalmente, uno o más excipientes adicionales pueden ser granulados en seco.

- Por lo general, se entiende que "seco" significa que la etapa se lleva a cabo en ausencia de un líquido, en particular en ausencia de agua. Por "granulación" se entiende generalmente la formación de un material de agregado granular o relativamente grueso en forma de polvo al ensamblar y/o agregar partículas de polvo más finas (formación de aglomerados o granulación acumulada) y/o la formación de gránulos más finos mediante la fragmentación más gruesa de agregados (desintegración o granulación por descomposición). La granulación en seco se puede llevar a cabo preferentemente usando presión o temperatura. En una realización preferida de la invención, la granulación de la mezcla de la etapa (i) se puede realizar, por ejemplo, mediante "agitación", usando una gran prensa rotativa de alta resistencia y fragmentando las cápsulas en granulados con un molino de martillos o mediante compactación con rodillos usando, por ejemplo, compactadores de rodillos de Powtec o Alexanderwerk. Los granulados se tamizan opcionalmente.

- En la etapa (iii), la mezcla de la etapa (i) o los gránulos de la etapa (ii) y, opcionalmente, otros excipientes pueden comprimirse en un comprimido. La compresión de la mezcla de la etapa (i) o los granulados de la etapa (ii) en un comprimido se puede realizar preferentemente comprimiendo dicha formulación en una prensa rotativa. La fuerza de compresión principal puede variar de 1 a 50 kN, preferentemente de 3 a 40 kN. Los comprimidos resultantes pueden tener una dureza de 30 a 400 N, más preferentemente de 50 a 250 N, en particular preferentemente de 30 a 180 N, más preferentemente de 40 a 150 N, en donde la dureza puede medirse según Ph. Eur. 6.0, Capítulo 2.9.8.

- En una realización preferida, las etapas (i), (ii) y (iii) se pueden realizar en condiciones no húmedas. En particular, estas etapas se pueden realizar a una temperatura de 0 °C a 30 °C, preferentemente de 10 °C a 25 °C. Además, dicho proceso se realiza preferentemente con el 0 al 40 % de HR o menos, preferentemente con el 5 al 20 % de HR. Se pueden elegir las mismas condiciones para las etapas opcionales (iv) y (v).

- Además, la forma de dosificación, preferentemente el comprimido, de la invención tiene preferentemente una uniformidad de contenido, es decir, un contenido de agente(s) activo(s) que se encuentra dentro de la concentración del 90 al 110 %, preferentemente del 95 al 105 %, especialmente preferido del 98 al 102 % del contenido promedio del(de los) agente(s) activo(s). La "uniformidad del contenido" se determina con un ensayo según Ph. Eur., 6.0, Capítulo 2.9.6. Según ese ensayo, el contenido del agente activo de cada comprimido individual de 20 comprimidos ha de estar entre el 90 y el 10 %, preferentemente entre el 95 y el 105 %, especialmente entre el 98 y el 102 % del contenido promedio de agente(s) activo(s). Por lo tanto, el contenido del agente activo en cada comprimido de la invención difiere del contenido promedio del agente activo como máximo del 10 %, preferentemente como máximo del 5 % y especialmente como máximo del 2 %.

Además, el comprimido resultante tiene preferentemente una friabilidad inferior al 5 %, en particular preferentemente inferior al 2 %, especialmente inferior al 1 %. La friabilidad se determina según Ph. Eur., 6.0, Capítulo 2.9.7. La friabilidad de los comprimidos generalmente se refiere a comprimidos sin recubrimiento.

- En una etapa opcional (iv), los comprimidos de la etapa (iii) pueden estar recubiertos con película, en donde se pueden usar recubrimientos de película, tales como Opadry II.

En una etapa opcional adicional (v), los comprimidos de la etapa (iii) o (iv) se pueden envasar. Preferentemente, se usan los materiales descritos anteriormente.

La invención se ilustrará con los siguientes ejemplos.

