SALUD

2023 Francisco VILLA

Acuse

Secretaría de Salud
Unidad de Administración y Finanzas
Dirección General de Recursos Materiales y Servicios Generales

Ciudad de México, a 27 OCT 2023
Oficio No. DGRMySG/DG/ 1362 /2023
Asunto: Notificación de adjudicación.

LABORATORIOS ALFASIGMA MÉXICO, S.A. DE C.V.
AV. INSURGENTES SUR NO. 2475, PISO 14-B,
COL. BARRIO DE LORETO, D.T. ÁLVARO OBREGÓN, C.P.
01090, CIUDAD DE MÉXICO.
P R E S E N T E.

Con fundamento en los artículos 134 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, 3 fracción I, 17, 22 fracción II, 25 primer y segundo párrafo, 26 fracción III, 28 fracción II, 40, 41 fracción I y 47 de la Ley de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios del Sector Público; 13, 71, 72 fracción II y 85 de su Reglamento, de conformidad con la justificación que contiene el dictamen de procedencia para llevar a cabo la **"ADQUISICIÓN CONSOLIDADA DE 67 CLAVES DE MEDICAMENTOS PARA EL EJERCICIO 2024"**, emitida por la Dirección General de Planeación y Desarrollo en Salud (DGPLADES), como área requirente, y derivado de la revisión y análisis realizado a la documentación remitida por su representada, me permito hacer de su conocimiento que se ha considerado que su proposición asegura a esta Secretaría las mejores condiciones disponibles en cuanto a precio, calidad, financiamiento, oportunidad y demás circunstancias pertinentes.

Por lo antes mencionado, y con fundamento en las disposiciones antes referidas se le adjudica el contrato abierto, por un monto mínimo de **$7,056,660.00 (SIETE MILLONES CINCUENTA Y SEIS MIL SEISCIENTOS SESENTA PESOS 00/100 M.N.)** sin I.V.A. y un monto máximo de **$17,640,124.00 (DIECISIETE MILLONES SEISCIENTOS CUARENTA MIL CIENTO VEINTICUATRO PESOS 00/100 M.N.)**, sin I.V.A., considerando las siguientes cantidades y descripciones:

PARTIDA	CLAVE	DESCRIPCIÓN	CANTIDAD MÍNIMA	CANTIDAD MÁXIMA	PRECIO UNITARIO SIN I.V.A.	MONTO MÍNIMO SIN I.V.A.	MONTO MÁXIMO SIN I.V.A.
598	010.000.5671.00	RIFAXIMINA. TABLETA CADA TABLETA CONTIENE: RIFAXIMINA 200 MG ENVASE CON 28 TABLETAS.	32,370	80,918	$218.00	$7,056,660.00	$17,640,124.00
					SUBTOTAL	**$7,056,660.00**	**$17,640,124.00**

Por tal motivo, deberá entregar en el domicilio de las Instituciones participantes dentro de los 3 días hábiles siguientes de la presente notificación de adjudicación, en original y copia los documentos que a continuación se enuncian:

a) Persona Moral: Acta constitutiva y en su caso modificación del objeto o razón social y última acta.
b) Persona Física: Acta de Nacimiento (Original para cotejo, copia simple para entrega).
c) Poder notarial.
d) Identificación oficial con fotografía.

RECIBI ORIGINAL
HECTOR RAMIREZ

e) Constancia de Situación Fiscal.
f) Comprobante de domicilio.
g) Opinión positiva del cumplimiento de obligaciones fiscales emitida por el SAT (con fecha no mayor a 30 días de la adjudicación del año en curso y vigente a la firma del contrato) (Original).
h) Opinión positiva del cumplimiento de obligaciones fiscales en materia de seguridad social emitida por el IMSS (con la fecha del día de la entrega de su documentación y del día de la firma del contrato) (Original).
i) Constancia de situación fiscal en materia de aportaciones patronales y entero de descuentos (INFONAVIT). (con fecha no mayor a 30 días de la adjudicación del año en curso y vigente a la firma del contrato) (Original).
j) Relación de partidas adjudicadas en este procedimiento, incluyendo número de partida, clave de compendio (en su caso) y descripción completa.
k) Formato de acreditación de personalidad jurídica.
l) Manifiesto de no encontrarse en algún supuesto de los artículos 50 y 60 de la LAASSP.
m) Declaración de integridad.
n) Carta de información reservada y/o confidencial.
o) Manifiesto de no infringir patentes o derechos de autor.
p) Manifiesto de nacionalidad.
q) Carta de conflicto de interés (artículo 49 fracción IX de la Ley General de Responsabilidades Administrativas).
r) Carta de estratificación de micro, pequeña o mediana empresa (MiPyMes).
s) Datos generales (nombre de contacto, correo electrónico y teléfono).
t) Anexo Técnico o bases, requisitos y condiciones.
u) Copia del acta de fallo u oficio de adjudicación en relación a las partidas adjudicadas en el procedimiento.
v) Formato de datos legales.

La formalización del contrato será dentro de los 15 días naturales siguientes a esta notificación, en el domicilio de las Instituciones participantes señalados en el Anexo Técnico de la presente contratación.

La vigencia del contrato iniciará a partir del 01 de enero y hasta el 31 de diciembre de 2024.

Sin más por el momento, le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE

DR. CHRISTIAN JOSÉ JIMÉNEZ COSTAS
DIRECTOR GENERAL DE RECURSOS MATERIALES
Y SERVICIOS GENERALES

"Por un uso responsable de papel, las copias de conocimiento se enviarán de manera electrónica vía SAC."

C.c.p.- Mtro. Juan Antonio Ferrer Aguilar. Subsecretario de Integración y Desarrollo del Sector Salud. - para su conocimiento
Mtro. Marco Vinicio Gallardo Enriquez. Titular de la Unidad de Administración y Finanzas de la Secretaría de Salud. – mismo fin
Dr. Enrique Pérez Olguín. Director General de Planeación y Desarrollo en Salud. - mismo fin
Dr. Rubén Arturo Wilson Arias. Director General del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. - mismo fin
C.P. Arturo González Cantellano. Director de Coordinación de Adquisiciones, Suministros y Servicios Generales. – mismo fin

Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial

TÍTULO DE PATENTE NO. 276279

Titular(es): ALFA WASSERMANN S.P.A.

Domicilio(s): Contrada S., I-65020, Emidio, Alanno (PE), ITALIA

Denominación: FORMAS POLIMORFICAS DE RIFAXIMINA COMO ANTIBIOTICOS.

Clasificación: Int.Cl.8: A61K31/395; A61K31/4188; A61K31/4353; A61K31/437; A61P31/04

Inventor(es): GIUSEPPE C. VISCOMI; MANUELA CAMPANA; DARIO BRAGA; DONATELLA CONFORTINI; VINCENZO CANNATA; PAOLO RIGHI; GOFFREDO ROSINI

SOLICITUD

Número: MX/a/2008/007867

Fecha de presentación internacional: 4 de noviembre de 2004

Divisional de la Patente Número: 260156

PRIORIDAD

País:	Fecha:	Número:
IT	7 de noviembre de 2003	MI2003A002144

ESTA PATENTE CONCEDE A SU TITULAR EL DERECHO EXCLUSIVO DE EXPLOTACIÓN DEL INVENTO RECLAMADO EN EL CAPÍTULO REIVINDICATORIO Y TIENE UNA VIGENCIA IMPRORROGABLE DE VEINTE AÑOS CONTADOS A PARTIR DE LA FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL DE LA SOLICITUD, QUE ESTARÁ SUJETA AL PAGO DE LA TARIFA CORRESPONDIENTE.

