



(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 30726 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 9/16; A61K 31/437; A61K 47/10**
- (43) Date de publication : **01.09.2009**

-
- (21) N° Dépôt : **31743**
- (22) Date de Dépôt : **30.03.2009**
- (30) Données de Priorité : **05.09.2006 IT MI2006A001692**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/IB2007/002199 31.07.2007**
- (71) Demandeur(s) : **ALFA WASSERMANN S.P.A., VIA ENRICO FERMI N. 1 I-65020 ALANNO (PE) (IT)**
- (72) Inventeur(s) : **MAFFEI, Paola ; BACHETTI, Milena ; BOTTONI, Giuseppe ; VISCOMI, Giuseppe, Claudio**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY TMP AGENTS**

-
- (54) Titre : **UTILISATION DE POLYOLS POUR OBTENIR DES FORMES POLYMORPHES STABLES DE RIFAXIMINE**
- (57) Abrégé : LA PRÉSENTE INVENTION CONCERNE DES POLYOLS STABILISATEURS DE LA FORME POLYMORPHE DE RIFAXIMINE, NOTAMMENT LA FORME β . LORSQUE DES POLYOLS AYANT DEUX GROUPES HYDROXY SONT AJOUTÉS À LA POUDRE DE RIFAXIMINE, LA FORME POLYMORPHE β EST STABLE ET DEMEURE STABLE DANS LE TEMPS INDÉPENDAMMENT DE L'HUMIDITÉ AMBIANTE. L'INVENTION CONCERNE ÉGALEMENT UN PROCÉDÉ DE PRÉPARATION DE FORMULATIONS CONSTITUÉES DE FORMES POLYMORPHES PURES ET STABLES PERMETTANT D'OBTENIR UN PRODUIT PHARMACEUTIQUE.

RESUME

UTILISATION DE POLYOLS POUR OBTENIR DES FORMES POLYMORPHES STABLES DE RIFAXIMINE

Les polyols stabilisent la forme polymorphe de rifaximin, en particulier la forme β . Quand des polyols ayant au moins deux groupes hydroxy sont ajoutés à la poudre de rifaximin, le polymorphe β est stable et demeure stable indépendamment de l'humidité de l'environnement.

La présente invention décrit une méthode pour préparer des formulations constituées par les formes polymorphes pures et stables capables de donner un produit pharmaceutique.

UTILISATION DE POLYOLS POUR OBTENIR DES FORMES POLYMORPHES STABLES DE RIFAXIMINE

Historique de l'invention

Les ingrédients actifs, contenues dans les produits médicinaux, peuvent être disponibles sous des formes polymorphes ayant différentes propriétés chimiques et physiques, comme dans l'exemple de la solubilité et la stabilité chimique. Pour les produits médicinaux, ces deux propriétés sont critiques pour l'absorption *in vivo* de l'ingrédient actif, et par conséquent, pour l'efficacité et la sûreté du produit après l'administration chez l'homme ou des animaux.

Un grand nombre de documents scientifiques est disponible portant sur ce sujet. Quelques articles sont par exemple : doxazosine (Sohn YT. et autres., Arch. Pharm. Res., 2005 ; 28, 730-735) ; tranilast (Vogt F.G. et autres., J. Pharm. Sci., 2005, 94.651-65) ; clopidogrel (Koradia V., et autres., Acta. Pharm (3), 193- 204., 2004, 54); celecoxib (Chawla G. et autres., Pharm. Dev. Technol., 2004, 9 (4), 419 - 33) ; ketorolac (Sohn YT. et autres., Arch. Pharm. Res. 2004, 27 (3), 357-60) ; fluconazol (Caira M.R. et autres., J. Pharm. Sci., 2004, 93 (3), 601-11) ; piroxicam (Vrečer F. et autres., Int. J. Pharm., 2003, 256 (1-2), 3-15) ; théophylline (Airaksinen S. et autres., Int. J. Pharm., 2004, 276 (1-2), 129-41).

Pour les raisons mentionnées ci-dessus, l'autorité médicale responsable de l'approbation du marketing des produits médicinaux nécessite l'information sur les propriétés et l'uniformité de la production des ingrédients actifs polymorphes dans l'état solide; il est important d'éviter la modification de la forme polymorphe pendant l'étape de la production et du stockage de la préparation pharmaceutique. Pour cette raison, il est important de choisir parmi toutes les formes polymorphes possibles des formes qui montrent la stabilité la plus élevée à temps, comme décrit par Rodriguez-Spong B. et autres, dans Adv. Drug Deliv. Rev., 2004, 56 (3), 241-74.

Pour obtenir une forme polymorphe plus stable, des ingrédients actifs salines sont souvent utilisées, comme décrit dans Adv. Drug Del. Rev., 2006, 56, 231-334.

Le Rifaximin est un antibiotique appartenant à la famille du rifampicin, disponible en tant que comprimés, granules pour la suspension orale et onguent, lancés sur le marché en Europe, aux Etats-Unis et dans plusieurs autres pays.

Le Rifaximin peut exister sous des formes polymorphes α , β et γ décrits par Viscomi G. C. et autres, dans IT MI2003 A 002144, (2003) et au brevet des Etats Unis 7.045.620

Le B1, (2003), et sous les formes polymorphes β et α décrits par Viscomi G. C. et autres, dans l'EP 1698630 (2005). Ces formes polymorphes sont très importantes parce qu'elles peuvent changer la dissolution intrinsèque par approximativement dix fois et la disponibilité biologique du rifaximin par presque six cents fois, comme décrit par Viscomi et autres, dans l'WO 2005/044823 (2004).

Ces changements peuvent avoir un effet fort sur l'efficacité et la sûreté du produit.

D'ailleurs il est connu que le B1 des Etats-Unis 7.045.620, (2003) et l'EP 1698630 (2005) que les formes polymorphes de rifaximin peuvent facilement être converties en d'autres formes selon la possibilité d'acquisition ou de perte d'eau.

