



QF

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organización y
Digitalización CSA Ltda

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones



PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

09-10383

21 EXPEDIENTE No.

54 TÍTULO

USO DE POLIOLES PARA OBTENER FORMAS POLIMORFAS ESTABLES DE RIFAXIMINA

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K 9/16

71 SOLICITANTE

ALFA WASSERMANN S.p.A.

DOMICILIO

ALANO (PESCARA), ITALIA

74 APODERADO

DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22 BOGOTÁ, D. C.,



No. 09-010383- -00000-0000

Fecha: 2009-02-04 15:02:02 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 86

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: ALFA WASSERMANN S.p.A.

Dirección: Via Enrico Fermi n. 1, I-65020
Alanno (Pescara), Italia

Nacionalidad o domicilio: Alanno (Pescara),
Italia.

Lugar de Constitución: Italia

Teléfono:

Fax:

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ
D'ALEMAN

Dirección: Carrera 11 No. 86-53, piso 6

Teléfono: 6 181088 **Fax:** 6350824

E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número 41.654.882
TP 20824 CSJ

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: VER ANEXOS

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2007/002199

Fecha 31 de julio de de 2007

Publicación Internacional No. WO 2008/029208 A1

Fecha 13 de marzo de 2008

6 TÍTULO (54) USO DE POLIOLES PARA OBTENER FORMAS POLIMORFAS ESTABLES DE
RIFAXIMINA.

7 Clasificación Internacional (51) A61K 9/16

8 Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

ITALIA

(32) Fecha

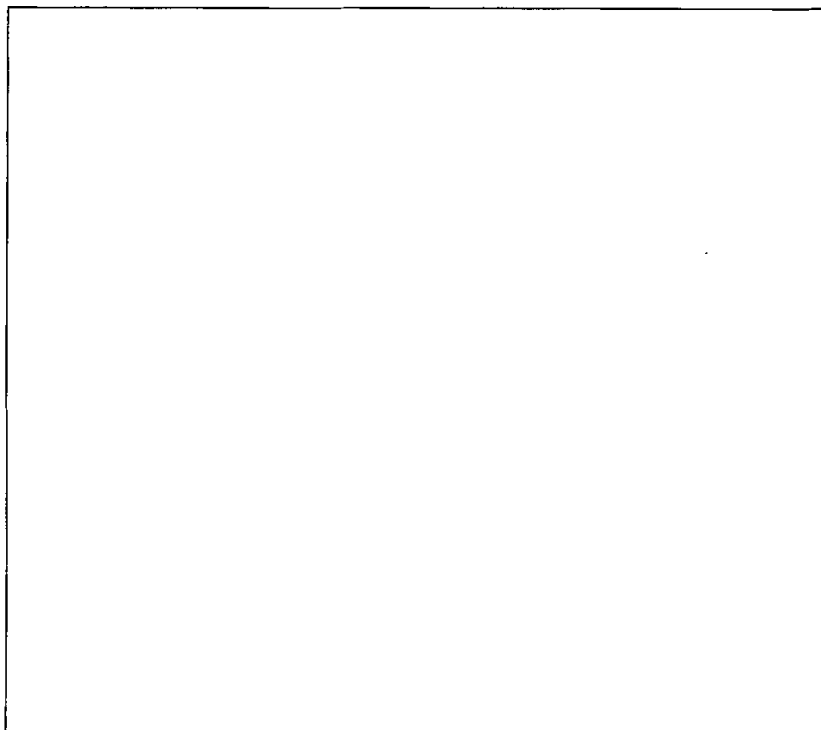
05 de septiembre de 2006

(31) Número de Solicitud

M12006A001692

9 Comprobante de pago No. 08 - 98.796 // 09 - 2.794 **Fecha** 18/12/08 // 13/01/09

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de deposito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros Opinión escrita.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA**12 Solicito la concesión de la patente**NOMBRE : DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA:

C.C. 41.654.882T.P. 20824

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 98,796
FECHA : DICIEMBRE 18 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-010383- -00000-0000

Fecha: 2009-02-04 15:02:02 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 86

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	95150613	18/12/2008	64,440,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
7		TRAMITES DE SOL. DE DISENOS INDUS	501,000.00
TOTAL :			\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

P-1508
2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 2,794
FECHA : ENERO 13 DE 2009



***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	107995683	13/01/2009	40,435,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		998 VALOR COMPLEMENTO TARIFA ABO ANTR	39,000.00
		TOTAL :	\$ 39,000.00

SON: TREINTA Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS

INVENTORES

1.)

MAFFEI, Paola

(Via Ragazzi del '99 n.5, 40133 Bologna, Italia);

2.)

BACHETTI, Milena

(Via Ragazzi del '99 n.5, 40133 Bologna, Italia);

3.)

BOTTONI, Giuseppe

(Via Ragazzi del '99 n.5, 40133 Bologna, Italia);

4.)

VISCOMI, Giuseppe, Claudio

(Via Ragazzi del '99 n.5, 40133 Bologna, Italia).

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

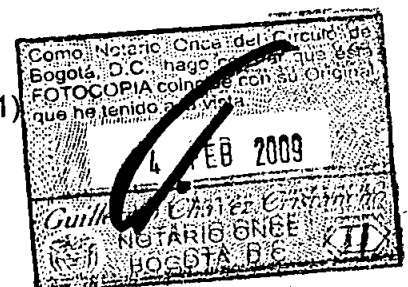
TERCERA DE TRES PÁGINAS DEL DOCUMENTO, TEXTO EN ITALIANO:

PROCURADURÍA DE LA REPÚBLICA DE BOLOÑA

"APOSTILLE"

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

Sandra Cardona Mejia
SANDRA PATRICIA CARDONA MEJIA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION No. 6038 MINJUSTICIA 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

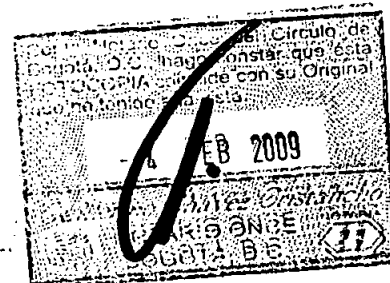
10. Firma: EL PROCURADOR SUSTITUTO DE LA REPUBLICA

Doctor Antonio Gustapane. Firma ilegible.

Sello del Procurador Sustituto de la República.

FIN DEL DOCUMENTO.

Sandra Cardona
SANDRA PATRICIA CARDONA MEJIA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 16.000 DE MINJUSTICIA 1997



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

S. M. G. M. G. M. G.

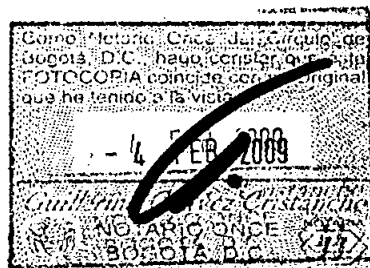
36925

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 JUN 11 P 12:54

JEFE DE LEYALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



*Se
Dona*

P. 548

111 20 V

CLARKE, MODET & C^o - 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 las 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 faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en

a los

días de

de

Granted and signed at

on this 31st

Giampaolo Girotti
Firma / signature

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

-COLOMBIA-

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned

Giampaolo Girotti

legal representative(s) of

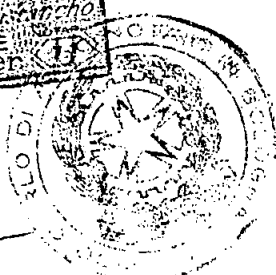
ALFA WASSERMANN S.p.A.

, 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 obtention 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 powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitutions.



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 efectivamente la representación que ostenta, que esta es legítima y que está facultado 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 lo anterior, el Consul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

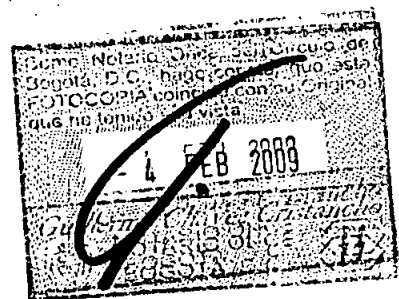
NOTARIAL CERTIFICATE (When the applicant is a CORPORATION)

(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 Ragazzi 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

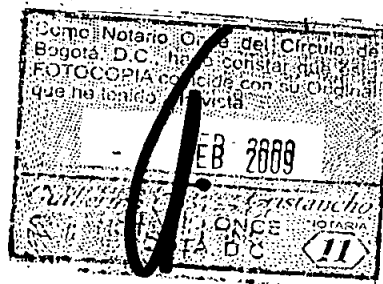
6) da Dr. Antonio Gustapane Sostituto Procuratore della Repubblica

7) sotto il numero 1179 /2004 Reg. Apostille

8) contrassegno / timbro



Il Sostituto Procuratore della Repubblica
Dr. Antonio Gustapane



USO DE POLIOLES PARA OBTENER FORMAS POLIMORFAS ESTABLES DE RIFAXIMINA

RESUMEN

Polioles que estabilizan la forma polimorfa de la rifaximina, en particular la forma β . Cuando se agregan al polvo de rifaximina polioles con al menos dos grupos hidroxilo, el polimorfo β es estable y permanece estable a lo largo del tiempo, independientemente de la humedad ambiente.

USO DE POLIOLES PARA OBTENER FORMAS POLIMORFAS ESTABLES DE RIFAXIMINA

Campo técnico

La presente invención concierne al uso de polioles para estabilizar formas polimorfas de la rifaximina, a la preparación de dichas formas polimorfas y a la producción de formulaciones farmacéuticas constituidas por formas polimorfas puras, estables bajo las condiciones de preparación, capaces de dar un producto farmacéutico con la necesaria eficacia y seguridad.

Antecedentes de la invención

Los principios activos contenidos en productos medicinales pueden estar en formas polimorfas que tienen diferentes propiedades físico-químicas, como por ejemplo, solubilidad y estabilidad química.

En los productos medicinales, las dos propiedades mencionadas son críticas para la absorción in vivo del principio activo y, en consecuencia, para la eficacia y seguridad del producto después de su administración a humanos o animales.

Hay un gran número de trabajos científicos sobre este tema. Algunos artículos, por ejemplo, son los siguientes: doxazosina (Sohn Y.T. et al., Arch. Pharm. Res., 2005;28, 730-735); tranilast (Vogt F.G. et al., J. Pharm. Sci., 2005, 94,651-65); clopidogrel (Koradia V., et al., Acta. Pharm., 2004, 54(3),193-204); celecoxib (Chawla G. et al., Pharm. Dev. Technol., 2004 9(4), 419-33); ketorolac (Sohn Y.T. et al., Arch. Pharm. Res. 2004, 27(3),357-60); fluconazol (Caira M.R. et al., J. Pharm.Sci., 2004, 93(3), 601-11); piroxicam (Vrecer F. et al., Int. J. Pharm., 2003, 256(1-2), 3-15); teofilina (Airaksinen S. et al., Int. J. Pharm., 2004, 276(1-2), 129-41).

Por las razones antes mencionadas, la autoridad médica responsable de aprobar la comercialización de productos medicinales requiere información sobre las propiedades y la consistencia de producción de los principios activos polimorfos en estado sólido; es importante evitar la modificación de la forma polimorfa durante la etapa de producción y almacenamiento de la preparación farmacéutica. Con esta finalidad, es importante seleccionar entre todas las posibles formas polimorfas aquellas que exhiben la mayor estabilidad a lo largo del tiempo, como lo describe Rodríguez-Spong B. et al. en *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2004, 56(3), 241-74.

Para obtener una forma polimorfa más estable, a menudo se usan principios activos salinos, como se describe en *Adv. Drug Del. Rev.*, 2006, 56, 231-334.

La rifaximina es un antibiótico que pertenece a la familia de la rifampicina, disponible en comprimidos, gránulos para suspensión oral y ungüento, que se comercializa en Europa, en los EE.UU. y en muchos otros países.

La rifaximina puede existir en las formas polimorfas α , β y γ descritas por Viscomi G.C. et al. en IT MI2003 A 002144,(2003) y en la Patente de los EE.UU. 7.045.620 B1, (2003), y en las formas polimorfas δ y ϵ descritas por Viscomi G.C. et al. en la EP 1698630 (2005). Estas formas polimorfas tienen gran importancia porque pueden cambiar la disolución intrínseca en aproximadamente diez veces y la biodisponibilidad de la rifaximina en casi seiscientos veces, como lo describe Viscomi et al. en la WO 2005/044823 (2004). Estos cambios tienen un fuerte efecto sobre la eficacia y la seguridad del producto.

Asimismo, se conoce por la Patente de los EE.UU. 7.045.620 B1, (2003) y la EP 1698630 (2005) que las formas polimorfas de la rifaximina se pueden convertir fácilmente en otras formas, de acuerdo con la posibilidad de adquirir o perder agua. Estas transformaciones también pueden ocurrir en estado sólido debido a cambios en las condiciones de humedad y temperatura. Por ejemplo, en ambientes con una humedad relativa de alrededor del 50% o más, el polimorfo α se convierte en el polimorfo β . Otro ejemplo lo representa el polimorfo ϵ , que se puede obtener por secado del polimorfo δ , como se describe en la EP 1698630 (2005) y cuya biodisponibilidad es veinte veces menor en comparación con la que exhibe la forma δ .

Las diferentes formas polimorfas de la rifaximina se pueden usar de manera favorable como productos homogéneos y puros en la fabricación de los productos medicinales que contienen rifaximina, ya que la eficacia y la seguridad del producto se puede modular usando la forma polimorfa correcta.

El arte previo permite conocer la importancia de las condiciones de producción de los productos medicinales que contienen rifaximina que, en caso de no ser controladas oportunamente, pueden dar lugar a transformaciones indeseables de las formas polimorfas de la rifaximina.

Asimismo, también las etapas de trabajo que se usan en la producción del producto farmacéutico y que incluyen el uso de agua, por ejemplo la granulación húmeda del polvo, el proceso de recubrimiento con película usando agua como solvente y el secado pueden modificar la forma polimorfa de la rifaximina elegida. También el almacenamiento de la rifaximina y del producto medicinal que la contiene puede originar problemas, ya que con el tiempo la humedad puede modificar la forma polimorfa; por lo tanto, se debe prestar

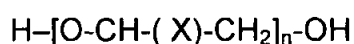
especial atención a la fabricación.

Como se describió anteriormente, resulta ventajoso desde el punto de vista industrial contar con formas polimorfas de rifaximina bajo condiciones que sean independientes de la humedad ambiente, a fin de permitir la producción con la remoción de agua sin modificar el polimorfismo.

