

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

38
38

SEÑORES
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

Radicación : 04022467 00000001 Folios: 76
Fecha (AMB): 2004-06-29 16:47:02
Trámite : 002 PATENTES D I REGISTRO/ 444 REPUESTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REF: EXPEDIENTE No. 04022467
FECHA DE LA SOLICITUD: marzo 11, 2004
SOLICITANTE: ALFA WASSERMANN S.p.A.
TITULO: FORMAS POLIMÓRFICAS DE RIFAXIMINA, PROCESOS PARA
SU PRODUCCIÓN Y USO DE LAS MISMAS EN PREPARACIONES

ASUNTO: CONTESTACIÓN A REQUERIMIENTO OFICIAL

DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante, por el presente escrito me permito presentar los siguientes documentos:

- El documento de PODER otorgado a mi favor, junto con la prueba de existencia y representación legal del solicitante, debidamente legalizados.
- Su traducción oficial al Español debidamente avalada por el Ministerio de Relaciones Exteriores.
- Los documentos en el que consta la CESIÓN del derecho a la patente otorgado por los inventores al solicitante, debidamente legalizados.
- Su traducción oficial al Español debidamente avaladas por el Ministerio de Relaciones Exteriores.
- Copia certificada de la prioridad Italiana reivindicada Nr. MI2003A002144 de Noviembre 7 de 2003.

Esta prioridad está siendo presentada dentro del término de 18 meses exige la Decisión 486 de Diciembre 1 de 2.000 y su traducción al Español.

Ruego a usted continuar con el presente trámite.

Señor Jefe,



DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN
MRO/srr

p- 548

MR

TRADUCCIÓN OFICIAL DEL ITALIANO AL ESPAÑOL DE APOSTILLE
CORRESPONDIENTE AL TEXTO REDACTADO EN LENGUA INGLESA Y
ESPAÑOLA DE PODER DE ALFA WASSERMANN S.p.A. A DILIA MARIA
RODRÍGUEZ D'ALEMAN Y CLAUDIA LUCÍA CARO RAMÍREZ. 31 de marzo
de 2004.

PRIMERA DE TRES PÁGINAS DEL DOCUMENTO:

- Encabezado de la firma Clarke, Modet & Co. Colombia. Propiedad industrial y
derechos de autor. Poder.
- Dos columnas de texto, a la izquierda en español, a la derecha en inglés,
sobre el poder en mención, firmado por Giampaolo Girotti, Representante
Legal de ALFA WASSERMANN S.p.A.
- Firma ilegible del notario y sello circular: Vico Carlo di Aldo. Notario en
Bologna. Parte superior derecha: sello del notario y estampilla de 10,33
Euros

SEGUNDA DE TRES PÁGINAS DEL DOCUMENTO. TEXTO EN ITALIANO

Certificado Notarial de firma y representación legal

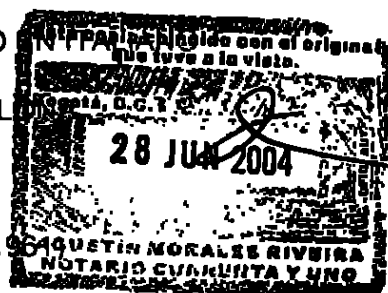
Firma ilegible del notario y sello circular: Vico Carlo di Aldo. Notario en Bologna

TERCERA DE TRES PAGINAS DEL DOCUMENTO TEXTO

PROCURADURÍA DE LA REPÚBLICA DE BOLIVIA

"APOSTILLE"

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)



SANDRA PATRICIA CARDONA MEJIA
OFICIAL
1997

1. PAIS: ITALIA

El presente acto público

2. Ha sido suscrito por: VICO CARLO

3. Agente en calidad de: NOTARIO EN BOLOÑA

4. Tiene el sello /timbre de: Sello de Estado

CERTIFICADO

5. En: Boloña 6. El 5 de abril de 2004

7. Por : El Dr. Antonio Gustapane. Procurador Sustituto de la República

8. Con el número : 1179/2004 del Registro de Apostille

9. Sello /timbre: timbre de la Procuraduría de la República – Tribunal de Boloña

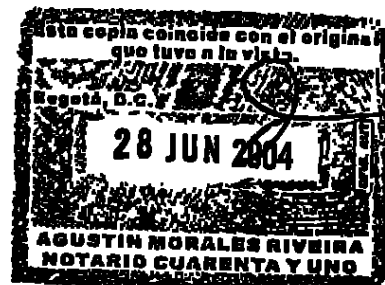
10. Firma: EL PROCURADOR SUSTITUTO DE LA REPUBLICA

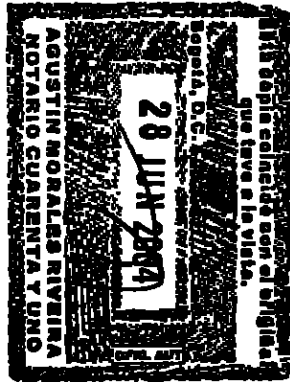
Doctor Antonio Gustapane. Firma ilegible.

Sello del Procurador Sustituto de la República.

FIN DEL DOCUMENTO.

Sandra Cardona Mejia
SÁNDRA PATRICIA CARDONA MEJIA
TIPOGRAFIA OFICIAL
RES: 1





MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Sandra Cardona

036925

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES DE

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 JUN 11 P 12: 54

JEFE DE NEGOCIACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

[Signature]
CORRESPONDENCIA
MINISTERIO

P. 548

41

111 101

CLARKE, MODET & C^{ia} - COLOMBIA

-COLOMBIA-

PROPIEDAD INDUSTRIAL Y
DERECHOS DE AUTOR

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

en mi (nuestro) caracter de representante(s) legales de

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja, y tp. 36448, con domicilio en Santa Fé de Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante los del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Así mismo faculta (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieran.

Dado y firmado en

a los días de de

Giampaolo Girotti
Firma / signature

-Dr. Giampaolo Girotti, Chief Operating Officer
on behalf of ALFA WASSERMANN S.p.A.

[Signature]

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned

Giampaolo Girotti

legal representative(s) of

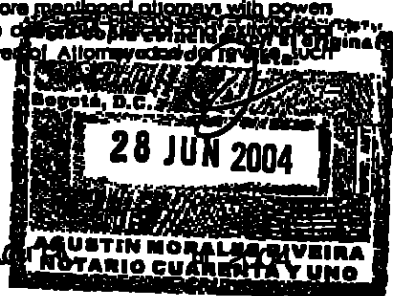
ALFA WASSERMANN S.p.A.

an organization existing under the laws of Italy

and in present execution of its business activity, domiciled at Contrada S. Emidio - ALANNO, Italy

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp. 36448, identification card No. 40.017.374 of Tunja, residing in Santa Fé de Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, vegetal varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, extensions, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of Industrial secrets or know-how.
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or extensions, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 5) To register domain names before the competent entity.
- 6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related object and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
- 7) To ratify or not the officious agency.
- 8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with power to receive notifications and to designate substitute attorneys, such substitutions.



5
42

CERTIFICADO NOTARIAL (Cuando el solicitante es SOCIEDAD)
(Poderes otorgados en: El Salvador, Estados Unidos, Mexico y Venezuela)

A los _____ días del mes de _____ de _____
el Notario que suscribe DA FE de que:

1. _____
(nombre de la persona que firma el poder) mayor de edad y domiciliado en _____ firmó de su puño y letra el documento que antecede.
2. Conoce al (a la) otorgante y que este (a) está legalmente capacitado para el otorgamiento.
3. El otorgante ha firmado el referido documento en su carácter de _____ de la persona jurídica _____
4. La citada persona jurídica con sede en _____ está legalmente constituida, que tiene actualmente existencia legal y que el acto para el cual se ha otorgado este poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
5. El otorgante tiene electivamente la representación que obsienta, que esta es legítima y que está facultada para otorgar este poder.
6. Las anteriores certificaciones de los puntos 3, 4 y 5, me constan porque he tenido a la vista los documentos auténticos.

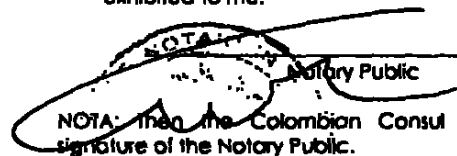
Notario Público

NOTA: A continuación de la anterior, el Consul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

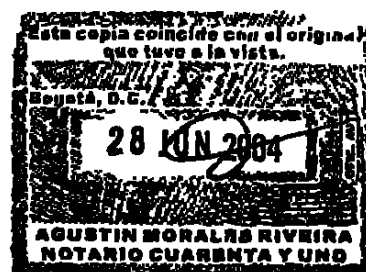
NOTARIAL CERTIFICATE (When the applicant is a CORPORATION)
(Powers of attorney granted in: El Salvador, Mexico, U.S.A. and Venezuela)

This 31st day of March 2004
the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. Dr. Giampaolo Girotti
(name of the person who signs the power of attorney) of legal age and domiciled in Via Ruggazzi del '99 n.5, Bologna, Italy set his hand on the foregoing document.
2. The grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.
3. The grantor has executed the foregoing document in his capacity of Chief Operating Officer of the juridical person ALFA WASSERMANN S.p.A.
4. The mentioned juridical person with place of business in ALANNO (PE) Italy is duly organized, has actual legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
5. The grantor has in fact the referred quality and that his/her representation is legal and that he/she is empowered to grant this power of attorney.
6. I have based the above certifications 3, 4 and 5, on the authentic documents which for such purpose were exhibited to me.



Notary Public
NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.





PROCURA DELLA REPUBBLICA DI BOLOGNA

APOSTILLE

Convention de l'Aja du 5 October 1961

1) Paese ITALIA

Il presente atto pubblico

2) è stato sottoscritto da VICO CARLO

3) agente in qualità di NOTAIO IN BOLOGNA

4) è segnato dal contrassegno / timbro
il sigillo di Stato

ATTESTATO

5) a Bologna

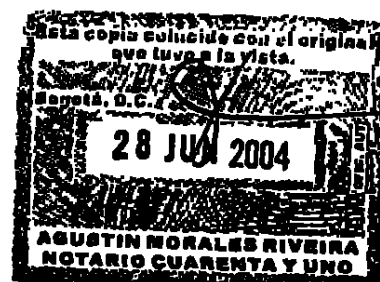
6) il 05 APR 2004

6) da Dr. Antonio Gustapane Sostituto Procuratore della Repubblica

7) sotto il numero 1179 /2004 Reg. Apostille

8) contrassegno /

Il Sostituto Procuratore della Repubblica
Dr. Antonio Gustapane



TRADUCCIÓN OFICIAL DEL ITALIANO AL ESPAÑOL DE CERTIFICADO
NOTARIAL Y APOSTILLE CORRESPONDIENTES AL TEXTO REDACTADO
EN LENGUA INGLESA Y ESPAÑOLA DE CESIÓN DE VISCOMI GIUSEPPE
C., CAMPANA MANUELA, BRAGA DARIO, CONFORTINI DONATELLA,
CANNATA VINCENZO, SEVERINI DENIS, RIGHI PAOLO, ROSINI
GOFFREDO A ALFA WASSERMANN S.p.A. 31 de marzo de 2004.

PRIMERA DE TRES PÁGINAS DEL DOCUMENTO:

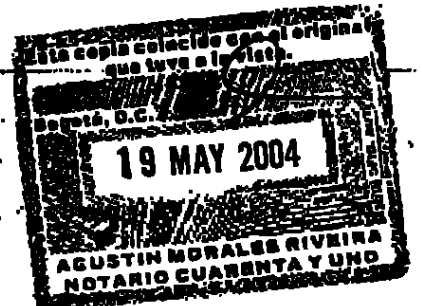
- Encabezado de la firma Clarke, Modet & Co. Colombia. E-mail:
clarkemodet@ clarkemodet.com.co. Santafé de Bogotá. A.A. 92397.
Colombia.
- Dos columnas de texto, a la izquierda en español, a la derecha en inglés,
sobre la cesión en mención, firmada por las partes.
- Firma ilegible del notario y sello circular. Estampilla de 10,33 Euros.

SEGUNDA DE TRES PÁGINAS DEL DOCUMENTO, TEXTO EN ITALIANO:

Visto para la autenticidad de la firma de los señores:

- VISCOMI GIUSEPPE CLAUDIO, nacido en Monterotondo el 18 de enero de
1954;
- CAMPANA MANUELA, nacida en Bolonia el 12 de junio de 1955;
- BRAGA DARIO, nacido en Bolonia el 18 de abril de 1953;
- CONFORTINI DANIELA, nacida en Felonica (MN) el 28 de enero de 1962;
- SEVERINI DENIS, nacido en Rimini el 28 de abril de 1978;
- CANNATA VINCENZO, nacido en Messina el 7 de junio de 1945;
- RIGHI PAOLO, nacido en Modena el 29 de mayo de 1963;

Sandra Cardona
SANDRA PATRICIA CARDONA MEJIA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION No. 0358 MINJUSTICIA 1997



RDONA MEJIA
TEFE OFICIAL
JUSTICIA 199

- ROSINI GOFFREDO, nacido en Cesena el 30 de marzo de 1940;
- GIROTTI GIAMPAOLO, nacido en Bologna el 29 de septiembre de 1942;

De cuya identidad personal, yo Notario doy fe.

Bolonia, 31 de marzo de 2004.

Sello circular : VICO CARLO DI ALDO - NOTARIO EN BOLOÑA. Firma ilegible.

TERCERA DE TRES PÁGINAS DEL DOCUMENTO, TEXTO EN ITALIANO:

PROCURADURÍA DE LA REPÚBLICA DE BOLOÑA

"APOSTILLE"

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. PAIS: ITALIA

El presente acto público

2. ha sido transcrito por: VICO CARLO

3. Agente en calidad de : NOTARIO EN BOLOÑA

4. Tiene el sello /timbre de: Sello de Estado

CERTIFICADO

5. En: Bolonia 6. El 5 de abril de 2004

7. Por : El Dr. Antonio Gustapane. Procurador Sustituto de la República

8. Con el número : 1177/2004 del Registro de Apostille

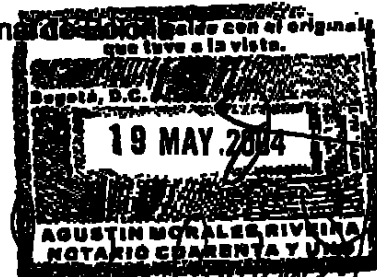
9. Sello /timbre: timbre de la Procuraduría de la República – Tribunal de Bolonia. Sello con el original que tuvo a la vista.