Ces transformations peuvent se produire également dans les états solides, en raison des changements d'humidité et des conditions de température. Par exemple dans les environnements avec une humidité relative d'environ 50% ou plus élevée, le polymorphe α se convertit au polymorphe β . Un autre exemple est représenté par le polymorphe α , qui peut être obtenu par le polymorphe séchant β , comme décrit dans l'EP1698630 (2005) et qui montre une réduction de vingt fois de disponibilité biologique comparée à la forme β .

Les formes polymorphes de rifaximin différentes peuvent être favorablement utilisées en tant que produits homogènes et purs dans la fabrication des produits médicaux contenant le rifaximin, comme l'efficacité et la sûreté du produit peuvent être modulées en utilisant la forme polymorphe appropriée.

Le procédé antérieur permet de comprendre l'importance des conditions de production des produits médicaux contenant le rifaximin, qui, au cas où ils ne sont pas convenablement contrôlés, peuvent engendrer des transformations indésirables des formes polymorphes de rifaximin.

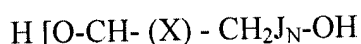
D'ailleurs, des phases de fonctionnement utilisées également dans la production de produits pharmaceutiques et comportant l'utilisation de l'eau, par exemple, granulation de poudre sous des conditions humides, le processus enduisant de film avec de l'eau comme dissolvant, séchant, peut modifier la forme polymorphe du rifaximin choisi. En outre le stockage de rifaximin et de produits médicaux contenant le rifaximin peut poser des problèmes puisque l'humidité peut modifier la forme polymorphe à temps ; ainsi une attention particulière doit être prêtée à la fabrication.

Comme précédemment décrit, il est avantageux du point de vue industriel d'avoir des formes polymorphes de rifaximin sous des conditions indépendantes d'humidité de l'environnement pour permettre la production avec la suppression d'eau sans modifier le polymorphisme.

Nous avons étonnamment trouvé, et c'est le vrai objet de la présente invention, que l'addition des composés ayant au moins deux groupes hydroxy, désignés ci-après sous le nom de polyols, donnent la stabilité à la forme polymorphe de rifaximin.

Selon cette invention, les « polyols » signifie des polyols d'alcool (tels que le glycol d'éthylène, le propanédiol, le butanédiol, le pentanédiol, l'érythritol, le pentaérythritol, etc.) ; des monosaccharides et des polysaccharides, tels que le fructose, le dextrose, le sucrose, l'amidon, la cellulose et les dérivés de ces derniers (cellulose hydroxypropylique, cellulose hydroxyéthylrique, cellulose carboxyméthylrique, etc.) ; maltodextrine, dextrine, gomme xantane et leurs similaires; acide dihydroxy et acides polyhydroxy (tels que l'acide malique, tartrique, citrique, etc.).

Des composés chimiques représentés par la formule I sont préférés :



(I)

où X est un hydrogène ou un alkyl inférieur et n peut s'étendre de 1 à 20, ou de 1, 2,3-propanetriol et de 1, 2-propanediol.

En particulier, quand des polyols sont ajoutés à l'un des polymorphes de rifaximin, et exactement au polymorphe β , cette forme polymorphe ne change pas sa forme cristalline même dans ces conditions connues jusqu'à présent dans lesquelles ces changements sont observés. Après le séchage, le contenu d'eau du polymorphe β de rifaximin, révélé dans le brevet B1 des Etats Unis 7.045.620, diminue à un pourcentage inférieur à 4.5% par poids, et le polymorphe est converti en polymorphe α . Quand les polyols sont ajoutés au rifaximin β , ce dernier est stable même lorsque le contenu résiduel d'eau de la forme solide est inférieure à 4.5% ; d'ailleurs le stockage de ce polymorphe est indépendant de l'humidité ambiante relative.

Parmi les polymorphes de rifaximin, la forme β est très importante, parce qu'elle est la forme la moins absorbée de toutes formes polymorphes de rifaximin, comme révélé par Viscomi G. C. et autres, dans l'WO 2005/044823 (2004) et à l'EP 1698630 (2005). Pour le rifaximin, une absorption inférieure est très importante, parce qu'elle joue une activité antibactérienne efficace dans l'appareil gastro-intestinal contre un spectre large de micro-organismes responsables de la diarrhée contagieuse, montrant un excellent profil de sûreté parce qu'elle n'est pas absorbée chez l'homme, comme révélé par Dascombe J. J. et Autres dans Int. J. Clin. Pharmacol. Res., 1994, 14 (2), 51-56. Il est démontré dans l'WO 2005/044823 et l'EP 1698630 (2005) que ce l'absorption de rifaximin dépend seulement de son polymorphisme et il est possible d'avoir une différence dans l'absorption de presque six cents fois parmi les polymorphes; donc l'utilisation du polymorphe β , qui est moins absorbé, est très avantageuse. En fait, l'induction des contraintes bactériennes résistantes à l'antibiotique est un effet nuisible possible lié à l'utilisation des antibiotiques. Dans le cas du rifaximin, ceci est particulièrement important, parce que le rifaximin appartient à la famille de rifampicin, qui est en grande partie utilisée dans le traitement de la tuberculose, une pathologie qui a eu un accroissement, comme décrit par Kremer L. et autres, dans Expert Opin. Investig. Drugs, 2002, 11 (2), 153-157.