Hemos encontrado de manera sorprendente, lo que es el real objeto de la presente invención, que el agregado de compuestos que tienen al menos dos grupos hidroxilo, que en adelante se denominan polioles, confieren estabilidad a la forma polimorfa de la rifaximina.

De acuerdo con esta invención, "polioles" significa polialcoholes (como etilenglicol, propanodiol, butanodiol, pentanodiol, eritritol, pentaeritritol, etc.); monosacáridos y polisacáridos, como la fructosa, dextrosa, sacarosa, almidón, la celulosa y sus derivados (hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, carboximetil celulosa, etc.); maltodextrina, dextrina, goma xantán y similares; dihidroxiácidos y polihidroxiácidos (como ácido málico, tartárico, cítrico, etc.).

Se prefieren los compuestos químicos representados por la fórmula I:



(I)

donde X es hidrógeno o alquilo inferior, y n puede ser de 1 a 20, o 1,2,3-propanotriol y 1,2-propanodiol.

En particular, cuando se agregan polioles a uno de los polimorfos de la rifaximina, y precisamente al polimorfo β , esta forma polimorfa no cambia su forma cristalina, incluso en las condiciones conocidas hasta ahora y bajo las cuales se observaban estos cambios. Después del secado, el contenido de agua del polimorfo β de la rifaximina, revelado en la Patente de los EE.UU. No.

7.045.620 B1, disminuye a un porcentaje inferior al 4,5% en peso, y el polimorfo se convierte en polimorfo α . Cuando los polioles se agregan a la rifaximina β , ésta resulta estable incluso cuando el contenido residual de agua de la forma sólida es inferior al 4,5%; asimismo, el almacenamiento de este polimorfo es independiente de la humedad relativa ambiente.

Entre los polimorfos de la rifaximina, la forma β es muy importante porque es la menos absorbida de todas las formas polimorfas de rifaximina, como lo revela Viscomi G.C. et al., en la WO2005/044823 (2004) y en la EP 1698630 (2005). Es muy importante que la rifaximina tenga una baja absorción, ya que posee una eficaz actividad antibacteriana en el tracto gastrointestinal contra un amplio espectro de microorganismos responsables de la diarrea infecciosa, exhibiendo un excelente perfil de seguridad debido a que no se absorbe en humanos, como lo revela Dascombe J.J. et al. en Int.J.Clin.Pharmacol.Res., 1994,14(2),51-56. Se ha demostrado en la WO 2005/044823 y en la EP 1698630 (2005) que la absorción de la rifaximina depende únicamente de su polimorfismo y que es posible tener diferencias de absorción de casi seiscientas veces entre los distintos polimorfos; por lo tanto, el uso del polimorfo β , que es el que menos se absorbe, resulta sumamente ventajoso. En realidad, la inducción de cepas bacterianas resistentes al antibiótico es un posible efecto adverso relacionado con el uso de antibióticos. En el caso de la rifaximina esto tiene particular importancia, ya que la rifaximina pertenece a la familia de la rifampicina, que se usa ampliamente en el tratamiento de la tuberculosis, una patología que ha recrudecido, como lo describe Kremer L. et al. en Expert Opini.Investig.Drugs, 2002, 11(2), 153-157.

De acuerdo con la presente invención, entre todos los polioles

disponibles, los de la fórmula $H-[O-CH_2-CH_2]_n-OH$ y sus mezclas (donde n puede ser de 2 a 16), así como los compuestos 1,2,3-propanotriol y 1,2-propanodiol tienen gran importancia porque todos se usan en la preparación de formulaciones farmacéuticas para humanos y animales y tienen además una propiedad plastificante que puede hacerlos útiles como aditivos en preparaciones farmacéuticas que incluyen recubrimientos, como gránulos y comprimidos.

Se ha encontrado, lo que es el verdadero objeto de la presente invención, que los compuestos de la fórmula $H-[O-CH_2-CH_2]_n-OH$ y sus mezclas (donde n puede ser de 2 a 16), así como los compuestos 1,2,3-propanotriol y 1,2-propanodiol, pueden operar como estabilizantes para la forma polimorfa β y como plastificantes para la preparación de un recubrimiento que también es gastrorresistente (mediante el uso de celulosa o derivados, del ácido acrílico o metacrílico) y con capacidad para revestir gránulos y comprimidos de rifaximina, mediante el uso de soluciones acuosas de polioles en concentraciones entre el 5% (p/p) y el 50% (p/p), preferiblemente entre el 10% (p/p) y el 30% (p/p), la posterior eliminación del exceso de agua y la obtención y almacenamiento de la forma polimorfa β .

Descripción de la invención

Como se describió anteriormente, el objeto de la presente invención es el uso de los polioles antes descriptos para estabilizar formas polimorfas de la rifaximina, en particular la forma β , como lo revela Viscomi G.C. et al., en la Patente de los EE.UU. No. 7.045.620 B1 (2003), con el fin de obtener una preparación farmacéutica que contiene la forma β de la rifaximina, donde el contenido residual de agua del principio activo rifaximina es inferior al 4,5%

(p/p), y para mantener el polimorfo β sin cambios durante la etapa de producción que directa o indirectamente puede llevar al secado de la rifaximina, es decir, bajo condiciones que, sin el uso de polioles, no permitirían conservar la forma β , la que efectivamente se transformaría en otra forma polimorfa de la rifaximina, de acuerdo con la severidad de la condición de secado aplicada.

Encontramos que poniendo en contacto rifaximina β con una solución acuosa de poliol en una concentración del 5% (p/p) al 50% (p/p), y preferiblemente entre el 10% (p/p) y el 30% (p/p) durante un periodo de tiempo, generalmente entre 1 y 24 horas, se obtiene rifaximina en la forma β , que resulta estable incluso cuando el contenido residual de agua en la forma sólida se lleva a un valor inferior al 4,5% (p/p).

Los polioles descriptos anteriormente, o una mezcla de los mismos, que son el objeto de esta invención, se pueden agregar a la rifaximina β puros o mezclados con una cantidad de diluyentes conocida en la tecnología farmacéutica para mejorar la suavidad y favorecer la interacción con los polioles, o una mezcla de los mismos. Para este propósito se pueden usar sustancias tales como sílice coloidal (por ejemplo, la sílice coloidal conocida como Aerosil®) y agregarlas al principio activo en cantidades comprendidas entre el 1% (p/p) y el 20% (p/p), y preferiblemente entre el 0,2% (p/p) y el 5% (p/p).

El proceso de interacción entre uno de dichos polioles antes descriptos, o una mezcla de los mismos, y la rifaximina se puede obtener con cualquier método conocido en el campo de la tecnología farmacéutica que permita el mezclado íntimo de los componentes.

Uno de dichos polioles, o una mezcla de los mismos, se puede aplicar

después de una adecuada dilución en agua con un proceso de granulación en el que la solución se agrega en el momento adecuado al polvo que contiene el principio activo, o que está constituido exclusivamente por el mismo, mezclando en forma apropiada. La operación se puede llevar a cabo en un granulador tradicional o en un granulador de alta velocidad que tiene una hoja rotatoria y un triturador para favorecer el mezclado de los componentes.

El agregado de la solución de uno o más polioles a la mezcla de polvos se puede hacer manualmente, tomando la precaución de agregar lentamente la solución al polvo o a la mezcla de polvos para favorecer la interacción de los componentes o, más adecuadamente, se puede llevar a cabo con un sistema de bombeo apropiado, por ejemplo, bomba lobular, bomba de pistón o bomba peristáltica, y con el uso de un atomizador que permite pulverizar la solución, favoreciendo así una mejor interacción entre los componentes.

Cuando se realiza la granulación, el exceso de agua se puede eliminar usando un sistema de secado tradicional conocido en el campo de la tecnología farmacéutica mediante el secado en un horno estático o mediante el secado en un aparato de lecho fluidizado. La temperatura de secado puede estar entre 30 °C y 90 °C, preferiblemente entre 40 °C y 80 °C. El tiempo de secado depende del aparato utilizado, de la cantidad de polvo a secar y de la humedad residual deseada.

La aplicación de la solución que contiene uno de los polioles antes mencionados, o una mezcla de los mismos, también se puede llevar a cabo con un aparato de lecho fluidizado. En este caso, un flujo de aire caliente mantiene en suspensión el polvo que contiene el principio activo, o que está constituido exclusivamente por dicho principio, y al mismo tiempo se lo rocía

con la solución que contiene uno de los polioles antes mencionados o una mezcla de los mismos finamente nebulizada. En este caso, la mezcla íntima de la solución que contiene los polioles, o una mezcla de los mismos, con la rifaximina sólida tiene lugar en el mismo momento que el proceso de secado.

El experto en tecnología farmacéutica está en condiciones de obtener un producto con el contenido residual de agua deseado modificando los parámetros críticos, como la temperatura del aire de entrada, la capacidad del aire de entrada y la velocidad de aplicación de la solución. La temperatura del aire de entrada generalmente se fija entre 20 °C y 90 °C, preferiblemente entre 30 °C y 80 °C.

La velocidad de aplicación de la solución está estrechamente relacionada con la temperatura del aire que mantiene en suspensión el polvo. El objetivo, bien conocido para el experto en la técnica, es mantener constante la temperatura de la mezcla durante todo el proceso. De hecho, una velocidad de aplicación demasiado rápida resultaría en una humidificación excesiva, con aglomeración del polvo, impidiendo la mezcla necesaria para obtener una acción eficaz sobre el polvo, en tanto una velocidad de aplicación excesivamente lenta podría hacer que aumente la temperatura de la mezcla, con la posible degradación del principio activo.

La presente invención se puede realizar mediante cualquier otro proceso farmacéutico que posibilite un mezclado íntimo de la solución que contiene los polioles antes mencionados, o una mezcla de los mismos, y el posterior secado.

Los compuestos preferentes que tienen la fórmula $H-[O-CH_2-CH_2]_n-OH$ (donde n puede ser de 2 a 10) y sus mezclas, y los compuestos 1,2,3-

propanotriol y 1,2-propanodiol, se pueden agregar en concentraciones comprendidas entre el 5% (p/p) y el 50% (p/p), preferiblemente entre el 10% (p/p) y el 30% (p/p), como componentes de mezclas acuosas adecuadas para el recubrimiento con película de preparaciones farmacéuticas orales sólidas, capaces de ofrecer liberación controlada o gastrorresistencia.

La invención se ilustra con los siguientes ejemplos no limitativos.

Ejemplo 1

Preparación de la forma β de la rifaximina con contenido residual de agua inferior al 4,5%

Se mezclan 199 gramos de la forma β de la rifaximina durante 5 minutos en un aparato de lecho fluidizado que tiene una temperatura de entrada de 80 °C, con 1 gramo de Aerosil®.

Se rocía una suspensión formada por 390 gramos de agua y 13 gramos de 1,2-propanodiol sobre la mezcla de la forma β de la rifaximina en un aparato de lecho fluidizado, usando una bomba peristáltica con una capacidad de 11 gramos/minuto y manteniendo la temperatura a un valor constante de 80 °C durante todo el proceso. La mezcla se seca a 80 °C, y el secado se continúa hasta que la pérdida de peso se hace constante. Se determina el contenido residual de agua en los microgránulos (Karl Fisher), que resulta igual al 2,2%. Los microgránulos así obtenidos se someten a espectroscopía de rayos X y el difractograma, que se muestra en la figura 1, corresponde al polimorfo β de la rifaximina.

Se obtienen los mismos resultados cuando se reemplaza el 1,2-propanodiol con eritritol o manitol.

Ejemplo Comparativo 2

Este ejemplo demuestra que en ausencia de polioles, una rifaximina con un contenido residual de agua inferior al 4,5 % no toma la forma polimorfa β , y que el agregado del poliol permite obtener rifaximina en un estado sólido en la forma β con un contenido residual inferior al 4,5 % (Las operaciones son las mismas que las descritas en el ejemplo 1, donde la solución rociada no contiene 1,2-propanodiol).

Se mezclan 199 gramos de la forma β de la rifaximina durante 5 minutos en un aparato de lecho fluidizado que tiene una temperatura de entrada de 80 °C, con 1 gramo de Aerosil®.

Se rocían 400 gramos de agua sobre la mezcla de la forma β de la rifaximina en un aparato de lecho fluidizado, usando una bomba peristáltica con una capacidad de 11 gramos/minuto y manteniendo la temperatura a un valor constante de 80 °C durante todo el proceso. La mezcla se seca a 80 °C, y el secado se continúa hasta que la pérdida de peso se hace constante. Se determina el contenido residual de agua en los microgránulos (Karl Fisher), que resulta igual al 1,1%. Los microgránulos así obtenidos se someten a espectroscopía de rayos X y el difractograma que se muestra en la figura 2 corresponde al polimorfo α de la rifaximina.

Ejemplo Comparativo 3

Este ejemplo demuestra la importancia de la presencia del grupo hidroxilo en un poliol para obtener una rifaximina en la forma polimorfa β con un contenido residual de agua inferior al 4,5%. Las operaciones son las mismas que las descritas en el ejemplo 1, donde el 1,2-propanodiol es sustituido por un poliol que tiene el grupo hidroxilo esterificado, por ejemplo, 1,2,3-propanotriol triacetato.

Se mezclan 199 gramos de rifaximina durante 5 minutos en un aparato de lecho fluidizado que tiene una temperatura de entrada de 80 °C, con 1 gramo de Aerosil®.

Se rocía una suspensión formada por 382,75 gramos de agua y 12,75 gramos de 1,2,3-propanotriol triacetato sobre la mezcla de la rifaximina en un aparato de lecho fluidizado, usando una bomba peristáltica con una capacidad de 11 gramos/minuto y manteniendo la temperatura a un valor constante de 80°C durante todo el proceso. La mezcla se seca a 80°C, y el secado se continúa hasta que la pérdida de peso se hace constante. Se determina el contenido residual de agua en los microgránulos (Karl Fisher), que resulta igual al 0,5%. Los microgránulos así obtenidos se someten a espectroscopía de rayos X y el difractograma que se muestra en la figura 3 corresponde al polimorfo α de la rifaximina.

Ejemplo 4

Preparación de la rifaximina β con un contenido residual de agua inferior al 4,5% en presencia de PEG 400

Se mezclan 199 gramos de rifaximina durante 5 minutos en un aparato de lecho fluidizado que tiene una temperatura de entrada de 80 °C, con 1 gramo de Aerosil®.