Fecha de expedición: 31 de mayo de 2010

EL DIRECTOR DIVISIONAL DE PATENTES

QUÍM. FABIÁN R. SALAZAR GARCÍA

MX/2010/48667

Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial

La presencia de diferentes polimorfos era desconocida previamente y por ello las condiciones experimentales descritas en ambas patentes fueron desarrolladas para obtener un producto homogéneo con un grado de pureza adecuado desde un punto de vista químico, además de los aspectos cristalográficos del producto propiamente dicho.

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

Estas formas polimórficas ordenadas se identificarán en adelante como rifaximina α (figura 1) y rifaximina β (figura 2) sobre la base de sus respectivos difractogramas específicos, en tanto la forma pobremente cristalina con un alto contenido de componentes amorfos se identificará como rifaximina γ (figura 3) en la presente solicitud.

Las formas polimórficas de rifaximina fueron caracterizadas usando la técnica de difracción de polvo de rayos X.

La identificación y caracterización de estas formas polimórficas y, al mismo tiempo, la definición de las condiciones experimentales para obtenerlas son muy importantes para un compuesto dotado de actividad farmacológica que, como la rifaximina, es comercializado como una preparación medicinal para uso en seres humanos así como en veterinaria. Se sabe que el polimorfismo de un compuesto que se puede utilizar como principio activo contenido en una preparación medicinal puede afectar las

Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial

propiedades farmacotoxicológicas del fármaco. Las diferentes formas polimórficas de un principio activo administrado como fármaco en la forma oral o tópica pueden modificar muchas de sus propiedades, como la biodisponibilidad, solubilidad, estabilidad, color, capacidad de compresión, fluidez y maleabilidad con la consiguiente modificación de los perfiles de seguridad toxicológica, eficiencia clínica y eficacia productiva.

Lo mencionado anteriormente queda confirmado por el hecho que las autoridades que reglamentan la concesión de la autorización para la comercialización de fármacos en el comercio requiere la normalización y el control de los métodos de elaboración de los principios activos de manera tal que permitan obtener resultados homogéneos y coherentes en términos del polimorfismo de los lotes de producción (CPMP/QWP/96, 2003: Note for Guidance on Chemistry 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; Fecha de entrada en vigencia: mayo de 2000).

La necesidad de la normalización mencionada precedentemente se ha fortalecido en el campo de los antibióticos rifamicina, según Henwood S.Q., de Villiers M.M., Liebenberg W. y Lötter A.P., Drug Development and Industrial Pharmacy, 26 (4), 403-408, (2000), quienes han determinado que los diferentes lotes de producción de rifampicina (INN) elaborados por los distintos proveedores presentan características polimorfas diferentes, y en

consecuencia presentan perfiles de disolución diferentes junto con la consecuente alteración de las respectivas propiedades farmacológicas.

Con la aplicación de los procedimientos de cristalización y secado que se describieron genéricamente en las patentes IT 1154655 y EP 0161534 se ha encontrado que bajo ciertas condiciones experimentales se obtiene la forma pobremente cristalina de rifaximina, aunque bajo otras condiciones experimentales se obtienen las otras formas cristalinas polimórficas de rifaximina. Más aún, se ha encontrado que algunos parámetros, que no se describieron en absoluto en las patentes mencionadas precedentemente, por ejemplo las condiciones de conservación y la humedad relativa del ambiente, tienen un efecto inesperado para determinar la forma del polimorfo.

Las formas polimórficas de rifaximina que son el objeto de la presente solicitud no se han observado o propuesto, según se asume en general que siempre se iba a obtener un solo producto homogéneo independientemente del método elegido dentro de la escala de las condiciones descritas, sin tener en cuenta las condiciones empleadas para la cristalización, el secado y la conservación.

Ahora se ha encontrado que la formación de las formas α, β y γ depende de la presencia de agua en el solvente de cristalización, de la temperatura a la cual se cristaliza el producto y de la cantidad de agua presente en el producto al finalizar la fase de secado.

stituto
icano
iedad
Industrial

Se han sintetizado la forma α, la forma β y la forma γ de rifaximina y constituyen el objeto de la presente invención.

Más aún, se ha encontrado que la presencia de agua en rifaximina en estado sólido es reversible, de modo que la absorción y/o cesión de agua puede tener lugar bajo condiciones ambientales adecuadas; en consecuencia, la rifaximina es susceptible a una transición de una forma a otra, permaneciendo también en el estado sólido, sin necesidad de disolución y cristalización. Por ejemplo, cuando el polimorfo α absorbe agua por hidratación hasta alcanzar un contenido mayor que un 4.5%, se convierte en el polimorfo β, el cual, a su vez, se convierte en el polimorfo α por secado hasta alcanzar un contenido de agua menor que un 4.5%.

Estos resultados son de una destacada importancia ya que determinan las condiciones de la fabricación industrial para algunos pasos de trabajo que no habían sido consideradas críticas para la determinación del polimorfismo de un producto, por ejemplo, el lavado de un producto cristalizado, las condiciones de conservación del producto final, o las características del contenedor en el cual se conserva el producto.

La rifaximina ejerce su amplia actividad antibacterial en el tracto gastrointestinal contra bacterias gastrointestinales localizadas que provocan diarrea infecciosa, incluyendo cepas anaeróbicas. Se ha informado que la rifaximina se caracteriza mediante una absorción sistémica insignificante, debido a sus características químicas y físicas (*Descombe J.J. et al.*

Instituto Mexicano Propiedad Industrial

Pharmacokinetic study of rifaximin after oral administration in healthy folunteers. Int J Clin Pharmacol Res, 14 (2), 51-56, (1994)).

Ahora se ha encontrado que el nivel de adsorción sistémica de rifaximina se puede modular, y ésta es parte de la presente invención, al administrar distintas formas polimórficas de rifaximina, a decir rifaximina α, rifaximina β y rifaximina γ. Es posible tener una diferencia en la adsorción de casi 600 veces en la escala de 0.001 a 1 μg/ml en la sangre.

La diferencia evidenciada en la biodisponibilidad es importante debido a que puede diferenciar el comportamiento farmacológico y toxicológico de los tres polimorfos de rifaximinas α, β y γ.

Como un hecho, la rifaximina α y rifaximina β se absorben de manera insignificante a través de la vía oral, mientras que la rifaximina γ muestra una absorción media.

Las rifaximinas α y β, que no se absorben prácticamente, podrían actuar solamente a través de una acción tópica, incluyendo el caso del tracto gastrointestinal, con la ventaja de tener una muy baja toxicidad.

Por otra parte, la rifaximina γ, que es absorbida medianamente, puede encontrar un uso conveniente contra los microorganismos sistémicos, al tener la capacidad para esconderse y eludir parcialmente la acción de los antibióticos tópicos.

