



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3546464 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 498/22 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.08.24
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.06.17
(86)	European Application Nr.	19169546.9
(86)	European Filing Date	2015.05.07
(87)	The European Application's Publication Date	2019.10.02
(30)	Priority	2014.05.12, US, 201461992017 P
(84)	Designated Contracting States:	AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ; IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
(62)	Divided application	EP3143027, 2015.05.07
(73)	Proprietor	Alfasigma S.p.A., Via Ragazzi del '99 n. 5, 40133 Bologna, Italia
(72)	Inventor	VISCOMI, Giuseppe Claudio, c/o Alfasigma S.p.A.Via Ragazzi del '99 n. 5, 40133 Bologna, Italia MAFFEI, Paola, c/o Alfasigma S.p.A.Via Ragazzi del '99 n. 5, 40133 Bologna, Italia SFORZINI, Annalisa, c/o Alfasigma S.p.A.Via Ragazzi del '99 n. 5, 40133 Bologna, Italia GREPIONI, Fabrizia, c/o University of BolognaChemical Department "G. Ciamician"Via Selmi 2, 40126 Bologna, Italia CHELAZZI, Laura, Via degli Scardassieri 159, Sesto Fiorentino, 50019 Firenze, Italia
(74)	Agent or Attorney	CURO AS, Vestre Rosten 81, 7075 TILLER, Norge

(54)	Title	PREPARATION AND USE OF CRYSTALLINE FORM TAU OF RIFAXIMIN SOLVATED WITH DEGME
(56)	References Cited:	JP-A- 2013 184 902 WO-A1-2012/150561 WO-A2-2012/109605 DARIO BRAGA ET AL: "The structure-property relationship of four crystal forms of rifaximin", CRYSTENGCOMM, vol. 14, no. 20, 2012, pages 6404-6411, XP055046463, DOI: 10.1039/c2ce25920f

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

Patentkrav

1. Anvendelse av dietylenglykolmonoetyleter (DEGME) for å framskaffe rifaximin τ som er en krystallinsk oppløsning med DEGME.
2. Anvendelse ifølge krav 1, hvori DEGME og rifaximin-komponenten foreligger i et molforhold på 1:1.
3. Anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvori rifaximin τ er kjennetegnet ved et tetragonalt krystallsystem, hvori romgruppen er P41212 og enhetscelle-parameterne er $a=b=16,51(1) \text{ \AA}$; $c=3680(1) \text{ \AA}$; $\alpha=\beta=\gamma=90^\circ$; $V=10027(1) \text{ \AA}^3$.
4. Anvendelse ifølge krav 3, hvori rifaximin τ er kjennetegnet ved et røntgendiffraksjonsspektrum med topper for vinkelverdiene $2\theta \pm 0,1^\circ$ på $5,9^\circ$; $9,0^\circ$ og $12,9^\circ$; eller $5,9^\circ$; $12,9^\circ$ og $18,8^\circ$; eller $5,9^\circ$; $15,4^\circ$ og $23,4^\circ$; eller $9,0^\circ$; $15,4^\circ$ og $23,4^\circ$ eller $12,9^\circ$; $22,8^\circ$ og $23,4^\circ$.
5. Anvendelse ifølge krav 4, hvori rifaximin τ er kjennetegnet ved et røntgendiffraksjonsspektrum med topper for vinkelverdiene $2\theta \pm 0,1^\circ$ på $5,9^\circ$; $9,0^\circ$; $12,9^\circ$; $15,4^\circ$; $18,8^\circ$; $22,8^\circ$ og $23,4^\circ$.
6. Framgangsmåte for framstilling av en krystallinsk form τ av rifaximin som er en solvatisert form av rifaximin med dietylenglykolmonoetyleter (DEGME), hvilken framgangsmåte omfatter trinnene med å:
 - løse opp rifaximin i dietylenglykolmonoetyleter (DEGME), i et molforhold DEGME:-rifaximin som varierer fra 4:1 til 500:1, ved temperaturer som varierer fra romtemperatur til 100°C , i en varighet som varierer fra 5 minutter til 5 timer for å framskaffe en rifaximin-løsning;
 - kjøle løsningen til en temperatur som varierer fra romtemperatur til -20°C og i et tidsrom som varierer fra 1 time til 20 timer;
 - filtrere løsningen for å framskaffe et rifaximin-bunnfall;
 - tørke bunnfallet ved en temperatur som varierer fra romtemperatur til 40°C under et trykk som varierer fra omgivelsestrykk til 0,001 Torr, i en varighet som varierer fra 10 minutter til 1 dag.
7. Framgangsmåte ifølge krav 6, hvori bunnfallet før tørking vaskes med ikke-polart organisk løsningsmiddel.
8. Framgangsmåte ifølge krav 6 eller 7, hvori rifaximin τ er kjennetegnet ved et tetragonalt krystallsystem, hvori romgruppen er P41212 og enhetscelleparameterne er $a=b=16,51(1) \text{ \AA}$; $c=3680(1) \text{ \AA}$; $\alpha=\beta=\gamma=90^\circ$; $V=10027(1) \text{ \AA}^3$.