10. Firma: EL PROCURADOR SUSTITUTO DE LA REPUBLICA

Doctor Antonio Gustapane. Firma ilegible.

Sello del Procurador Sustituto de la República.

FIN DEL DOCUMENTO.



SANDRA PATRICIA CARDONA MEJIA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION No. 0366 IN-JUSTICIA 199

AGUSTIN MORALES
NOTARIO GUANAJUATO
19 MAY 2004

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

227161
Sandra Carabon
CUYA FISCALIA... QUE EN EL
TODA UNIDAD DE SEGURIDAD
LAS FUERZAS ARMADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2004 MAY 19 12:58
EST. DE RELACIONES...

SL
SARIN? PATS... ATL
TI... DUCT... 11788781
RESOLUCION No. 032... 11/03

46 9
46

Visto per l'autenticità della firma dei signori:

VISCOMI GIUSEPPE CLAUDIO nato a Monterotondo il 18 gennaio 1954;

CAMPANA MANUELA nata a Bologna il 12 giugno 1955;

BRAGA DARIO nato a Bologna l'8 aprile 1953;

CONFORTINI DANIELA nata a Felonica (MN) il 28 gennaio 1962;

SEVERINI DENIS nato a Rimini il 28 aprile 1978;

CANNATA VINCENZO nato a Messina il 7 giugno 1945;

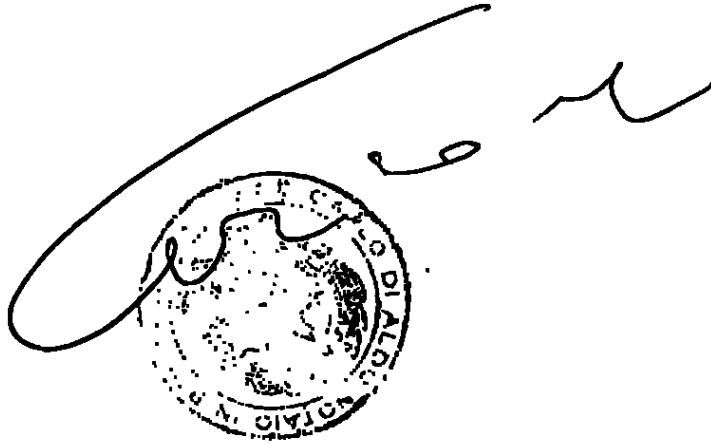
RIGHI PAOLO nato a Modena il 29 maggio 1963;

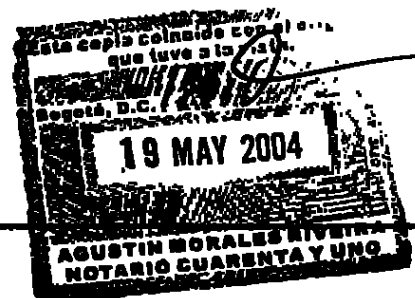
ROSINI GOFFREDO nato a Cesena il 30 marzo 1940;

GIROTTI GIAMPAOLO nato a Bologna il 29 settembre 1942;

delle cui identità personali io notaio sono certo.

Bologna, 31 marzo 2004.







PROCURA DELLA REPUBBLICA DI BOLOGNA

APOSTILLE

Convention de l'Ajâ du 5 October 1961

1) Paese ITALIA

Il presente atto pubblico

2) è stato sottoscritto da VICO CARLO

3) agente in qualità di NOTAIO IN BOLOGNA

4) è segnato dal contrassegno / timbro

il sigillo di Stato

ATTESTATO

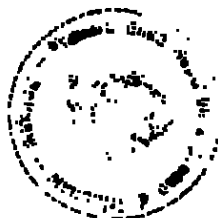
5) a Bologna

6) il 05 APR 2004

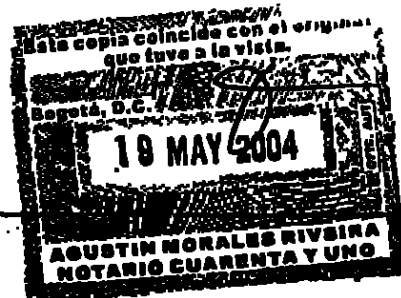
6) da Dr. Antonio Gustapane Sostituto Procuratore della Repubblica

7) sotto il numero 1177/2004 Reg. Apostille

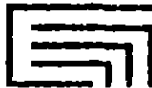
8) contrassegno / 



Il Sostituto Procuratore della Repubblica
Dr. Antonio Gustapane



P 548



Clarke, Modet & Co. Colombia

E-MAIL: clarkemodet@clarkemodet.com.co
SANTAPE DE BOGOTA, A.A. 92397
COLOMBIA

M-120
32-
48

CESION

El (la) abajo firmante (En adelante EL CEDENTE)

en su carácter de inventor /diseñador

con domicilio en:

por el presente documento declara que cede todos y cada uno de los derechos que le corresponden o puedan corresponderle sobre la siguiente invención, modelo de utilidad, diseño industrial

a:

con domicilio en

En prueba de la mutua aceptación de esta cesión ambas partes CEDENTE y CESIONARIO firman el presente documento.

Dado y firmado en

A los Días de De

El Cedente /The Assignor

El Cesionario/The Assignee

Este documento debe ser otorgado ante Notario público y legalizado por el Consúl de Colombia) o por Apostilla

ASSIGNMENT

The undersigned (Hereinafter THE ASSIGNOR
VISCOMI Giuseppe C.
CAMPANA Manuela
BRAGA Dario
CONFORTINI Donatella
CANNATA Vincenzo
SEVERINI Denis
RIGHI Paolo
ROSINI Goffredo
inventor /designor of patent

domiciled at
Via Ragazzi del '89 n. 5 - BOLOGNA, Italy

do hereby declares that it assigns all and each of his rights and privileges on the following invention, industrial design, utility model
Polymorphous forms of rifaximin, processes for their production and use thereof in medicinal preparations"

to
ALFA WASSERMANN S.p.A.

with domicile in
Contrada S. Emidio - ALANNO, Italy

As a proof of the mutual acceptance of this assignment, both parties ASSIGNOR and ASSIGNEE sign the present document.

Granted and signed at

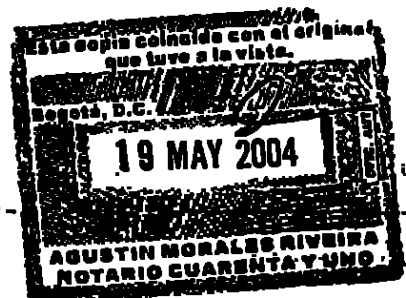
on this 31st day of March 2004

1. VISCOMI GIUSEPPE C. *Giuseppe C. Viscomi*
2. CAMPANA MANUELA *Manuela Campana*
3. BRAGA DARIO *Dario Braga*
4. CONFORTINI DONATELLA *Donatella Confortini*
5. CANNATA VINCENZO *Vincenzo Cannata*
6. SEVERINI DENIS *Denis Severini*
7. RIGHI PAOLO *Paolo Righi*
8. ROSINI GOFFREDO *Goffredo Rosini*

El Cedente /The Assignor

Giampaolo Girotti
ALFA WASSERMANN S.p.A. (Dr. Giampaolo Girotti)
El Cesionario/The Assignee
Consigliere Delegato A.O. / Chief Operating Officer

(This document must be signed before Notary Public and legalized before the Colombian Consul) or by Apostille



42
AI

Ministero delle Attività Produttive
Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività
Ufficio Italiano Brevetti e Marchi
Ufficio G2

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per: **Invenzione Industriale**

MI2003 A 002144



*Si dichiara che l'unità copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.*

26 MAR. 2004

Roma, Il

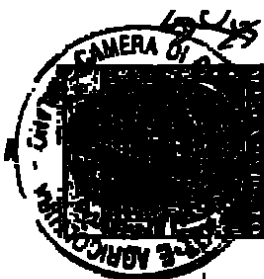
IL FUNZIONARIO

D.ssa Paola DI CINTIO

Paola Di Cintio

AL MINISTERO DELLE ATTIVITÀ PRODUTTIVE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA
DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE. DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

MODULO A



A. INCHIESTANTE (A)

1) Denominazione ALFA TASSERONI S.p.A. SE
Residenza Alanno (Pescara) codice 00556960375
2) Denominazione _____
Residenza _____ codice _____

B. RAPPRESENTANTE NEL INCHIESTANTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome Bianchetti Giuseppe ed altri cod. fiscale _____
denominazione studio di appartenenza Bianchetti Bracco Mineja s.r.l.
via Rossini n. 1118 città Milano cap 20122 (prov) MI

C. BURELLIO ELETTIVO destinatario

via _____ n. _____ città _____ cap _____ (prov) _____

D. TITOLO

classe proposta (sez/di/ed) _____ gruppo/sottogruppo _____/_____/_____

"Forme polimorfe di rifaximina, processi per ottenerle e loro uso nelle specialità medicinali"

ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO:

SI ☐ NO ☒

SE ISTANZA: DATA ____/____/____ N° PROTOCOLLO _____

E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome

cognome nome

1) Viscomi Giuseppe C. 3) Braga Dario
2) Campana Manuela 4) Confortini Donatella

F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione

tipo di priorità

numero di domanda

data di deposito

allegato
S/R

1) _____
2) _____

SCIoglimento RISERVE

Data N° Protocollo

____/____/____
____/____/____

G. CENTRO AMBITATO DI RACCOLTA CULTURE DI MICROORGANISMI, denominazione

H. ANNOTAZIONI SPECIALI

DOCUMENTAZIONE ALLERATA

N. es.

Doc. 1) 13 PROV n. pag. 24 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)
Doc. 2) 13 PROV n. tav. 03 disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare)
Doc. 3) 10 PR lettera d'incarico, procura e riferimento procura generale
Doc. 4) 10 RS designazione inventore
Doc. 5) 10 RS documenti di priorità con traduzione in italiano
Doc. 6) 10 RS autorizzazione e atto di cessazione
Doc. 7) 10 nominativo completo del richiedente

SCIoglimento RISERVE

Data N° Protocollo

____/____/____
____/____/____
____/____/____
____/____/____
confronto singole priorità
____/____/____

8) attestato di versamento, totale Euro

Duecentonovantuno/80#

obbligatorio

COMPILATO IL 07/11/2003

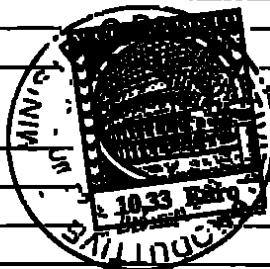
FIRMA DEL(I) INCHIESTANTE(I)

Bianchetti Giuseppe

CONTINUA SI/NO SI

DEL PRESENTE ATTO SI INCHIESTE COPIA AUTENTICA SI/NO

SI



CAMERA DI COMMERCIO IND. ART. E AGR. DI MILANO MILANO

codice 153

VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA

MI2003A 002144

Reg. A.

L'anno

DUEMILATRE

il giorno SEI

del mese di

NOVEMBRE

Il(i) richiedente(i) soprindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto in presenza del presente

03 aggenti per la concessione del brevetto soprariportato.

I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE IL RAPPRESENTANTE È INFORMATO DEL CONTENUTO DELLA CIRCOLARE N.423 DEL 01.03.2001 E DEL DEPOSITO CON RISERVA DI LETTERA D'INCARICO.

IL RAPPRESENTANTE

Daniela Jato

L'UFFICIALE ROGANTE

M. CORONESI



DOMANDA N°

M12003A CC2/44

FIG. 4.

W

[illegible]**CONCLUSIONS**

1999

[illegible]

SCIENCE IN THE RESERVE

[illegible]**FAMIA NELUŢI BĂNEŞTEANU**

Bianchetti Giuseppe

G. Bianchetti

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA

MI 2003 A 002144

REG. A

DATA DI DEPOSITO

07/11/2003

DATA DI RILASCIO

/ /

NUMERO BREVETTO

B. TITOLO

"Forme polimorfe di rifaximina, processi per ottenerle e loro uso nelle specialità medicinali"

L. RASSEMBLATO

L'oggetto dell'invenzione è costituito dalle forme cristalline polimorfe dell'antibiotico rifaximina (INN) denominate rifaximina α e rifaximina β , e da una forma a bassa cristallinità denominata rifaximina γ , utili nella produzione di specialità medicinali per uso orale e topico a base di rifaximina ed ottenute tramite un procedimento di cristallizzazione effettuato sciogliendo a caldo la rifaximina grezza in alcool etilico e facendo cristallizzare il prodotto per aggiunta di acqua ad una determinata temperatura e per un determinato periodo di tempo, seguito da un essiccamento eseguito in condizioni controllate fino al raggiungimento di un determinato contenuto in acqua nel prodotto finale.

M. DISEGNO



16
53

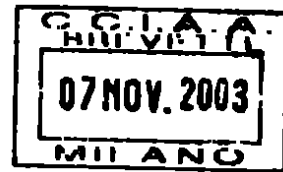
7150 M Descrizione del brevetto per invenzione industriale avente per titolo:

GM/mc **"FORME POLIMORFE DI RIFAXIMINA, PROCESSI PER
OTTENERLE E LORO USO NELLE SPECIALITÀ MEDICINALI"**

a nome : **ALFA WASSERMANN S.p.A.** **MI 2003A002144**

con sede in: **Alanno (Pescara)**

* * *



Ambito dell'invenzione

La rifaximina (INN; si veda The Merck Index, XIII ed., 8304) è un antibiotico appartenente alla classe delle rifamicine, precisamente è una piridoimidazo rifamicina descritta e rivendicata nel brevetto italiano IT 1154655, mentre il brevetto europeo EP 0161534 descrive e rivendica un processo per la sua produzione a partire dalla rifamicina O (The Merck Index, XIII ed., 8301).

Entrambi questi brevetti descrivono la purificazione della rifaximina in modo generico affermando che la cristallizzazione può essere effettuata in opportuni solventi o sistemi solventi e indicando sommariamente in alcuni esempi che il prodotto proveniente dalla reazione può essere cristallizzato dalla miscela alcool etilico/acqua 7:3 e può essere sottoposto ad essiccamento sia a pressione atmosferica che sotto vuoto senza specificare in alcun modo né le condizioni sperimentali di cristallizzazione e di essiccamento, né alcuna peculiare caratteristica cristallografica del prodotto ottenuto.