Con respecto a los posibles casos adversos acoplados al uso terapéutico de rifaximina de importancia particular es la inducción de resistencia bacterial a los antibióticos.

Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial

En general, en la práctica terapéutica con antibióticos se puede presentar la resistencia bacterial a los mismos u otros antibióticos cuando surgen cepas resistentes. En el caso de rifaximina, este aspecto es particularmente importante, debido a que la rifaximina pertenece a la familia de las rifamicinas, un miembro de la cual, la rifampicina, se usa ampliamente en el tratamiento de la tuberculosis. El tratamiento común de curso corto de la tuberculosis es una terapia de combinación que involucra cuatro ingredientes farmacéuticos activos: rifampicina, isoniazida, etambutol y pirazinamida, la rifampicina realiza una función importante. Por lo tanto, cualquier fármaco que pone en peligro la eficacia de la terapia al seleccionar la resistencia a rifampicina podría ser nocivo. (*Kremer L. et al. "Re-emergence of tuberculosis: strategies and treatment", Expert Opin.Investig.Drugs, 11 (2), 153-157, (2002)*).

En principio, considerando la similitud estructural entre la rifaximina y rifampicina, el uso de rifaximina podría inducir la selección de las cepas resistentes de *M. tuberculosis* y resistencia cruzada a la rifampicina. Con el fin de evitar este caso negativo, es crucial tener un control de la cantidad de rifaximina absorbida sistémicamente.

Desde este punto de vista, la diferencia encontrada en la absorción sistémica de las formas α, β y γ es significativa, debido a que también en la concentración sub-inhibidora de rifaximina, tal como en la escala de 0.1 a 1 µg/ml, la selección de mutantes resistentes se ha demostrado que es posible (*Marchese A et al. In vitro activity of rifaximin,*

Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial

metronidazole and vancomycin against clostridium difficile and the rate of selection of spontaneously resistant mutants against representative anaerobic and aerobic bacteria, including ammonia-producing species. Chemotherapy 46(4), 253-266, (2000)).

Lo establecido anteriormente muestra claramente la importancia de las formas polimórficas de rifaximina de la presente invención, y de los varios procedimientos industriales de la misma para la preparación de formas sencillas puras que tienen diferentes propiedades farmacológicas.

De acuerdo a lo establecido anteriormente, la importancia de la presente invención, que lleva al conocimiento de la existencia de las formas polimórficas de rifaximina mencionadas anteriormente y de varias vías industriales para la elaboración de formas sencillas puras que tienen diferentes propiedades farmacológicas, se consolida claramente.

Las formas α, β y γ mencionadas previamente se pueden utilizar ventajosamente como productos puros y homogéneos en la elaboración de las preparaciones medicinales que contienen rifaximina.

Como ya se indicó previamente, el procedimiento de elaboración industrial de rifaximina a partir de rifamicina O que se describe y reclama en EP 0161534 es deficiente desde el punto de vista de la purificación e identificación del producto obtenido; también presenta algunas limitaciones desde el punto de vista sintético con respecto, por ejemplo, a los tiempos de reacción muy prolongados, de 16 a 72 horas, que son inadecuados para el

uso industrial y más aún porque no proporcionan una reducción in situ de la rifaximina oxidada que se puede formar dentro de la mezcla de reacción.

Por ello, un objeto adicional de la presente invención es un procedimiento mejorado para la elaboración industrial de las formas α, β y γ de rifaximina reclamadas en la presente como productos y utilizables como principios activos definidos y homogéneos en la elaboración de preparaciones medicinales que contengan dicho principio activo.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a la forma α, la forma β y la forma γ del antibiótico conocido como rifaximina (INN), los procedimientos para su producción y el uso de las mismas en la elaboración de preparaciones medicinales para una administración por vía oral o tópica.

El procedimiento de la presente invención comprende la reacción de un equivalente molar de rifamicina O con un exceso de 2-amino-4-metilpiridina, preferentemente entre 2.0 y 3.5 equivalentes molares, en una mezcla de solventes conformada por agua y alcohol etílico en relaciones volumétricas que comprenden entre 1:1 y 2:1, por un período de tiempo entre 2 y 8 horas a una temperatura entre 40 °C y 60 °C.

Al final de la reacción, se permite que la masa de reacción se enfríe a la temperatura ambiente y se agrega con una solución de ácido ascórbico en una mezcla de agua, alcohol etílico y ácido clorhídrico acuoso

Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial

concentrado, bajo agitación fuerte, con el fin de reducir la pequeña cantidad de rifaximina oxidada que se formó durante la reacción. Finalmente el pH se lleva a un valor de 2.0 aproximadamente por adición de una solución acuosa concentrada de ácido clorhídrico, con el fin de poder eliminar mejor el exceso de 2-amino-4-metilpiridina utilizado en la reacción. La suspensión se filtra y el sólido obtenido se lava con la misma mezcla de solventes de agua/alcohol etílico que se utilizó en la reacción. Dicho producto semiterminado se denomina "rifaximina cruda".

La rifaximina cruda puede ser sometida directamente al paso siguiente de purificación. Como alternativa, si se debe conservar el producto semiterminado por un tiempo prolongado, es posible secar la rifaximina cruda bajo vacío a una temperatura menor que 65 °C por un período de tiempo entre 6 y 24 horas, y dicho producto semiterminado se denomina "rifaximina cruda seca".

La rifaximina cruda y/o rifaximina cruda seca obtenida es purificada por disolución en alcohol etílico a una temperatura entre 45 °C y 65 °C, seguido por cristalización por adición de agua, preferentemente en cantidades en peso entre 15% y 70% con respecto a la cantidad en peso del alcohol etílico utilizado para la disolución, y manteniendo la suspensión obtenida a una temperatura entre 50 °C y 0 °C bajo agitación durante un período de tiempo entre 4 y 36 horas.

Se filtra la suspensión y el sólido obtenido se lava con agua y se seca bajo vacío o bajo condiciones de presión normal, con o sin un agente de

Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial

secado, a una temperatura entre temperatura ambiente y 105 °C por un período de tiempo entre 2 y 72 horas.

La obtención de las formas α, β y γ depende de las condiciones seleccionadas para la cristalización. En particular, se ha podido comprobar que es crítica la composición de la mezcla de solventes a partir de la cual se realiza la cristalización, la temperatura a la cual se mantiene la mezcla de reacción después de la cristalización y el período de tiempo al que se mantiene dicha temperatura.

Más precisamente, se obtiene rifaximina γ cuando la solución se lleva a una temperatura entre 28 °C y 32 °C para comenzar la precipitación y luego se enfría aún más la suspensión obtenida hasta 0 °C y se mantiene a esta temperatura por un período de tiempo entre 6 y 24 horas.

La suspensión se filtra, el sólido se lava con agua desmineralizada y se seca hasta alcanzar un contenido de agua entre 1.0% y 2.0%.