Ejemplos

1. Métodos analíticos

1.1 DRXP y refinamiento de Rietveld

- 5 Parámetros DRXP: patrones de difracción de rayos X en polvo (DRXP) se obtuvieron con un difractómetro X'Pert PRO (PANalytical, Almelo, Países Bajos) equipado con un goniómetro acoplado theta/theta en geometría de transmisión, fase XYZ programable con soporte de placa con pocillos, fuente de radiación Cu-K α 1,2 (longitud de onda 0,15419 nm) con un espejo de enfoque, una rejilla de divergencia de 0,5°, un colimador de rejilla Soller de 0,04 rad y una rejilla antidispersión de 0,5° en el lado del haz incidente, una rejilla antidispersión de 1,4 mm, un colimador de rejilla Soller de 0,02 rad, un filtro de Ni y un detector de línea de estado sólido 1d-PIXcel (255 canales) en el lado del haz difractado. Los patrones se registraron a un voltaje de tubo de 45 kV, corriente del tubo de 40 mA, aplicando un tamaño de paso de progresión de 0,013° 2-theta con un tiempo de exposición de 40 s por paso en el intervalo angular de 2° a 40° 2-theta en condiciones ambiente, preferentemente a 25 °C y el 20 % de HR. Una precisión típica de los valores de 2-theta está en el intervalo de aproximadamente $\pm 0,2^\circ$ 2-theta. Por lo tanto, un pico de difracción que aparece en 6,6° 2-theta puede aparecer entre 6,4 y 6,8° 2-theta en la mayoría de los difractómetros de rayos X en condiciones convencionales.

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

1.2 Contenido de agua según Karl Fischer

El contenido de agua se determinó según Ph. Eur 6.0, 2.5.12 Método A, en donde se usó un titulador de excelencia T70 (Mettler Toledo).

Preferentemente, se pueden usar los siguientes parámetros de medición:

Peso de la muestra:	200 mg
Densidad:	1,0 g/ml
Temperatura:	25 °C
Agente de titulación:	KFI-comp 5
Concentración nominal:	5 mg/ml
Peso	0,015 g
Temperatura:	25 °C
Duración de la mezcla:	30 s
Tipo de sensor:	polarizado
Sensor	DM 143-SC
Unidad:	mV
Indicación	voltamétrica.
Ipol	24,0 μ A
Agitación:	35 %
Regulación:	
Punto final:	100,0 mV
Banda de control:	400,0 mV
Velocidad de dosificación (máx.):	5 ml/min
Velocidad de dosificación (mín.):	80 nl/min
Detención	
Tipo:	Criterio de parada absoluto
Desviación	25 μ g/min
a Vmáx:	50 ml
Tiempo (mín.)	0
Tiempo (máx.)	∞

Cálculo

Resultado:	Contenido
Resultado (unidad)	%
Fórmula:	$R1 = (\text{VEQ CONC-Desviación del tiempo}/1000) \text{ C/m}$
Constante C =	0,1

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

1.3 Actividad de agua

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

Higrómetro: cámara Rotronic AW-VC e higrómetro BT-RS 1

Temperatura: $25 \pm 1 \text{ }^{\circ}\text{C}$

Caja de guantes: lavado con aire seco o nitrógeno, equipado con higrómetro, al 5 % de HR

Procedimiento:

- 10 La placa de muestra se llenó con el espécimen y la placa de muestra se colocó en la cámara de medición, que había sido termostatzada a $25 \pm 1 \text{ }^{\circ}\text{C}$. Luego, se selló la cámara de medición. Cuando se estableció el equilibrio de la humedad relativa (desaparece la indicación de tendencia), se determinó el valor correspondiente.

2. Preparación de comprimidos

2.1 Comprimidos de referencia

- 15 Se mezclaron rifaximina en forma polimórfica α , celulosa microcristalina que tiene un contenido de agua de no más del 1,5 % en peso, dióxido de silicio coloidal y glicolato de almidón sódico durante 15 minutos a 23 rpm en un "Heidolph Reax 2 tiberkopfmischer". La mezcla es granulada en seco. Se añadieron talco y palmitoestearato de glicerol a los gránulos y se mezcló la combinación. La combinación final se comprimió en una prensa y los comprimidos resultantes se recubrieron con película con Opadry II 85F540027 de manera que los comprimidos resultantes contenían cada uno
- 20

Rifaximina	550 mg
Celulosa microcristalina	315 mg
Dióxido de silicio coloidal	12,5 mg
Glicolato de almidón sódico	38,5 mg
Talco	10,5 mg
Palmitoestearato de glicerol	13,5 mg
Recubrimiento de película Opadry II 85F540027	23 mg