Selon la présente invention, parmi tous polyols disponibles, ceux de la formule H-[O-CH₂-CH₂]_n-OH et leur mélange (où n peut s'étendre entre 2 et 16) ainsi que les composés 1, 2, 3-propanetriol et 1, 2-propanediol sont très importants, parce qu'ils tous sont utilisés dans la préparation des formulations pharmaceutiques pour les humains et les animaux, et d'ailleurs ils ont une propriété de plastification qui peut les rendre utiles comme additifs dans les préparations pharmaceutiques comportant l'enduit, tel que les granules et les comprimés. Il est découvert, et c'est le vrai objet de la présente invention, que les composés de la formule H-[O-CH₂-CH₂]_n-OH et leurs mélanges (où n peut s'étendre entre 2 et 16) et les composés 1, 2,3-propanetriol et 1, 2-propanediol, peuvent fonctionner comme des stabilisateurs pour la forme polymorphe β et comme des plastifiants pour la préparation d'un enduit qui peut également un résistant gastrique (par l'utilisation de la cellulose ou les dérivés d'acide acrylique et métacrylique) et capables d'enduire les granules et des comprimés de rifaximin, par l'utilisation de solutions aqueuses de polyols à une concentration s'étendant entre 5%

(poids/poids) et 50% (poids/poids), de préférence entre 10% (poids/poids) et 30% (poids/poids) excès subséquent de suppression d'eau et l'obtention et le stockage de la forme polymorphe β .

Description de l'invention

Comme précédemment décrit, l'objet de la présente invention est l'utilisation des polyols décrits ci-dessus pour stabiliser les formes polymorphes de rifaximin, notamment la forme β comme révélé par Viscomi G. C. et autres., dans le brevet des Etats unis 7,045,620B1 (2003), afin d'obtenir une préparation pharmaceutique contenant la forme β du rifaximin, où le contenu en eau résiduelle du rifaximin de l'ingrédient actif est inférieur à 4.5% (poids/poids), et afin de maintenir le polymorphe β sans changement pendant l'étape de production qui peut directement ou indirectement mener au séchage du rifaximin qui, dans certaines conditions, sans l'utilisation des polyols, ne permettrait pas de conserver la forme β , qui serait en effet transformée en une autre forme polymorphe de rifaximin, selon la sévérité de condition de séchage appliquée.

Nous avons constaté qu'en mettant en contact le rifaximin β avec une solution aqueuse de polyol à une concentration de 5% (poids/poids) à 50% (poids/poids), et de préférence entre 10% (poids/poids) et 30% (poids/poids) pendant une durée de temps, généralement de 1 à 24 heures, le rifaximin sous la forme β est obtenu, dont le résultat est stable même lorsque le contenu en eau résiduelle sous la forme solide est apportée à une valeur inférieure à 4.5% (poids/poids)

Les polyols décrits ci-dessus ou leur mélange, qui sont l'objet de la présente invention, peuvent être ajoutés au rifaximin β , pur ou mélangé avec une quantité de diluants connus dans la technologie pharmaceutique pour améliorer la douceur et pour favoriser l'interaction avec les polyols, ou leur mélange. À cette fin, des substances telles que la silice colloïdale (par exemple la silice colloïdale connue sous le nom d'Aerosil®) peut être utilisée et peut être ajoutée à l'ingrédient actif dans une gamme comprise entre 1% (poids/poids) et 20% (poids/poids) et de préférence entre 0.2% (poids/poids) et 5% (poids/poids).

Le processus d'interaction entre un de ces polyols décrits ci-dessus, ou leur mélange, et le rifaximin peuvent être obtenus par n'importe quel procédé connu dans le domaine de la technologie pharmaceutique qui permet un mélange étreci des composants.

Un de ces polyols, ou leur mélange, peuvent être appliqués après une dilution d'eau appropriée avec un procédé de granulation dans lequel la solution est opportun ajoutée à la poudre contenant l'ingrédient actif, ou exclusivement constituée par celle-ci, avec un mélange approprié. L'opération peut être effectuée dans un granilateur traditionnel ou dans un granilateur de grande vitesse où une lame rotatoire et un casseur sont présents pour favoriser le mélange des composants.

L'addition de la solution d'un ou de plusieurs polyols au mélange de poudre peut être faite manuellement, en faisant attention à ajouter lentement la solution à la poudre ou au mélange de poudre pour favoriser l'interaction des composants; ou plus convenablement, elle peut être effectués par un système de pompage approprié; par exemple la lob pompe, la pompe à piston ou la pompe péristaltique, et par l'utilisation d'un atomiseur permettant le nébulisation de la solution, favorisant ainsi une meilleure interaction des composants.

Quand la granulation est effectuée, on peut éliminer l'excès d'eau en utilisant un système de séchage traditionnel connu dans le domaine de la technologie pharmaceutique en séchant dans un four statique ou en séchant dans un appareillage de lit fluide. La température de séchage peut s'étendre entre 30°C et 90°C, de préférence entre 40°C et 80°C. La durée de séchage dépend de l'appareil utilisé, de la quantité de poudre à sécher et de l'humidité résiduelle désirée.

L'application de la solution contenant un des polyols mentionnés ci-dessus, ou leur mélange, peut être effectuée également avec un appareillage de lit fluide. Dans ce dernier cas, la poudre contenant l'ingrédient actif, ou exclusivement constituée par celle-ci, est maintenue dans une suspension par un flux d'air chaud et en même temps la solution contenant un des polyols mentionnés ci-dessus ou un mélange de ces polyols, est nébulisée finement sur la poudre. Dans ce cas-ci, le mélange étrenci de la solution contenant les polyols, ou un mélange de ces polyols, avec le rifaximin solide, se produit au même moment que le processus de séchage.

La personne habile dans la technologie pharmaceutique peut obtenir un produit avec le contenu d'eau résiduelle désirée en changeant les paramètres critiques, tels que la température d'entrée d'air, la capacité d'entrée d'air et la vitesse d'application de la solution. La température d'entrée d'air est généralement placée entre 20°C et 90°C et de préférence entre 30°C et 80°C.

La vitesse d'application de la solution est étroitement reliée à la température de l'air qui garde la poudre sous une suspension. L'objectif, bien connu par l'expert habile dans le domaine, est de maintenir constante la température du mélange pendant tout le processus. En effet, une vitesse d'application qui est trop rapide mènerait à un mouillage excessif, avec l'agglomération de poudre, empêchant le mélange nécessaire pour obtenir une action efficace sur la poudre; tandis qu'une vitesse d'application qui est si basse pourrait causer un accroissement de la température du mélange avec une dégradation possible de l'ingrédient actif.