Semplicemente non era stata osservata la presenza di differenti polimorfi e quindi le condizioni sperimentali descritte in entrambi i brevetti erano state sviluppate allo scopo di ottenere un prodotto omogeneo di adeguata purezza dal punto di vista chimico, prescindendo dagli aspetti cristallografici del prodotto stesso.

Si è ora trovato, inaspettatamente, che esistono diverse forme polimorfe la formazione delle quali dipende, oltre che dal solvente, dalle condizioni di tempo e temperatura in cui vengono effettuate sia la cristallizzazione che l'essiccamento.

Queste forme polimorfe ordinate verranno, in seguito, convenzionalmente identificate come rifaximina α (figura 1) e rifaximina β (figura 2) sulla base dei rispettivi specifici diffrattogrammi, mentre la forma a bassa cristallinità con alto contenuto di componente amorfa sarà indicata nella presente domanda come rifaximina γ (figura 3).

Le forme polimorfe della rifaximina sono state caratterizzate attraverso la tecnica della diffrazione di raggi X da polveri.

L'aver identificato e caratterizzato queste forme polimorfe e, contemporaneamente, averne definito le condizioni sperimentali per ottenerle è molto importante per un composto dotato di attività farmacologica che, come la rifaximina, viene commercializzato come specialità medicinale, per uso sia umano sia veterinario. È noto infatti come il polimorfismo di un composto utilizzabile come principio attivo contenuto in una specialità medicinale possa influire sulle proprietà farmaco-tossicologiche del farmaco. Forme polimorfe diverse di un principio attivo somministrato come farmaco in forma orale o in forma topica possono modificarne numerose proprietà quali biodisponibilità, solubilità, stabilità, colore, compressibilità, scorrevolezza e lavorabilità con conseguente modifica dei profili di sicurezza tossicologica, efficacia clinica ed efficienza produttiva.

Quanto sopra riportato è autorevolmente confermato dal fatto che le autorità che presiedono alla concessione dell'autorizzazione all'immissione in

commercio dei farmaci esigono che i metodi di produzione dei principi attivi siano standardizzati e controllati in modo tale da fornire risultati omogenei e consistenti in termini di polimorfismo dei lotti di produzione (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; Date for coming into operation: May 2000).

La necessità della suddetta standardizzazione è stata ulteriormente avvalorata proprio nel settore degli antibiotici rifamicinici da Henwood S.Q., de Villiers M.M., Liebenberg W. e Lötter A.P. su Drug Development and Industrial Pharmacy, 26 (4), 403-408, (2000), che hanno constatato che lotti diversi di produzione della rifampicina (INN) preparati da produttori diversi si distinguono fra loro per il fatto di presentare caratteristiche polimorfiche differenti, in conseguenza delle quali mostrano differenti profili di dissoluzione con conseguente alterazione delle rispettive proprietà farmacologiche.

Applicando i procedimenti di cristallizzazione ed essiccamento genericamente enunciati nei precedenti brevetti IT 1154655 ed EP 0161534 si è trovato che in alcune condizioni sperimentali si ottiene la forma a bassa cristallinità della rifaximina mentre in altre condizioni sperimentali si ottengono le altre forme cristalline polimorfe della rifaximina. Inoltre si è trovato che alcuni parametri, assolutamente non descritti nei suddetti brevetti, quali ad esempio le condizioni di conservazione e l'umidità relativa dell'ambiente, hanno il sorprendente effetto di determinare la forma del polimorfo.

Le forme polimorfe della rifaximina che formano oggetto della presente domanda di brevetto non erano mai state né osservate né ipotizzate,

ritenendosi che in qualunque modo si fosse proceduto nell'ambito delle condizioni descritte si sarebbe ottenuto sempre un unico prodotto omogeneo, indipendentemente dalle condizioni di cristallizzazione, di essiccamento e di conservazione utilizzate.

È stato ora trovato che la formazione delle forme α , β e γ dipende sia dalla presenza di acqua nel solvente di cristallizzazione, sia dalla temperatura alla quale viene fatto cristallizzare il prodotto, sia dalla quantità di acqua presente nel prodotto al termine della fase di essiccamento.

Sono state quindi sintetizzate, e costituiscono oggetto dell'invenzione, la forma α , la forma β e la forma γ della rifaximina.

È stato inoltre trovato che la presenza di acqua nella rifaximina allo stato solido è reversibile, nel senso che possono verificarsi assorbimento e/o cessione di acqua nel tempo in presenza di condizioni ambientali adatte; in conseguenza di ciò la rifaximina è suscettibile di transizione da una forma ad un'altra, anche rimanendo allo stato solido, senza necessità di essere sciolta e cristallizzata di nuovo. Ad esempio il polimorfo α , acquistando per idratazione acqua fino ad un contenuto superiore al 4,5%, si trasforma nel polimorfo β , il quale a sua volta, perdendo per essiccamento acqua fino a giungere ad un contenuto inferiore al 4,5%, si trasforma nel polimorfo α .

Questi risultati hanno una rilevante importanza in quanto determinano le condizioni di produzione industriale di alcune fasi di lavorazione che potrebbero non essere considerate critiche per la determinazione del polimorfismo di un prodotto, quali ad esempio il lavaggio di un prodotto cristallizzato, oppure le condizioni di conservazione del prodotto oppure le caratteristiche del contenitore in cui il prodotto è conservato.



Le forme suddette, α , β e γ , possono essere vantaggiosamente utilizzate come prodotti puri ed omogenei nella produzione di specialità medicinali contenenti rifaximina.

Come già detto, il processo di produzione di rifaximina da rifamicina O descritto e rivendicato in EP 0161534 è carente dal punto di vista della purificazione ed identificazione del prodotto ottenuto; anche dal punto di vista puramente sintetico esso mostra dei limiti per quanto riguarda, ad esempio, i tempi di reazione veramente lunghi, da 16 a 72 ore, molto poco adatti ad un uso industriale e inoltre perché non prevede la riduzione in situ della rifaximina ossidata che si può formare nella miscela di reazione.

Pertanto, un ulteriore oggetto della presente invenzione è un processo migliorato per la produzione industriale della rifaximina nelle forme α , β e γ , qui rivendicate come prodotti ed utilizzabili come principi attivi definiti ed omogenei nella preparazione delle specialità medicinali contenenti tale principio attivo.

Descrizione dell'invenzione

Come già accennato, costituiscono oggetto della presente invenzione la forma α , la forma β e la forma γ dell'antibiotico conosciuto come rifaximina (INN), processi per la loro preparazione ed il loro utilizzo nella produzione di specialità medicinali per via orale o topica.

Un processo oggetto della presente invenzione consiste nel far reagire un equivalente molare di rifamicina O con un eccesso di 2-amino-4-metilpiridina, preferibilmente da 2,0 a 3,5 equivalenti molari, in una miscela solvente costituita da acqua ed alcool etilico in rapporti volumetrici compresi tra 1:1 e 2:1, per un periodo di tempo compreso tra 2 e 8 ore ad una

temperatura compresa tra 40°C e 60°C.

Al termine della reazione si raffredda a temperatura ambiente e si aggiunge alla massa di reazione una soluzione di acido ascorbico in una miscela di acqua, alcool etilico e acido cloridrico acquoso concentrato, sotto energica agitazione, per ridurre la modesta quantità di rifaximina ossidata che si forma durante la reazione, e infine si aggiusta il pH a circa 2,0 mediante ulteriore aggiunta di soluzione acquosa concentrata di acido cloridrico, per meglio eliminare l'eccesso di 2-amino-4-metilpiridina usata nella reazione. La sospensione viene filtrata ed il solido ottenuto viene lavato con la stessa miscela solvente acqua/alcool etilico usata nella reazione. Tale semilavorato viene chiamato "rifaximina grezza".

La rifaximina grezza può essere direttamente sottoposta alla successiva fase di purificazione. In alternativa, nel caso in cui si prevedano lunghi periodi di conservazione del semilavorato, la rifaximina grezza può essere essiccata sotto vuoto a temperatura inferiore a 65°C per un periodo di tempo compreso tra 6 e 24 ore, tale semilavorato è chiamato "rifaximina grezza essiccata".

La rifaximina grezza e/o la rifaximina grezza essiccata così ottenute sono purificate sciogliendole in alcool etilico ad una temperatura compresa tra 45°C e 65°C e facendole cristallizzare per aggiunta di acqua, preferibilmente in quantità ponderali comprese tra 15% e 70% rispetto alla quantità in peso dell'alcool etilico usato per la dissoluzione, e mantenendo la sospensione ottenuta ad una temperatura compresa tra 50°C e 0°C sotto agitazione in un periodo di tempo compreso tra 4 e 36 ore.

La sospensione viene filtrata ed il solido ottenuto viene lavato con acqua e sottoposto ad essiccamento sotto vuoto o in condizioni di pressione

22
SA

normale, in presenza o meno di un agente essiccante, ad una temperatura compresa tra la temperatura ambiente e 105°C per un periodo di tempo compreso tra 2 e 72 ore .

L'ottenimento delle forme α , β e γ dipende dalle condizioni di cristallizzazione adottate. In particolare si sono rivelati critici la composizione della miscela solvente da cui si ottiene la cristallizzazione, la temperatura a cui si mantiene la miscela di reazione dopo la cristallizzazione ed il tempo per il quale si mantiene a quella temperatura.

Più precisamente, la rifaximina γ si ottiene quando la soluzione viene portata ad una temperatura compresa tra 28°C e 32°C per far iniziare la precipitazione e la sospensione ottenuta viene ulteriormente raffreddata a 0°C e mantenuta a questa temperatura per un periodo di tempo compreso tra 6 e 24 ore.

La sospensione viene filtrata, il solido viene lavato con acqua demineralizzata ed essiccato fino ad un contenuto in acqua compreso tra 1,0% e 2,0%.

Le rifaximine α e β si ottengono quando la temperatura viene prima portata ad un valore compreso tra 28°C e 32°C per far iniziare la cristallizzazione, quindi la sospensione viene portata ad una temperatura compresa tra 40°C e 50°C e mantenuta a questo valore per un periodo di tempo compreso tra 6 e 24 ore; quindi si raffredda velocemente sino a 0°C, in un tempo compreso fra 15 minuti e un'ora, si filtra la sospensione, si lava il solido con acqua e si passa all'essiccamento.

La fase di essiccamento riveste un ruolo importante nell'ottenimento delle forme polimorfe α e β della rifaximina e deve essere monitorato con un opportuno metodo idoneo al dosaggio dell'acqua, quale ad esempio il metodo

43
6

di Karl Fischer, per controllare la quantità di acqua residua presente nel prodotto in essiccamento.

L'ottenimento della rifaximina α o della rifaximina β durante l'essiccamento dipende infatti dal contenuto residuo finale di acqua, superiore o inferiore al 4,5%, e non dalle condizioni sperimentali di pressione e temperatura in cui questo limite critico di percentuale di acqua viene raggiunto. Le due forme polimorfe, con maggiore o minor contenuto in acqua, possono essere infatti ottenute per essiccamento sia sotto vuoto che a pressione atmosferica, sia a temperatura ambiente che ad alte temperature, sia in presenza che in assenza di agenti essiccanti, purché l'essiccamento venga protratto per il tempo necessario affinché venga raggiunta la percentuale di acqua caratteristica per ciascuna forma polimorfa.

La forma polimorfa β viene ottenuta quando l'essiccamento del prodotto cristallizzato e lavato con acqua viene interrotto a valori di acqua superiori al 4,5%, misurati con il metodo di Karl Fischer, preferibilmente compresi tra il 5,0% ed il 6,0%, mentre proseguendo l'essiccamento a valori inferiori al 4,5%, preferibilmente compresi tra 2,0% e 3,0%, viene ottenuta la forma polimorfa α .

Sia la forma γ che le forme α e β della rifaximina sono igroscopiche, assorbono in modo reversibile acqua nel tempo in presenza di opportune condizioni di pressione e di umidità nell'ambiente e sono suscettibili di trasformazione da una forma nell'altra.

La forma polimorfa α , tenuta per un periodo di tempo compreso tra 12 e 48 ore in un ambiente con umidità relativa superiore al 50% si trasforma nella forma polimorfa β , che a sua volta, per essiccamento fino ad ottenere tenore in acqua inferiore al 4,5%, preferibilmente compreso tra 2,0% e



si trasforma nella forma polimorfa α .

Un altro tipo di transizione che avviene è tra la forma γ e le forme α e β , che si verifica in funzione delle temperature mantenute durante la fase di precipitazione della rifaximina.

In particolare la forma γ si trasforma nelle forme α o β mantenendo per un periodo prolungato di tempo, preferibilmente compreso tra 6 e 36 ore, a temperatura compresa tra 38°C e 50°C e sotto energica agitazione, una sospensione dalla forma γ della rifaximina in una miscela solvente alcool etilico/acqua 7:3 (V/V).

Dopo filtrazione e lavaggio con acqua demineralizzata, l'essiccamento fino ad un contenuto in acqua superiore al 4,5%, preferibilmente compreso tra 5,0% e 6,0%, fornisce la forma polimorfa β , mentre il proseguimento dell'essiccamento fino ad un contenuto in acqua inferiore al 4,5%, preferibilmente compreso tra 2,0% e 3,0%, fornisce la forma α .

Le rifaximine α e β si possono trasformare a loro volta nella rifaximina γ disciogliendole in alcool etilico e trattando la soluzione risultante come descritto in precedenza per la preparazione della forma γ .

Queste transizioni da una forma all'altra risultano molto importanti nell'ambito dell'invenzione, in quanto possono costituire un metodo di produzione alternativo per ottenere la forma desiderata ai fini della produzione delle specialità medicinali. Pertanto, sia il processo che permette di trasformare in modo industrialmente valido la rifaximina γ in rifaximina α o β , sia il processo che permette di trasformare in modo industrialmente valido la rifaximina α o β in rifaximina γ , sia il processo che permette di trasformare in modo industrialmente valido la rifaximina α in rifaximina β

oppure viceversa la rifaximina β in rifaximina α , costituiscono parte importante dell'invenzione.