9. Framgangsmåte ifølge krav 8, hvori rifaximin τ er kjennetegnet ved et røntgen-diffraksjonsspektrum med topper med for vinkelverdiene $2\theta \pm 0,1^\circ$ på $5,9^\circ$; $9,0^\circ$ og $12,9^\circ$; eller $5,9^\circ$; $12,9^\circ$ og $18,8^\circ$; eller $5,9^\circ$; $15,4^\circ$ og $23,4^\circ$; eller $9,0^\circ$; $15,4^\circ$ og $23,4^\circ$ eller $12,9^\circ$; $22,8^\circ$ og $23,4^\circ$.
10. Framgangsmåte ifølge krav 9, hvori rifaximin τ er kjennetegnet ved et røntgen-diffraksjonsspektrum med topper for vinklene $2\theta \pm 0,1^\circ$ på $5,9^\circ$; $9,0^\circ$; $12,9^\circ$; $15,4^\circ$; $18,8^\circ$; $22,8^\circ$ og $23,4^\circ$.
11. Framgangsmåte ifølge ett av kravene 6 til 10, hvori nevnte rifaximin τ er en støkiometrisk oppløsning, hvori DEGME og rifaximin foreligger i et molforhold på 1:1.
12. Anvendelse av en enkelt krystall av rifaximin τ som er en solvatisert form av rifaximin med
 10 DEGME som oppviser et tetragonalt krystallsystem, hvori romgruppen er P41212 og enhetscelleparameterne er $a=b=16,51(1) \text{ \AA}$; $c=3680(1) \text{ \AA}$; $\alpha=\beta=\gamma=90^\circ$; $V=10027(1) \text{ \AA}^3$, kjennetegnet ved et røntgendiffraksjonsspektrum med topper for vinkelverdiene $2\theta \pm 0,1^\circ$ på $5,9^\circ$; $9,0^\circ$ og $12,9^\circ$; eller $5,9^\circ$; $12,9^\circ$ og $18,8^\circ$; eller $5,9^\circ$; $15,4^\circ$ og $23,4^\circ$; eller $9,0^\circ$; $15,4^\circ$ og $23,4^\circ$ eller $12,9^\circ$; $22,8^\circ$ og $23,4^\circ$ eller er kjennetegnet ved et røntgendiffraksjonsspektrum som oppviser
 15 topper for vinklene $2\theta \pm 0,1^\circ$ på $5,9^\circ$; $9,0^\circ$; $12,9^\circ$; $15,4^\circ$; $18,8^\circ$; $22,8^\circ$ og $23,4^\circ$ for å detektere nærvær av rifaximin τ i en blanding av rifaximiner som eventuelt omfatter andre krystallformer og amorfe former av rifaximin, kjennetegnet ved sammenlikning av et røntgen-pulverdiffraksjonsmønster for blandingen med røntgen-pulverdiffraksjonsmønsteret for den enkle krystallen av rifaximin τ .
- 20 13. Anvendelse ifølge krav 12, hvori røntgendiffraksjonsmønsteret er framskaffet ved å plassere blandingen i et røntgen-diffraktometer og å framskaffe en intens stråle med monokromatisk røntgen på blandingen for å produsere et regulært mønster med refleksjoner for på denne måten å framskaffe et røntgendiffraksjonsmønster for blandingen.
14. Anvendelse ifølge ett av kravene 12 eller 13, hvori rifaximin τ identifiseres i blandingen ved
 25 detektering av topper fra røntgen-pulverdiffraksjonsmønsteret for den enkle krystallen av rifaximin τ i røntgen-pulverdiffraksjonsmønsteret for blandingen.
15. Anvendelse ifølge ett av kravene 12 til 14, hvori sammenfallet av relevante topper i de beregnede mønstrene for rifaximin τ og blandingen av rifaximiner tillater identifisering av rifaximin τ i en blanding eller i nærvær av en amorf fast form.