La présente invention peut être obtenue par n'importe quel autre processus pharmaceutique produisant un mélange étrenci de la solution contenant les polyols mentionnés ci-dessus, ou un mélange de ceux-ci, et du séchage subséquent.

Les composés préférés ayant la formule $H-[O-CH_2-CH_2]_n-OH$ (où n peut s'étendre entre 2 et 10) et leur mélange, et les composés 1,2,3-propanetriol et 1, 2-propanédiol, peuvent être ajoutés à des concentrations comprises entre 5% (poids/poids) et 50% (poids/poids), de préférence entre 10% (poids/poids) et 30% (poids/poids), comme composants des mélanges aqueux appropriés à l'enduit de film des préparations pharmaceutiques orales solides, capables de donner un détachement ou une résistance gastrique contrôlée.

L'invention est illustrée dans les exemples non limitants suivants :

Exemple 1

Préparation de forme de rifaximin β avec le contenu d'eau résiduelle inférieure à 4.5%

199 grammes de la forme de rifaximin β sont mélangés pendant 5 minutes dans un appareillage de lit fluide ayant une température d'entrée de 80°C, avec 1 gramme d'Aerosil®.

Une suspension composée de 390 grammes d'eau et de 13 grammes de 1, 2-propanediol est pulvérisé sur le mélange de la forme de rifaximin β dans un appareillage de lit fluide, à l'aide d'une pompe péristaltique avec une capacité de 11 grammes/minutes et maintenant la température à une valeur constante de 80°C pendant tout le processus. Le mélange est séché à 80°C, et le séchage est continué jusqu'à ce que la perte de poids soit constante. Le contenu d'eau résiduelle dans les micros granules est déterminé (Karl Fisher) et il est égale à 2.2%. En conséquence, les micros granules obtenus sont soumis à la spectroscopie des rayons X et le diffractogramme rapporté sur le schéma 1, correspond au polymorphe β du rifaximin.

Les mêmes résultats sont obtenus quand 1,2-propanediol est remplacé par l'érythrite ou le mannitol.

Exemple comparatif 2

Cet exemple démontre que dans l'absence des polyols, un rifaximin avec un contenu d'eau résiduelle inférieur à 4.5% ne prend pas la forme polymorphe β , et que l'addition de polyol permet d'obtenir le rifaximin dans un état solide sous la forme β avec un contenu résiduel inférieur à 4.5% (les opérations sont identiques à celles décrites dans l'exemple 1, où la solution pulvérisée ne contient pas 1,2-propanediol).

199 grammes de la forme β de rifaximin sont mélangés pendant 5 minutes dans un appareillage de lit fluide ayant une température d'entrée de 80°C, avec 1 gramme d'Aerosil®.

400 grammes d'eau sont pulvérisés sur le mélange de la forme β de rifaximin dans un appareillage de lit fluide, à l'aide d'une pompe péristaltique avec une capacité de 11 grammes/minute et maintenant la température à une valeur constante de 80°C pendant tout le processus. Le mélange est séché à 80°C, et le séchage est continué jusqu'à ce que la perte de poids soit constante. Le contenu d'eau résiduelle dans les micros granules est déterminé (Karl Fisher) et il est égale à 1.1%. En conséquence, les micros granules obtenus sont soumis à la spectroscopie des rayons X et le diffractogramme rapporté sur le schéma 2 correspond au polymorphe α du rifaximin.

Exemple comparatif 3

Cet exemple démontre l'importance de la présence du groupe hydroxy dans un polyol pour obtenir un rifaximin sous la forme polymorphe β avec le contenu d'eau résiduelle inférieur à 4.5%. Les opérations sont identiques à celles décrites dans l'exemple 1, où le 1,2-propanediol est substitué par un polyol ayant le groupe hydroxy estérifié, par exemple 1,2,3-propanetriol triacétate.

199 grammes du rifaximin sont mélangés pendant 5 minutes dans un appareillage de lit fluide ayant une température d'entrée de 80°C, avec 1 gramme d'Aerosil®.

Une suspension constituée par 382.75 grammes d'eau et 12.75 grammes de 1,2,3-propanetriol triacétate, est pulvérisée sur le mélange du rifaximin dans un appareillage de lit fluide, à l'aide d'une pompe péristaltique avec une capacité de 11 grammes/minute et maintenant la température à une valeur constante de 80°C pendant tout le processus. Le mélange est séché à 80°C et le séchage est continué jusqu'à ce que la perte de poids soit constante. Le contenu d'eau résiduelle dans les micros granules est déterminé (Karl Fisher) et

il est égale à 0.5%. En conséquence, les micros granules obtenus sont soumis à la spectroscopie des rayons X et le diffractogramme rapporté sur le schéma 3 correspond au polymorphe α du rifaximin.

Exemple 4

Préparation du rifaximin β avec un contenu d'eau résiduelle inférieure à 4.5% en présence de PEG 400

199 grammes du rifaximin sont mélangés pendant 5 minutes dans un appareillage de lit fluide ayant une température d'entrée de 80°C, avec 1 gramme d'Aerosil®.

Une suspension composée de 360 grammes d'eau et de 40 grammes de PEG 400 (glycol de polyéthylène avec la formule $H-[O-CH_2-CH_2]_n-OH$, est pulvérisés sur le mélange du rifaximin dans un appareillage de lit fluide, à l'aide d'une pompe péristaltique avec une capacité de 6 grammes/minute et maintenant la température à une valeur constante de 80°C pendant tout le processus. Le mélange est séché à 80°C, et le séchage est continué jusqu'à ce que la perte de poids soit constante. Le contenu d'eau résiduelle dans les micros granules est déterminée (Karl Fisher) et il est égale à 0.8%.