Il processo riguardante la trasformazione della rifaximina γ in rifaximina α o rifaximina β consiste nel sospendere la rifaximina γ in una miscela solvente costituita da alcool etilico/acqua nel rapporto volumetrico 7:3, nel riscaldare la sospensione fino ad una temperatura compresa tra 38°C e 50°C e nel mantenerla a questa temperatura sotto energica agitazione per un periodo di tempo compreso tra 6 e 36 ore. La sospensione viene quindi filtrata, il solido viene lavato con acqua ed essiccato ottenendo la forma polimorfa β quando l'essiccamento viene proseguito fino ad una percentuale di acqua compresa tra il 5,0% ed il 6,0% misurata con il metodo di Karl Fischer, e la forma polimorfa α quando l'essiccamento viene proseguito fino ad ottenere una percentuale di acqua compresa tra il 2,0% ed il 3,0%.

Il processo per ottenere la forma γ a partire da rifaximina α oppure β consiste nello sciogliere sotto agitazione, a temperatura compresa tra 50°C e 60°C, la forma α o β in alcool etilico, nell'aggiungere acqua demineralizzata fino a raggiungere un rapporto volumetrico alcool etilico/acqua 7:3, nel raffreddare la soluzione sotto energica agitazione a 30°C, nel raffreddare l'abbondante precipitato a 0°C e nel mantenere la sospensione sotto agitazione a 0°C per un periodo di tempo compreso tra 6 e 24 ore. La sospensione viene quindi filtrata, il solido viene lavato con acqua ed essiccato fino ad una percentuale di acqua inferiore al 2,0% ottenendo la rifaximina γ .

Il processo riguardante la trasformazione della forma α in quella β consiste nel tenere la rifaximina α , allo stato di polvere, in un ambiente con un tasso di umidità relativa superiore al 50% per un periodo di tempo

necessario, generalmente compreso tra 12 e 48 ore, per ottenere un contenuto in acqua nella polvere superiore al 4,5%.

Il processo riguardante la trasformazione della forma β in quella α consiste nel sottoporre la polvere di rifaximina β ad un processo di essiccamento sotto vuoto o in condizioni di pressione normale, in presenza o meno di un agente essiccante, ad una temperatura compresa tra la temperatura ambiente e 105°C, per un periodo di tempo compreso tra 2 e 72 ore, per ottenere un contenuto in acqua nella polvere inferiore al 4,5%, preferibilmente compreso tra 2,0% e 3,0%.

Da quanto sopra esposto consegue che nella fase di conservazione del prodotto deve essere adottata una cura particolare affinché le condizioni ambientali non alterino il contenuto in acqua del prodotto, conservando il prodotto in ambienti a umidità controllata oppure in contenitori chiusi che non permettano in modo significativo lo scambio di acqua con l'ambiente esterno.

Il polimorfo denominato rifaximina α è caratterizzato da un contenuto in acqua inferiore al 4,5%, preferibilmente compreso tra 2,0% e 3,0% e da un diffrattogramma di polveri ai raggi X (riportato in figura 1) che presenta picchi ai valori di angoli di diffrazione 2θ di 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°. Il polimorfo denominato rifaximina β è caratterizzato da un contenuto in acqua superiore al 4,5%, preferibilmente compreso tra 5,0% e 6,0% e da un diffrattogramma di polveri ai raggi X (riportato in figura 2) che presenta picchi ai valori di angoli di diffrazione 2θ di 5,4°; 6,4°; 7,0°; 7,8°; 9,0°; 10,4°; 13,1°; 14,4°; 17,1°; 17,9°; 18,3°; 20,9°.

Il polimorfo denominato rifaximina γ è caratterizzato da un

EP
64

diffattogramma di polveri ai raggi X molto più povero a causa della ridotta cristallinità; i picchi significativi sono ai valori di angoli di diffrazione 2θ di $5,0^\circ$; $7,1^\circ$; $8,4^\circ$ come riportato in figura 3.

I diffattogrammi sono stati effettuati con lo strumento Philips X'Pert con geometria Bragg-Brentano e con le seguenti condizioni di lavoro:

Tubo raggi X: Rame

Radiazione usata: K (α_1), K (α_2)

Tensione e corrente del generatore: KV 40, mA 40

Monocromatore: Grafite

Step size: 0,02

Tempo per step: 1,25 sec.

Valore angolare di 2θ iniziale e finale: $3,0^\circ + 30,0^\circ$

La determinazione del contenuto di acqua presente nei campioni analizzati è sempre stata effettuata usando il metodo di Karl Fischer.

Le forme α , β e γ possono essere vantaggiosamente usate nella preparazione di specialità medicinali ad attività antibiotica, contenenti rifaximina, per uso sia orale sia topico. Le specialità medicinali per uso orale contengono la rifaximina α o β o γ insieme ai normali eccipienti quali diluenti, come mannitolo, lattosio e sorbitolo; leganti, come amidi, gelatine, zuccheri, derivati della cellulosa, gomme naturali e polivinilpirrolidone; lubrificanti, come talco, stearati, olii vegetali idrogenati, polietilenglicole e biossido di silicio colloidale; disintegranti, come amidi, cellulose, alginati, gomme e polimeri reticolati; agenti coloranti, aromatizzanti e dolcificanti.

Tutte le formulazioni solide somministrabili per via orale possono essere usate nell'ambito della presente invenzione, ad esempio compresse



26
65

rivestite e non rivestite, capsule di gelatina dura e molle, confetti, pasticche, cialde, granulati e polveri in bustina sigillata.

Le specialità medicinali per uso topico contengono la rifaximina α o β o γ insieme ai normali eccipienti quali petrolato bianco, cera bianca, lanolina e suoi derivati, alcool stearilico, glicole propilenico, sodio lauril solfato, eteri degli alcoli grassi poliossietilenici, esteri degli acidi grassi poliossietilenici, sorbitan monostearato, gliceril monostearato, propilenglicole monostearato, polietilenglicoli, metilcellulosa, idrossipropilmetilcellulosa, sodio carbossimetilcellulosa, silicato colloidale di alluminio e magnesio, alginato sodico.

Nell'ambito della presente invenzione si possono usare tutte le formulazioni topiche, ad esempio gli unguenti, le pomate, le creme, i gel e le lozioni.

L'invenzione viene di seguito illustrata da alcuni esempi che non debbono essere considerati come limitativi dell'invenzione: da quanto descritto risulta infatti chiaro che le forme α , β e γ possono essere ottenute combinando opportunamente tra di loro le condizioni di cristallizzazione e di essiccamento sopra riportate.

Esempio 1

Preparazione di rifaximina grezza e rifaximina grezza essiccata

In un pallone a tre colli, munito di agitatore meccanico, termometro e refrigerante a ricadere si caricano nell'ordine, a temperatura ambiente, 120 ml di acqua demineralizzata, 96 ml di alcool etilico, 63,5 g di rifamicina O e 27,2 g di 2-amino-4-metilpiridina. Finito il carico si scalda a $47 \pm 3^\circ\text{C}$, si mantiene sotto agitazione a questa temperatura per 5 ore, quindi si raffredda a $20 \pm 3^\circ\text{C}$ e si aggiunge, in 30 minuti, una miscela, preparata a parte, costituita da 9 ml di acqua

demineralizzata, 12,6 ml di alcool etilico, 1,68 g di acido ascorbico e 9,28 g di acido cloridrico acquoso concentrato. Finita l'aggiunta si tiene in agitazione, ad una temperatura interna di $20 \pm 3^\circ\text{C}$, per 30 minuti, quindi si gocciolano, alla stessa temperatura, 7,72 g di acido cloridrico concentrato fino a pH 2,0.

A fine aggiunta si mantiene in agitazione, sempre a temperatura interna di 20°C , per 30 minuti, quindi si filtra e si lava il precipitato utilizzando una miscela costituita da 32 ml di acqua demineralizzata e 25 ml di alcool etilico. La "rifaximina grezza" così ottenuta (89,2 g) viene essiccata sotto vuoto a temperatura ambiente per 12 ore ottenendo 64,4 g di "rifaximina grezza essiccata" che presenta un contenuto in acqua pari al 5,6% ed un diffrattogramma che corrisponde alla forma polimorfa β . Per ulteriore essiccamento sotto vuoto fino a peso costante il prodotto fornisce 62,2 g di rifaximina grezza essiccata con un contenuto in acqua pari al 2,2%, il cui diffrattogramma corrisponde alla forma polimorfa α .

Il prodotto è igroscopico e la forma polimorfa acquisita è reversibile: la forma polimorfa α assorbe acqua dall'umidità atmosferica fino a raggiungere, in funzione dell'umidità relativa e del tempo di esposizione, un contenuto in acqua superiore al 4,5% e a trasformarsi nella forma polimorfa β che a sua volta, per essiccamento perde parte dell'acqua trasformandosi nella forma polimorfa α con un contenuto in acqua compreso tra 2,0% e 3,0%.

Esempio 2

Preparazione di rifaximina γ

In un pallone a tre colli, munito di agitatore meccanico, termometro e refrigerante a ricadere vengono caricati a temperatura ambiente 163 ml di alcool etilico e 62,2 g di rifaximina grezza essiccata. La sospensione viene

30
67

scaldata a $57 \pm 3^\circ\text{C}$ sotto agitazione fino a dissoluzione completa del solido e a questa temperatura vi si aggiungono in 30 minuti 70 ml di acqua demineralizzata. Finita l'aggiunta, la temperatura viene portata a 30°C in 40 minuti e mantenuta a questo valore fino ad abbondante cristallizzazione, quindi la temperatura viene ulteriormente abbassata a 0°C in 2 ore e mantenuta a tale valore per 6 ore. La sospensione viene allora filtrata ed il pannello viene lavato con 180 g di acqua demineralizzata.

Dopo essiccamento sotto vuoto a temperatura ambiente fino a peso costante si ottengono 52,7 g di rifaximina γ pura che presenta un contenuto in acqua pari all'1,5%.

La forma γ è caratterizzata da un diffrattogramma di polveri ai raggi X con picchi significativi ai valori di angoli di diffrazione 2θ di $5,0^\circ$; $7,1^\circ$; $8,4^\circ$.

Esempio 3

Preparazione di rifaximina α

In un pallone a tre colli munito di refrigerante a ricadere, termometro ed agitatore meccanico vengono caricati a temperatura ambiente 62,2 g di rifaximina grezza essiccata e 163 ml di alcool etilico. La sospensione viene scaldata a $57 \pm 3^\circ\text{C}$ fino a dissoluzione completa del solido e quindi vengono aggiunti in 30 minuti a questa temperatura 70 ml di acqua demineralizzata. Finita l'aggiunta la temperatura viene portata a 30°C in 40 minuti e viene mantenuta a questo valore fino ad abbondante cristallizzazione. La temperatura della sospensione viene quindi portata a circa 40°C e mantenuta a questo valore sotto agitazione per 20 ore; quindi la temperatura viene portata in 30 minuti a 0°C e la sospensione viene immediatamente filtrata. Il pannello viene lavato con 180 ml di acqua demineralizzata ed essiccato sotto vuoto a

temperatura ambiente fino a peso costante; si ottengono 51,9 g di rifaximina forma α con un contenuto in acqua pari al 2,5% e un diffrattogramma di polveri ai raggi X che presenta picchi a valori di angoli 2θ di 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°.

Esempio 4

Preparazione di rifaximina α

In un pallone a tre colli munito di refrigerante a ricadere, termometro ed agitatore meccanico vengono caricati a temperatura ambiente 89,2 g di rifaximina grezza e 170 ml di alcool etilico, quindi la sospensione viene scaldata a $57 \pm 3^\circ\text{C}$ fino a dissoluzione completa del solido. La temperatura viene portata a 50°C e quindi vengono aggiunti in 30 minuti a questa temperatura 51,7 ml di acqua demineralizzata. Finita l'aggiunta la temperatura viene portata a 30°C in un'ora e la sospensione viene mantenuta a questa temperatura per 30 minuti ottenendo un'abbondante cristallizzazione. La temperatura della sospensione viene portata a 40°C e mantenuta a questo valore sotto agitazione per 20 ore e quindi ulteriormente abbassata in 30 minuti a 0°C dopo di che la sospensione viene immediatamente filtrata. Il pannello viene lavato con 240 ml di acqua demineralizzata ed essiccato sotto vuoto a 65°C fino a peso costante ottenendo 46,7 g di rifaximina α con un contenuto in acqua pari al 2,5%.

Esempio 5

Preparazione della rifaximina α

L'esempio 3 viene ripetuto aumentando a 50°C la temperatura a cui viene mantenuta la sospensione e riducendo a 7 ore il tempo in cui la sospensione viene mantenuta a questa temperatura. Il prodotto ottenuto è uguale a quello dell'esempio 3.



32
69

Esempio 6

Preparazione della rifaximina β

La cristallizzazione della rifaximina grezza essiccata viene eseguita secondo le modalità descritte nell'esempio 3. L'essiccamento sotto vuoto a temperatura ambiente viene monitorato con il metodo di Karl Fischer e interrotto quando il tenore in acqua raggiunge il 5,0%: si ottengono 52,6 g di rifaximina β caratterizzata da un diffrattogramma di polveri ai raggi X che presenta picchi a valori di angoli 2θ di 5,4°; 6,4°; 7,0°; 7,8°; 9,0°; 10,4°; 13,1°; 14,4°; 17,1°; 17,9°; 18,3°; 20,9°.

Esempio 7

Preparazione della rifaximina α partendo dalla rifaximina γ

5 Grammi di rifaximina γ vengono sospesi in una miscela costituita da 13 ml di alcool etilico e 5,6 ml di acqua e la sospensione viene riscaldata a 40°C per 24 ore sotto agitazione in un pallone da 50 ml munito di refrigerante, termometro ed agitatore meccanico. La sospensione viene quindi filtrata ed il solido viene lavato con acqua e poi essiccato sotto vuoto a temperatura ambiente fino a peso costante. Si ottengono 4 g di rifaximina che mostra un diffrattogramma delle polveri ai raggi X corrispondente a quello della forma polimorfa α ed un contenuto in acqua pari al 2,6%.

Esempio 8

Preparazione della rifaximina γ partendo dalla rifaximina α

In un pallone a tre colli da 250 ml munito di refrigerante a ricadere, termometro ed agitatore meccanico vengono caricati 52,4 ml di alcool etilico e 15 g di forma α della rifaximina; la sospensione viene riscaldata sotto agitazione alla temperatura di 50°C fino a completa dissoluzione del solido.