2.2 Formulación comparativa

- 25 Se mezclaron rifaximina en forma polimórfica α , celulosa microcristalina con un contenido de agua del 5 % en peso, dióxido de silicio coloidal y glicolato sódico de almidón durante 15 minutos a 23 rpm en un "Heidolph Reax 2 tiberkopfmischer". La mezcla se granuló en seco. Se añadieron talco y palmitatoestearato de glicerol a los gránulos y se combinó la mezcla. La combinación final se comprimió en una prensa y los comprimidos resultantes se recubrieron con película con Opadry II 85F540027 de manera que los comprimidos resultantes contenían cada uno

Rifaximina	550 mg
Celulosa microcristalina	315 mg
Dióxido de silicio coloidal	12,5 mg
Glicolato de almidón sódico	38,5 mg
Talco	10,5 mg
Palmitoestearato de glicerol	13,5 mg
Opadry II 85F540027	23 mg

3. Ensayo de almacenamiento

Como se puede ver en la Figura 1, incluso siendo almacenada en condiciones relativamente suaves, se formaron

cantidades significativas de rifaximina en la formulación comparativa. En otras palabras, la forma de rifaximina α no estaba presente en forma estabilizada.

5 Por el contrario, la Figura 2 muestra el comportamiento de almacenamiento de la composición de la presente invención. Aunque la humedad relativa es incluso mayor que la utilizada para las condiciones de almacenamiento con respecto a la formulación comparativa, se demuestra que no existe una conversión reconocible de la forma alfa a la forma delta, es decir, la rifaximina alfa está presente en una forma inesperadamente estable.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende
 - (A) rifaximina en forma polimórfica α
 - (B) agente con efecto de mecha,
- 5 en donde la composición farmacéutica tiene un valor de actividad en agua de 0,005 a 0,09 y en donde la composición farmacéutica está esencialmente exenta de otras formas polimórficas de rifaximina.
2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde el agente con efecto de mecha se selecciona entre celulosa microcristalina, celulosa silicificada, lactosa y mezclas de las mismas.
- 10 3. Composición farmacéutica según la reivindicación 2, en donde el agente con efecto de mecha es celulosa microcristalina.
4. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el agente con efecto de mecha tiene un tamaño promedio de partículas (D50) de 20 μm a 200 μm .
5. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el agente con efecto de mecha tiene una densidad aparente entre 0,23 y 0,37 g/cm³.
- 15 6. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 que comprende
 - el 45-75 % en peso de rifaximina (A),
 - el 10-45 % en peso de agente con efecto de mecha (B),
 - opcionalmente, el 1-10 % en peso de desintegrante,
 - opcionalmente, el 0,5-5 % en peso de deslizante, y
 - 20 - opcionalmente, el 0,1-5 % en peso de lubricante.
7. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la composición farmacéutica está presente como una forma de dosificación oral, preferentemente en forma de un comprimido.
8. Forma de dosificación oral según la reivindicación 7, en donde la forma de dosificación está envasada en un material de envasado, preferentemente un material que tiene una permeabilidad al vapor de agua inferior a 0,15 g/m²/día, determinada según la norma ASTM F1249-13.
- 25 9. Método de preparación de una forma de dosificación según la reivindicación 7 u 8 que comprende las etapas de
 - (i) proporcionar (A) rifaximina y (B) agente con efecto de mecha
 - (ii) opcionalmente, granular en seco la mezcla de la etapa (i) y, opcionalmente, uno o más excipientes adicionales
 - 30 (iii) comprimir la mezcla de la etapa (i) o los granulados de la etapa (ii) y, opcionalmente, excipiente(s) adicional(es) en un comprimido.
10. Método según la reivindicación 9, en donde la etapa (ii) comprende compactar la mezcla de la etapa (i) en una cápsula y granular aún más la cápsula.