En conséquence, les micros granules obtenus sont soumis à la spectroscopie des rayons X et le diffractogramme rapporté sur le schéma 4 correspond au polymorphe β du rifaximin. Les mêmes résultats sont obtenus en utilisant la cellulose hydroxyéthylique ou l'acide tartrique au lieu de PEG 400.

Exemple 5

Préparation des micros granules résistants gastriques du rifaximin β avec un contenu d'eau résiduelle inférieur à 4.5% en présence de 1.2-propanediol

Cet exemple démontre que le polyol 1,2-propanediol ajouté au rifaximin pour obtenir le rifaximin β avec un contenu d'eau résiduelle inférieur à 4.5%, peut simultanément fonctionner comme plastifiant dans la préparation des films pour couvrir les granules sans l'ajout d'autres composés ayant cette fonction.

25.000 grammes de la poudre de rifaximin et de 125 grammes d'Aerosil®, qui agissent comme agents de fluidisation, sont chargés dans un appareillage de lit fluide pour l'application de films enduits sur les ingrédients actifs avec le type de film Glatt GPC 30, équipé d'un système Wurster de 18 pouces.

Au même temps, une suspension est préparée dans un mélangeur sous agitation comme décrit dans le tableau 1.

Tableau 1

Composition	Préparation de Micros granules
Eau Déminéralisée	48.107g
Kollicoat® MAE 100P	9.281g
1,2- Propanediol	1392g
Talc	2.475g
Dioxyde de Titane FU	557g
Oxyde de Fer E172	62g

Les composants solides sont de manière homogène dispersés dans l'eau déminéralisée avec un homogénéisateur de Ultra Turrax de grande vitesse. La suspension homogénéisée est chargée dans l'appareil de type Wurster avec une pompe péristaltique et nébulisée sur le mélange de poudre du rifaximin et d'Aerosil® 200 à une pression comprise entre 1.0 et 1.5 barre, par un bec de 1.8 mm.

L'application enduisante de film est effectuée dans les mêmes conditions comme décrit dans le tableau 2.

Tableau 2

Paramètres du Processus	Phase de Préchauffage	Application de solution enduisante	Séchage
Flux d'Air à l'Entrée entrance (m ³ / heure)	400 ± 100	550 ± 100	350 ± 50
Température d'Air à l'Entrée (°C)	60 ± 2	60 ± 10	80 ± 2
Température du Produit (°C)	32	25 - 27	60 ± 2
Pression du Jet (barre) (phase initiale)		1 -1.5 ± 0.1	
Vitesse du Jet (g / min)		150 -200	

Le contenu d'air résiduel sur les micros granules obtenu ultérieurement et déterminé selon Karl Fischer, a eu un résultat égal à 1.2%. Le diffractogramme des rayons X des micros granules obtenus, rapporté sur le schéma 5, correspond au polymorphe β.

Exemple 6**Préparation pharmaceutique du rifaximin β préparé dans des sacs thermo soudés**

9.12 kilogrammes de micros granules résistants gastriques du rifaximin préparés selon l'exemple 5, 19.58 kilogrammes de sorbitol, 0.49 kilogramme d'aspartame, 0.21 kilogramme d'acide citrique anhydre, 2.10 kilogrammes de pectine, 2.10 kilogrammes de mannitol, 0.21 kilogramme de néohespéridine D.C, 1.12 kilogramme de saveur de cerise et 0.07 kilogramme de gel de silice sont tamisés sur un passoire de maille de 0.5 mm et mélangés par la suite pendant 20 minutes dans un mélangeur V. Le mélange résultant est divisé et placé dans des sacs thermo soudés contenant 5 grammes du produit correspondant à 800 mg de rifaximin. La composition de la spécialité médicamenteuse contenue dans le sac thermo soudé est rapportée dans le tableau 3 suivant.

Tableau 3

Composés	Composition d'un sac thermo- soudés (mg)	
	(mg)	%
Micros granules résistants gastriques de rifaximin B	1303	26.06
Aspartame	70	1.40
acide citrique Anhydre	30	0.60
Pectine	300	6.00
Mannitole	300	6.00
Néohespéridine DC	30	0.60
Sorbitol	2797	55.94
Saveur de cerise	160	3.20
Gel de Silice	10	0.20

La résistance gastrique des micros granules contenus dans les sacs thermo soudés est évalué après 12 mois de stockage à 25°C comme révélé dans le 28^{ème} Brevet des Etats-Unis, Edition, page 2417, obtenant les mêmes résultats que ceux obtenus sur les micros granules préparés comme dans l'exemple 1, qui est une dissolution égale à 2.2% dans l'acide chlorhydrique 0.1N et égale à 91.1% dans l'amortisseur à 6.8 pH.

Exemple 7

Préparation pharmaceutique sous forme de comprimés contenant le rifaximin β préparé selon l'exemple 5

9.3 kilogrammes de micros granules résistants gastriques de rifaximin préparés selon l'exemple 1, 593 g de Glicolate d'amidon de sodium, 100 g de stéarate de magnésium sont tamisés sur un passoire de maille de 0.5 mm et puis mélangés pendant 20 minutes dans un mélangeur V. Le mélange résultant est transformé en comprimés à l'aide d'une machine rotatoire de comprimés (Fette 1200) équipée d'un oblong, ayant un score de 19 x 9 mm de poinçons, rapportant un poids final de 718 mg, correspondant à 400 mg de rifaximin.

La composition de comprimés est rapportée dans le tableau 4.

Tableau 4

Composition de comprimés	Quantité	
	mg	%
Micros granules résistants gastriques de Rifaximin (correspondant à 400 mg de rifaximin)	650.00	90.53
Carboxyméthylcellulose de Sodium	34.95	4.87
Avicel ® PH 101	24.31	3.34
Mg-stéarate	8.74	1.21
	718.00	100.00

Les comprimés sont alors enduits, à l'aide d'un équipement de cuvette conventionnel, d'un film hydroxypropylméthylcellulose afin d'améliorer l'aspect et réaliser des propriétés qui masquent le goût. La composition de film unitaire est rapportée dans le tableau 5.