La soluzione limpida viene addizionata sotto agitazione di 22,5 ml di acqua in 30 minuti, raffreddata a 30°C e mantenuta a questa temperatura per 30 minuti. La sospensione formatasi viene raffreddata a 0°C sotto energica agitazione e mantenuta a questa temperatura per 6 ore. Dopo questo periodo di tempo una porzione della sospensione viene prelevata, filtrata, lavata con acqua demineralizzata ed essiccata sotto vuoto a 30°C fino a peso costante.

Il prodotto così ottenuto, 3,7 g, mostra un diffrattogramma compatibile con quello della forma γ ed un contenuto in acqua pari all'1,7%.

La restante parte della sospensione viene mantenuta sotto energica agitazione a 0°C per altre 18 ore e quindi viene filtrata, lavata con acqua demineralizzata ed essiccata sotto vuoto a 30°C fino a peso costante. Si ottengono 9 g di prodotto che mostra un diffrattogramma compatibile con quello della forma γ ed un contenuto in acqua pari all'1,6%.

Esempio 9

Preparazione della rifaximina α partendo dalla rifaximina β

5 Grammi di rifaximina β aventi un contenuto in acqua pari al 5,0% vengono sottoposti ad essiccamento sotto vuoto a +30°C per 8 ore ottenendo 4,85 g di rifaximina α con un contenuto in acqua pari al 2,3%.

Esempio 10

Preparazione della rifaximina β partendo dalla rifaximina α

5 Grammi di rifaximina α aventi un contenuto in acqua pari al 2,5% vengono mantenuti per 40 ore in un'atmosfera contenente un'umidità relativa pari al 56% prodotta da una soluzione satura acquosa di nitrato di calcio tetraidrato. Dopo questo tempo si sono ottenuti 5,17 g di rifaximina β con un contenuto in acqua pari al 5,9%.

24
71

RIVENDICAZIONI

1. Polimorfo dell'antibiotico rifaximina denominato rifaximina α caratterizzato da un contenuto in acqua inferiore al 4,5%, preferibilmente compreso tra 2,0% e 3,0%, e da un diffrattogramma di polveri ai raggi X che presenta picchi ai valori di angoli di diffrazione 2θ di 6,6°; 7,4°; 7,9°; 8,8°; 10,5°; 11,1°; 11,8°; 12,9°; 17,6°; 18,5°; 19,7°; 21,0°; 21,4°; 22,1°.
2. Polimorfo dell'antibiotico rifaximina denominato rifaximina β caratterizzato da un contenuto in acqua superiore al 4,5%, preferibilmente compreso tra 5,0% e 6,0%, e da un diffrattogramma di polveri ai raggi X che presenta picchi ai valori di angoli di diffrazioni 2θ di 5,4°; 6,4°; 7,0°; 7,8°; 9,0°; 10,4°; 13,1°; 14,4°; 17,1°; 17,9°; 18,3°; 20,9°.
3. Polimorfo dell'antibiotico rifaximina denominato rifaximina γ caratterizzato da un contenuto in acqua compreso fra 1 e 2%, e da un diffrattogramma di polveri ai raggi X con un profilo prevalentemente amorfo e pochi picchi significativi ai valori di angoli di diffrazione 2θ di 5,0°; 7,1°; 8,4°.
4. Processo per la produzione delle rifaximine α , β e γ , caratterizzato dal fatto che si fa reagire un equivalente molare di rifamicina O con un eccesso di 2-amino-4-metilpiridina (preferibilmente da 2,0 a 3,5 equivalenti molar) in una miscela solvente costituita da acqua ed alcool etilico in rapporti volumetrici compresi tra 1:1 e 2:1 per un periodo di tempo compreso tra 2 e 8 ore ad una temperatura compresa tra 40°C e 60°C, si tratta a temperatura ambiente la massa di reazione con una soluzione di acido ascorbico in una miscela di acqua, alcool etilico ed acido cloridrico acquoso concentrato, si porta la massa di reazione a pH 2,0 con una soluzione acquosa concentrata di acido cloridrico, si filtra la sospensione, si lava il solido ottenuto con la stessa miscela solvente

38
72

acqua/alcool etilico usata nella reazione, si purifica la rifaximina grezza così ottenuta sciogliendola in alcool etilico ad una temperatura compresa tra 45°C e 65°C, si provoca la precipitazione aggiungendo acqua, preferibilmente in quantità ponderali comprese tra il 15% ed il 70% rispetto alla quantità in peso di alcool etilico usato per la dissoluzione, si abbassa la temperatura della sospensione a valori compresi tra 50°C e 0°C sotto agitazione in un periodo di tempo compreso tra 4 e 36 ore, infine si filtra la sospensione, si lava con acqua il solido ottenuto e lo si sottopone ad essiccamento sotto vuoto o in condizioni di pressione normale, in presenza o meno di un agente essiccante, ad una temperatura compresa tra la temperatura ambiente e 105°C, per un periodo di tempo compreso tra 2 e 72 ore.

5. Processo secondo la rivendicazione 4 per la produzione della rifaximina α caratterizzato dal fatto che dopo l'aggiunta di acqua alla soluzione etanolica della rifaximina grezza la temperatura viene abbassata ad un valore compreso tra 28°C e 32°C per far iniziare la cristallizzazione, la sospensione così ottenuta viene mantenuta tra 40°C e 50°C sotto agitazione per un periodo di tempo compreso tra 6 e 24 ore, quindi viene raffreddata, in un periodo di tempo compreso tra 15 minuti ed un'ora, a 0°C prima di essere filtrata, e che l'essiccamento del solido ottenuto viene protratto fino a un contenuto d'acqua inferiore al 4,5%, preferibilmente compreso tra 2,0% e 3,0%.

6. Processo secondo la rivendicazione 4 per la produzione della rifaximina β caratterizzato dal fatto che dopo l'aggiunta di acqua alla soluzione etanolica della rifaximina grezza la temperatura viene abbassata ad un valore compreso tra 28°C e 32°C per far iniziare la cristallizzazione, la sospensione ottenuta viene mantenuta tra 40°C e 50°C sotto agitazione per un periodo



7c
73

tempo compreso tra 6 e 24 ore, quindi raffreddata in un periodo di tempo compreso tra 15 minuti e un'ora a 0°C prima di essere filtrata, e che l'essiccamento del solido ottenuto viene protratto fino a un contenuto d'acqua superiore al 4,5%, preferibilmente compreso tra 5,0% e 6,0%.

7. Processo secondo la rivendicazione 4 per la produzione di rifaximina γ caratterizzato dal fatto che dopo l'aggiunta di acqua alla soluzione etanolica della rifaximina grezza la temperatura viene abbassata ad un valore compreso tra 28°C e 32°C per far iniziare la cristallizzazione, la sospensione così ottenuta viene portata a circa 0°C e mantenuta a questa temperatura, sotto agitazione, per un periodo di tempo compreso tra 6 e 24 ore prima di essere filtrata, e che l'essiccamento del solido ottenuto viene protratto fino ad un contenuto in acqua compreso tra 1,0% e 2,0%.

8. Processo per la produzione della rifaximina α , caratterizzato dal fatto che si sospende la rifaximina γ in una miscela solvente costituita da alcool etilico/acqua nel rapporto volumetrico 7:3, si riscalda la sospensione ad una temperatura compresa tra 38°C e 50°C e la si mantiene a questa temperatura, sotto agitazione, per un periodo di tempo compreso tra 6 e 36 ore, si filtra la sospensione, si lava il solido ottenuto con acqua e lo si essicca fino ad un contenuto in acqua inferiore al 4,5%, preferibilmente compreso tra 2,0% e 3,0%.

9. Processo per la produzione della rifaximina β , caratterizzato dal fatto che si sospende la rifaximina γ in una miscela solvente costituita da alcool etilico/acqua nel rapporto volumetrico 7:3, si riscalda la sospensione ad una temperatura compresa tra 38°C e 50°C e la si mantiene a questa temperatura, sotto agitazione, per un periodo di tempo compreso tra 6 e 36 ore prima di filtrarla, si lava il solido ottenuto con acqua e lo si essicca fino ad un contenuto

in acqua superiore al 4,5%, preferibilmente compreso tra 5,0% e 6,0%.

10. Processo per la produzione di rifaximina γ , caratterizzato dal fatto che si scioglie la rifaximina α o β in alcool etilico ad una temperatura compresa tra 50°C e 60°C, si aggiunge acqua demineralizzata fino a raggiungere un rapporto volumetrico alcool etilico/acqua pari a 7:3, si raffredda sotto energica agitazione la soluzione fino a 30°C e quindi la sospensione ottenuta fino a 0°C, si mantiene la sospensione a questa temperatura per un periodo di tempo compreso tra 6 e 24 ore prima di filtrarla, si lava il solido ottenuto con acqua e lo si essicca fino ad un contenuto in acqua inferiore al 2,0%.

11. Processo per la produzione di rifaximina β , caratterizzato dal fatto che si tiene la rifaximina α in un ambiente con un tasso di umidità relativa superiore al 50% per un periodo di tempo compreso tra 12 e 48 ore.

12. Processo per la produzione di rifaximina α caratterizzato dal fatto che si essicca la rifaximina β a pressione atmosferica, oppure sotto vuoto, oppure in presenza di un agente essiccante, ad una temperatura compresa tra la temperatura ambiente e 105°C, per un periodo di tempo compreso tra 2 e 72 ore.

13. Uso della rifaximina α nella preparazione di specialità medicinali per uso orale ad azione antibiotica insieme ai normali eccipienti quali diluenti, leganti, lubrificanti, disintegranti, coloranti, aromatizzanti e dolcificanti.

14. Uso della rifaximina β nella preparazione di specialità medicinali per uso orale ad azione antibiotica insieme ai normali eccipienti quali diluenti, leganti, lubrificanti, disintegranti, coloranti, aromatizzanti e dolcificanti.

15. Uso della rifaximina γ nella preparazione di specialità medicinali per uso orale ad azione antibiotica insieme ai normali eccipienti quali diluenti, leganti, lubrificanti, disintegranti, coloranti, aromatizzanti e dolcificanti.

38
25

16. Uso secondo ciascuna delle rivendicazioni da 13 a 15 caratterizzato dal fatto che le formulazioni per uso orale sono scelte tra le compresse, rivestite e non rivestite, le capsule, di gelatina dura e molle, i confetti, le pasticche, le cialde, i granulati e le polveri in bustina sigillata.
17. Uso della rifaximina α nella preparazione di specialità medicinali ad azione antibiotica per uso topico.
18. Uso della rifaximina β nella preparazione di specialità medicinali ad azione antibiotica per uso topico.
19. Uso della rifaximina γ nella preparazione di specialità medicinali ad azione antibiotica per uso topico.
20. Uso secondo ciascuna delle rivendicazioni da 17 a 19 caratterizzato dal fatto che le formulazioni per uso topico sono scelte tra gli unguenti, le pomate, le creme, i gel e le lozioni.

Milano, 7 novembre 2003

Il Mandatario
(Bianchetti Giuseppe)
di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.

G. Bianchetti



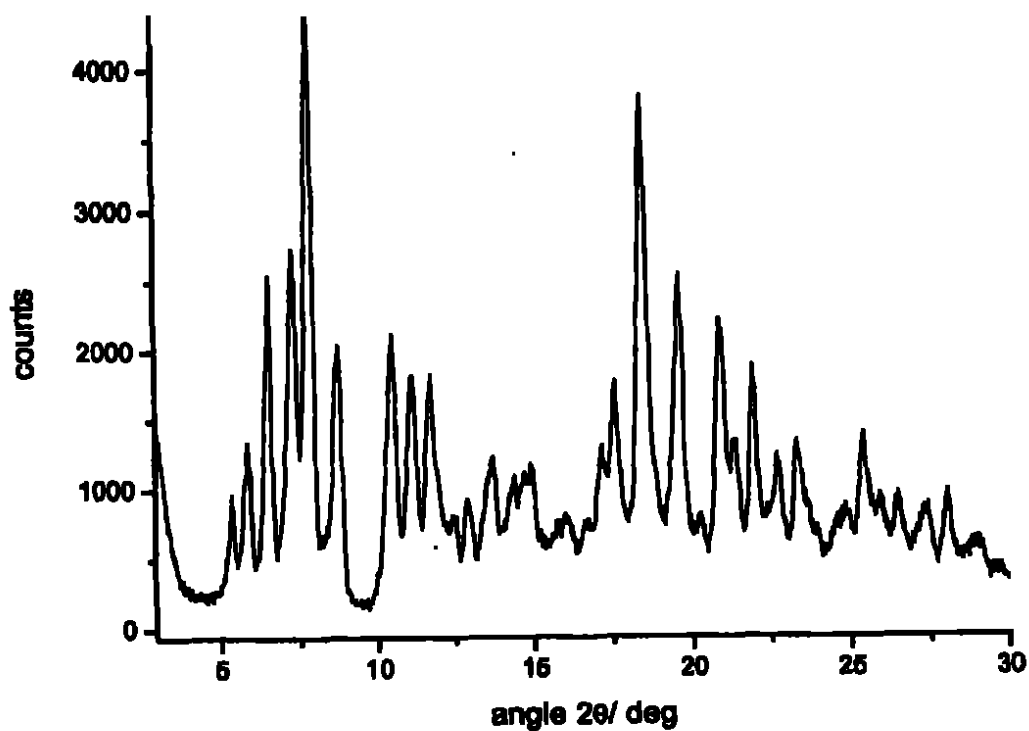
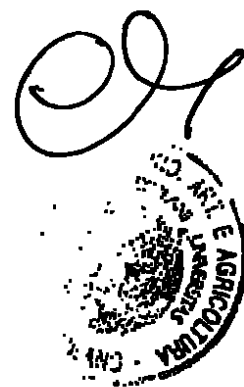


FIGURA 1

M 2003 002144

Il Mandatario
(Bianchetti Giuseppe)
di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.