Se rocía una suspensión formada por 360 gramos de agua y 40 gramos de PEG 400 (polietilenglicol con la fórmula $H-[O-CH_2-CH_2]_n-OH$) sobre la mezcla de la rifaximina en un aparato de lecho fluidizado, usando una bomba peristáltica con una capacidad de 6 gramos/minuto y manteniendo la temperatura a un valor constante de 80 °C durante todo el proceso. La mezcla se seca a 80 °C, y el secado se continúa hasta que la pérdida de peso se hace

constante. Se determina el contenido residual de agua en los microgránulos (Karl Fisher), que resulta igual al 0,8%.

Los microgránulos así obtenidos se someten a espectroscopía de rayos X y el difractograma que se muestra en la figura 4 corresponde al polimorfo β de la rifaximina.

Se obtienen los mismos resultados usando hidroxietil celulosa o ácido tartárico en lugar de PEG 400.

Ejemplo 5

Preparación de microgránulos gastroresistentes de rifaximina β con un contenido residual de agua inferior al 4,5% en presencia de 1,2-propanodiol.

Este ejemplo demuestra que el poliol 1,2-propanodiol agregado a la rifaximina para obtener rifaximina β con un contenido residual de agua inferior al 4,5% puede operar simultáneamente como plastificante en la preparación de películas para recubrir gránulos sin el agregado de otros compuestos que tengan esta función.

Se cargan 25,000 gramos de la rifaximina en polvo y 125 gramos de Aerosil®, que actúa como fluidificante en un aparato de lecho fluidizado para la aplicación de películas de recubrimiento sobre principios activos con película Glatt tipo GPC 30, con un sistema Wurster de 18 pulgadas.

Al mismo tiempo, se prepara una suspensión como se describe en la tabla 1 en una mezcladora bajo agitación.

Tabla 1

Composición	Preparación de microgránulos
Agua desmineralizada	48,107 g

Kollicoat®MAE 100P	9,281 g
1,2-Propanodiol	1392 g
Talco	2,475 g
Dióxido de titanio FU	557 g
Óxido de hierro	62 g

Los componentes sólidos se dispersan homogéneamente en agua desmineralizada con un homogenizador de alta velocidad Ultra Turrax. La suspensión homogenizada se carga en el aparato tipo Wurster con una bomba peristáltica y se nebuliza sobre la mezcla de polvo de rifaximina y Aerosil® 200 a una compresión comprendida entre 1,0 y 1,5 bar a través de una tobera de 1,8 mm.

La aplicación de la película de recubrimiento se lleva a cabo bajo las mismas condiciones descritas en la tabla 2.

Tabla 2

Parámetros del proceso	Fase precalentamiento	Aplicación de la solución de recubrimiento	de Secado
Caudal de aire en la entrada (m ³ /hora)	400 ± 100	550 ± 100	350 ± 50
Temperatura del aire en la entrada (°C)	60 ± 2	60 °C ± 10	50 ± 2
Temperatura del producto (°C)	32	25 - 27	30 ± 2
Presión del chorro (bar)		1-1,5 ± 0,1	

(fase inicial)			
Velocidad del chorro (g/min)		150 - 200	

El contenido de aire residual en los microgránulos así obtenidos, determinado de acuerdo con Karl Fischer, resultó igual al 1,2%.

El difractograma de rayos X de los microgránulos obtenidos, que se muestra en la figura 5, corresponde al polimorfo β .

Ejemplo 6

Preparación farmacéutica de la rifaximina β preparada en bolsas termoselladas

Se tamizan 9,12 kg de microgránulos gastrorresistentes de rifaximina preparados de acuerdo con el ejemplo 5, 19,58 kg de sorbitol, 0,49 kg de aspartamo, 0,21 kg de ácido cítrico anhidro, 2,10 kg de pectina, 2,10 kg de manitol, 0,21 kg de neohesperidina DC, 1,12 kg de saborizante de cereza y 0,07 kg de gel de sílice con un tamiz de 0,5 mm y después se mezcla durante 20 minutos en un mezclador en V. La mezcla resultante se divide y se coloca en bolsas termoselladas que contienen 5 gramos de producto que corresponden a 800 mg de la rifaximina. La composición de la especialidad medicinal contenida en la bolsa termosellada se muestra en la siguiente Tabla 3:

Tabla 3

Componentes	Cantidad	
	(mg)	%
Microgránulos gastrorresistentes de rifaximina β	1303	26,06

Aspartamo	70	1,40
Ácido cítrico anhidro	30	0,60
Pectina	300	6,00
Manitol	300	6,00
Neohesperidina DC	30	0,60
Sorbitol	2797	55,94
Saborizante cereza	160	3,20
Gel de sílice	10	0,20

La gastrorresistencia de los microgránulos contenidos en las bolsas termoselladas se evalúa al cabo de 12 meses de almacenamiento a 25 °C, según se describe en la USP, 28ª ED., pág. 2417, obteniendo los mismos resultados que los que se obtienen con los microgránulos preparados en la forma descrita en el ejemplo 1, es decir, una disolución igual al 2,2% en ácido clorhídrico 0,1N e igual al 91,1% en solución amortiguadora a pH 6,8.

Ejemplo 7

Preparación farmacéutica en forma de comprimidos que contienen rifaximina β preparada de acuerdo con el ejemplo 5

Se tamizan 9,3 kg de microgránulos gastrorresistentes de rifaximina preparados de acuerdo con el ejemplo 1, 593 g de glicolato sódico de almidón, 100 g de estearato de magnesio por un tamiz de 0,5 mm y luego se mezcla durante 20 minutos en una mezcladora en V. La mezcla resultante se conforma en comprimidos usando una máquina rotatoria para fabricar comprimidos (Fette 1200) equipada con troqueladores oblongos marcados de 19 x 9 mm, que rinde un peso final de 718 mg, equivalente a 400 mg de rifaximina.

La composición del comprimido figura en la Tabla 4.

Tabla 4

Composición del comprimido	Cantidad	
	mg	%
Microgránulos gastrorresistentes de rifaximina (equivalente a 400 mg de rifaximina)	650,00	90,53
Carboximetilcelulosa sódica	34,95	4,87
Avicel® PH 101	24,31	3,34
Estearato de Mg	8,74	1,21
	718,00	100,00

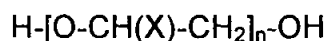
Después de recubren los comprimidos usando tolvas convencionales con una película de hidroxipropilmetilcelulosa para mejorar su aspecto y obtener el enmascaramiento del sabor. La composición unitaria de la película figura en la Tabla 5:

Tabla 5

Composición del recubrimiento	Cantidad (mg)
HPMC	14,07
Dióxido de titanio	4,10
EDTA-Na	0,05
Propilenglicol	1,37
Óxido de hierro rojo E 172	0,41

REIVINDICACIONES

1. Uso de uno o más compuestos (definidos en la presente como "polioles"), que contienen al menos dos grupos hidroxilo, CARACTERIZADO PORQUE es para estabilizar formas polimorfas de rifaximina.
2. Uso de uno o más polioles de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE dichos polioles se seleccionan del grupo formado por polioles que contienen de dos a siete átomos de carbono y de dos a siete grupos hidroxilo, monosacáridos, disacáridos, polisacáridos como almidón, celulosa y derivados de la celulosa, dextrina y maltodextrina, goma xantán, dihidroxiácidos y polihidroxiácidos.
3. Uso de uno o más polioles de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE uno o más polioles tienen la fórmula I:



(I)

donde X representa hidrógeno o alquilo inferior, y n puede ser de 1 a 20.

4. Uso de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE es con 1,2,3-propanotriol.
5. Uso de polioles de la reivindicación 2, CARACTERIZADO PORQUE los polioles tienen la fórmula general $\text{H}-[\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2]_n-\text{OH}$, donde n puede ser de 2 a 14.
6. Uso de la reivindicación 2, CARACTERIZADO PORQUE es con 1,2-propanodiol.
7. Uso de polioles de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE es para obtener rifaximina en estado sólido en la forma polimorfa β que tiene un contenido residual de agua inferior al 4,5%.

8. Formas polimorfas de rifaximina en estado sólido, CARACTERIZADAS PORQUE están estabilizadas por el uso de uno o más polioles de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6, independientemente del contenido residual de agua.
9. El polimorfo β de la rifaximina en estado sólido, CARACTERIZADO PORQUE está estabilizado por el uso de uno o más polioles de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6, independientemente del contenido residual de agua.
10. Preparaciones medicinales orales y tópicas que contienen rifaximina en la forma polimorfa β , CARACTERIZADA PORQUE está estabilizada por el uso de uno o más polioles de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6, independientemente del contenido residual de agua junto con excipientes bien conocidos en la técnica actual, tales como diluyentes, ligandos, lubricantes, desintegrantes, colorantes, saborizantes y edulcorantes, para el tratamiento de patologías que necesitan terapia con antibiótico.
11. Microgránulos gastrorresistentes de rifaximina β , CARACTERIZADOS PORQUE el polimorfo β está estabilizado con uno o más polioles de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6, independientemente del contenido residual de agua.
12. Rifaximina β en bolsas termoselladas, CARACTERIZADA PORQUE el polimorfo β está estabilizado por el uso de uno o más polioles de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6, independientemente del contenido residual de agua.
13. Rifaximina β en forma de comprimido, CARACTERIZADA PORQUE el polimorfo β está estabilizado por el uso de uno o más polioles de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6, independientemente del contenido residual de agua.
14. Un proceso para la preparación de la rifaximina en la forma polimorfa β de acuerdo con la reivindicación 9, CARACTERIZADO PORQUE comprende

poner en contacto la rifaximina en estado sólido con una solución acuosa de uno o más polioles de acuerdo con la reivindicación 1 a la reivindicación 6, en una concentración del 5% al 59% (p/p), a una temperatura entre 30 °C y 90 °C, durante un tiempo comprendido entre 1 y 24 horas y , después de la separación del residuo sólido, secar a una temperatura entre 30 y 80 °C, a presión atmosférica o al vacío, durante un tiempo comprendido entre 2 y 72 horas.

15. Un proceso para la preparación de rifaximina en la forma polimorfa β de acuerdo con la reivindicación 9, CARACTERIZADO PORQUE comprende rociar una solución acuosa de poliol que contiene uno o más polioles de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6 en concentraciones comprendidas entre el 5 y el 50% (p/p) sobre la rifaximina β en estado sólido en un aparato de lecho fluidizado a una temperatura de entrada entre 40 °C y 90 °C y someter a la mezcla así obtenida a secado bajo una corriente de aire a una temperatura entre 40 y 90 °C.

Hoja 1/5

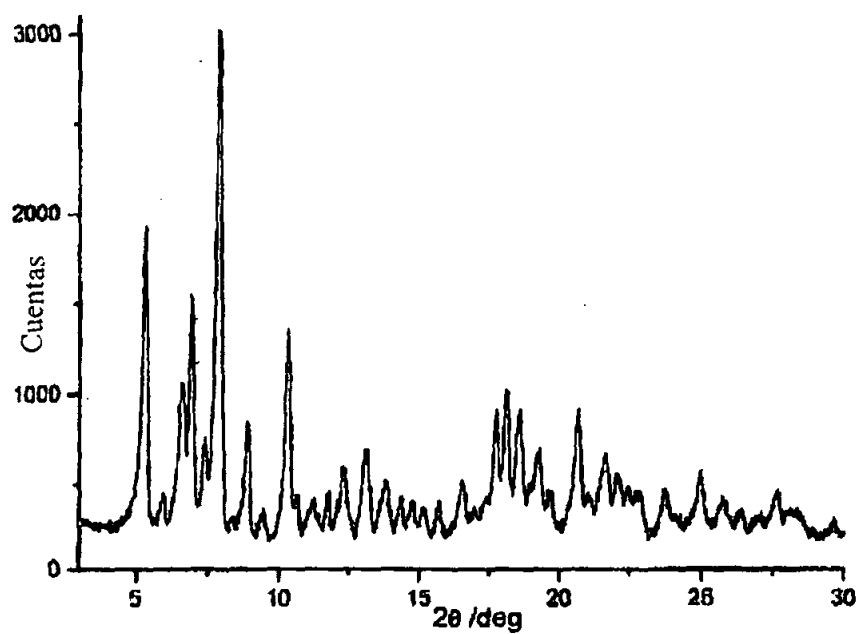


Figura 1

Difractograma en polvo de Rayos X de la forma polimórfica β de rifaximin
en presencia de 1,2-propanodiol

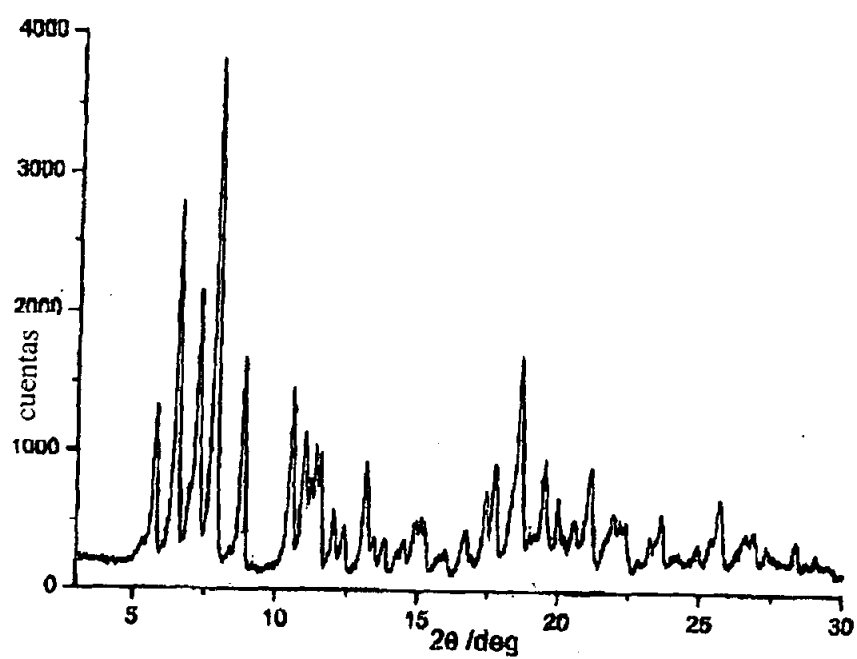


Figura 2

Difractograma en polvo de Rayos X de la forma polimórfica α de rifaximin
sin 1,2-propanodiol