% delta

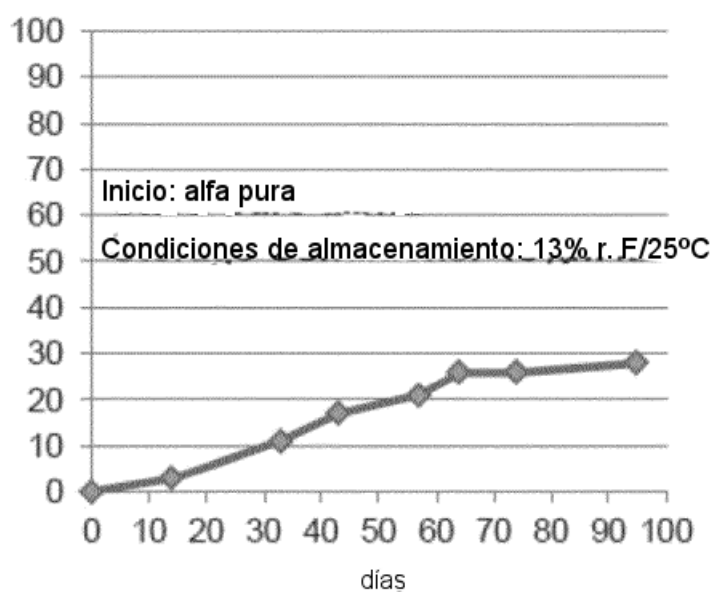


Figura 1: Cantidad de rifaximina delta formada en la formulación comparativa (2.2) durante el almacenamiento a 13% de HR y 25 °C

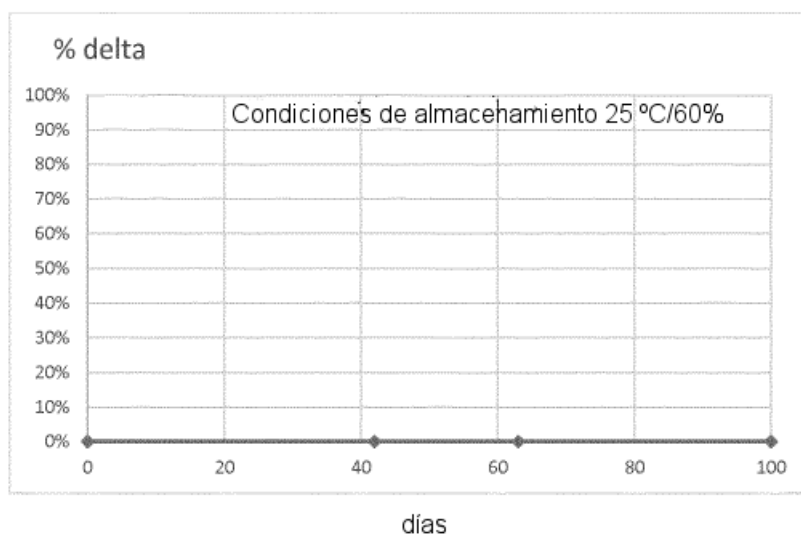


Figura 2: Cantidad de rifaximina delta formada en la composición de la presente invención durante el almacenamiento a 60% de HR y 25 °C