G. Bianchetti



40
77

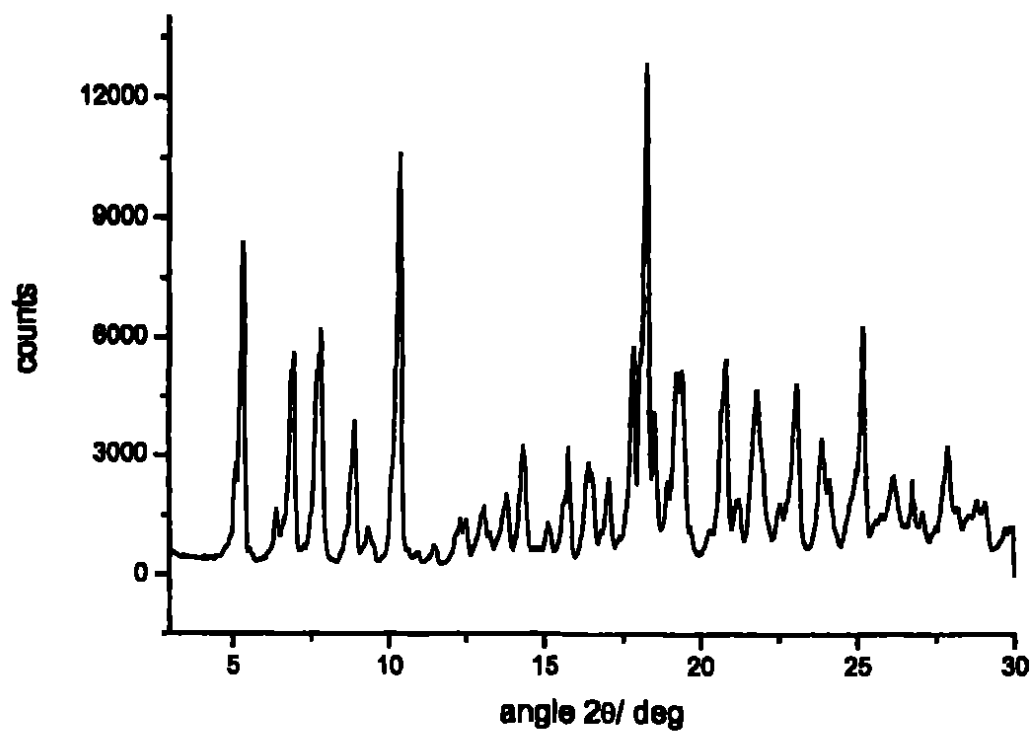
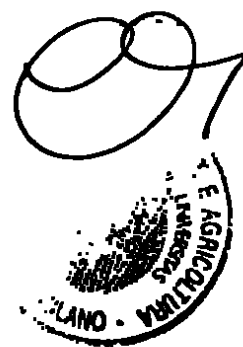


FIGURA 2

MI 2003:002144

Il Mandatario
(Bianchetti Giuseppe)
di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.

G. Bianchetti



78

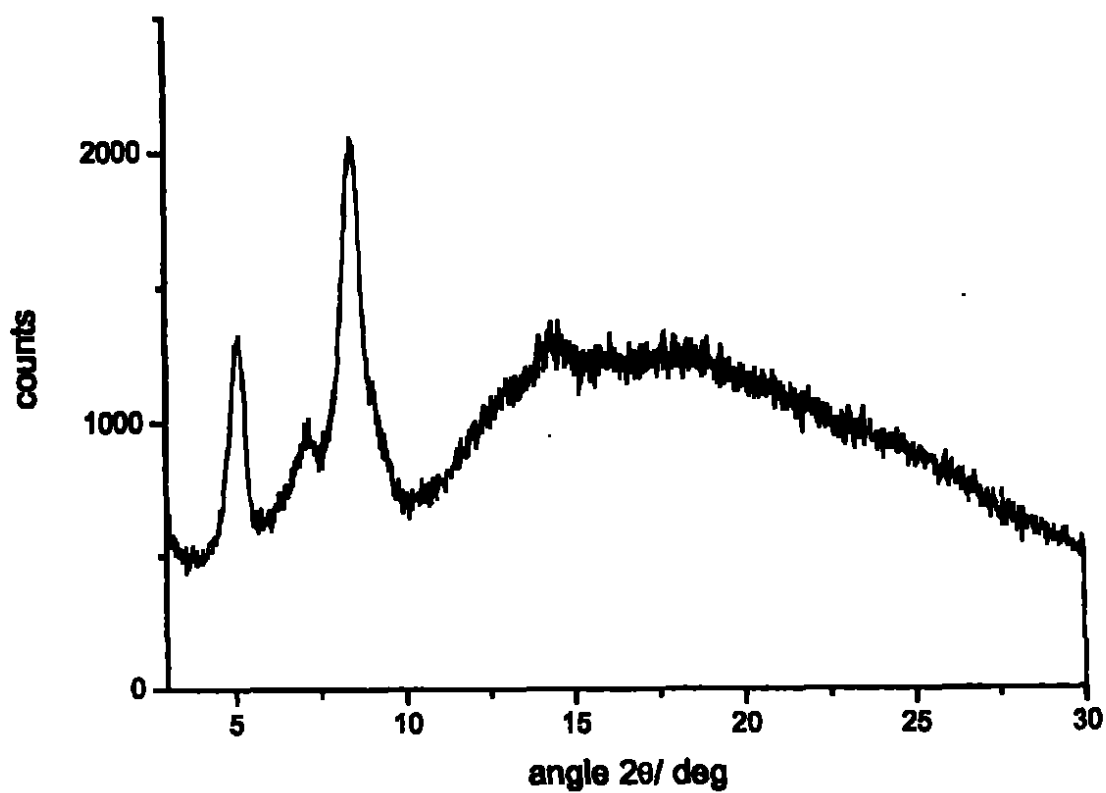


FIGURA 3

MI 200 = '002144

Il Mandatario
(Bianchetti Giuseppe)
di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.

G. Bianchetti



79 45

88

**MINISTERIO DE LAS ACTIVIDADES PRODUCTIVAS
DIRECCIÓN GENERAL PARA EL DESARROLLO PRODUCTIVO Y LA
COMPETITIVIDAD
OFICINA CENTRAL DE PATENTES Y MARCAS
OFICINA G 2**

Sello del Ministerio de Industria, Comercio y Artesanía
D.G.P.I. - Oficina Central de Patentes
División Patentes y Marcas - Sello de Eur. 10.33 - £. 20.000.=

Autenticación de copia de documentos relativos a la solicitud de patente para **INVENCION INDUSTRIAL N. MI2003A 002144**

Se declara que la copia adjunta es conforme a los documentos
originales depositados con la solicitud de patente indicada arriba,
cuyos datos resultan del adjunto acta de depósito.

Roma, a 26 de marzo de 2004

EL DIRECTOR
Dr. Paola DI CINTIO
(firma)

Cinta blanca, roja y verde y sello del
Ministerio de Industria Comercio y
Artesanía - Oficina Central de Patentes

AL MINISTERIO DE INDUSTRIA COMERCIO Y ARTESANIA

M. DUL. A

OFICINA CENTRAL DE PATENTES - ROMA

SOLICITUD DE PATENTE PARA MARCA DE EMPRESA, DEPOSITO DE RESERVAS,
ACCESIBILIDAD ADELANTADA AL PUBLICO

A. SOLICITANTE (I)

1) Denominación **ALFA WASSERMANN S.p.A.** NJ
Residencia **Alanno (Pescara)** SP
Denominación código 00556960375
Residencia código

B. REPRESENTANTE DEL SOLICITANTE EN LA OFICINA CENTRAL DE PATENTES
APELLIDO, NOMBRE: **BIANCHETTI, Giuseppe et al** NUMERO DE
IDENTIFICACION FISCAL
NOMBRE DE LA OFICINA: **BIANCHETTI BRACCO MINOJA S.r.l.**
CALLE: **Rossini N. 8** CIUDAD: **MILAN** CODIGO POSTAL: **20122** PROV. **MI**

C. DOMICILIO ELECTIVO DESTINATARIO
calle N. ciudad cód. post. prov.

D. TITULO clase propuesta (secc/cl/sci) grupo/subgrupo
"FORMAS POLIMÓRFICAS DE RIFAXIMINA, PROCESOS PARA SU PRODUCCIÓN
Y USO DE LAS MISMAS EN PREPARACIONES MEDICINALES"

ACCESIBILIDAD ADELANTADA AL PUBLICO SI NO X
SI hay instancia fecha N. protocolo

E. INVENTORES DESIGNADOS Apellido y nombre
1) **Viscomi Giuseppe C.** 3) **Braga Daria**
2) **Campana Manuela** 4) **Confortini Donatella**

F. PRIORIDAD
nación u tipo de número de fecha de anexo/
organización prioridad solicitud depósito S/R

1)
2)

DISPOSICION DE RESERVAS

Fecha N. Protocolo
Fecha N. Protocolo

**G. CENTRO CAPACITADO DE RECOLECCION DE CULTIVOS Y
MICROORGANISMOS, denominación**

H. NOTAS ESPECIALES

Sello de £. 15.000.- y estampilla del
Ministerio de Industria, Comercio y Artesanía - D.G.P.I. - Oficina Central Patentes

DOCUMENTACION ADJUNTA

	N. ej.		
Doc. 1)	2	PROV.	n. pag 24 resumen con dibujo principal, descripción y reivindicaciones (obligatorio 1 ejemplar, si citado en la descripción)
Doc. 2)	1	PROV.	n. tab. 03 dibujo (obligatorio si mencionado en la descripción, 1 ejemplar)
Doc. 3)	1	RES.	poder, xxxxxxxxx
Doc. 4)	0	RES.	designación de inventor
Doc. 5)	0	RES.	documentos de prioridad con traducción al italiano
Doc. 6)	0	RES.	autorización o acta de cesión
Doc. 7)	0		nombre completo del solicitante

DIS LUCION DE RESERVAS

Fecha	N. protocolo
_____	_____
_____	_____
_____	_____

Comparación prioridades individuales

8) comprobantes de pago, total euros Doscientos noventa y uno/80# obligatorio

CUMPLIMENTADO EL 07/11/2003

FIRMA DEL (DE LOS) SOLICITANTE(S) Blanchetti Giuseppe
(firma)

C NTINUA SI/NO NO

DEL PRESENTE ACTA SE SOLICITA COPIA AUTENTICA SI/NO SI
OFICINA PROVINCIAL IND. COM. ART. DE MILAN código 15

ACTA DE DEPOSITO NUMERO DE SOLICITUD MI2003A 002144 Reg. A
El año DOS MIL TRES el día SIETE del mes de.. NOVIEMBRE
el (los) solicitante(s) arriba mencionado(s) presentó(presentaron) a mí, el abaj
firmante, la presente solicitud complementada de n. 00 hoja adicional para la
concesión de la patente mencionada arriba.

I. NOTAS DEL OFICIAL OTORGANTE

EL DEPOSITADOR
(firma)

EL OFICIAL OTORGANTE
M. CORTONESI (firma)
Sello del Ministerio de Industria Comercio y
Artesanía, U.p.i.c.a. Milán - Serv. Patentes

82 96

AGREGACIÓN MODULO A

H JA AGREGADA N. 01 de totales 01 SOLICITUD N. MI2003A 002144 REG. A

A. SOLICITANTE (I)
N.J
Denominación
Residencia
Código
Denominación
Residencia
Código
Denominación
Residencia
Código
Denominación
Residencia

E. INVENTORES DESIGNADOS
Apellido y nombre

05 Cannata Vincenzo
06 Severini Denis
07 Righi Paolo
08 Rosini Goffredo

Apellido y nombre

F. PRIORIDAD

Estado u orga- nización	Tipo de prioridad	N.Solicitud	Fecha de depósito	Anexo S/R
.....				
.....				
.....				

Fecha

DISOLUCION DE RESERVAS
N. Protocolo

./././.....
./././.....
./././.....

FIRMA DEL SOLICITANTE

Blanchetti Giuseppe
(firma)

ESPACIO RESERVADO A LA OFICINA ITALIANA DE PATENTES Y MARCAS

24
33
28

IMPRESO A

RESUMEN INVENCION CON DIBUJO PRINCIPAL, DESCRIPCION Y REIVINDICACION

NUM. SOLICITUD

Reg.AFECHA DEPOSITO

NUMERO PATENTE

FECHA CONCESION

D. TITULO

"FORMAS POLIMÓRFICAS DE RIFAXIMINA, PROCESOS PARA SU PRODUCCIÓN Y USO DE LAS MISMAS EN PREPARACIONES MEDICINALES"

L. RESUMEN

Objeto de la invención son las formas cristalinas polimórficas del antibiótico rifaximina (INN) denominadas rifaximina α y rifaximina β y una forma pobremente cristalina denominada rifaximina γ , de utilidad en la producción de preparaciones medicinales para uso por vía oral y tópica y se pueden obtener por medio de un proceso 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, seguida de un secado llevado a cabo bajo condiciones controladas hasta alcanzar un contenido de agua específico en el producto final.

M. DIBUJO

16
05
84

7150 M Descripción de la patente para invención industrial de título:
GM/mc **"FORMAS POLIMÓRFICAS DE RIFAXIMINA, PROCES S
PARA SU PRODUCCIÓN Y USO DE LAS MISMAS EN PREPARACIONES
MEDICINALES"**

En nombre: **ALFA WASSERMANN S.p.A.**

Con sede en: **Alanno (Pescara)**

* * *

Antecedentes de la invención

La rifaximina (INN; véase el Índice Merck [*The Merck Index*], XIII Ed., 8304) es un antibiótico que pertenece a la clase de las rifamicinas, específicamente se trata de una piridoimidazo rifamicina que se describe y reivindica en la Patente de Italia IT 1154655, mientras que la Patente Europea EP 0161534 se describe y reivindica un proceso para su producción a partir de rifamicina O (*The Merck Index*, XIII Ed., 8301).

En ambas patentes se describe la purificación de rifaximina de manera genérica especificando que la cristalización se puede llevar a cabo en solventes o sistemas de solventes adecuados y muestran brevemente en algunos ejemplos que el producto resultante de la reacción puede ser cristalizado a partir de una mezcla 7:3 de alcohol etílico/agua y se puede secar tanto bajo presión atmosférica como bajo vacío, sin especificar de ninguna manera ni las condiciones experimentales de la cristalización y de secado, ni tampoco las características cristalográficas distintivas del producto resultante.

Simplemente, la presencia de diferentes polimorfos era desconocida previamente y por ello las condiciones experimentales descritas en ambas

patentes fueron desarrolladas para producir un producto homogéneo con un grado de pureza adecuado desde un punto de vista químico, prescindiendo de los aspectos cristalográficos del producto propiamente dicho.