Las rifaximinas α y β se obtienen cuando la temperatura se lleva primero a un valor entre 28 °C y 32 °C para comenzar la cristalización, a continuación la suspensión se lleva a una temperatura entre 40 °C y 50 °C y se mantiene en este valor por un período de tiempo entre 6 y 24 horas, luego se enfría rápidamente la suspensión hasta 0 °C, sobre un período de tiempo entre 15 minutos y una hora, entonces se filtra, el sólido se lava con agua y después se seca.

Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial

El paso de secado constituye una parte importante en la obtención de las formas polimórficas α y β de la rifaximina y debe ser comprobado utilizando para ello un método adecuado para determinar la dosificación de agua, tal como el método de Karl Fisher, con el fin de verificar la cantidad de agua remanente presente en el producto bajo secado.

La rifaximina α o rifaximina β se obtienen por el secado a diferentes contenidos de agua al final, siendo mayores o menores que un 4.5%, y no dependiendo de las condiciones experimentales de presión y temperatura a las cuales se alcanzan estos contenidos de agua críticos. De hecho, las dos formas polimórficas, con mayor o menor contenido de agua, se pueden obtener por secado bajo vacío o a presión atmosférica, a temperatura ambiente o a temperaturas altas, opcionalmente en presencia de agentes de secado, siempre que el secado se haya realizado por el tiempo necesario para alcanzar el contenido de agua característico para cada forma polimórfica.

La forma polimórfica β se obtiene cuando el secado del producto, cristalizado y lavado con agua, se detiene a contenidos de agua mayores que un 4.5%, según mediciones con el método de Karl Fisher, preferentemente entre 5.0% y 6.0%, aunque la forma polimórfica α se obtiene continuando con el secado hasta alcanzar contenidos de agua inferiores al 4.5%, preferentemente entre 2.0% y 3.0%.

Tanto la forma γ como las formas α y β de rifaximina son higroscópicas, es decir que absorben agua de manera reversible en presencia

Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial

de condiciones ambientales adecuadas de presión y humedad y son susceptibles de transformación de una forma en la otra.

La forma polimórfica α conservada en un ambiente con una humedad relativa mayor que un 50% por un período de tiempo entre 12 y 48 horas, se convierte en la forma polimórfica β, que a su vez, por secado se convierte en la forma polimórfica α hasta alcanzar un contenido de agua inferior al 4.5%, preferentemente entre un 2.0% y 3.0%.

Otro tipo de transición tiene lugar entre la forma γ y las formas α y β, dependiendo de las temperaturas que se mantuvieron durante la fase de precipitación de rifaximina.

En particular, la forma γ se convierte en las formas α o β manteniendo una suspensión de la forma γ de rifaximina en una mezcla de solventes de alcohol etílico/agua 7:3 (V/V) a una temperatura entre 38 °C y 50 °C con agitación fuerte por un período de tiempo prolongado, preferentemente entre 6 y 36 horas.

Después de la filtración y el lavado con agua desmineralizada, el secado hasta alcanzar un contenido de agua mayor que un 4.5%, preferentemente entre 5.0% y 6.0%, dan como resultado la forma polimórfica β, en tanto si se continúa con el secado hasta alcanzar un contenido de agua menor que un 4.5%, preferentemente entre 2.0% y 3.0%, da como resultado la forma α.

Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial

Las rifaximinas α y β se pueden convertir, a su vez, en rifaximina γ por disolución en alcohol etílico y tratamiento de la solución resultante como se describió precedentemente para la preparación de la forma γ.

Estas transiciones de una forma en otra son muy importantes para la invención, porque pueden proveer un procedimiento de elaboración alternativo para obtener la forma deseada para la producción de las preparaciones medicinales. Por ello es que el procedimiento que permite la conversión de rifaximina γ en rifaximina α o β de una manera aceptable a nivel industrial, el procedimiento que permite la conversión de rifaximina α o β en rifaximina γ de una manera aceptable a nivel industrial, el procedimiento que permite la conversión de rifaximina α en rifaximina β de una manera aceptable a nivel industrial o viceversa rifaximina β en rifaximina α, constituyen partes importantes de la invención.

El procedimiento referido a la transformación de rifaximina γ en rifaximina α o rifaximina β comprende la suspensión de rifaximina γ en una mezcla de solventes de alcohol etílico/agua en una relación volumétrica de 7:3, el calentamiento de la suspensión hasta alcanzar una temperatura entre 38 °C y 50 °C y manteniéndola a esta temperatura bajo agitación fuerte por un período de tiempo entre 6 y 36 horas. Después se filtra la suspensión, el sólido se lava con agua y se seca dando como resultado la forma polimórfica β cuando dicho secado se lleva a cabo hasta alcanzar un contenido de agua entre 5.0% y 6.0% medido con el método de Karl Fisher y dando como

Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial

resultado la forma polimórfica α cuando se continúa con dicho secado hasta alcanzar un contenido de agua entre 2.0% y 3.0%.

El procedimiento para la preparación de la forma γ a partir de rifaximina α o β comprende la disolución de la forma α o β en alcohol etílico con agitación, a una temperatura entre 50 °C y 60 °C, la adición de agua desmineralizada hasta alcanzar una relación volumétrica de alcohol etílico/agua de 7:3, el enfriamiento de la solución bajo agitación fuerte hasta 30 °C, el enfriamiento del precipitado hasta 0 °C y el mantenimiento de la suspensión bajo agitación a 0 °C por un período de tiempo entre 6 y 24 horas. Luego se filtra la suspensión, el sólido se lava con agua y se seca hasta alcanzar un contenido de agua menor que un 2.0%, con lo cual se obtiene rifaximina γ.

El procedimiento para la transformación de la forma α en la forma β consiste en mantener la rifaximina α, en la forma de un polvo, en un entorno ambiental con una humedad relativa mayor que un 50% por el período de tiempo necesario, en general entre 12 y 48 horas, con el fin de alcanzar un contenido de agua en el polvo mayor que un 4.5%.

El procedimiento referido a la transformación de la forma β en la forma α consiste en someter el polvo de rifaximina β a un procedimiento de secado bajo vacío o bajo condiciones de presión normal, con o sin un agente de secado, a una temperatura entre temperatura ambiente y 105 °C, por un período de tiempo entre 2 y 72 horas, con el fin de alcanzar un contenido de agua en el polvo menor que 4.5%, preferentemente entre 2.0% y 3.0%.

Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial

A partir de la descripción anterior, queda aclarado que durante la fase de conservación del producto se debe tener especial cuidado para que las condiciones ambientales no cambien el contenido de agua del producto conservando el producto en un ambiente de humedad controlada o en contenedores cerrados que no permiten un intercambio significativo de agua con el entorno ambiental externo.

El polimorfo rifaximina α está caracterizado por un contenido de agua menor que 4.5%, preferentemente entre 2.0% y 3.0% y por un difractograma de polvo por rayos X (se muestra en la figura 1) que presenta picos en los valores de ángulos de difracción 2θ de 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°. El polimorfo denominado rifaximina β está caracterizado por un contenido de agua mayor que 4.5%, preferentemente entre 5.0% y 6.0%, y por un difractograma de polvo por rayos X (se muestra en la figura 2) que presenta picos en los valores de ángulos de difracción de 2θ de 5.4°; 6.4°; 7.0°; 7.8°; 9.0°; 10.4°; 13.1°; 14.4°; 17.1°; 17.9°; 18.3°; 20.9°.