Hoja 3/5

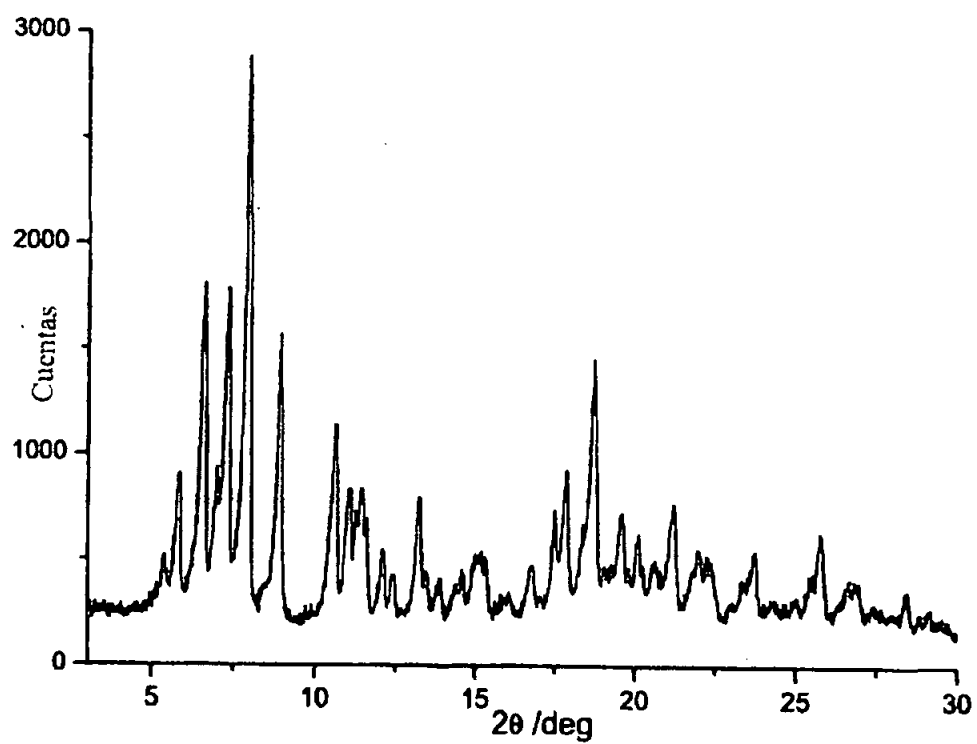


Figura 3

Difractograma en polvo de Rayos X de la forma polimorfit α de rifaximin en presencia de 1,2,3-propanotriol acetato

Hoja 4/5

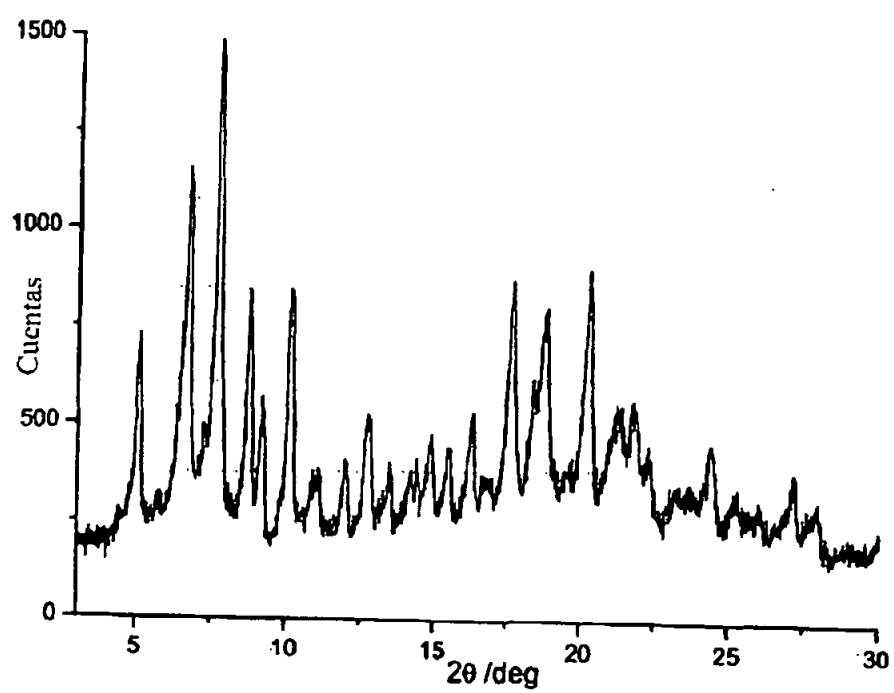


Figura 4

Difractograma en polvo de Rayos X de la forma polimórfica β de rifaximin en presencia de PEG 400

Hoja 5/5

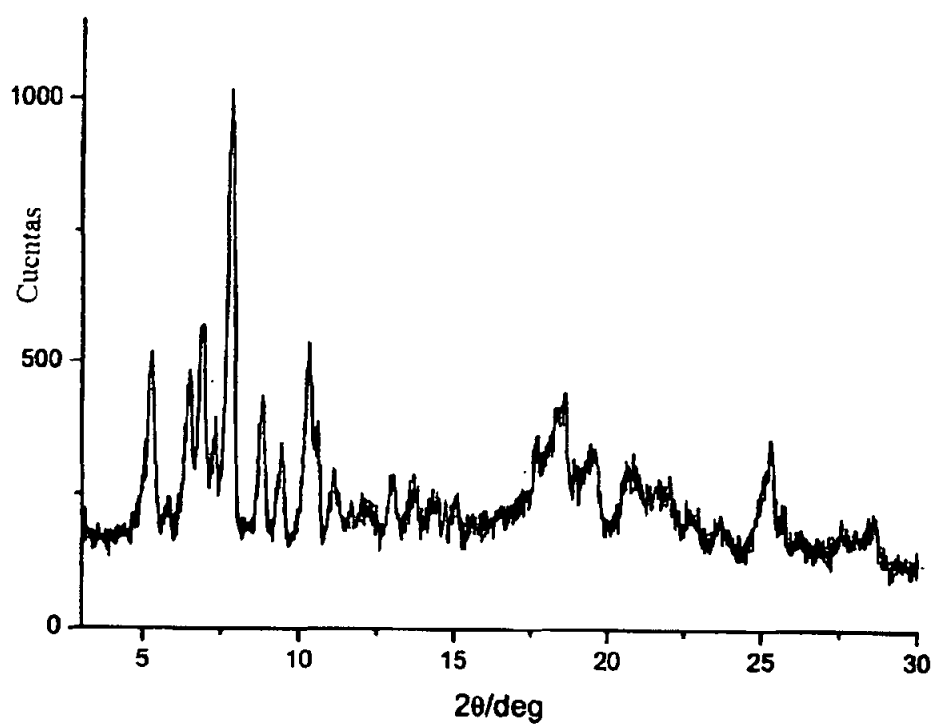


Figura 5

Difractograma en polvo de Rayos X de microgránulos gastroresistentes de la forma polimórfica β de rifaximin en presencia de 1,2-propendiol

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

International Application No.

International Filing Date

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 characters maximum) S 100 PCT

Box No. I TITLE OF INVENTION

USE OF POLYOLS TO OBTAIN STABLE POLYMORPHOUS FORMS OF RIFAXIMIN.

Box No. II APPLICANT

☐ This person is also inventor

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

ALFA WASSERMANN S.p.A.
Via Enrico Fermi n. 1
65020 Alanno (Pescara)
Italy

Telephone No.

+39 051 6489 636

Facsimile No.

+39 051 6489 663

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

IT

State (that is, country) of residence:

IT

This person is applicant
for the purposes of:

☐ all designated
States

☒ all designated States except
the United States of America

☐ the United States
of America only

☐ the States indicated in
the Supplemental Box

Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf
of the applicant(s) before the competent International Authorities as:

☐ agent

☐ common
representative

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

ALFA WASSERMANN S.p.A.
Patent Department
Via Ragazzi del '99 n. 5
40133 Bologna
Italy

Telephone No.

+39 051 6489 636

Facsimile No.

+39 051 6489 663

Agent's registration No. with the Office

☒ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
<i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> MAFFEI, Paola Via Ragazzi del '99 n. 5 40133 Bologna Italy	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: IT	State (that is, country) of residence: IT
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> BACHETTI, Milena Via Ragazzi del '99 n. 5 40133 Bologna Italy	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: IT	State (that is, country) of residence: IT
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> BOTTOMI, Giuseppe Via Ragazzi del '99 n. 5 40133 Bologna Italy	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: IT	State (that is, country) of residence: IT
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> VISCOMI, Giuseppe Claudio Via Ragazzi del '99 n. 5 40133 Bologna Italy	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: IT	State (that is, country) of residence: IT
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.	

Box No. V DESIGNATIONS

The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents. However,

- ☐ DE Germany is not designated for any kind of national protection
☐ JP Japan is not designated for any kind of national protection
☐ KR Republic of Korea is not designated for any kind of national protection
☐ RU Russian Federation is not designated for any kind of national protection

(The check-boxes above may only be used to exclude (irrevocably) the designations concerned if, at the time of filing or subsequently under Rule 26bis.1, the international application contains in Box No. VI a priority claim to an earlier national application filed in the particular State concerned, in order to avoid the ceasing of the effect, under the national law, of this earlier national application.)

Box No. VI PRIORITY CLAIM

The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:

Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country or Member of WTO	regional application: regional Office	international application: receiving Office
item (1) 5 September 2006 (05.09.2006)	MI2006A001692	IT		
item (2)				
item (3)				

☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

Transmit certified copy: the receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office) identified above as:

☐ all items ☐ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ other, see Supplemental Box

Restore the right of priority: the receiving Office is requested to restore the right of priority for the earlier application(s) identified above or in the Supplemental Box as item(s) _____. (See also the Notes to Box No. VI; further information must be provided to support a request to restore the right of priority.)

Incorporation by reference: where an element of the international application referred to in Article 11(1)(iii)(d) or (e) or a part of the description, claims or drawings referred to in Rule 20.5(a) is not otherwise contained in this international application but is completely contained in an earlier application whose priority is claimed on the date on which one or more elements referred to in Article 11(1)(iii) were first received by the receiving Office, that element or part is, subject to confirmation under Rule 20.6, incorporated by reference in this international application for the purposes of Rule 20.6.

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Choice of International Searching Authority (ISA) (if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):

ISA /

Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):

Date (day/month/year) Number Country (or regional Office)

Box No. VIII DECLARATIONS

The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):

		Number of declarations
☐ Box No. VIII (i)	Declaration as to the identity of the inventor	:
☐ Box No. VIII (ii)	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	:
☐ Box No. VIII (iii)	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	:
☐ Box No. VIII (iv)	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	:
☐ Box No. VIII (v)	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	:

Box No. IX CHECK LIST: LANGUAGE OF FILING

This international application contains: (a) on paper, the following number of sheets:	This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item):	Number of items
request (including declaration and supplemental sheets) : 4	1. ☒ fee calculation sheet	1
description (excluding sequence listing and/or tables related thereto) : 15	2. ☐ original separate power of attorney	:
claims : 2	3. ☐ original general power of attorney	:
abstract : 1	4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any:	:
drawings : 5	5. ☐ statement explaining lack of signature	:
Sub-total number of sheets : 27	6. ☐ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s):	:
sequence listing :	7. ☐ translation of international application into (language):	:
tables related thereto :	8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material	:
(for both, actual number of sheets if filed on paper, whether or not also filed in electronic form; see (c) below)	9. ☐ sequence listing in electronic form (indicate type and number of carriers)	:
Total number of sheets : 27	(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application) :	:
(b) ☐ only in electronic form (Section 801(a)(i))	(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter :	:
(i) ☐ sequence listing	(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing mentioned in left column :	:
(ii) ☐ tables related thereto	10. ☐ tables in electronic form related to sequence listing (indicate type and number of carriers)	:
(c) ☐ also in electronic form (Section 801(a)(ii))	(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quater) only (and not as part of the international application) :	:
(i) ☐ sequence listing	(ii) ☐ (only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-quater) :	:
(ii) ☐ tables related thereto	(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column :	:
Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which are contained the	11. ☐ other (specify):	:
☐ sequence listing:		
☐ tables related thereto:		
(additional copies to be indicated under items 9(ii) and/or 10(ii), in right column)		

Figure of the drawings which should accompany the abstract:

Language of filing of the international application:

ENGLISH

Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).

ALFA WASSERMANN S.p.A.

Ing. Stefano Golinelli

July 31, 2007 (31.07.2007)



For receiving Office use only	
1. Date of actual receipt of the purported international application:	2. Drawings: ☐ received: ☐ not received:
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:	
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):	
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /	6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid

For International Bureau use only

Date of receipt of the record copy by the International Bureau:

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
13 March 2008 (13.03.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/029208 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 9/16 (2006.01) A61K 47/10 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01) A61K 47/26 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01) A61K 47/36 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) A61K 47/38 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/IB2007/002199

(22) International Filing Date: 31 July 2007 (31.07.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

MI2006A001692 5 September 2006 (05.09.2006) IT

(71) Applicant (for all designated States except US): **ALFA WASSERMANN S.P.A.** [IT/IT]; Via Enrico Fermi n. 1, I-65020 Alanno (PE) (IT).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **MAFFEI, Paola** [IT/IT]; Via Ragazzi del 99 n. 5, I-40133 Bologna (IT).
BACHETTI, Milena [IT/IT]; Via Ragazzi del 99 n. 5,

I-40133 Bologna (IT). **BOTTONI, Giuseppe** [IT/IT]; Via Ragazzi del 99 n. 5, I-40133 Bologna (IT). **VISCOMI, Giuseppe, Claudio** [IT/IT]; Via Ragazzi del 99 n. 5, I-40133 Bologna (IT).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

(54) Title: USE OF POLYOLS TO OBTAIN STABLE POLYMORPHOUS FORMS OF RIFAXIMIN

(57) Abstract: Polyols stabilize polymorphous form of rifaximin, in particular the β form. When polyols having at least two hydroxy groups are added to rifaximin powder, polymorph β is stable and remains stable in time independently from the environment humidity. In this invention a method to prepare formulations constituted by pure and stable polymorphous forms able to give a pharmaceutical product is described.

WO 2008/029208 A1

USE OF POLYOLS TO OBTAIN STABLE POLYMORPHOUS FORMS OF RIFAXIMIN

Background of the invention

The active ingredients, contained in medicinal products, can be available in polymorphous forms having different chemical-physical properties, as for example solubility and chemical stability.

5 For medicinal products both these properties are critical for the in vivo absorption of the active ingredient, and consequently, for the efficacy and safety of the product after administration in humans or animals.