Ahora se ha encontrado, inesperadamente, que existen algunas formas polimórficas 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 identifican 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 identifica como rifaximina γ (figura 3) en la presente solicitud.

Las formas polimórficas de rifaximina fueron caracterizadas usando 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 en una preparación medicinal puede afectar las propiedades farmacotoxicológicas de la droga. Las diferentes formas polimórficas de un principio activo administrado por vía oral o tópica pueden tener distintas características de biodisponibilidad, solubilidad, estabilidad, color, capacidad de compresión,

aptitud de fluencia y maleabilidad con la consiguiente modificación de los perfiles de seguridad toxicológica, eficiencia clínica y eficacia productiva.

Lo referido arriba queda confirmado por el hecho que las autoridades que reglamentan la concesión de autorizaciones para la comercialización de drogas 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 aún más, precisamente 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 procesos de cristalización y secado que se describieron genéricamente en las patentes anteriores IT 1154655 y EP 0161534 se ha encontrado que bajo ciertas condiciones experimentales se obtiene la forma pobremente cristalina de rifaximina en tanto 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 las patentes mencionadas precedentemente (por ejemplo las condiciones de conservación y la humedad relativa del ambiente), tienen un efecto inesperado sobre la forma del polimorfo.

Las formas polimórficas de rifaximina de la presente solicitud de patente no se han observado o propuesto con anterioridad, puesto que se pensaba que siempre se iba a obtener un solo producto homogéneo independientemente del método elegido dentro del rango de las condiciones descriptas, 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 tanto de la presencia de agua en el solvente de cristalización, como 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.

Se ha 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 recristalización. Por ejemplo, en el caso del polimorfo α , la adición de agua por hidratación hasta alcanzar un contenido mayor que un 4,5% lo convierte en el polimorfo β , el cual, a su vez, por pérdida de agua por secado hasta alcanzar un contenido menor que un 4,5% lo convierte en el polimorfo α .

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

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 indicara previamente, el proceso de elaboración de rifaximina a partir de rifamicina O que se describe y reivindica en la patente EP 0161534 es deficiente desde el punto de vista de la purificación e identificación del producto obtenido. También presenta algunas limitaciones 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 proceso mejorado para la elaboración industrial de las formas α , β y γ de rifaximina, reivindicados en la presente como productos y utilizables como principios activos definidos y homogéneos en la elaboración de preparaciones medicinales que contengan dicho principios activo.

Descripción de la invención

Según se determinó precedentemente, la forma α , la forma β y la forma γ del antibiótico conocido como rifaximina (INN), los procesos para su producción

y el uso de las mismas en la elaboración de preparaciones medicinales para una administración por vía oral o tópica, constituyen los objetos de la presente invención.

Un proceso objeto 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 enfría a temperatura ambiente y se agrega a la masa de reacción una solución de ácido ascórbico en una mezcla de agua, alcohol etílico y ácido clorhídrico acuoso 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 de la misma en alcohol etílico a una temperatura entre 45 °C y 65 °C y por cristalización de la misma 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 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 a la cual 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 primer a un valor entre 28 °C y 32 °C para comenzar la cristalización, a continuación la

al-33
Q2

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, se filtra, el sólido se lava con agua y después se seca.

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 el contenido de agua, tal como por ejemplo el método de Karl Fischer, con el fin de verificar la cantidad de agua remanente presente en el producto después del secado.

La obtención de rifaximina α o de rifaximina β durante el secado depende de la cantidad de agua remanente al final, mayor o menor que un 4,5%, y no de las condiciones experimentales de presión y temperatura a las cuales se alcanza este límite crítico de porcentaje de agua. 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, en presencia o ausencia de agentes de secado, siempre que el secado se haya realizado por el tiempo necesario para alcanzar el porcentaje de agua característico para cada forma polimorfa.

La forma polimorfa β se obtiene cuando el secado del producto, cristalizado y lavado con agua, se detiene a valores de agua mayores que un 4,5%, según mediciones con el método de Karl Fischer, preferentemente entre 5,0% y 6,0%, mientras que la forma polimorfa α se obtiene continuando con el secado hasta alcanzar valores inferiores al 4,5%, preferentemente entre 2,0% y 3,0%.

92 56
93

Tanto la forma γ como las formas α y β de rifaximina son higroscópicas, es decir que absorben agua de manera reversible en presencia de condiciones adecuadas de presión y humedad ambiental y son susceptibles de transformación de una forma en la otra.

La forma polimorfa 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 polimorfa β , que a su vez, por secado hasta alcanzar una cantidad de agua inferior al 4,5%, preferentemente entre un 2,0% y 3,0%, se convierte en la forma polimorfa α .

Otro tipo de transición tiene lugar entre la forma γ y las formas α y β , que se produce según las temperaturas que se mantuvieron durante la 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.

La filtración y el lavado con agua desmineralizada, luego un secado hasta alcanzar un contenido de agua mayor que un 4,5%, preferentemente entre 5,0% y 6,0%, dan como resultado la forma polimorfa 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%, se obtiene la forma α .

A su vez, las rifaximinas α y β se pueden convertir en rifaximina γ por disolución de las mismas en alcohol etílico y tratamiento de la solución

93 52
94

resultante como se describió precedentemente para la preparación de la forma γ .

Estas transiciones de una forma en otra son muy importantes en el ámbito de la invención, porque pueden constituir un método de elaboración alternativo para obtener la forma deseada para la producción de las preparaciones medicinales. Por ello es que el proceso que permite la conversión de rifaximina γ en rifaximina α o β de una manera aceptable a nivel industrial, el proceso que permite la conversión de rifaximina α o β en rifaximina γ de una manera aceptable a nivel industrial, y el proceso 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 presente invención.

El proceso 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 polimorfa β cuando dicho secado se lleva a cabo hasta alcanzar un porcentaje de agua entre 5,0% y 6,0% medido con el método de Karl Fischer y dando como resultado la forma polimorfa α cuando se continúa con dicho secado hasta alcanzar un porcentaje de agua entre 2,0% y 3,0%.

El proceso para obtener 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

ar 50
AS

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, enfriamiento del precipitado abundante hasta 0 °C y 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 porcentaje de agua menor que un 2,0%, con lo cual se obtiene rifaximina γ .

El proceso referido a 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 un grado de 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 proceso referido a la transformación de la forma β en la forma α consiste en someter el polvo de rifaximina β a un proceso 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%.

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 ambientes de humedad controlada o en contenedores cerrados que no permiten un intercambio significativo de agua con el entorno ambiental externo.

95
96

El polimorfo denominado 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:

Tubo de rayos X: **Cobre**

Radiación utilizada: **K (α_1), K (α_2)**

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 Fischer.

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 contienen 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, 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.

Se pueden utilizar todas las preparaciones sólidas que se pueden administrar por vía oral en el ámbito de la presente invención, por ejemplo tabletas recubiertas y no recubiertas, cápsulas de gelatina blanda y dura, píldoras recubiertas con azúcares, grageas, obleas, pelets y polvos en paquetes sellados.

Las preparaciones medicinales para uso tópico contienen 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 sorbitano, monoestearato de glicerilo, monoestearato de propilenglicol, polietilenglicoles, metilcelulosa,

ax ~~st~~
AB

hidroximetilpropilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, aluminio coloidal y silicato de magnesio, alginato de sodio.

Se puede utilizar todo tipo de preparaciones tópicas en el ámbito de la presente invención, por ejemplo ungüentos, pomadas, cremas, geles y lociones.

La invención se ilustra de aquí en adelante con algunos ejemplos que no pretenden limitar la invención: los resultados muestran que 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 balón de tres bocas 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 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 una 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.

as
sz
99

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 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 polimorfa 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 polimorfa α .

El producto es higroscópico y la forma polimorfa obtenida es reversible: la forma polimorfa α absorbe agua de la humedad atmosférica hasta alcanzar, dependiendo de la humedad relativa y del tiempo de exposición, un contenido de agua mayor que 4,5% y convertirse en la forma polimorfa β que, a su vez, por secado pierde parte del agua convirtiéndose en la forma polimorfa α con un contenido de agua entre 2,0% y 3,0%.

Ejemplo 2

Preparación de rifaximina y

Se cargaron 163 ml de alcohol etílico y 62,2 g de rifaximina cruda seca a temperatura ambiente en un balón de tres bocas equipado con agitador mecánico, termómetro y condensador de reflujo. La suspensión se calentó a $57 \pm 3^\circ\text{C}$ 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 cristalización abundante, luego la temperatura se disminuyó aún más hasta 0 °C durante 2 horas y se mantuvo en este por 6 horas. Luego se filtró la suspensión y el sólido se lavó con 180 g de agua desmineralizada.

Después de secar bajo vacío a temperatura ambiente hasta alcanzar peso constante, se obtuvieron 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 balón de tres bocas 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 sobre un período de 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 llevó 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 peso constante, obteniéndose 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 balón de tres bocas 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 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 46,7 g de rifaximina α con un contenido de agua igual a 2,5%.

Ejemplo 5

Preparación de rifaximina α

Se repitió el ejemplo 3 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.

101
102
ES**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 Fischer 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°.

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 balón 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 polimorfa 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 balón de tres bocas de 250 ml equipado con condensador de reflujo, termómetro y agitador mecánico; la suspensión se calentó bajo

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

A la solución límpida 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%.

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

nitrate de calcio tetrahidrato. Se obtuvieron 5,17 gramos de rifaximina β con un contenido de agua igual al 5,9% después de este lapso.

REIVINDICACIONES

1. Polimorfo del antibiótico rifaximina denominado rifaximina α , caracterizado porque presenta un contenido de agua menor que un 4,5%, preferiblemente entre 2.0% y 3.0%, y produce un difractograma de polvo por rayos X que presenta picos en 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°.
2. Polimorfo del antibiótico rifaximina denominado rifaximina β caracterizado porque presenta un contenido de agua superior al 4.5%, preferiblemente entre 5.0% y 6.0%, y produce un difractograma de polvo por rayos X que presenta picos en valores de ángulos de difracción 2θ de 5,4°; 6,4°; 7,0°; 7,8°; 9,0°; 10,4°; 13,1°; 14,4°; 17,1°; 17,9°; 18,3°; 20,9°.
3. Polimorfo del antibiótico rifaximina denominado rifaximina γ caracterizado porque presenta un contenido de agua entre 1 y 2% y produce un difractograma de polvo por rayos X con un perfil prevalentemente amorfo y pocos picos significativos en valores de ángulos de difracción 2θ de 5.0°; 7.1°; 8.4°.
4. Un proceso para la producción de las rifaximinas α , β y γ , caracterizado porque se hace reaccionar un equivalente molar de rifamicina O con un exceso de 2-amino-4-metilpiridina (preferiblemente entre 2.0 y 3.5 equivalentes molares) en una mezcla de solventes compuesta de agua y alcohol etílico en una relación volumétrica que comprende 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, se trata la masa de reacción a temperatura ambiente con una solución de ácido ascórbico en una mezcla de agua, alcohol etílico y ácido clorhídrico acuoso concentrado,

se ajusta el pH de la masa de reacción en pH 2,0 con una solución acuosa concentrada de ácido clorhídrico, se filtra la suspensión, se lava el sólido resultante con la misma mezcla de solventes de agua/alcohol etílico usada en la reacción, se purifica la rifaximina cruda así obtenida por disolución de la misma en alcohol etílico a una temperatura que comprende entre 45 °C y 65 °C, se hace precipitar por adición de agua, preferiblemente en cantidad ponderal entre el 15% y el 70% respecto a la cantidad en peso del alcohol etílico usado para la disolución, se disminuye la temperatura de la suspensión a valores entre 50 °C y 0 °C bajo agitación por un período de tiempo entre 4 y 36 horas, finalmente se filtra la suspensión, se lava el sólido resultante con agua, y se seca 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.

5. El proceso acorde con la reivindicación 4 para la producción de rifaximina α , caracterizado porque después de la adición de agua a la solución etanólica de la rifaximina cruda, la temperatura se disminuye a un valor entre 28 °C y 32 °C con el fin de iniciar la cristalización, se agita la suspensión resultante a una temperatura entre 40 °C y 50 °C por un período de tiempo entre 6 y 24 horas, luego se enfría la suspensión a 0 °C por un período de tiempo entre 15 minutos y una hora antes de la filtración, y se alarga el secado del sólido obtenido hasta alcanzar un contenido de agua menor que un 4,5%, preferiblemente entre 2.0% y 3.0%.

6. El proceso acorde con la reivindicación 4 para la producción de rifaximina β , caracterizado porque después de la adición de agua a la solución etanólica de la rifaximina cruda, la temperatura se disminuye a un valor entre

28 °C y 32 °C con el fin de iniciar la cristalización, se agita la suspensión resultante a una temperatura entre 40 °C y 50 °C por un período de tiempo entre 6 y 24 horas, luego se enfría la suspensión a 0 °C por un período de tiempo entre 15 minutos y una hora antes de la filtración, se alarga el secado del sólido resultante hasta alcanzar un contenido de agua mayor que un 4,5%, preferiblemente entre 5.0% y 6.0%.

7. El proceso acorde con la reivindicación 4 para la producción de rifaximina γ , caracterizado porque después de la adición de agua a la solución etanólica de la rifaximina cruda, la temperatura se disminuye hasta un valor entre 28 °C y 32 °C con el fin de iniciar la cristalización, se enfría la suspensión resultante a 0 °C por un período de tiempo que comprende entre 6 y 24 horas antes de la filtración, y el secado del sólido obtenido se alarga hasta alcanzar un contenido de agua entre un 1,0% y 2,0%.

8. Proceso para la producción de rifaximina α , caracterizado porque se suspende rifaximina γ en una mezcla de solventes de alcohol etílico/agua en una relación volumétrica de 7:3, se calienta la suspensión a una temperatura entre 38 °C y 50 °C, bajo agitación, por un período de tiempo entre 6 y 36 horas, se filtra la suspensión, se lava el sólido resultante con agua y se seca el sólido lavado hasta alcanzar un contenido de agua menor que un 4,5%, preferiblemente entre el 2.0% y el 3.0%.

9. Proceso para la producción de rifaximina β , caracterizado porque se suspende rifaximina γ en una mezcla de solventes de alcohol etílico/agua en una relación volumétrica de 7:3, se calienta la suspensión a una temperatura entre 38 °C y 50 °C, bajo agitación, por un período de tiempo entre 6 y 36 horas antes de filtrarla, se lava el sólido resultante con agua y se seca el sólido

24
10/2

lavado hasta alcanzar un contenido de agua mayor que un 4,5%, preferiblemente entre 5.0% y 6.0%.