Tableau 5

Composition enduisante	Quantité (mg)
HPMC	14.07
Dioxyde de Titanium	4.10
Na-EDTA	0.05
Propylène Glycol	1.37
Oxyde de Fer Rouge E 172	0.41

REVENDEICATIONS

1. L'utilisation d'un ou de plusieurs composés (ci-dessus définis en tant que « polyols) portant au moins deux groupes hydroxy pour stabiliser les formes polymorphes de rifaximin.
2. L'utilisation selon la revendication 1 d'un ou de plusieurs polyols choisis parmi le groupe consistant de polyols contenant deux à sept atomes de carbone et deux à sept groupes hydroxy, des monosaccharides, des disaccharides, des polysaccharides tels que l'amidon, la cellulose et leurs dérivés, le dextrine et le maltodextrine, la gomme xantan, les acides dihydroxy et les acides polyhydroxy.
3. L'utilisation selon la revendication 1 d'un ou de plusieurs polyols de la formule 1 :
$$\text{H [O-CH- (X) - CH}_2\text{] n-OH}$$

(I)

où X représente l'hydrogène ou l'alkyl inférieur, et n peut s'étendre entre 1 et 20.
4. L'utilisation selon la revendication 1 du 1.2.3-propanetriol.
5. L'utilisation selon la revendication 2 du polyol ayant la formule générale H [O-CH- (X) - CH₂] n-OH, où n peut s'étendre entre 2 et 14.
6. L'utilisation selon la revendication 2 de 1.2 - propanédiol.
7. L'utilisation selon la revendication 1 du polyol d'obtenir le rifaximin dans l'état solide dans le polymorphe de forme β ayant un contenu d'eau résiduelle inférieur à 4.5%.
8. Des formes polymorphes de rifaximin dans un état solide stabilisé par l'utilisation d'un ou de plusieurs polyols selon les revendications 1 à 6, indépendamment du contenu d'eau résiduelle.
9. Un polymorphe de Rifaximin β dans un état solide, stabilisé par l'utilisation d'une ou de plusieurs polyol comme revendiqué dans les revendications 1 à 6, indépendamment du contenu d'eau résiduelle.
10. Des préparations médicinales orales et topiques contenant le rifaximin dans le polymorphe de forme β stabilisé par un ou plusieurs polyols selon les revendications 1 à 6, indépendamment du contenu d'eau résiduelle ainsi que des excipients bien connus dans les états dans le domaine, tels que les diluants, les ligands, les lubrifiants, les désintégrants, les colorants, les saveurs et les édulcorants, pour le traitement des pathologies qui nécessitent la thérapie antibiotique.
11. Des Microgranules de rifaximin résistants gastriques β où le polymorphe β est stabilisé avec un ou plusieurs polyols selon les revendications 1 à 6, indépendamment du contenu d'eau résiduelle.

12. Un Rifaximin β dans des sacs thermo soudés où le polymorphe β est stabilisé par l'utilisation d'un ou de plusieurs polyols selon les revendications 1 à 6, indépendamment du contenu d'eau résiduelle.
13. Un Rifaximin β sous la forme de comprimé où le polymorphe β est stabilisé par l'utilisation d'un ou de plusieurs polyols selon les revendications 1 à 6, indépendamment du contenu d'eau résiduelle.
14. Un procédé pour la préparation de rifaximin sous la forme de polymorphe β selon la revendication 9, caractérisée par le fait que ce rifaximin dans un état solide est mis en contact avec une solution aqueuse d'un ou de plusieurs polyols comme revendiqué dans les revendications 1 à 6, à une concentration comprise entre 5% et 59% (poids/poids), à une température entre 30°C et 90°C, pendant une période comprise entre 1 et 24 heures, et par le fait que, après la séparation résiduelle solide, elle est séchées à une température entre 30 et 80°C, à une pression ambiante ou sous vide, pendant une période comprise entre 2 et 72 heures.
15. Un procédé pour la préparation de rifaximin sous la forme de polymorphe β comme revendiqué dans la revendication 9, caractérisée par le fait qu'une solution aqueuse de polyol contenant un ou plusieurs polyols selon les revendications 1 à 6 à des concentrations comprises entre 5 et 50% (poids/poids) est pulvérisées sur le rifaximin β dans un état solide dans un appareillage de lit fluide à une température d'entrée entre 40°C et 90°C et le mélange obtenu ainsi est soumis au séchage sous un flux d'air à une température entre 40 et 90°C.