El polimorfo denominado rifaximina γ está caracterizado por un difractograma de polvo por rayos X mucho más pobre debido a la pobre cristalinidad; los picos significativos se observan en los valores de ángulos de difracción de 2θ de 5.0°; 7.1°; 8.4°, tal como se muestra en la figura 3.

Los difractogramas se llevaron a cabo con el instrumento Philips X'Pert equipado con geometría Bragg-Brentano y bajo las siguientes condiciones de trabajo:

Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial

Tubo de rayos X: **Cobre**

Radiación utilizada: **K (α1), K (α2)**

Tensión y corriente del generador: **40 KV, 40 mA**

Monocromador: **Grafito**

Tamaño del paso: **0.02**

Tiempo por paso: **1.25 segundos**

Valor angular 2θ inicial y final: **3.0°÷30.0°**

La evaluación del contenido de agua presente en las muestras analizadas siempre se llevó a cabo utilizando el método de Karl Fisher.

La rifaximina α, rifaximina β y rifaximina γ difieren significativamente entre sí y también en términos de biodisponibilidad y disolución intrínseca.

Un estudio de biodisponibilidad de los tres polimorfos se lleva a cabo en perros hembra de raza Beagle, éstos se alimentan oralmente con una dosis de 100 mg/kg de uno de los polimorfos, se recolectan muestras de sangre de la vena yugular de cada uno de los animales antes de cada dosificación y 1, 2, 4, 6, 8 y 24 horas después de cada dosificación, se transfieren las muestras en tubos que contienen heparina y se separa el plasma mediante centrifugación.

El plasma se analiza con respecto a rifaximina en el método LC-MS/MS validado (cromatografía líquida-espectrometría de masas/espectrometría de masas) y se calculan la concentración de plasma

Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial

máxima observada ($C_{máx}$), el tiempo para alcanzar la ($C_{máx}$), ($t_{máx}$), y el área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC).

Los datos experimentales informados en el cuadro 1 siguiente claramente muestran que la rifaximina α y la rifaximina β son absorbidos de manera insignificante, aunque la rifaximina γ se absorbe con un valor ($C_{máx}$ = 0.668 µg/ml) comprendido entre 0.1 a 1.0 µg/ml.

CUADRO 1

Parámetros farmacocinéticos para polimorfos de rifaximina después de la administración oral individual de de cápsulas con 100 mg/kg a perros hembra

	$C_{máx}$ ng/ml	$t_{máx}$ h	AUC_{0-24} ng·h/ml
	Promedio	Promedio	Promedio
Polimorfo α	2.632	9.5	13
Polimorfo β	1.096	4	11
Polimorfo γ	668.22	2.25	3908

Las pruebas de disolución intrínseca se realizan en cada uno de los tres polimorfos de acuerdo al método descrito en la monografía 1087 en las páginas 2512 – 2513 de la USP (Pharmacopoeia de E.U.A.) 27, y claramente muestran diferencias significativas entre rifaximina α, rifaximina β y rifaximina γ.

Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial

Una muestra de cada polimorfo de rifaximina se coloca en un troquel y se comprime a 5000 kg por medio de un punzón de una prensa hidráulica para obtener una pella compactada.

El portatroquel que contiene la pella compactada se monta en un dispositivo de agitación de laboratorio, se sumerge en un medio de disolución y se gira por medio del dispositivo de agitación.

La prueba, realizada en un medio de disolución compuesto de regulador de pH de fosfato acuoso a pH 7.4 y de lauril sulfato de sodio a una temperatura de 37±0.5°C, muestra diferencias significativas entre las tasas de disolución intrínseca exhibidas por los tres polimorfos.

La rifaximina α muestra desintegración de la pella compactada en 10 minutos de manera que no ha sido posible calcular el valor de su disolución intrínseca, aunque la disolución intrínseca de rifaximina γ ha sido aproximadamente diez veces la disolución de la rifaximina β de acuerdo con su biodisponibilidad que es más de cien veces la disolución de la rifaximina β.

Los resultados experimentales anteriores además hacen notar las diferencias existentes entre los tres polimorfos de rifaximina.

Las formas α, β y γ se pueden emplear ventajosamente en la producción de preparaciones medicinales con actividad antibiótica, que contienen rifaximina, para su uso por vía oral y tópica. Las preparaciones medicinales para uso por vía oral contendrán rifaximina α o β o γ junto con excipientes comunes tal como agentes de dilución como por ejemplo manitol, lactosa y sorbitol; agentes aglutinantes como por ejemplo almidones,

Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial

gelatinas, azúcares, derivados de celulosa, gomas naturales y polivinilpirrolidona; agentes lubricantes como por ejemplo talco, estearatos, aceites vegetales hidrogenados, polietilenglicol y dióxido de silicio coloidal; agentes desintegrantes como por ejemplo almidones, celulosas, alginatos, gomas y polímeros reticulados; agentes colorantes, saborizantes y edulcorantes.

La presente invención se refiere a todas las preparaciones sólidas que se pueden administrar por vía oral, por ejemplo tabletas recubiertas y no recubiertas, de cápsulas de gelatina blanda y dura, píldoras recubiertas con azúcares, grageas, obleas, pellas y polvos en paquetes sellados.

Las preparaciones medicinales para uso tópico contendrán rifaximina α o β o γ junto con excipientes comunes, tal como vaselina blanca, cera blanca, lanolina y derivados de las mismas, alcohol estearílico, propilenglicol, laurilsulfato de sodio, éteres de alcoholes de polioxietileno grasos, ésteres de ácidos de polioxietileno grasos, monoestearato de sorbitan, monoestearato de glicerilo, monoestearato de propilenglicol, polietilenglicoles, metilcelulosa, hidroximetilpropilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, aluminio coloidal y silicato de magnesio, alginato de sodio.

La presente invención se refiere a todo tipo de preparaciones tópicas, por ejemplo ungüentos, pomadas, cremas, geles y lociones.

La invención se ilustra de aquí en adelante con algunos ejemplos. Tales ejemplos no pretenden limitar la invención. Es evidente que

Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial

las formas α, β y γ se pueden obtener por manipulación de las condiciones de cristalización y secado mencionados precedentemente.

EJEMPLO 1

Preparación de rifaximina cruda y de rifaximina cruda seca

En un matraz de tres cuellos equipado con agitador mecánico, termómetro y condensador de reflujo, se cargaron sucesivamente 120 ml de agua desmineralizada, 96 ml de alcohol etílico, 63.5 g de rifamicina O y 27.2 g de 2-amino-4-metilpiridina a temperatura ambiente. Una vez cargada, la masa se calentó a 47 ± 3 °C, manteniéndola bajo agitación a esta temperatura durante 5 horas, luego se enfrió hasta 20 ± 3 °C y, sobre un período de 30 minutos, se agregó con una mezcla, preparada por separado, de 9 ml de agua desmineralizada, 12.6 ml de alcohol etílico, 1.68 g de ácido ascórbico y 9.28 g de ácido clorhídrico acuoso concentrado. Al finalizar la adición, la masa se mantuvo bajo agitación durante 30 minutos a un temperatura interna de 20 ± 3 °C y luego, a la misma temperatura, se agregó por gotas 7.72 g de ácido clorhídrico concentrado hasta alcanzar un valor de pH igual a 2.0.