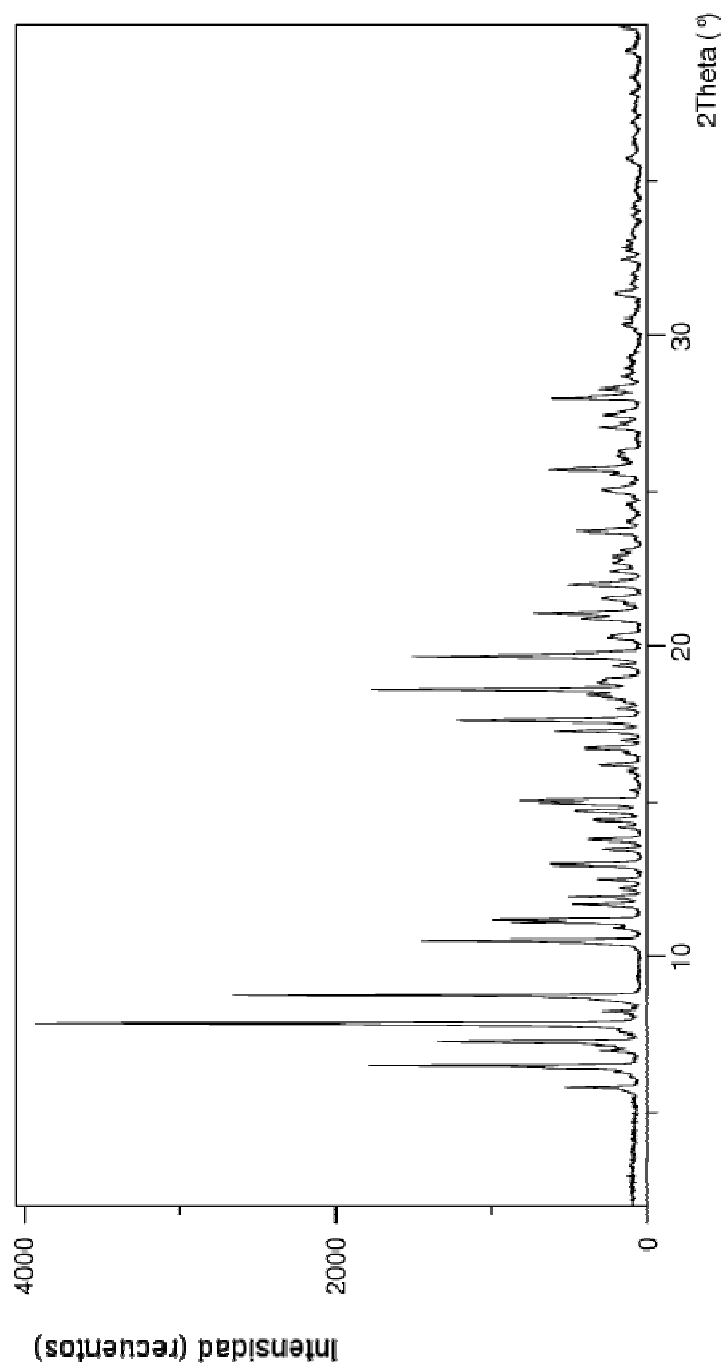


Figura 3:DRXP de la forma alfa

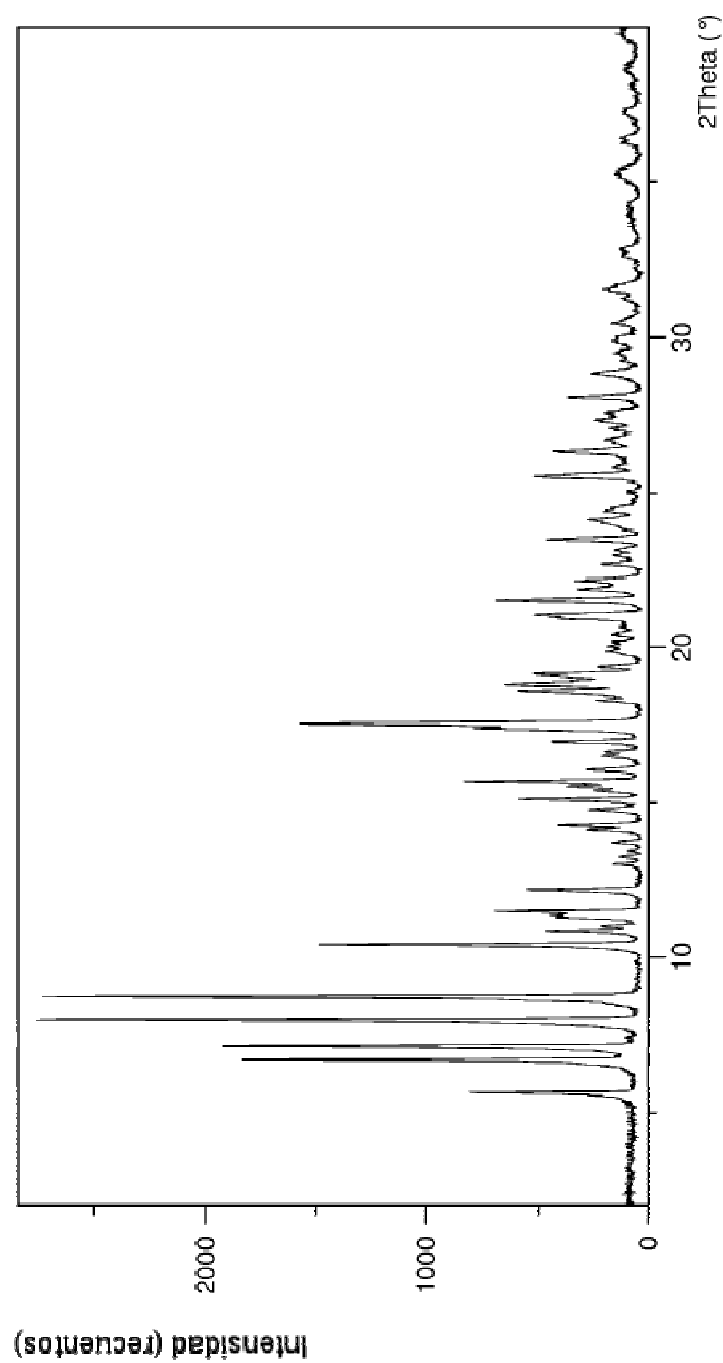