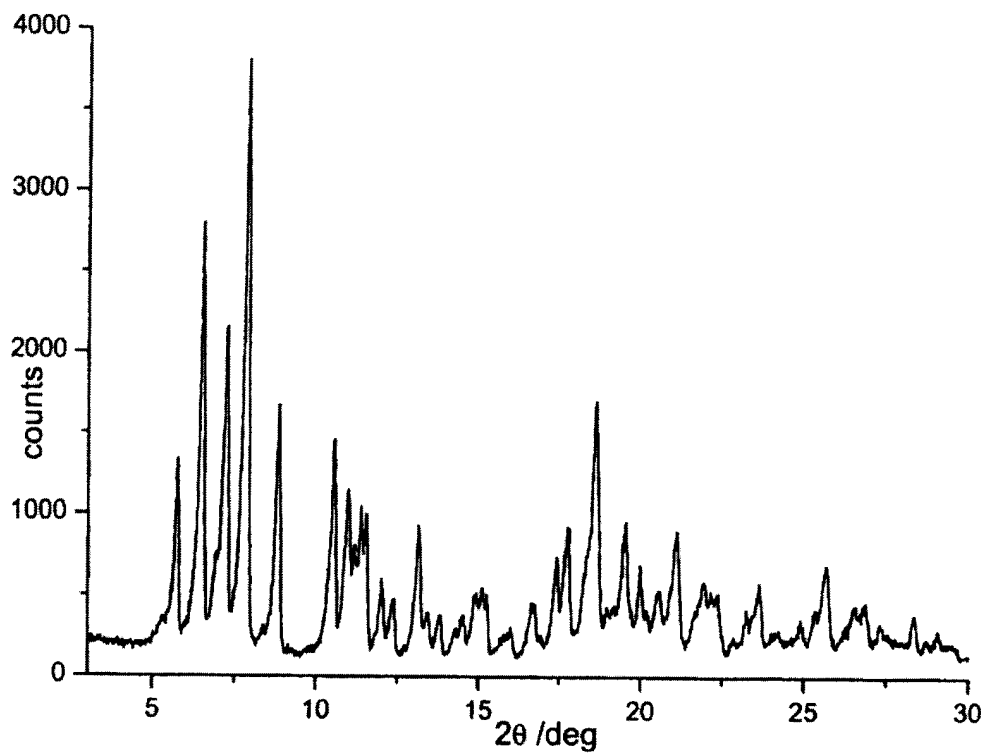


Schéma 1

Un diffratogramme de poudre de rayon X de la forme polymorphe β du rifaximin en présence du 1,2-propanédiol

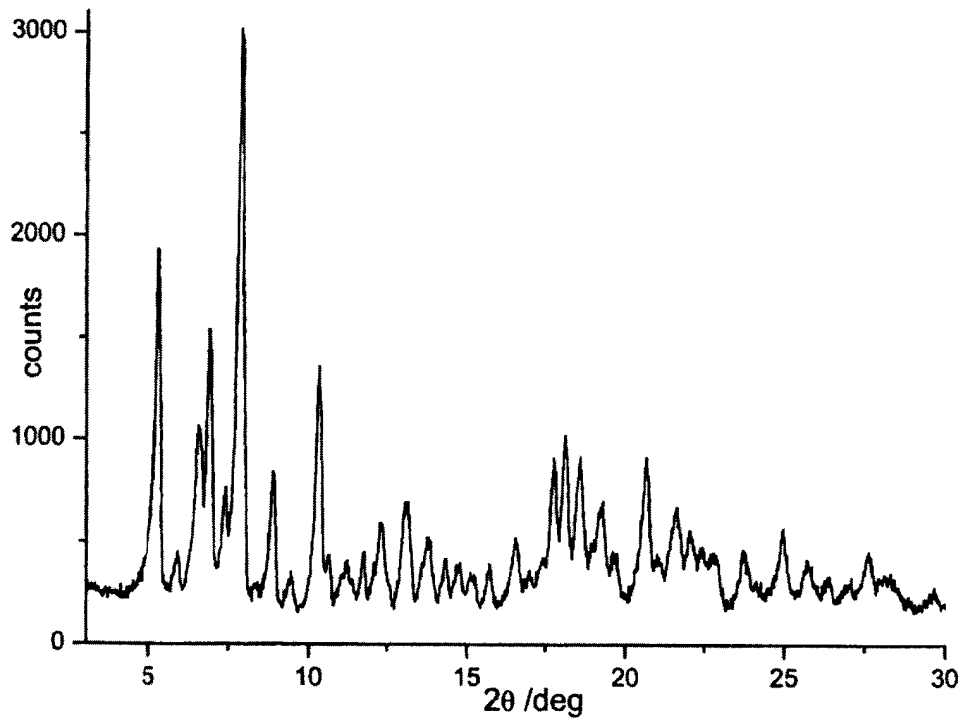


Schéma 2

Un diffratogramme de poudre de rayon X de la forme polymorphe β du rifaximin sans le 1,2-propanédiol

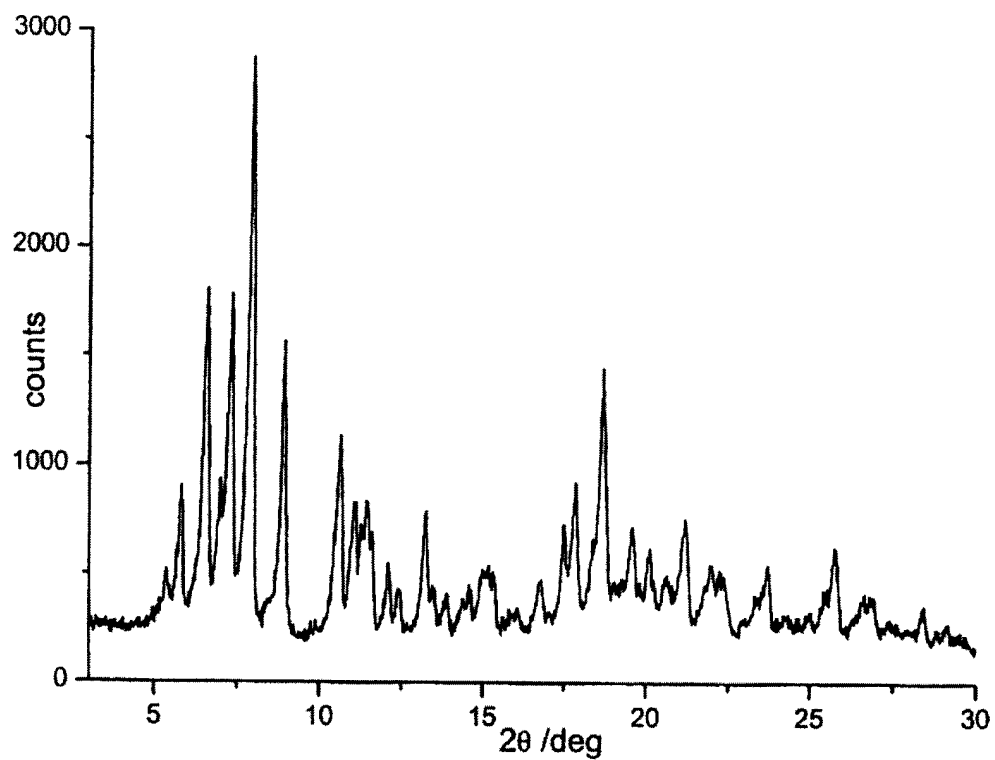


Schéma 3

Un diffratogramme de poudre de rayon X de la forme polymorphe α du rifaximin en présence du 1,2,3-propanétriol triacétate