Una vez finalizada la adición, la masa se mantuvo bajo agitación, siempre a una temperatura interna igual a 20 °C, durante 30 minutos, luego se filtró el precipitado y se lavó con una mezcla constituida

Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial

de 32 ml de agua desmineralizada y de 25 ml de alcohol etílico. La "rifaximina cruda" (89.2 g) así obtenida, se secó bajo vacío a temperatura ambiente durante 12 horas, después de lo cual se obtuvieron 64.4 g de "rifaximina cruda seca" que presenta un contenido de agua igual a 5.6% y un difractograma correspondiente a la forma polimórfica β. El secado adicional del producto bajo vacío hasta lograr un peso constante permite obtener 62.2 g de rifaximina cruda seca con un contenido de agua igual a 2.2%, cuyo difractograma corresponde a la forma polimórfica α.

El producto es higroscópico y la forma polimórfica obtenida es reversible: la forma polimórfica α absorbe agua de la humedad atmosférica, dependiendo de la humedad relativa y del tiempo de exposición. Cuando el contenido de agua absorbido por la forma polimórfica α llega a ser mayor que 4.5%, ésta se convertira en la forma polimórfica β. Ésta, a su vez, por secado pierde parte del agua, convirtiéndose en la forma polimórfica α cuando se logra un contenido de agua entre 2.0% y 3.0%.

EJEMPLO 2

Preparación de rifaximina γ

Se cargaron 163 ml de alcohol etílico y 62.2 g de rifaximina cruda seca a temperatura ambiente en un matraz de tres cuellos equipado con agitador mecánico, termómetro y condensador de reflujo. La suspensión se

Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial

calentó a 57 ± 3°C bajo agitación hasta lograr la disolución completa del sólido y a esta temperatura se agregaron 70 ml de agua desmineralizada sobre un período de 30 minutos. Una vez finalizada la adición, la temperatura se llevó a 30 °C sobre 40 minutos y se mantuvo en este valor hasta lograr una cristalización completa, luego la temperatura se disminuyó aún más hasta 0 °C durante 2 horas y se mantuvo en este valor por 6 horas. Luego se filtró la suspensión y el sólido se lavó con 180 g de agua desmineralizada y se secó bajo vacío a temperatura ambiente hasta alcanzar peso constante, obteniendo, así 52.7 g de rifaximina γ pura con un contenido de agua igual a 1.5%.

La forma γ se caracterizó por un difractograma de polvo por rayos X que presentaba picos significativos en los ángulos de difracción 2θ de 5.0°; 7.1°; 8.4°.

EJEMPLO 3

Preparación de rifaximina α

Se cargaron 62.2 gramos de rifaximina cruda seca y 163 ml de alcohol etílico a temperatura ambiente en un matraz de tres cuellos equipado con agitador mecánico, termómetro y condensador de reflujo. La suspensión se calentó a 57 ± 3 °C hasta lograr una disolución completa del sólido y luego se agregaron 70 ml de agua desmineralizada a esta temperatura durante 30 minutos. Una vez finalizada la adición, la temperatura se llevó a 30 °C durante

Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial

40 minutos y se mantuvo en este valor hasta lograr una cristalización abundante. Después se llevó la temperatura de la suspensión a 40 °C aproximadamente y se mantuvo en este valor durante 20 horas bajo agitación, luego la temperatura se disminuyó a 0 °C durante 30 minutos y la suspensión se filtró de inmediato. El sólido se lavó con 180 ml de agua desmineralizada y se secó bajo vacío a temperatura ambiente hasta alcanzar un peso constante, obteniéndose, de esta forma 51.9 g de la forma α de rifaximina con un contenido de agua igual a 2.5% y un difractograma de polvo por rayos X que presenta picos en valores de ángulos 2θ de 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°.

EJEMPLO 4

Preparación de rifaximina α

Se cargaron 89.2 gramos de rifaximina cruda y 170 ml de alcohol etílico a temperatura ambiente en un matraz de tres cuellos equipado con agitador mecánico, termómetro y condensador de reflujo, luego se calentó la suspensión a 57 ± 3 °C hasta lograr la disolución completa del sólido. La temperatura se llevó a 50 °C y luego se agregaron 51.7 ml de agua desmineralizada a esta temperatura durante 30 minutos. Una vez finalizada la adición, la temperatura se llevó a 30 °C por una hora y la suspensión se mantuvo durante 30 minutos a esta temperatura con lo cual se obtuvo una cristalización abundante. La temperatura de la suspensión se llevó a 40 °C y

Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial

se mantuvo en este valor durante 20 horas bajo agitación y luego se disminuyó aún más a 0 °C durante 30 minutos después de lo cual la suspensión se filtró de inmediato. El sólido se lavó con 240 ml de agua desmineralizada y se secó bajo vacío a 65 °C hasta alcanzar peso constante, obteniéndose así 46.7 g de rifaximina α con un contenido de agua igual a 2.5%.

EJEMPLO 5

Preparación de rifaximina α

Se repitió el procedimiento del ejemplo 3 pero incrementando la temperatura a 50 °C, en la cual se mantuvo la suspensión y disminuyendo el tiempo por el cual la suspensión se mantuvo a esta temperatura a 7 horas. El producto obtenido es igual al del ejemplo 3.

EJEMPLO 6

Preparación de rifaximina β

La cristalización de la rifaximina cruda seca se llevó a cabo de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 3. El secado bajo vacío a temperatura ambiente se comprobó utilizando el método de Karl Fisher y se detuvo cuando el contenido de agua alcanzó un 5.0%: se obtuvieron 52.6 g de rifaximina β caracterizados con un difractograma de polvo por rayos X que

presentaba picos en valores de ángulos 2θ de 5.4°; 6.4°; 7.0°; 7.8°; 9.0°; 10.4°; 13.1°; 14.4°; 17.1°; 17.9°; 18.3°; 20.9°.

Institut Mexican de la Propieda Industrie

EJEMPLO 7

Preparación de rifaximina α a partir de rifaximina γ

Se suspendieron 5 gramos de rifaximina γ en una mezcla que consistía de 13 ml de alcohol etílico y 5.6 ml de agua y la suspensión se calentó a 40 °C durante 24 horas bajo agitación en un matraz de 50 ml equipado con condensador, termómetro y agitador mecánico. Luego se filtró la suspensión y el sólido se lavó con agua y a continuación se secó bajo vacío a temperatura ambiente hasta alcanzar peso constante. Se obtuvieron 4 gramos de rifaximina que presentaba un difractograma de polvo por rayos X correspondiente al de la forma polimórfica α y un contenido de agua igual a 2.6%.

EJEMPLO 8

Preparación de rifaximina γ a partir de rifaximina α

Se cargaron 15 gramos de la forma α de rifaximina y 52.4 ml de alcohol etílico en un matraz de tres cuellos de 250 ml equipado con condensador de reflujo, termómetro y agitador mecánico; la suspensión se

Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial

calentó bajo agitación a una temperatura de 50 °C hasta lograr la disolución completa del sólido.