A large number of scientific papers is available on this topic. Some articles are for example: doxazosin (Sohn Y.T. et al., Arch. Pharm. Res., 10 2005; 28, 730-735); tranilast (Vogt F.G. et al., J. Pharm. Sci., 2005, 94,651-65); clopidogrel (Koradia V., et al., Acta. Pharm., 2004, 54 (3), 193-204); celecoxib (Chawla G. et al., Pharm. Dev. Technol., 2004, 9 (4), 419-33); ketorolac (Sohn Y.T. et al., Arch. Pharm. Res. 2004, 27 (3), 357-60); fluconazol (Caira M.R. et al., J. Pharm.Sci., 2004, 93 (3), 601-11); 15 piroxicam (Vrecer F. et al., Int. J. Pharm., 2003, 256 (1-2), 3-15); theophylline (Airaksinen S. et al., Int. J. Pharm., 2004, 276 (1-2), 129-41).

For the above mentioned reasons the medical authority responsible for the approval of the marketing of medicinal products requires information on the properties and the production consistency of the 20 polymorphous active ingredients in the solid state; it is important to avoid modification of the polymorphous form during the production stage and storage of the pharmaceutical preparation. For this purpose, it is important to select from among all the possible polymorphous forms those showing the highest stability in time, as described by Rodriguez-Spong B. et al. in 25 Adv. Drug Deliv. Rev., 2004, 56 (3), 241-74.

To obtain a more stable polymorphous form, saline active ingredients are often used, as described in Adv. Drug Del. Rev., 2006, 56, 231-334.

Rifaximin is an antibiotic belonging to the rifampicin family, available
5 in tablets, granules for oral suspension and ointment, marketed in Europe, in the U.S.A. and in many other countries.

Rifaximin can exist in the polymorphous forms α , β and γ described by Viscomi G. C. et al. in IT MI2003 A 002144, (2003) and US 7,045,620 B1, (2003), and in the polymorphous forms δ and ϵ described by Viscomi
10 G. C. et al. in EP 1698630 (2005). These polymorphous forms are very important because they can change the intrinsic dissolution by approximately ten times and the bioavailability of rifaximin by almost six hundred times, as described by Viscomi et al. in WO 2005/044823 (2004). These changes can have a strong effect on the efficacy and the safety of
15 the product.

Moreover it is known from US 7,045,620 B1, (2003) and EP 1698630 (2005) that the rifaximin polymorphous forms can easily convert into other forms depending on the possibility to acquire or to lose water. These transformations can occur also in the solid state, because of
20 changes in humidity and temperature conditions. For example in environments with a relative humidity around 50% or higher, polymorph α converts into polymorph β . Another example is represented by polymorph ϵ , that can be obtained by drying polymorph δ , as described in EP 1698630 (2005) and that shows a twenty fold reduction of bioavailability
25 compared to the δ form.

The different rifaximin polymorphous forms can be favourably used as homogeneous and pure products in the manufacturing of the medicinal

products containing rifaximin, as the efficacy and the safety of the product can be modulated by using the right polymorphous form.

The prior art allows to understand the importance of the production conditions of the medicinal products containing rifaximin, which, in case
5 they are not opportunely controlled, can give undesirable transformations of the rifaximin polymorphous forms.

Moreover, also working phases used in the pharmaceutical product production and involving the use of water, for example powder granulation under humid conditions, film coating process with water as solvent, drying,
10 can modify the polymorphous form of the chosen rifaximin. Also the storage of rifaximin and of the medicinal product containing it can cause problems since humidity may modify the polymorphous form in time; thus particular attention has to be paid to manufacturing.

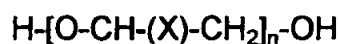
As previously described it is advantageous from the industrial point
15 of view to have polymorphous forms of rifaximin under conditions independent of the environment humidity to permit the production with the water removal without modifying the polymorphism.

We have surprisingly found, and that is the real object of the present invention, that the addition of compounds having at least two hydroxy
20 groups, and hereinafter referred to as polyols, give stability to the polymorphous form of rifaximin.

According to this invention, "polyols" means polyalcohols (such as ethylene glycol, propanediol, butanediol, pentanediol, erythritol, pentaerythritol, etc.); monosaccharides and polysaccharides, such as
25 fructose, dextrose, sucrose, starch, cellulose and derivates thereof (hydroxypropyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, carboxymethyl cellulose, etc.); maltodextrin, dextrin, xantan gum and the like; di-hydroxy acid and poly-hydroxy acids (such as malic, tartaric, citric acid, etc.).

45

Chemical compounds represented by the formula I are preferred:



(I)

where X is hydrogen or lower alkyl and n can range from 1 to 20, or
5 1,2,3-propanetriol and 1,2-propanediol.

In particular, when polyols are added to one of the polymorphs of rifaximin, and exactly to polymorph β , this polymorphous form does not change its crystalline form even under those conditions known until now in which these changes were observed. After drying, the water content of the
10 polymorph β of rifaximin, disclosed in US 7,045,620 B1, decreases to a percentage lower than 4.5%, by weight, and the polymorph is converted to polymorph α . When the polyols are added to rifaximin β , the latter is stable even when the residual water content of the solid form is lower than 4.5%; moreover the storage of this polymorph is independent of the relative
15 ambient humidity.

Among the polymorphs of rifaximin, the β form is very important, because it is the less absorbed of all the polymorphous forms of rifaximin, as disclosed by Viscomi G. C. et al., in WO 2005/044823(2004) and in EP 1698630 (2005). For rifaximin, a low absorption is very important, because
20 it plays an efficacious antibacterial activity in the gastrointestinal tract versus a large spectrum of microorganisms responsible for infective diarrhoea, showing an excellent safety profile because it is not absorbed in humans, as disclosed by Dascombe J. J. et al. in Int. J. Clin. Pharmacol. Res., 1994, 14 (2), 51-56. It has been demonstrated in WO 2005/044823
25 and in EP 1698630 (2005) that rifaximin absorption depends only on its polymorphism and it is possible to have a difference in absorption of almost six hundred times among polymorphs; therefore the use of the polymorph β , which is the less absorbed, is very advantageous. In fact, the

induction of bacterial strains resistant to the antibiotic is a possible adverse effect related to the use of antibiotics. In the case of rifaximin, this is particularly important, because rifaximin belongs to the rifampicin family, which is largely used in the treatment of tuberculosis, a pathology that had a recrudescence, as described by Kremer L. et al. in Expert Opin. Investig. Drugs, 2002, 11 (2), 153-157.

According to the present invention, among all the available polyols, those of formula $H-[O-CH_2-CH_2]_n-OH$ and their mixture (where n can range between 2 and 16) as well as the compounds 1,2,3-propanetriol and 1,2-propanediol are very important, because they are all used in the preparation of pharmaceutical formulations for humans and animals, and moreover they have a plasticizing property that can make them useful as additives in pharmaceutical preparations involving coating, such as granules and tablets.

It has been found, and that is the real object of the present invention, that compounds of formula $H-[O-CH_2-CH_2]_n-OH$ and their mixtures (where n can range between 2 and 16) and the compounds 1,2,3-propanetriol and 1,2-propanediol, can operate as stabilizers for the polymorphous form β and as plasticizers for the preparation of a coating that is also gastroresistant (by the use of cellulose or acrylic and metacrylic acid derivatives) and able to coat rifaximin granules and tablets, by the use of aqueous solutions of polyols at a concentration ranging between 5% (w/w) and 50% (w/w), preferably between 10% (w/w) and 30% (w/w), subsequent excess water removal and obtaining and storage of polymorphous form β .

Description of the invention

As previously described, the object of the present invention is the use of polyols above described to stabilize rifaximin polymorphous forms,

in particular the β form as disclosed by Viscomi G. C. et al., in US 7,045,620B1 (2003), so as to obtain a pharmaceutical preparation containing the β form of rifaximin, wherein the residual water content of the active ingredient rifaximin is lower than 4.5% (w/w), and to maintain
5 polymorph β unchanged during the production stage that can directly or indirectly lead to the drying of rifaximin, that is under conditions that, without the use of polyols, would not allow to conserve the β form, which would indeed be transformed into another polymorphous form of rifaximin, depending on the severity of the applied drying condition.

10 We found that by putting in contact rifaximin β with a polyol aqueous solution at a concentration of 5% (w/w) to 50% (w/w), and preferably between 10% (w/w) and 30% (w/w) for a period of time, generally from 1 to 24 hours, rifaximin in β form is obtained, which results stable even when the residual water content in the solid form is brought to a value lower than
15 4.5% (w/w).

The polyols described above or a mixture of them, which are the object of this invention, can be added to rifaximin β , either pure or mixed with a quantity of diluents known in pharmaceutical technology to improve the smoothness and to favour the interaction with polyols, or a mixture of
20 them. For this purpose substances such as colloidal silica (for example the colloidal silica known as Aerosil®) can be used and can be added to the active ingredient in a range comprised between 1% (w/w) and 20% (w/w) and preferably between 0.2% (w/w) and 5% (w/w).

The interaction process between one of these polyols described
25 above, or a mixture of them, and the rifaximin can be obtained by any procedure known in the pharmaceutical technology field which permits a close mixing of the components.

One of these polyols, or a mixture of them, can be applied after a suitable water dilution with a granulation process in which the solution is opportunely added to the powder containing the active ingredient, or exclusively constituted by it, with suitable mixing. The operation can be
5 carried out in a traditional granulator or in a high speed granulator where a rotary blade and a breaker are present to favour the mixing of the components.

The addition of the solution of one or more polyols to the powder mixture can be done manually, taking care to slowly add the solution to the
10 powder or to the powder mixture to favour the component interaction; or more opportunely, it can be carried out by a suitable pumping system; for example lobs pump, piston pump or peristaltic pump, and by the use of an atomizer allowing the nebulisation of the solution, thus favouring a better component interaction.

15 When the granulation is effected, the excess water can be eliminated using a traditional drying system known in the pharmaceutical technology field by drying in static oven or by drying in a fluid bed apparatus. The drying temperature can range between 30°C and 90°C, preferably between 40°C and 80°C. The drying time depends on the
20 apparatus used, on the amount of powder to be dried and on the desired residual humidity.

The application of the solution containing one of the above mentioned polyols, or a mixture of them, can be carried out also with a fluid bed apparatus. In this case, the powder containing the active
25 ingredient, or exclusively constituted by it, is maintained in suspension by a warm air flux and at the same time the solution containing one of the above mentioned polyols or a mixture of them, is finely nebulised on the powder. In this case, the close mixture of the solution containing the

polyols, or a mixture of them, with solid rifaximin, occurs at the same moment as the drying process.

The person skilled in pharmaceutical technology is able to obtain a product with the desired residual water content by changing the critical
5 parameters, such as air inlet temperature, air inlet capacity and application velocity of the solution. Air inlet temperature is generally set between 20°C and 90°C and preferably between 30°C and 80°C.

The solution application speed is closely connected to air temperature that keeps the powder under suspension. The objective, well
10 known to the expert in the art, is to maintain the mixture temperature constant during all the process. In fact an application speed that is too fast would lead to excessive wetting, with powder agglomeration, preventing the mixture necessary to obtain an effective action on the powder; while an application speed that is too low could cause a mixture temperature
15 increase with possible degradation of the active ingredient.

The present invention can be obtained through any other pharmaceutical process providing a close mixture of the solution containing the above mentioned polyols, or a mixture of them, and subsequent drying.

20 The preferred compounds having formula $H-[O-CH_2-CH_2]_n-OH$ (where n can range between 2 and 10) and their mixture, and the compounds 1,2,3-propanetriol and 1,2-propanediol, can be added at concentrations comprised between 5% (w/w) and 50% (w/w), preferably between 10% (w/w) and 30% (w/w), as components of aqueous mixtures
25 suitable for the film coating of solid oral pharmaceutical preparations, able to give a controlled release or gastro-resistance.

The invention is illustrated in the following non-limiting examples.

Example 1**Preparation of rifaximin β form with residual water content****5 lower than 4.5%**

199 Grams of rifaximin β form are mixed for 5 minutes in a fluid bed apparatus having an inlet temperature of 80 °C, with 1 gram of Aerosil®.

A suspension consisting of 390 grams of water and 13 grams of 1,2-propanediol is sprayed on the mixture of rifaximin β form in a fluid bed
10 apparatus, using a peristaltic pump with a 11 grams/minutes capacity and maintaining the temperature at a constant value of 80°C during all the process. The mixture is dried at 80°C, and drying is continued until the weight loss is constant. The residual water content in the microgranules is determined (Karl Fisher) and it is equal to 2.2%. The microgranules thus
15 obtained are submitted to X-ray spectroscopy and the diffractogram, which is reported in figure 1, corresponds to polymorph β of rifaximin.

The same results are obtained when 1,2-propanediol is replaced by erythrite or mannitol.

Comparative Example 2

20 This example demonstrates that in the absence of polyols, a rifaximin with a residual water content lower than 4.5% does not take the polymorphous β form, and that the polyol addition allows to obtain rifaximin in a solid state in the β form with a residual content lower than 4.5% (The operations are the same as those described in example 1, where the
25 sprayed solution does not contain 1,2-propanediol).

199 Grams of rifaximin β form are mixed for 5 minutes in a fluid bed apparatus having an inlet temperature of 80°C, with 1 gram of Aerosil®.

400 Grams of water are sprayed on the mixture of rifaximin β form in a fluid bed apparatus, using a peristaltic pump with an 11 grams/minute capacity and maintaining the temperature at a constant value of 80°C during all the process. The mixture is dried at 80°C, and drying is continued until the weight loss is constant. The residual water content in the microgranules is determined (Karl Fisher) and it is equal to 1.1%. The microgranules thus obtained are submitted to X-ray spectroscopy and the diffractogram reported in figure 2 corresponds to polymorph α of rifaximin.

Comparative Example 3

This example demonstrates the importance of the presence of the hydroxy group in a polyol to obtain a rifaximin in the polymorphous β form with residual water content lower than 4.5%. The operations are the same as those described in example 1, where 1,2-propanediol is substituted by a polyol having the esterified hydroxy group, for example 1,2,3-propanetriol triacetate.

199 Grams of rifaximin are mixed for 5 minutes in a fluid bed apparatus having an inlet temperature of 80 °C, with 1 gram of Aerosil®.

A suspension constituted by 382.75 grams of water and 12.75 grams of 1,2,3-propanetriol triacetate, is sprayed on the mixture of rifaximin in a fluid bed apparatus, using a peristaltic pump with a 11 grams/minute capacity and maintaining the temperature at a constant value of 80°C during all the process. The mixture is dried at 80°C and drying is continued until the weight loss is constant. The residual water content in the microgranules is determined (Karl Fisher) and it is equal to 0.5%. The microgranules thus obtained are submitted to X-ray spectroscopy and the diffractogram reported in figure 3 corresponds to polymorph α of rifaximin.