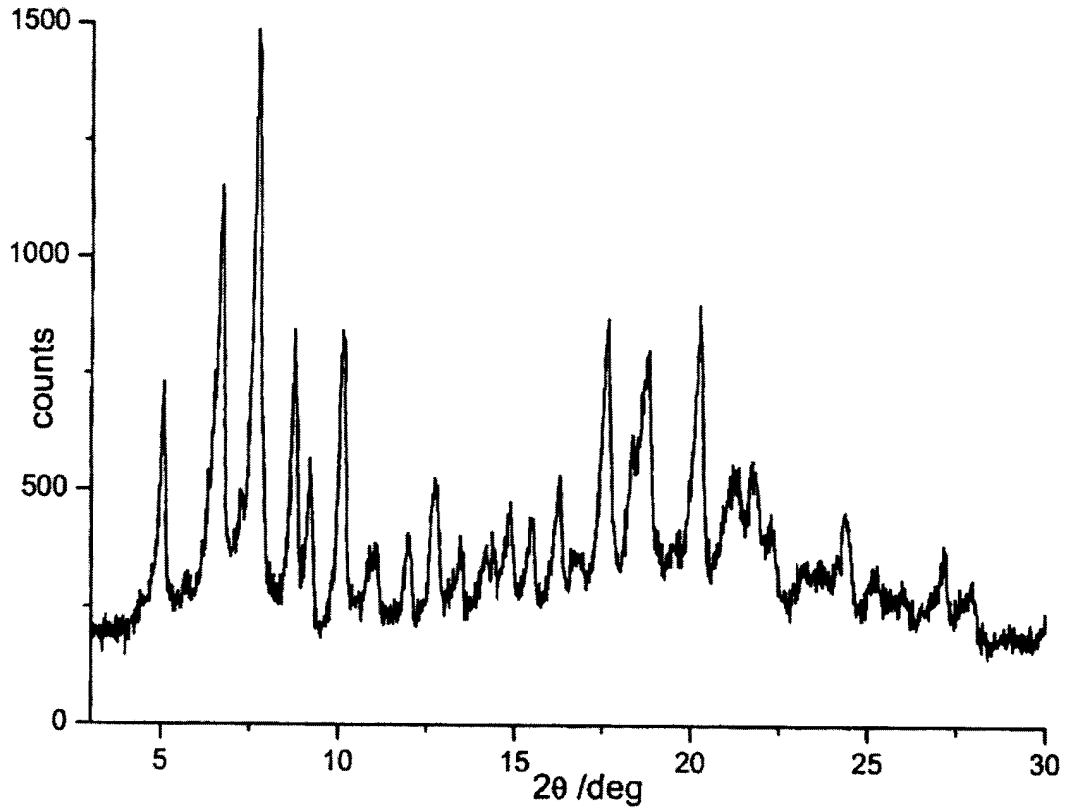


Schéma 4

Un diffratogramme de poudre de rayon X de la forme polymorphe β du rifaximin en présence du PEG 400

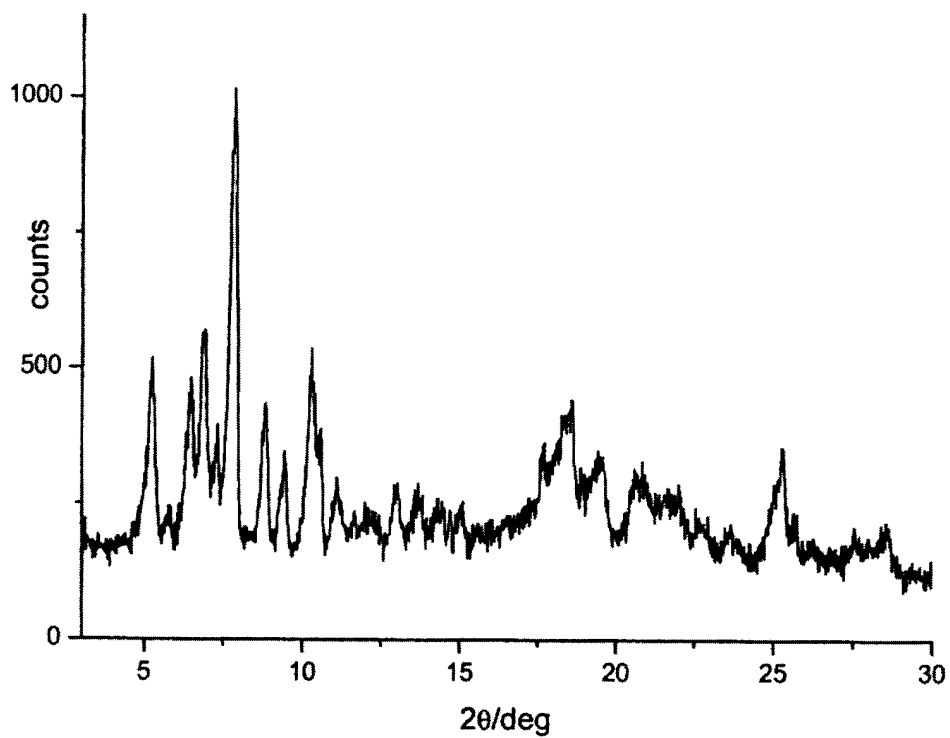


Schéma 5

Un diffratogramme de poudre de rayon X des micros granules de résistance gastrique du polymorphe β du rifaximin