A la solución transparente se le agregaron 22.5 ml de agua durante 30 minutos bajo agitación, se enfrió a 30 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 30 minutos. La suspensión formada se enfrió a 0 °C bajo agitación fuerte y se mantuvo a esta temperatura durante 6 horas. Después de este lapso se separó una parte de la suspensión, se filtró, se lavó con agua desmineralizada y se secó bajo vacío a 30 °C hasta alcanzar peso constante.

El producto así obtenido, 3.7 g, presenta un difractograma coherente con el de la forma γ y un contenido de agua igual a 1.7%.

La parte restante de la suspensión se mantuvo a 0 °C durante otras 18 horas bajo agitación fuerte y luego se filtró, se lavó con agua desmineralizada y se secó a 30 °C bajo vacío hasta alcanzar peso constante. Se obtuvieron 9 gramos de producto que presentaba un difractograma coherente con el de la forma γ y un contenido de agua igual a 1.6%.

EJEMPLO 9

Preparación de rifaximina α a partir de rifaximina β

Se secaron 5 gramos de rifaximina β que presentaba un contenido de agua igual a 5.0% bajo vacío a +30 °C durante 8 horas después de lo cual se obtuvieron 4.85 g de rifaximina α con un contenido de agua igual a 2.3%.

Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial

EJEMPLO 10

Preparación de rifaximina β a partir de rifaximina α

Se mantuvieron 5 gramos de rifaximina α que presenta un contenido de agua igual a 2.5% durante 40 horas en una atmósfera que contiene una humedad relativa igual al 56% obtenida con una solución acuosa saturada de nitrato de calcio tetrahidratado. Se obtuvieron 5.17 gramos de rifaximina β con un contenido de agua igual al 5.9% después de este lapso.

EJEMPLO 11

Biodisponibilidad en perros mediante administración vía oral

20 perros hembra Beagle raza pura de 20 semanas de edad, y que pesan entre 5.0 y 7.5 kg, se dividen en tres grupos de cuatro miembros cada uno.

El primero de estos tres grupos se trata con rifaximina α, el segundo grupo con rifaximina β y el tercero con rifaximina γ de acuerdo al siguiente procedimiento.

Cada perro recibe de manera oral 100 mg/kg de uno de los poliformos de rifaximina en cápsulas de gelatina y 2 ml de muestras de sangre se recolectan de la vena yugular de cada animal antes de cada administración y 1, 2, 4, 6, 8 y 24 horas después de la administración. Cada muestra se

Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial

transfiere en un tubo heparinizado y se centrifuga; el plasma se divide en 500 µl de dos alícuotas y se congela a -20°C.

La rifaximina contenida en el plasma se analiza por medio del método LC-MS/MS validado y se calculan los siguientes parámetros de acuerdo a un análisis no compartimental estándar:

$C_{máx}$= concentración de plasma máxima de rifaximina observada en el plasma;

$T_{máx}$= tiempo en el cual se logra la $C_{máx}$;

AUC= área bajo de la curva de concentración-tiempo calculada a través de la regla trapezoidal lineal.

Los resultados se muestran en el cuadro 1 y claramente muestran como la rifaximina γ es mucho más absorbida, más de 10^2 veces, con respecto a la rifaximina α y rifaximina β que prácticamente no se absorbe.

EJEMPLO 12

Tasa de disolución intrínseca

Una muestra de 100 mg de cada polimorfo de rifaximina se somete a la prueba de disolución intrínseca que se realiza como se describe en la monografía 1087 en las páginas 2512-2513 de la USP (Pharmacopoeia de E.U.A.) 27.

Institu
Mexica
la Propied
Industr

100 miligramos de un poliformo de rifaximina se colocan en un troquel y se comprimen durante un minuto bajo una presión de 5000 kg por medio de un punzón en una prensa hidráulica.

Se forma una pella compactada en el troquel con una cara sencilla de área definida expuesta en la parte inferior del troquel de manera que 50% a 75% de la pella compactada se puede disolver en un medio de disolución apropiado.

El portador que contiene el troquel se monta en un dispositivo de agitación de laboratorio, se sumerge en un recipiente de vidrio que contiene un medio de disolución y gira a una velocidad de rotación de 100 rpm por medio del dispositivo de agitación, mientras se mantiene la temperatura del medio de disolución a 37 ± 0.5°C. El medio de disolución contenido en el recipiente de vidrio que consta de 1000 ml de regulador de pH de fosfato acuoso 0.1 M pH 7.4 que contiene 4.5 g de lauril sulfato de sodio y se mantiene a 37 ± 0.5°C durante toda la duración de la prueba.

Las muestras de 2 ml de solución se toman después de 15, 30, 45 y 60 minutos de iniciar el procedimiento de disolución y se analizan por HPLC para saber la cantidad de rifaximina disuelta.

La muestra que contiene rifaximina α muestra sistemáticamente la desintegración de la pella compactada dentro de 10 minutos observándose dicho fenómeno también en concentraciones inferiores (0.1% y 0.3%) de lauril sulfato de sodio y aún en ausencia de dicho agente tensioactivo, de manera que el valor de su disolución intrínseca no se puede calcular.

Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial

La disolución intrínseca de rifaximina γ es de cerca de diez veces la disolución de rifaximina β en todo momento, como se puede inferir por los resultados experimentales mostrados en el siguiente cuadro 3.

CUADRO 3

Disolución intrínseca en regulador de pH de fosfato acuoso 0.1 M pH 7.4 con lauril sulfato de sodio al 0.45%

Tiempo (min)	Rifaximina disuelta (mg/cm^2)	
	Polimorfo β	Polimorfo γ
15	0.28	2.46
30	0.50	4.52
45	0.72	6.44
60	0.94	9.04
Tasa de disolución intrínseca (mg/min/cm^2)	0.0147	0.1444

Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial

NOVEDAD DE LA INVENCION

REIVINDICACIONES

1.- Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un polimorfo α de rifaximina, en donde dicha rifaximina α tiene un contenido de agua menor que 4.5% y produce un difractograma de rayos X de polvo que presenta picos a valores de los ángulos de difracción 2θ de 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° y excipientes farmacéuticamente aceptables.

2.- El polimorfo α de rifaximina, como se define en la reivindicación 1, para usarse como medicamento.

3.- Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un polimorfo β de rifaximina, en donde dicha rifaximina β tiene un contenido de agua mayor que 4.5%, y produce un difractograma de rayos X de polvo que presenta picos a valores de los ángulos de difracción 2θ de 5.4°; 6.4°; 7.0°; 7.8°; 9.0°; 10.4°; 13.1°; 14.4°; 17.1°; 17.9°; 18.3°; y 20.9° y excipientes farmacéuticamente aceptables.

4.- El polimorfo β de rifaximina, como se define en la reivindicación 3, para usarse como medicamento.

5.- Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un polimorfo γ de rifaximina, en donde dicha rifaximina γ tiene un contenido de agua de entre 1.0% y 2.0% y produce un difractograma de rayos

Instituto Mexicano de la Propiedad Industria

X de polvo que presenta un perfil principalmente amorfo y pocos picos a valores de ángulos de difracción 2θ de 5.0°; 7.1°; 8.4° y excipientes farmacéuticamente aceptables

6.-. El polimorfo γ de rifaximina, como se define en la reivindicación 5, para usarse como medicamento.