10. Proceso para la producción de rifaximina γ , caracterizado porque se disuelve rifaximina α o β en alcohol etílico a una temperatura entre 50 °C y 60 °C, se agrega agua desmineralizada hasta alcanzar una relación volumétrica de alcohol etílico/agua igual a 7:3, se enfria la solución a 30 °C bajo agitación fuerte hasta 30°C y luego la suspensión resultante a 0 °C por un período de tiempo entre 6 y 24 horas antes de filtrarla; se lava el sólido resultante con agua y se seca el sólido hasta alcanzar un contenido de agua menor que 2,0%.

11. Un proceso para la producción de rifaximina β , caracterizado porque se mantiene la rifaximina α en un ambiente con una humedad relativa mayor que un 50% por un período de tiempo entre 12 y 48.

12. Un proceso para la producción de rifaximina α , caracterizado porque se seca la rifaximina β bajo presión atmosférica, o bajo vacío, o en presencia de un agente de secado, a una temperatura entre temperatura ambiente y 105 °C, por un período de tiempo entre 2 y 72 horas.

13. Uso de rifaximina α en la producción de preparaciones medicinales para uso oral de acción antibiótica junto con los normales excipientes tale como agentes de dilución, agentes lubricantes, agentes aglutinantes, agentes desintegrantes, agentes colorantes, saborizantes y edulcorantes.

14. Uso de rifaximina $\beta\alpha$ en la producción de preparaciones medicinales para uso oral de acción antibiótica junto con los normales excipientes tale como agentes de dilución, agentes lubricantes, agentes aglutinantes, agentes desintegrantes, agentes colorantes, saborizantes y edulcorantes.

108²²
109

15. Uso de rifaximina y en la producción de preparaciones medicinales para uso oral de acción antibiótica junto con los normales excipientes tale como agentes de dilución, agentes lubricantes, agentes aglutinantes, agentes desintegrantes, agentes colorantes, saborizantes y edulcorantes.
16. Uso acorde con cada una de las reivindicaciones de 13 a 15, caracterizado porque las formulaciones para uso oral se escogen entre tabletas recubiertas y no recubiertas, cápsulas de gelatina dura y blanda, píldoras recubiertas con azúcares, grageas, obleas, palets y/o polvos.
17. Uso de rifaximina α en la producción de preparaciones medicinales de acción antibiótica para uso tópico.
18. Uso de rifaximina β en la producción de preparaciones medicinales de acción antibiótica para uso tópico.
19. Uso de rifaximina y en la preparación de especialidades medicinales de acción antibiótica para uso tópico.
20. Uso acorde con cada una de las reivindicaciones de 17 a 19, caracterizado porque las formulaciones para uso tópico se escogen entre ungüentos, pomadas, cremas, geles y lociones.

Milán, 7 de noviembre de 2003

El Mandatario
(Bianchetti Giuseppe)
de BIANCHETTI BRACCO MINOJA S.r.l.
firma

109 23
112

Yo, Cecilia Bianchetti,

Via Goldoni 1 – 20129 MILAN (Italia) declaro conocer bien los idiomas italiano y español, y declaro que este texto es una traducción completa, fiel y verdadera hecha por mí misma el día 8 de abril de 2004 de la Solicitud de Patente Italiana no. **MI2003A 002144**, de título **"Formas polimórficas de rifaximina, procesos para su producción y uso de las mismas en preparaciones medicinales"** depositada el día 7 de noviembre de 2003.

Milán, a 8 de abril de 2004

Cecilia Bianchetti

firma

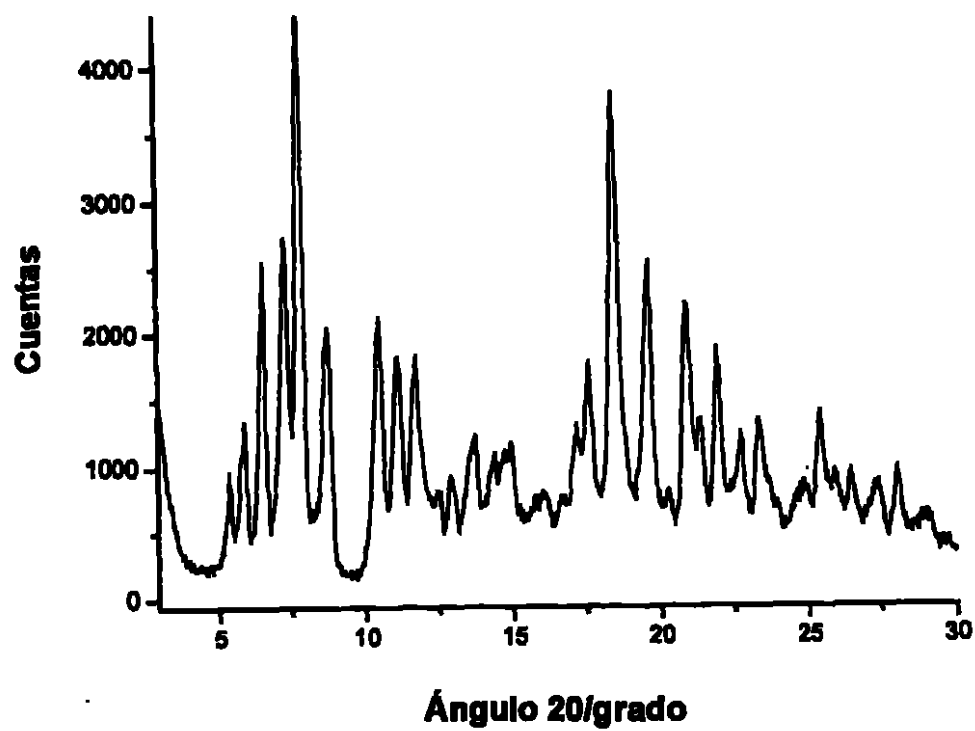


FIGURA 1

El Mandatario
(Bianchetti Giuseppe)
de BIANCHETTI BRACCO MINOJA S.r.l.
firma

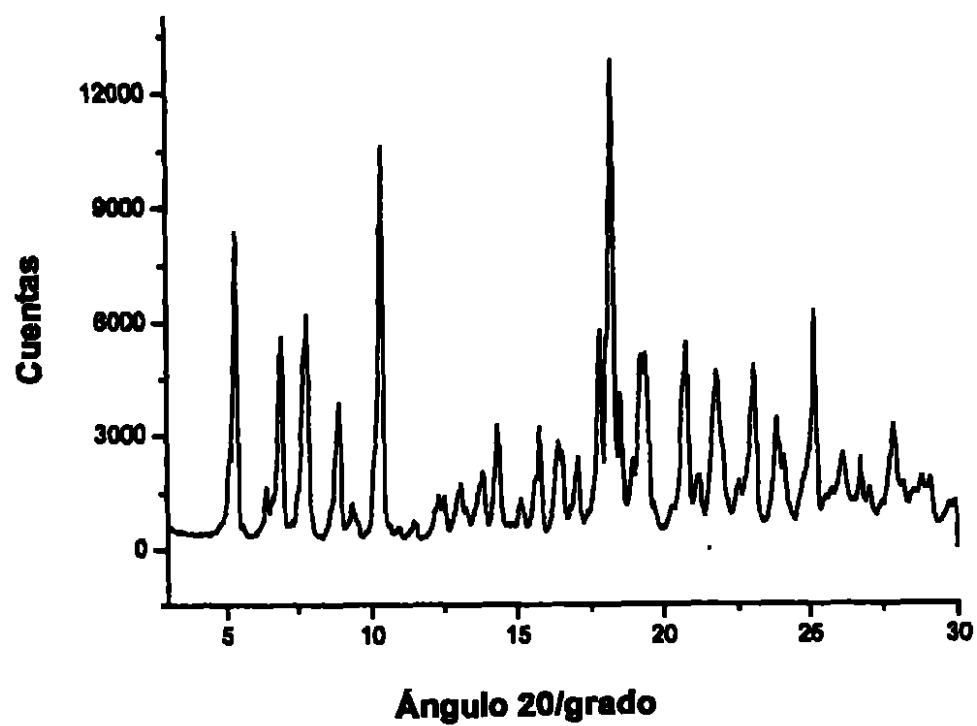


FIGURA 2

El Mandatario
(Bianchetti Giuseppe)
de BIANCHETTI BRACCO MINOJA S.r.l.
firma

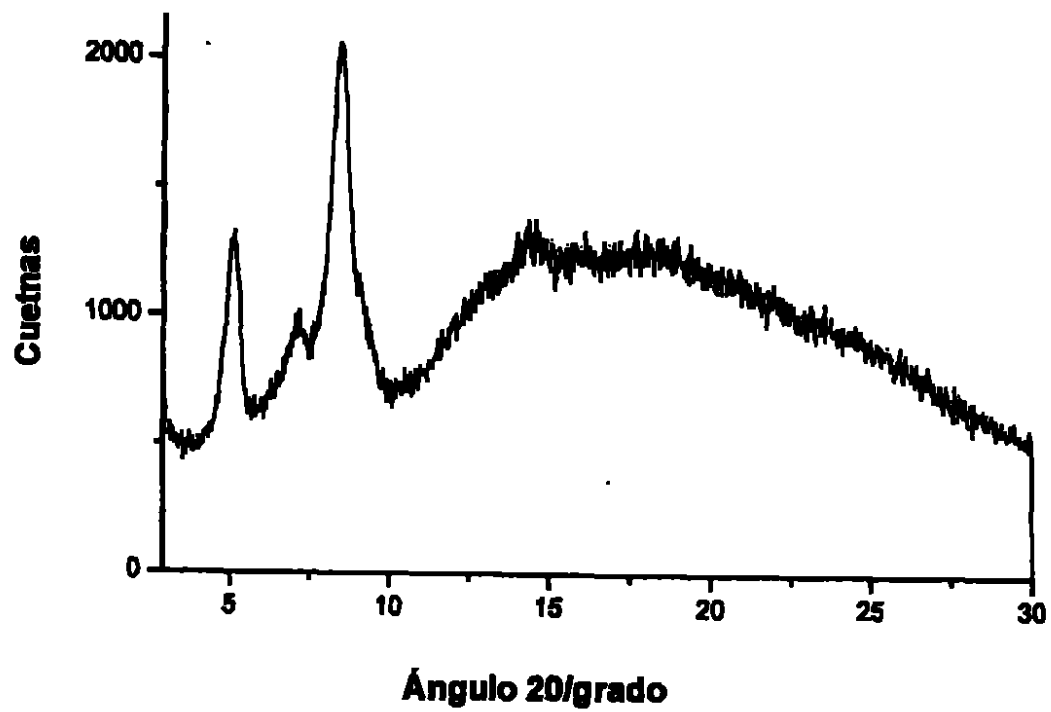


FIGURA 3

El Mandatario
(Blanchetti Giuseppe)
de BIANCHETTI BRACCO MINOJA S.r.l.
firma



113

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

1er. EXAMEN DE FORMA PATENTE DE INVENCION

Folio 114

Radicación No 04-22487

Concepto No.727

Clasificación Internacional de Patentes A 61 K 31/4164; 31/437

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 38 de la Decisión 486 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

REVISION TECNICA

- SI ☒ NO ☐ Contiene un resumen de la invención (Art.26-e).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención (Art.27-d).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción de la invención (Art.26-b).
- SI ☐ NO ☐ NO APLICA ☒ Contiene los dibujos necesarios para comprender la invención (Art.26-d)
- SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones. (Art.26-c).
- SI ☐ NO ☐ NO APLICA ☒ Han sido desarrollados los productos y/o procedimientos a partir de recursos genéticos o de sus productos derivados de los que cualquiera de los Países Miembros es país de origen. (Art. 26- h).
- SI ☐ NO ☐ NO APLICA ☒ Los productos y/o procedimientos han sido obtenidos o desarrollados a partir de los conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas, afroamericanas, o locales de los países miembros, de acuerdo a lo establecido en la Decisión 391 y sus modificaciones y reglamentaciones vigentes.(Art.26-l).
- SI ☐ NO ☐ La invención se refiere a un producto relativo a un material biológico. (Art.26-j).
- SI ☒ NO ☐ NO APLICA ☐ La prioridad coincide con la materia reivindicada.
- SI ☒ NO ☐ CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

REVISION JURIDICA

- SI ☒ NO ☐ NO APLICA ☐ Presentó el documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 26-k, Dec 486/2000).
- SI ☒ NO ☐ NO APLICA ☐ Presentó el poder otorgado al abogado, con el lleno de los requisitos jurídicos exigidos.
- SI ☒ NO ☐ NO APLICA ☐ Acredita la existencia y representación de la sociedad solicitante.
- SI ☒ NO ☐ NO APLICA ☐ Presento la copia certificada de la prioridad invocada en los términos establecidos en los artículos 10 y 11, Dec. 486.
- SI ☒ NO ☐ CUMPLE LOS REQUISITOS JURÍDICOS

[*] OBSERVACIONES Y OTROS:

EXAMINADOR 202027
Bogotá D. C., 11-10-2004

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
E-mail: Info sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

Folio 115

2020
Bogotá DC

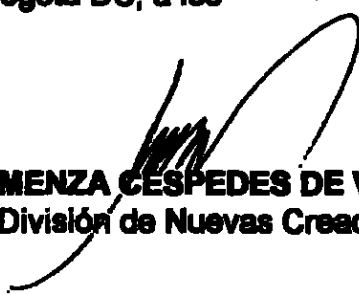
Doctor(a)
DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN
Apoderado(a)

REFERENCIA:	Radicación No.	04-22467
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	416
	Oficio No.	1569
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

De acuerdo con lo previsto por el artículo 40 de la Decisión 486/00, la publicación en este caso se hará a partir del día 11 de septiembre de 2005.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, a los **15 OCT. 2004**


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
E-mail: info sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No 04-022467

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 556 DE

FECHA 30 DE SEPTIEMBRE DEL 2005, EL TERMINO HABIL SEÑALADO POR

LA LEY EXPIRA EL 29 DE DICIEMBRE DEL 2005

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud calga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI

NO **X**

Bogotá D.C, ABRIL DE 2006