Example 4**Preparation of rifaximin β with a residual water content lower than 4.5% in the presence of PEG 400**

199 Grams of rifaximin are mixed for 5 minutes in a fluid bed
5 apparatus having a inlet temperature of 80 °C, with 1 gram of Aerosil®.

A suspension consisting of 360 grams of water and 40 grams of
PEG 400 (polyethylene glycol with formula $H-[O-CH_2-CH_2]_n-OH$, is sprayed
on the mixture of rifaximin in a fluid bed apparatus, using a peristaltic
pump with a 6 grams/minute capacity and maintaining temperature at a
10 constant value of 80°C during all the process. The mixture is dried at 80°C,
and drying is continued until the weight loss is constant. The residual water
content in the microgranules is determined (Karl Fisher) and it is equal to
0.8%.

The microgranules thus obtained are submitted to X-ray
15 spectroscopy and the diffractogram reported in figure 4 corresponds to
polymorph β of rifaximin. The same results are obtained using
hydroxyethyl cellulose or tartaric acid instead of PEG 400.

Example 5**Preparation of rifaximin β gastro resistant microgranules with a
20 residual water content lower than 4.5% in the presence of 1,2-
propanediol**

This example demonstrates that the polyol 1,2-propanediol added to
rifaximin to obtain rifaximin β with a residual water content lower than
4.5%, can simultaneously operate as plasticizer in the preparation of films
25 for covering granules without the addition of other compounds having this
function.

25.000 Grams of rifaximin powder and 125 grams of Aerosil®, that
acts as a fluidiser, are loaded in a fluid bed apparatus for the application of

coated films on active ingredients with film Glatt GPC 30 type, equipped with an 18 inch Wurster system .

At the same time, a suspension is prepared in a mixer under stirring as described in table 1.

5

Table 1

Composition	Microgranules preparation
Demineralised water	48.107 g
Kollicoat® MAE 100P	9.281 g
1,2-Propanediol	1392 g
Talc	2.475 g
Titanium dioxide FU	557 g
Iron oxide E172	62 g

The solid components are homogenously dispersed in demineralised water with a high speed Ultra Turrax homogenizer. The homogenized suspension is loaded in the Wurster type apparatus with a peristaltic pump and nebulised on the rifaximin powder mixture and Aerosil® 200 at a pressure comprised between 1.0 and 1.5 bar, through a 1.8 mm nozzle.

10

Film coating application is performed under the same conditions as described in table 2.

Table 2

Process parameters	Pre-warm phase	Application of coating solution	Drying
Air flow at entrance (m ³ /hour)	400 ± 100	550 ± 100	350 ± 50
Air temperature at entrance (°C)	60 ± 2	60 ± 10	80 ± 2
Product temperature (°C)	32	25 - 27	60 ± 2
Jet pressure (bar) (initial phase)		1-1.5 ± 0.1	
Jet speed (g/min)		150 - 200	

Residual air content on the microgranules thus obtained determined according to Karl Fischer, resulted equal to 1.2%.

- 5 The X-ray diffractogram of the microgranules obtained, reported in figure 5, corresponds to polymorph β .

Example 6

Pharmaceutical preparation of rifaximin β prepared in thermo welded bags

- 10 9.12 Kg of gastroresistant rifaximin microgranules prepared according to the example 5, 19.58 Kg of sorbitol, 0.49 Kg of aspartame, 0.21 Kg of anhydrous citric acid, 2.10 Kg of pectin, 2.10 Kg of mannitol, 0.21 Kg of neohesperidine DC, 1.12 Kg of cherry flavour and 0.07 Kg of silica gel are sieved on a 0,5 mm mesh sieve and then mixed for 20
- 15 minutes in a V mixer. The resulting mixture is partitioned and placed in thermo-welded bags containing 5 grams of product corresponding to 800 mg of rifaximin. The composition of the medicinal speciality contained in the thermo-welded bag is reported in the following Table 3.

Table 3

Components	Composition of a thermo-welded bag (mg)	
	(mg)	%
Gastroresistant rifaximin β microgranules	1303	26.06
Aspartame	70	1.40
Anhydrous citric acid	30	0.60
Pectin	300	6.00
Mannitol	300	6.00
Neohesperidin DC	30	0.60
Sorbitol	2797	55.94
Cherry-flavour	160	3.20
Silica gel	10	0.20

Gastroresistance of microgranules contained in thermo-welded bags is evaluated after 12 months storage at 25°C as disclosed in USP 28th Ed., page 2417, obtaining the same results as those obtained on the
5 microgranules prepared as in example 1, that is a dissolution equal to 2.2% in 0.1N hydrochloric acid and equal to 91.1% in buffer at pH 6.8.

Example 7

Pharmaceutical preparation in the form of tablets containing rifaximin β prepared according to example 5

10 9.3 Kg of gastroresistant rifaximin microgranules prepared according to the example 1, 593 g of Sodium Starch Glicolate, 100 g of magnesium stearate are sieved on a 0,5 mm mesh sieve and then mixed for 20 minutes in a V mixer. The resulting mixture is tabletted using a rotary
15 punches, yielding a final weight of 718 mg, corresponding to 400 mg of rifaximin.

The tablet composition is reported in Table 4.

Table 4

Tablet composition	Amount	
	mg	%
Rifaximin gastroresistant microgranules (corresponding to 400 mg of rifaximin)	650.00	90.53
Sodium carboxymethylcellulose	34.95	4.87
Avicel® PH 101	24.31	3.34
Mg-stearate	8.74	1.21
	718.00	100.00

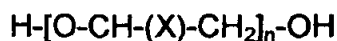
The tablets are then coated, using conventional pan equipment, with a hydroxypropylmethylcellulose film in order to improve appearance and to achieve taste-masking properties. The unitary film composition is reported in Table 5.

Table 5

Coating composition	Amount (mg)
HPMC	14.07
Titanium dioxide	4.10
Na-EDTA	0.05
Propylene glycol	1.37
Red Iron Oxide E 172	0.41

CLAIMS

1. Use of one or more compounds (herein defined as "polyols) bearing at least two hydroxy groups to stabilize polymorphous forms of rifaximin.
- 5 2. Use as claimed in claim 1 of one or more polyols selected from the group consisting in polyols containing two to seven carbon atoms and two to seven hydroxy groups, monosaccharides, disaccharides, polysaccharides such as starch, cellulose and derivatives thereof, dextrin and maltodextrin, xantan gum, di-hydroxy acids and poly-hydroxy acids.
- 10 3. Use as claimed in claim 1 of one or more polyols of formula I:



(I)

wherein X represents hydrogen or lower alkyl, and n can range between 1 and 20.

- 15 4. Use as claimed in claim 1 of 1,2,3-propanetriol.
5. Use as claimed in claim 2 of polyol having the general formula $\text{H-[O-CH}_2\text{-CH}_2\text{]}_n\text{-OH}$, wherein n can range between 2 and 14.
6. Use as claimed in claim 2 of 1,2- propanediol.
7. Use as claimed in claim 1 of polyol to obtain rifaximin in solid state in
- 20 the polymorphous form β having a residual water content lower than 4.5%.
8. Polymorphous forms of rifaximin in solid state stabilized by the use of one ore more polyols as claimed in claims 1 to 6, independently from residual water content.
9. Rifaximin polymorph β in solid state, stabilized by the use of one or
- 25 more polyol as claimed in claims 1 to 6, independently from residual water content.
10. Oral and topical medicinal preparations containing rifaximin in the polymorphous β form stabilized by one or more polyols according to claims

1 to 6, independently from the residual water content together with excipients well known in state of the art, such as diluents, ligands, lubricants, disintegrants, dyes, flavours and sweeteners, for the treatment of pathologies that need antibiotic therapy.

5 11. Microgranules of gastroresistant rifaximin β wherein polymorph β is stabilized with one ore more polyols as claimed in claims 1 to 6, independently from the residual water content.

12. Rifaximin β in thermo-welded bags wherein polymorph β is stabilized by the use of one or more polyols as claimed in claims 1 to 6,
10 independently from the residual water content.

13. Rifaximin β in tablet form wherein polymorph β is stabilized by the use of one or more polyols as claimed in claims 1 to 6, independently from the residual water content.

14. A process for the preparation of rifaximin in polymorphous form β
15 according to claim 9, characterized in that rifaximin in solid state is put in contact with an aqueous solution of one or more polyols as claimed in claim 1 to claim 6, at a concentration of 5% to 59% (w/w), at a temperature between 30°C and 90°C, for a period of time comprised between 1 and 24 hours, and in that, after solid residual separation, it is dried at a
20 temperature of between 30 and 80°C, at ambient pressure or under vacuum, for a period of time comprised between 2 and 72 hours.

15. A process for the preparation of rifaximin in polymorphous form β as claimed in claim 9, characterized in that a polyol aqueous solution containing one or more polyols as claimed in claims 1 to 6 at
25 concentrations comprised from 5 to 50% (w/w) is sprayed on the rifaximin β in solid state in a fluid bed apparatus at an inlet temperature between 40°C and 90°C and the mixture thus obtained is submitted to drying under an air flow at a temperature between 40 and 90 °C.

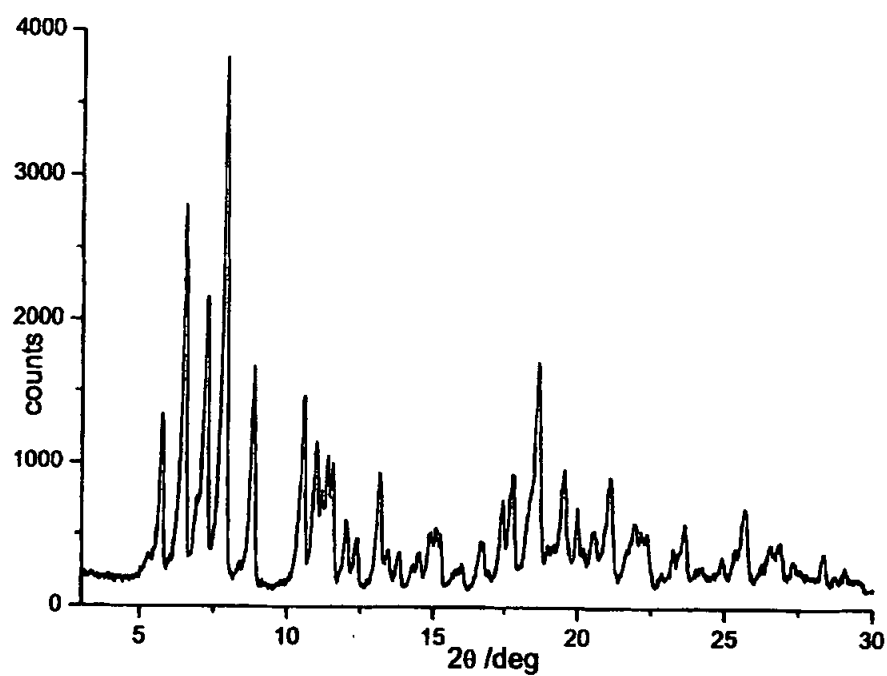


Figure 1

**Powder X-ray diffractogram of rifaximin polymorphous form β
in the presence of 1,2-propanediol.**

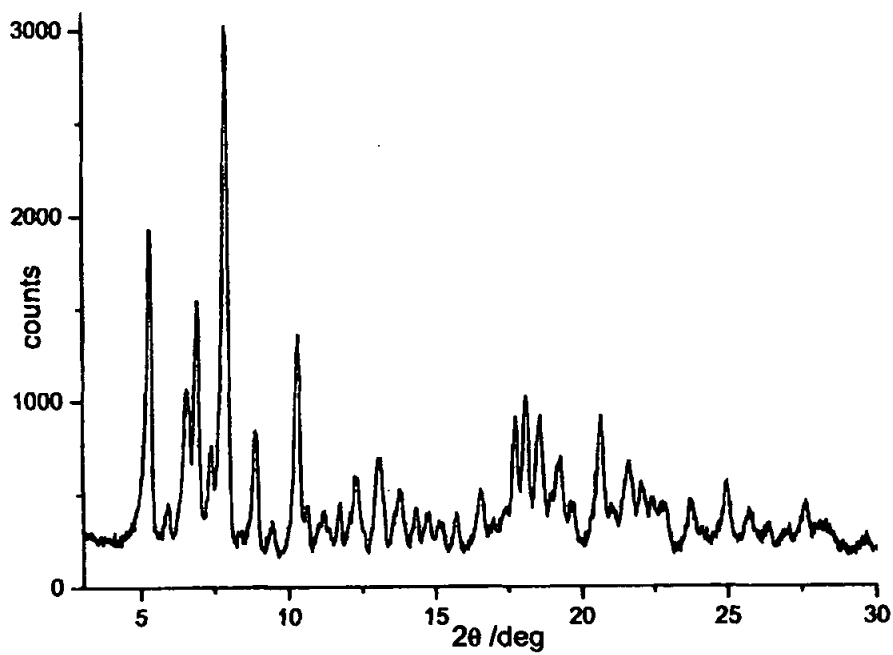


Figure 2

Powder X-ray diffractogram of rifaximin polymorphous form α without 1,2-propanediol.