7.- Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende uno o más de un polimorfo de forma α, forma β y forma γ de rifaximina y excipientes farmacéuticamente aceptables.

8.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 7, caracterizada además porque los excipientes son uno o más de un agente diluyente, agente aglutinante, agente lubricante, agente desintegrante, agente colorante, agente saborizante y agente edulcorante.

9.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 7, caracterizada además porque la composición está formulada para tabletas recubiertas y no recubiertas, cápsulas de gelatina blanda y dura, píldoras recubiertas con azúcares, grageas, obleas, pellas y polvos en paquetes sellados.

Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial

RESUMEN DE LA INVENCION

Formas cristalinas polimórficas del antibiótico rifaximina (INN) denominadas rifaximina α y rifaximina β y una forma pobremente cristalina denominada rifaximina γ. Estas formas son de utilidad en la producción de preparaciones medicinales para uso por vía oral y tópica y se pueden obtener por medio de un procedimiento de cristalización llevado a cabo por disolución en caliente de la rifaximina cruda en alcohol etílico y por cristalización del producto mediante la adición de agua a una temperatura determinada y por un período de tiempo determinado. La cristalización es seguida de un secado llevado a cabo bajo condiciones controladas hasta alcanzar un contenido de agua específico en el producto final.

P08/1009F

gfr

Instituto
Mexicano
de la Propiedad
Industrial

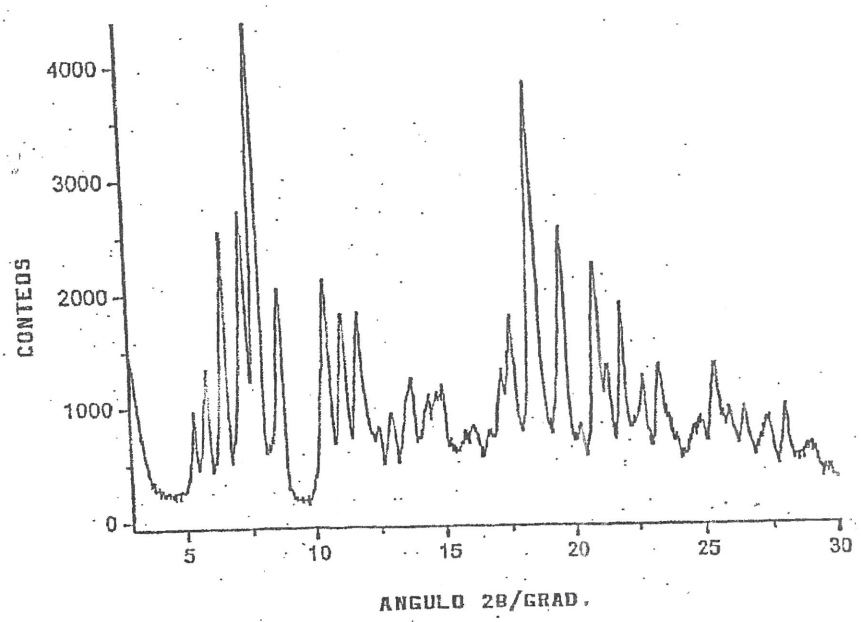


FIGURA 1

Institut
Mexican
de la Propieda
Industria

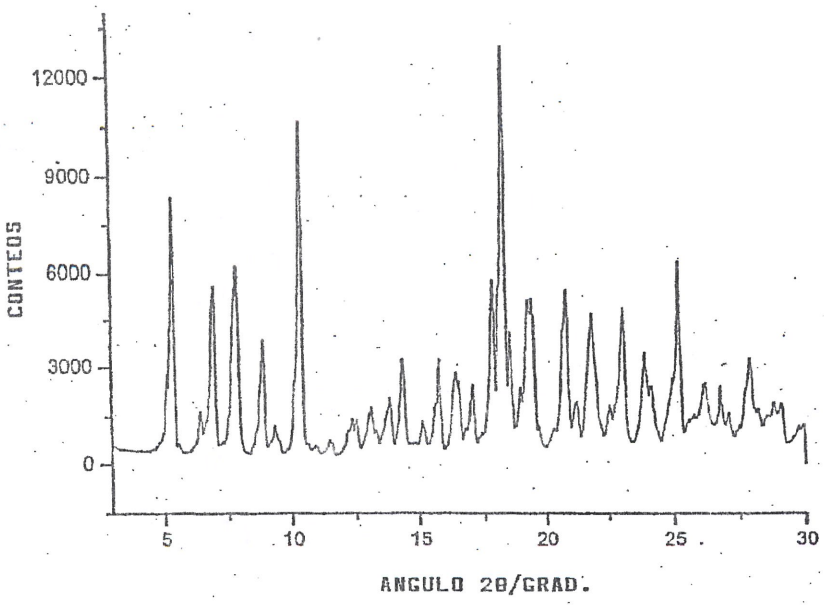


FIGURA 2

Institut
Mexican
de la Propieda
Industria

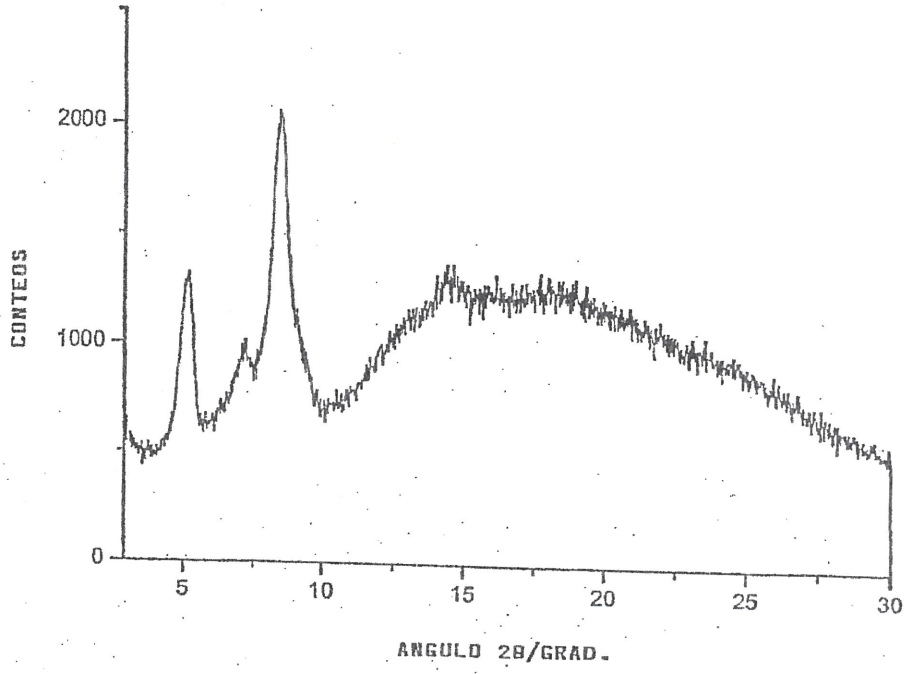


FIGURA 3