Figura 4:DRXP de la forma delta

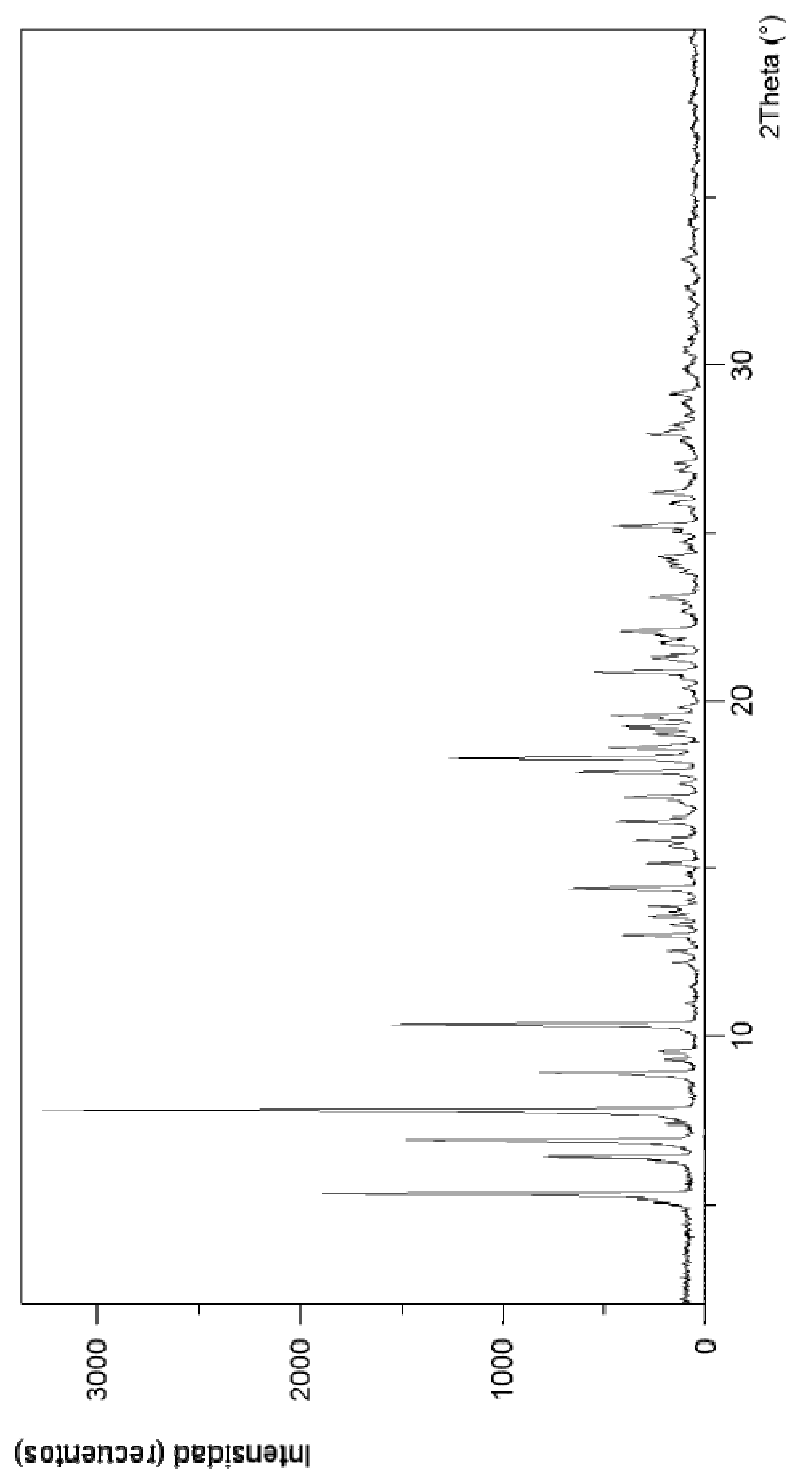


Figura 5: DRXP de la forma beta