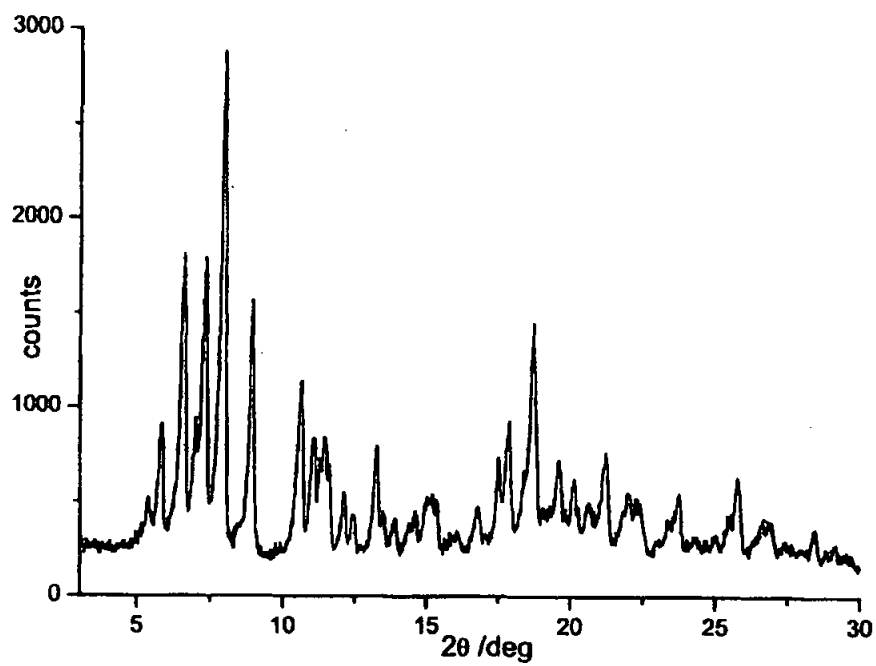


Figure 3

**Powder X-ray diffractogram of rifaximin polymorphous form α
in the presence of 1,2,3- propanetriol triacetate.**

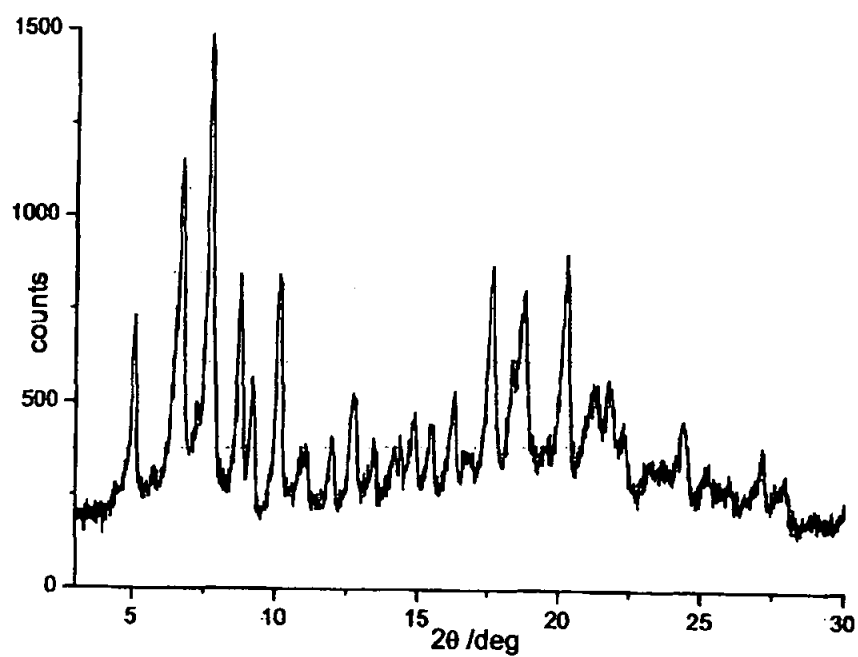


Figure 4

**Powder X-ray diffractogram of rifaximin polymorphous form β
in the presence of PEG 400.**

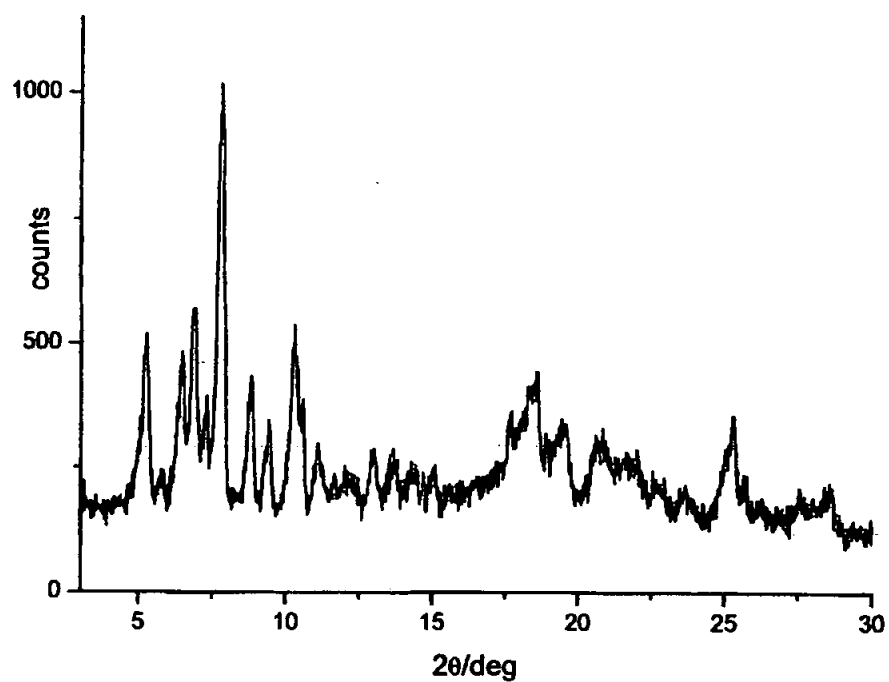


Figure 5

Powder X-ray diffractogram of rifaximin polymorphous β gastroresistant microgranules in the presence of 1,2- propendiol

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2007/002199

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/16 A61K9/20 A61K9/50 A61K31/437 A61K9/28
 A61K47/10 A61K47/26 A61K47/36 A61K47/38

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 1 676 847 A (ALFA WASSERMANN SPA [IT]) 5 July 2006 (2006-07-05) claims 11-15 paragraphs [0048] - [0050]	1-15
Y	KIBBE ARTHUR H.: "Handbook of Pharmaceutical Excipients" 2000, AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION AND PHARMACEUTICAL PRESS, USA, XP002461298 page 165, item 6 page 442, item 6 ----- -/--	1-15



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 December 2007

Date of mailing of the international search report

21/12/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

VAZQUEZ LANTES, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2007/002199

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	URESTI R M ET AL: "Effect of sugars and polyols on the functional and mechanical properties of pressure-treated arrowtooth flounder (<i>Atheresthes stomias</i>) proteins" FOOD HYDROCOLLOIDS, ELSEVIER, vol. 19, no. 6, November 2005 (2005-11), pages 964-973, XP004932158 ISSN: 0268-005X page 971, right-hand column, last paragraph - page 972, left-hand column, first paragraph -----	1-15
Y	LI Q ET AL: "Solvothetmal growth of vaterite in the presence of ethylene glycol, 1,2-propanediol and glycerin" JOURNAL OF CRYSTAL GROWTH, NORTH-HOLLAND PUBLISHING, AMSTERDAM, NL, vol. 236, no. 1-3, March 2002 (2002-03), pages 357-362, XP004339690 ISSN: 0022-0248 page 362, left-hand column, last paragraph -----	1-15
P,A	WO 2006/094737 A (ALFA WASSERMANN SPA [IT]; VISCOMI GIUSEPPE C [IT]; PALAZZINI ERNESTO []) 14 September 2006 (2006-09-14) claims 8,9 examples 1,3,4 page 8, lines 22-26 -----	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2007/002199

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1676847	A	05-07-2006	EP 1676848 A1	05-07-2006
WO 2006094737	A	14-09-2006	AU 2006222206 A1	14-09-2006
			CA 2595033 A1	14-09-2006
			HR 20070432 A2	30-11-2007

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

ALFA WASSERMANN S.P.A.
Patent Department
Via Ragazzi del '99 n. 5
I-40133 Bologna
ITALIE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

15.12.2008

Applicant's or agent's file reference
S 100 PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/IB2007/002199

International filing date (day/month/year)
31.07.2007

Priority date (day/month/year)
05.09.2006

Applicant
ALFA WASSERMANN S.p.A.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. **REMINDER**

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Hutterer, Georg

Tel. +49 89 2399-8066



Hoja 1/5

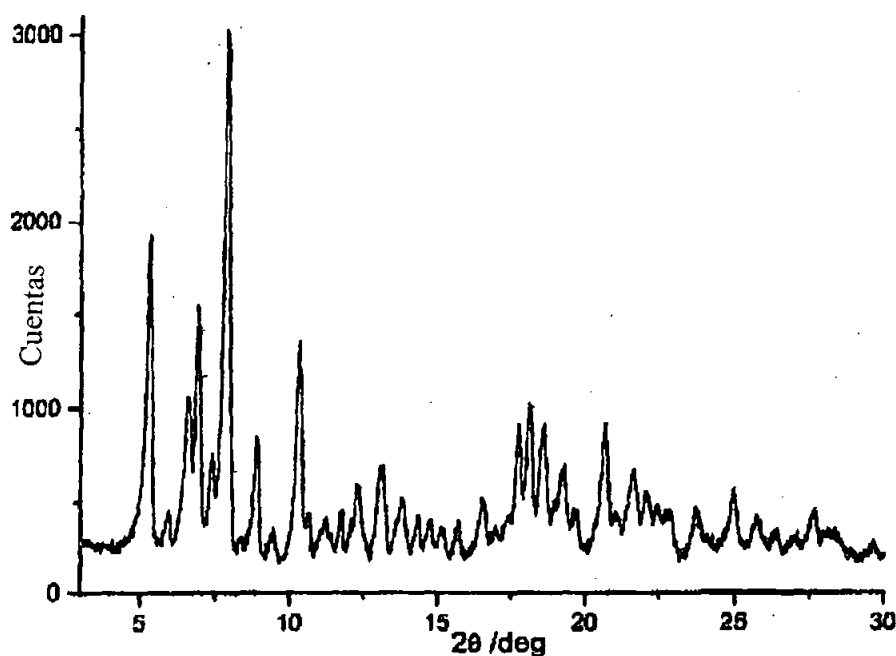


Figura 1

Difractograma en polvo de Rayos X de la forma polimórfica β de rifaximin
en presencia de 1,2-propanodiol

**Powder X-ray diffractogram of rifaximin polymorphous form β
in the presence of 1,2-propanediol.**

Hoja 2/5

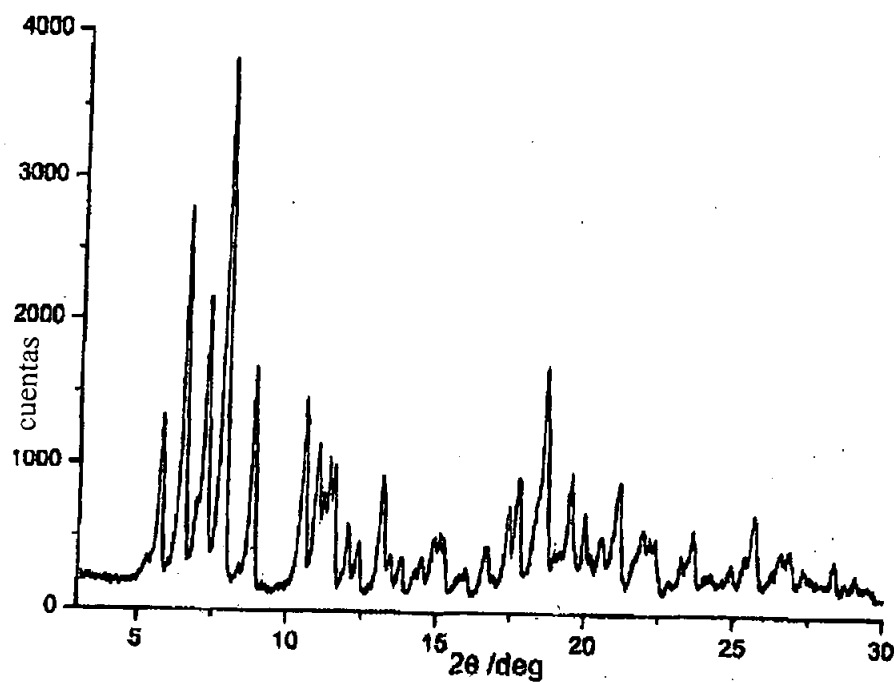


Figura 2

Difractograma en polvo de Rayos X de la forma polimórfica α de rifaximin,
sin 1,2-propanodiol

PATENT COOPERATION TREATY
PCT
INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)
(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference S 100 PCT	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEA/416	
International application No. PCT/IB2007/002199	International filing date (day/month/year) 31.07.2007	Priority date (day/month/year) 05.09.2006
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. A61K9/16		
Applicant ALFA WASSERMANN S.p.A.		
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>7</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☒ sent to the applicant and to the International Bureau a total of <u>rectified drawing sheets: 1/5 and 2/5</u> sheets, as follows: ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).		
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☒ Box No. VII Certain defects in the international application ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 2008-03-10	Date of completion of this report 15.12.2008	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized officer Vázquez Lantes, M Telephone No. +49 89 2399-7763 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2007/002199

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on
- ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))
2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on (*replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report*):

Description, Pages

1-15 as originally filed

Claims, Numbers

1-15 as originally filed

Drawings, Sheets

3/5-5/5 as originally filed

1/5, 2/5 received on 03.12.2008 with letter of 03.12.2008

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):
5. ☒ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 70.2 (e)).

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2007/002199

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, Inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-15</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-15</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-15</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/IB2007/002199

Re Item I

Rule 91 PCT

Rectification of obvious mistakes requested by the applicant according to Rule 91 PCT is authorized by the International Preliminary Examining Authority for the following reasons:

The transposition of the X-Ray diffractograms of figures 1 and 2 (drawing sheets 1/5 and 2/5 respectively) by mistake is obvious by comparing the present patent application with the priority document and therefore nothing else could have been intended than the proposed rectification.

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Reference is made to the following documents:

- D1: EP-A-1 676 847 (ALFA WASSERMANN SPA [IT]) 5 July 2006 (2006-07-05)
- D2: KIBBE ARTHUR H.: "Handbook of Pharmaceutical Excipients" 2000, AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION AND PHARMACEUTICAL PRESS, USA, XP002461298
- D3: URESTI R M ET AL: "Effect of sugars and polyols on the functional and mechanical properties of pressure-treated arrowtooth flounder (*Atheresthes stomias*) proteins" FOOD HYDROCOLLOIDS, ELSEVIER, vol. 19, no. 6, November 2005 (2005-11), pages 964-973, XP004932158 ISSN: 0268-005X
- D4: LI Q ET AL: "Solvothetmal growth of vaterite in the presence of ethylene glycol, 1,2-propanediol and glycerin" JOURNAL OF CRYSTAL GROWTH, NORTH-HOLLAND PUBLISHING, AMSTERDAM, NL, vol. 236, no. 1-3, March 2002 (2002-03), pages 357-362, XP004339690 ISSN: 0022-0248

Document D1 discloses the use of excipients in a composition comprising rifaximin α , β or γ (claims 11-15). As usual excipients in D1 are disclosed for instance mannitol, lactose, sorbitol, starches, cellulose derivatives, gums, propylenglycol (1,2-propanediol) or polyethylen glycols (paragraphs 48 and 50).

Furthermore, in D1 it is also disclosed that the preparations can be administered as pellets or powders in sealed packets, or as coated or uncoated tablets

(paragraph 49).

Document D2 discloses the use of cyclodextrins and propylene glycol as stabilizing agents (page 165, item 6 and page 442, item 6 respectively)

Document D3 discloses the use of sugars and polyols for the stabilization of proteins (page 971, right column, last paragraph, to page 972, left column, first paragraph).

Document D4 discloses the use of the polyols polyethylene glycol, 1,2-propanediol and glycerin (1,2,3-propanetriol) to stabilize polymorphous forms (page 362, left column, last paragraph).

2. Novelty

The subject-matter of claims 1-15 seems to be new in the sense of Article 33(2) PCT in view of D1 (see above), as polyols are disclosed in D1 merely in a list of usual excipients and not as stabilizing agents for the polymorphous forms of rifaximin.

3. Inventive Step

The document D1 is regarded as being the closest prior art to the subject-matter of claims 1-15 (see above).

The subject-matter of claims 1-15 differs from this known document D1 in that in D1 polyols are disclosed merely in a list of usual excipients and not as stabilizing agents for the polymorphous forms of rifaximin.

The problem to be solved by the present invention may be regarded as to stabilize polymorphous forms of rifaximin.

The solution to this problem proposed in claims 1-15 of the present application, that is the addition of polyols as stabilizing agents, is considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT) for the following reasons:

- 3.1 **D1** does not suggest that polyols are particularly advantageous - compared to other commonly used excipients - in order to stabilize polymorphous forms of rifaximin.

Furthermore in the present patent application it is shown that triacetin (1,2,2-propanetriol triacetate) - a excipient generally used as equivalent of polyols in its function as plasticizer and wetting agent - is not suitable as stabilizing agent for polymorphous forms of rifaximin (see comparative example 3).

- 3.2 The solution to the technical problem proposed in claims 1-15 of the present patent application is also not obvious from the **combination of D1 with D2, D3 or D4** for the following reasons:

Documents D2, D3 and D4 refer to polyols as stabilizing agents for vitamins (page 442, left column of D2), proteins (page 971, right column, last paragraph to page 972, left column, line 4 of D3) or veterite (abstract, page 362, left column, last paragraph of D4).

Even if polyols are reported in D2, D3 and D4 as stabilizing agents for vitamins, proteins and veterite, since these compounds are not comparable physically and chemically with rifaximin, the person skilled could not expect polyols to have also stabilizing properties for polymorphous forms of rifaximin.

Re Item VII

The citation in page 4, line 23: "Dascombe J..." does not seem to be correct.

Re Item VIII

Article 6 PCT

Claims 1 and 3 are not clear and therefore do not fulfil the requirements of Article 6 PCT.

Claim 1

The brackets in claim 1 lead to uncertainty about the scope of the claim because the scope is broader when the information given between brackets is not taken into account.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/IB2007/002199

Claim 3

Claim 3 contains the relative term "lower alkyl", which in the field of organic chemistry does not have a generally accepted meaning with respect to its maximum number of carbon atoms. Such a term is ambiguous and therefore not suitable for clearly defining the subject-matter for which protection is sought.

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL (II Capitulo de Tratado de Cooperación de Patentes) (PCT artículo 36 y regla 70)

Referencia del solicitante o agente S 100 PCT	PARA PROSEGUIR	Ver notificación de la transmisión del examen preliminar Internacional (formato PCT/IPEA/416)
No. Solicitud Internacional PCT/IB2007/002199	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 31.07.2007	Fecha de prioridad (día/mes/año) 05.09.2006
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC INV. A61K9/16		
Solicitante ALFA WASSERMANN S.p.A.		

- Este examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad encargada del Examen Preliminar Internacional y es transmitida al solicitante de acuerdo con el artículo 36.
- Este INFORME consiste de un total de 5 páginas, incluyendo esta hoja.
- Este reporte también se acompaña con los siguientes anexos, que comprenden:
 - ☒ enviados al solicitante y a la Oficina Internacional, un número total de hojas de dibujos rectificadas: 1/5 y 2/5 hojas, de la siguiente forma :
☒ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y que son la base de este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta autoridad (ver regla 70.16 y sección 607 de las instrucciones administrativas).
____ hojas que fueron presentadas con esta solicitud inicial, pero que dicha autoridad consideran que contienen modificaciones que van más allá de la revelación de la solicitud internacional como fue presentada, como se indica en el ítem 4, casilla 4 No. 1 y la casilla suplementaria.
 - ____ (enviado a la Autoridad Internacional únicamente) un total de (indicar tipo y número de carreras (s) electrónicas (s)), ____, que contienen una lista de secuencias o tablas relacionadas con la misma, leíbles únicamente en computador, como se indica en la casilla suplementaria relacionada con la lista de secuencias /ver sección 802 de las instrucciones administrativas).
- Este informe contiene indicaciones que se relacionan con los siguientes puntos:
 - ☒ Base del Informe
 - ____ Prioridad
 - ____ El no-establecimiento de opinión en relación con la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial
 - ____ Falta de unidad de invención
 - ☒ Declaración motivada bajo el Art. 35(2) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración
 - ____ Ciertos documentos citados
 - ☒ Ciertos defectos en la solicitud internacional
 - ☒ Ciertas observaciones en la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 2008-03-10	Fecha en que se completó este informe 15/12/2008
Nombre y dirección de la autoridad encargada del examen preliminar internacional: Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 – 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Oficial autorizado Vázquez Lantes, M. Teléfono No. +49 89 2399-7763

INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud internacional No. PCT/IB2007/002199

I. BASE DEL INFORME

1. En relación con el idioma, este reporte se basa en una solicitud internacional en el idioma en que este fue presentado, a menos que se indique otra cosa bajo este ítem.

___ Este reporte se basa en las traducciones del idioma original al siguiente idioma, el cual es una traducción de este idioma para los siguientes propósitos de :

- ___ Búsqueda internacional (bajo las reglas 12.3 y 23.1 (b)).
___ Publicación de la solicitud internacional (bajo las reglas 12.4)
___ Examen preliminar internacional (bajo las reglas 55.2 y 55.3

2. En relación con los **elementos** de la solicitud internacional, este reporte se basa en (reemplazar las hojas que han sido suministradas a la oficina receptora como respuesta a la invitación bajo el artículo 14, los cuales son referidos en este reporte como "presentadas originalmente" y no están anexados a este reporte):

DESCRIPTIVO, PAGINAS:

1-15 Como originalmente fueron presentadas.

REIVINDICACIONES, No.:

1-15 Como originalmente fueron presentadas.

DIBUJOS, HOJAS:

3/5-5/5 Como originalmente fueron presentadas.
1/5, 2/5 Como fueron recibidas el 03/12/2008 con la carta del 03/12/2008

3. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ___ El capitulo descriptivo páginas:
___ Las reivindicaciones Nos.:
___ Los dibujos hojas:
___ Lista de secuencias
___ Cualquier tabla relacionada con la lista de secuencias

4. ___ Este informe ha sido establecido como si (algunas de) las modificaciones no hubieran sido efectuadas debido a que se ha considerado que van más allá de lo reivindicado mediante la solicitud internacional (Regla 70.2 (c)):

- ___ El capitulo descriptivo páginas:
___ Las reivindicaciones Nos.:
___ Los dibujos hojas:
___ Lista de secuencias
___ Cualquier tabla relacionada con la lista de secuencias

5. ☒ Esta Opinión ha sido establecida teniendo en cuenta la **rectificación de un error evidente** autorizado por, o notificado a esta autoridad según la regla 91 (regla 70.2(e)).

V. Declaración motivada, bajo el Art. 35(2) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha declaración

Declaración

Novedad	SI:	Reivindicaciones	1-5
	NO:	Reivindicaciones	
Nivel inventivo	SI:	Reivindicaciones	1-15
	NO:	Reivindicaciones	
Aplicación Industrial	SI:	Reivindicaciones	1-15
	NO:	Reivindicaciones	

2. Citaciones y explicaciones (regla 70.7)

Ver hoja separada

VII. Ciertos documentos citados

los defectos siguientes en la forma o el contenido del uso internacional se han observado:

Ver hoja separada

VIII. Ciertas observaciones respecto al uso internacional

las observaciones siguientes respecto a la claridad de las demandas, de la descripción, y de los dibujos o respecto a la pregunta si las demandas son apoyadas completamente por la descripción, se hacen:

Ver hoja separada

Re Ítem I

Regla 91 PCT

La rectificación de los errores obvios requerida por el solicitante de acuerdo con la Regla 91 PCT está Autorizada por la Autoridad del Examen Preliminar Internacional por las siguientes razones:

La trasposición de los difractogramas de rayos X de las figuras 1 y 2 (Las hojas de dibujos 1/5 y 2/5 respectivamente) por error obvio al comparar la solicitud de patente presente con el documento prioritario y por lo tanto solo se podría pensar en la rectificación propuesta.

Re Ítem V

Declaración argumentada con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que soportan tal declaración.

1. Se hace referencia los siguientes documentos

D1:	EP- A-1 676 847 (ALFA WASSERMANN SPA [IT]) 5 de Julio 2006 (2006-07-05)
D2:	KIBBE ARTHUR H. : "Handbook of Pharmaceutical Excipients" 2000, AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION AND PHARMACEUTICAL PRESS, USA, XP002461298
D3:	URESTI R M ET AL: "Effect of sugars and polyols on the functional and mechanical properties of pressure-treated arrowtooth flounder (Athepesthesstomias) proteins" FOOD HYDROCOLLOIDS, ELSEVIER, vol. 19, no. 6, noviembre 2005 (2005-11), páginas 964-973, XP 004932158 ISSN: 0268-005X

D4:	LI Q ET AL: "Solvothormal growth of vaterite in the presence of ethyleneglycol, 1,2-propane-diol and glycerin" JOURNAL OF CRYSTAL GROWTH, NORTH-HOLLAND PUBLISHING, AMSTERDAM, NL, vol. 236, no. 1-3, marzo 2002 (2002-03), páginas 357-362, XP 004339690 ISSN: 0022-0248
-----	--

El documento D1 divulga el uso de excipientes en una composición que comprende rifaximina α , β o γ (Reivindicaciones 11-15). Como excipientes usuales en D1 se divulgan por ejemplo manitol, lactosa, sorbitol, almidones, derivados de celulosa, gomas, propilenglicol (1,2-propanodiol) o polietilenglicoles (párrafos 48 y 50).

Además, en D1 también se divulga que las preparaciones se pueden administrar, como pellets o polvos en empaques sellados, o como tabletas cubiertas o no cubiertas (párrafo 49).

El documento D2 divulga el uso de ciclodextrinas y propilenglicol como agentes estabilizantes (página 165, ítem 6 y página 442, ítem 6 respectivamente).

El documento D3 divulga el uso de azúcares y polioles para la estabilización de proteínas (página 971, columna derecha, último párrafo a página 972, columna izquierda, primer párrafo).

El documento D4 divulga el uso de los polioles, polietilenglicol, 1,2-propanodiol y glicerina (1,2,3-propanotriol) para estabilizar formas polimórficas (página 362, columna de la izquierda, último párrafo).

2. Novedad.

La materia objeto de las reivindicaciones 1-15 parece ser nueva en el sentido del Artículo 33(2)PCT a la vista de D1 (ver antes), como polioles se divulgan en D1 meramente en una lista de excipientes usuales y no como agentes estabilizantes para formas polimórficas de rifaximina.

3. Nivel Inventivo.

El documentos D1 se considera el más cercano del arte previo a la materia objeto de las reivindicaciones 1-15 (ver antes).

La materia objeto de las reivindicaciones 1-15 difiere de la conocida en el documento D1, en que en D1 los polioles se divulgan meramente en una lista de excipientes usuales y no como agentes estabilizantes para las formas polimórficas de rifaximina.

El problema a ser resuelto en a presente invención se puede considerar como la estabilización de formas polimórficas de rifaximina.

La solución propuesta a este problema en las reivindicaciones 1-15 de la presente solicitud es que la adición de polioles como agentes estabilizantes, se considera que involucra un nivel inventivo (Artículo 33(3)PCT) por las siguientes razones:

3.1. D1 no sugiere que los polioles son particularmente ventajosos- comparados con otros excipientes usados comunmente- con el propósito de estabilizar formas polimórficas de rifaximina.

Además en la presente solicitud de patente se muestra que la triacetina (triacetato de 1,2,2-propanotriol)-un excipiente usado generalmente como equivalente de polioles en su función como plastificante y agente humectante-no es adecuado como agente estabilizante para formas polimórficas de rifaximina (ver el ejemplo comparativo 3).

3.2 La solución propuesta al problema técnico en las reivindicaciones 1-15 de la presente solicitud de patente tampoco es obvia frente a la combinación de D1 con D2, D3 o D4 por las siguientes razones:

Los documentos D2, D3 y D4 se refieren a polioles como agentes estabilizantes para vitaminas (página 442 columna izquierda de D2), proteínas (página 971, columna derecha, último párrafo a la página 972,

columna izquierda, línea 4 de D3) o veterite (resumen, página 362, columna izquierda, último párrafo de D4).

Aun si los polioles que se reportan en D2, D3 y D4, como agentes estabilizantes para vitaminas, proteínas y veterita puesto que estos compuestos no son comparables física ni químicamente con la rifaximina, la persona versada en el arte no debe esperar que los polioles también tengan propiedades estabilizantes para formas polimórficas de rifaximina.

Re-Ítem VII

La cita en la página 4, línea 23: "Dascombe J..." no parece ser correcta.

Re-Ítem VIII

Artículo 6 PCT

Las reivindicaciones 1 y 3 no son claras y por lo tanto no cumplen los requerimientos del artículo 6 PCT.

Reivindicación 1

Los paréntesis en la reivindicación 1 conducen a la incertidumbre acerca del alcance de la reivindicación porque el alcance es más amplio cuando la información dada entre los paréntesis no se tiene en cuenta.

Reivindicación 3

La reivindicación 3 contiene el término relativo "alquilo inferior" el cual en el campo de la química orgánica no tiene un significado aceptado generalmente con respecto a su máximo número de átomos de carbono. Tal término es ambiguo y por lo tanto no adecuado para definir claramente la materia objeto para la cual se busca protección.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐ INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐ INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐ INCOMPLETA ☐


Firma Responsable

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Fecha 
No. 09-010383- -00000-0000

Fecha: 2009-02-04 15:02:02 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 86

arrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia