(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 743 719**

(21) Número de solicitud: 201930349

(51) Int. Cl.:

C07D 498/22 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)
C07B 63/04 (2006.01)
A61P 1/12 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

(12) SOLICITUD DE PATENTE A2

(22) Fecha de presentación:

16.04.2019

(30) Prioridad:

18.04.2018 MX MX/a/2018/004788

(43) Fecha de publicación de la solicitud:

20.02.2020

(71) Solicitantes:

ALPARIS, S.A. DE C.V. (100.0%)
Lope de Vega No. 117, Piso 10, Colonia Polanco V Sección
11560 Ciudad de México MX

(72) Inventor/es:

DOMÍNGUEZ CHÁVEZ, Jorge Guillermo;
MONDRAGÓN VÁSQUEZ, Karina y
SENOSIAIN ARROYO, Héctor

(74) Agente/Representante:

PADIAL MARTÍNEZ, Ana Belén

(54) Título: **NUEVAS FASES SÓLIDAS DE RIFAXIMINA**

(57) Resumen:

La presente invención se refiere a nuevas formas sólidas de rifaximina, en particular a cocristales y coamorfos de rifaximina y un coformador seleccionado del grupo que comprende ácidos carboxílicos, aminoácidos, compuestos fenólicos y biotina. Las nuevas formas sólidas de rifaximina presentan una solubilidad diferente a la del polimorfo rifaximina K y rifaximina.

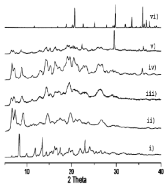


Figura 2a

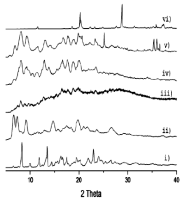


Figura 2b

ES 2 743 719 A2

DESCRIPCIÓN

NUEVAS FASES SÓLIDAS DE RIFAXIMINA

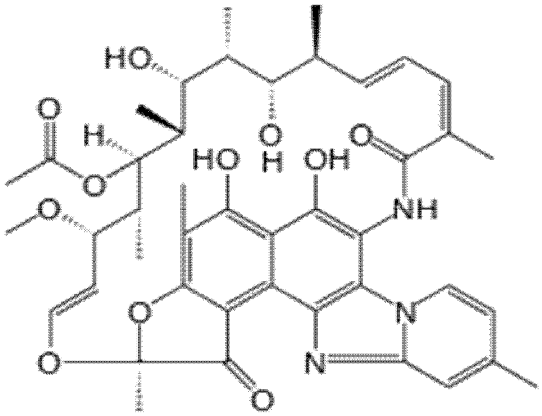
CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a nuevas formas sólidas (NFS) de Rifaximina (RFX), particularmente a cocristales y coamorfos de RFX, con un coformador seleccionado de derivados de ácidos carboxílicos, nutracéuticos y aminoácidos, así como los respectivos solvatos, hidratos y/o polimorfos de la nueva fase sólida; a su uso en la preparación de una composición para el tratamiento de padecimientos que requieran de actividad farmacológica frente a bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, tanto aerobias como anaerobias, incluyendo un amplio intervalo de bacterias enteropatógenas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

En la presente invención, las nuevas formas sólidas (NFS), corresponden a cocristales, coamorfos o sales, y sus respectivos solvatos e hidratos y son obtenidas mediante experimentación técnica. Los cocristales y los coamorfos son entidades químicas con propiedades fisicoquímicas diferentes a las sales o polimorfos del principio activo base, y se caracterizan por la naturaleza de las interacciones intermoleculares presentes entre la molécula activa y un segundo constituyente sólido denominado coformador.

Un cocristal es un cristal multicomponente formado por dos o más moléculas no idénticas y en donde los dos o más componentes del cocristal forman una red cristalina periódica que se caracteriza porque los componentes se encuentran unidos por interacciones intermoleculares -como las fuerzas de Van der Waals, apilamientos-π, puentes de hidrógeno o interacciones electrostáticas, pero sin formar enlaces covalentes. De manera similar, un coamorfo es un sólido amorfo multicomponente, coamorfo sin un arreglo a largo alcance definido y que se encuentra compuesto por dos o más moléculas no idénticas que se mantienen unidas a través de interacciones intermoleculares, lo que proporciona estabilidad física y química a la fase amorfa e inhibe su tendencia a cristalizar.
La Rifaximina (RFX), 4-deoxi-4'-metilpyrido[1',2'-1,2]imidazo-[5,4-c]-rifamicina es un compuesto sintético antiinfeccioso intestinal derivado de rifampicina (ver Fórmula 1).



Fórmula 1. Estructura química de Rifaximina (RFX)

Rifaximina presenta actividad en bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, tanto aerobias como anaerobias, incluyendo un amplio intervalo de bacterias enteropatógenas.

Rifaximina es utilizado como antinfeccioso, para el tratamiento de enterocolitis bacteriana resistente al tratamiento sintomático en pacientes de riesgo, colitis pseudomembranosa en pacientes resistentes a vancomicina, diverticulitis aguda, profilaxis perioperatoria en cirugía gastrointestinal y como terapia coadyuvante en la hiperamoniemia.

La absorción de rifaximina en el tracto gastrointestinal es prácticamente nula, lo que favorece su elevada concentración en forma activa en la luz intestinal y en las heces.

Las Nuevas Formas Sólidas (NFS) de la presente invención no se encuentran reportadas en ningún documento del estado de la técnica. A continuación se enlistan documentos de patente y artículos relacionados con el estado sólido de rifaximina (RFX).

1.WO2005044823 (US7045620), de Alfa W., se refiere a polimorfos alfa, beta y gamma de RFX.

2.WO2006094662 (US8518949), de Alfa W., se refiere a polimorfos delta y épsilon de RFX.

3.WO2009108730 (MX318780, US20100174064, US8067429), de Salix Pharmaceuticals,

se refiere a polimorfos ζ, $\gamma-1(\zeta)$, η, $\alpha-\sigma\varepsilon\chi\alpha$, mesilato o formas amorfas de RFX.

4.WO2010122436 (MX338334), de Alfa W., se refiere a un proceso para obtener derivados de rifamicina.

5.WO2011153444 (MXPA2012013945, US8513275, US8815888), de Salix Pharmaceuticals, se refiere al polimorfo kappa, theta y cocristal de RFX con piperazina.

6.WO2011103120 de Salix Pharmaceuticals, se refiere a polimorfos ζ, η, ι, $\iota-$seca, $\iota-$seca', o B de RFX.

7.WO201215695 (MX348393, US8877770) de Clarochem, se refiere a un cristal de RFX "k".

8.WO2012156533 (MX344858, US20140155422) de Friulchem se refiere a un proceso para preparar formas pseudocristalinas casi amorfas de RFX.

9.WO2012109605 (MX350448) de Salix Pharmaceuticals, se refiere a los polimorfos Mu, Pi_s, Xi, Omicron.

10.US20120258166 de Alfa W., se refiere a composiciones de RFX amorfa

11.US20120196887, de Charles Darkoh, se refiere a composiciones de RFX y ácidos biliares.

12.WO2014006576 (MX2014015799) de Alfa W., se refiere a coprocesados de RFX y aminoácidos Ser, Hys, Trp, Val, Leu, Ile.

13.WO2015014984 (MXPA2016001199, CA2920080A) de Clarochem, divulga un proceso para preparar forma kappa y forma cristalina de RFX solvatada.

14.Viscomi, G.C., Campana M., Braga D., Crystal form of Rifaximin CrysEngComm, 2008,

10, 1074-1081.

15.Braga D., Crystal form of rifaximin CrysEngComm, 2012, 14, 6404-6411.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a compuestos sólidos también mencionados como nuevas formas sólidas (NFS) de Rifaximina (RFX), particularmente a cocristales y coamorfos de rifaximina y un coformador seleccionado de derivados de ácidos dicarboxilicos y aminoácidos, así como los respectivos solvatos, hidratos y/o polimorfos de la nueva fase sólida.

La invención también se refiere al uso de dichas nuevas formas sólidas para elaborar medicamentos útiles como antiinfecciosos y/o en el tratamiento de padecimientos relacionados con el tracto gastrointestinal.

En una modalidad de la presente invención, las NFS de rifaximina cocristales comprenden rifaximina y un coformador ácido dicarboxilico seleccionado de ácido D-tartárico, L-tartárico, DL-tartárico D-málico, L-málico, DL-málico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido malónico, glutarico, azelaico, con estequiometría que va de 1:1 a 3:1 y 3:1 a 1:1, preferentemente 2:1, 1:1 y 1:2. También se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos cocristales, y su uso como agentes antiinfecciosos.

Las NFS de rifaximina cocristales son más estables y presentan menor solubilidad que rifaximina amorfa o rifaximina polimorfo K, lo que impacta disminuyendo su absorción y favorece su concentración en la luz intestinal y en las heces donde tiene su efecto terapéutico.

En otra modalidad se presentan NFS de rifaximina coamorfas que comprenden RFX y el coformador ácido D-málico.

En otra modalidad se presentan NFS de rifaximina cristalinas que comprenden RFX y el

coformador ácido L-tartárico, ácido L-málico y ácido D-tartárico.

En otra modalidad se presentan NFS coamorfas de rifaximina y un coformador seleccionado de diversos aminoácidos, entre ellos: L-Lisina (L-Lys), L-Arginina (L-Arg), L-cisteína (L-Cys), L-Histidina (His), Glicina (Gly), DL-Alanina (DL-Ala), L-fenilalanina, L-metionina, L-tirosina y DL-triptófano, con estequiometría fármaco:coformador seleccionada de 2:1, 1:1 y 1:2. También se presentan composiciones farmacéuticas que contienen dichas NFS, y su uso como agentes antiinfecciosos.

Las NFS coamorfas de rifaximina L-Cisteína HCl monohidrato presentan solubilidad diferente y mantienen su solubilidad constante por un periodo mayor a 12 horas.

En otra modalidad se presentan nuevas formas sólidas de rifaximina con un coformador nutracéutico que comprende al menos un grupo carboxílico y/o un grupo polifenol o compuesto fenólico seleccionado de biotina, resorcinol, catecol, ácido cumárico, resveratrol y ácido trans-aconítico. Para estos coformadores se probaron diferentes estequiometrías, obteniéndose un compuesto cristalino con RFX y biotina con estequiometría fármaco:coformador 1:2, así como NFS amorfas RFX:resorcinol 1:1, RFX:catecol 1:1, RFX: ácido trans-aconítico 1:1, RFX:ácido cumárico 2:1 y RFX:resveratrol 2:1.

La Rifaximina (RFX) es un agente sintético antiinfeccioso intestinal derivado de rifampicina, su absorción en el tracto gastrointestinal es prácticamente nula, lo que favorece su elevada concentración en forma activa en la luz intestinal y en las heces.

RFX tiene diversos grupos donadores y aceptores de puente de hidrógeno (ver Fórmula 1), por lo que es potencialmente capaz de establecer multiples interacciones intermoleculares con grupos funcionales polares complementarios. La presente invención presenta NFS que pueden ser cocristales y coamorfos y sales, formados a partir de interacciones intermoleculares de RFX con coformadores que contienen grupos carbonilo, hidroxilo y/o amino.

Durante el proceso de obtención de las NFS se puede pensar en una gran cantidad de combinaciones con los posibles coformadores. No obstante, no todas las combinaciones

fármaco coformador pueden establecer interacciones intermoleculares que generen una nueva fase sólida estable.

Aunque se tenga un buen conocimiento de la fisicoquímica y la estructura química de los componentes que formarán una nueva fase sólida, resulta prácticamente imposible la elucidación *a priori*, de qué coformadores formarán un cocristal o coamorfo o sales, ya que las interacciones que determinan la estructura de éstos son relativamente débiles y el número de grados de libertad del problema es muy grande. Por estas razones, las nuevas formas sólidas presentadas en este documento no resultan obvias para una persona versada en la materia. Los cocristales, coamorfos, y sales de la presente invención, o sus respectivos solvatos e hidratos, han mostrado una estabilidad fisicoquímica, lo que permite su utilización en la elaboración de composiciones farmacéuticas.

De acuerdo con la presente invención, la obtención de NFS cocristales y coamorfos se logra por el método Slurry con el empleo de un mínimo de disolventes y en condiciones de medio ambiente. Este proceso de obtención abate el costo de operación de equipos para la obtención de cristales y tiene un impacto mínimo en el medio ambiente ya que prácticamente no se emplean disolventes orgánicos o bien, se emplean cantidades pequeñas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Las figuras 1-23 ilustran el resultado de la caracterización de las NFS de rifaximina obtenidos en la presente invención.

Figura 1a. Difractograma de rayos X de polvos de rifaximina polimorfo K.

Figura 1b. Difractograma de rayos X del polvo obtenido del slurry de rifaximina en acetonitrilo.

Figura 2a. Difractogramas de rayos X de polvos de las materias primas y los sólidos obtenidos de los slurries en acetonitrilo: i) RFX, ii) RFX slurry en acetonitrilo, iii) RFX:D-tartárico 2:1, iv) RFX:D-tartárico 1:1, v) RFX:D-tartárico 1:2, vi) Ácido D-tartárico.

Figura 2b. Difractogramas de rayos X de polvos de las materias primas y los sólidos obtenidos de los slurries en acetonitrilo: i) RFX, ii) RFX slurry en acetonitrilo, iii) RFX:L-tartárico 2:1, iv) RFX:L-tartárico 1:1, v) RFX:L-tartárico 1:2, vi) Ácido L-tartárico.

Figura 3a. Difractogramas de rayos X de polvos de las materias primas y los sólidos obtenidos de los slurries en acetonitrilo: i) RFX, ii) RFX slurry en acetonitrilo, iii) RFX:D-málico 2:1, iv) RFX:D-málico 1:1, v) RFX:D-málico 1:2, vi) Ácido D-málico.

Figura 3b. de las materias primas y los sólidos obtenidos de los slurries en acetonitrilo: i) RFX, ii) RFX:L-málico 2:1, iii)RFX:L-málico 1:1, iv) RFX:L-málico 1:2, v) RFX slurry en acetonitrilo, vi) Ácido L-málico.

Figura 4. Difractogramas de rayos X de polvos de las materias primas y los sólidos obtenidos de los slurries en acetonitrilo: i) Ácido malónico, ii) RFX:malónico 1:2, iii) RFX slurry en acetonitrilo, iv) RFX.

Figura 5. Espectro de IR de: i) RFX slurry en acetonitrilo, ii) RFX:malónico 1:2 slurry en acetonitrilo, iii) Ácido malónico slurry en acetonitrilo.

Figura 6. Difractogramas de rayos X de polvos de las materias primas y los sólidos obtenidos de los slurries en acetonitrilo: i) Ácido glutárico, ii) RFX:glutárico 1:2, iii) RFX slurry en acetonitrilo, iv) RFX.

Figura 7. Espectro de IR de: i) RFX slurry acetonitrilo, ii) RFX:glutárico 1:2 slurry en acetonitrilo, iii) Ácido glutárico slurry en acetonitrilo.

Figura 8. Difractogramas de rayos X de polvos de las materias primas y los sólidos obtenidos de los slurries en acetonitrilo: i) Ácido azelaico, ii) RFX:azelaico 1:2, iii) RFX slurry en acetonitrilo, iv) RFX.

Figura 9. Espectro de IR de: i) RFX slurry en acetonitrilo, ii) RFX:azelaico 1:2 slurry en acetonitrilo, iii) Ácido azelaico slurry en acetonitrilo.

Figura 10. Estructuras obtenidas por difracción de rayos X de monocristales del cocristal de RFX:D-tartárico en estequiometría 2:1.

Figura 11. Estructuras obtenidas por difracción de rayos X de monocristales del cocristal de RFX:L-málico en estequiometría 2:1.

Figura 12a. Difractogramas de rayos X calculados de los monocristales: i) RFX:D-tartárico, y ii) RFX:L-málico.

Figura 12b. Difractogramas de rayos X. Comparación de difractogramas calculados a partir de los monocristales, difractogramas de los cocristales obtenidos experimentalmente por slurry en acetonitrilo y difractogramas de las materias primas: i) RFX, ii) RFX slurry en acetonitrilo, iii) RFX:D-tartárico 2:1 calculado del monocristal, iv) RFX:D-tartárico slurry 2:1 en acetonitrilo, v) RFX:L-málico 2:1 calculado del monocristal, y vi) RFX:L-málico slurry 2:1 en acetonitrilo.

Figura 13a. Termograma de DSC (línea I) y TGA (línea II) de la NFS RFX:L-tartárico con estequiometría 1:1.

Figura 13b. Termograma de DSC (línea I) y TGA (línea II) de la NFS RFX:L-málico con estequiometría 1:1.

Figura 13c. Termograma de DSC (línea I) y TGA (línea II) de la NFS RFX:D-málico con estequiometría 1:1.

Figura 13d. Termograma de DSC (línea I) y TGA (línea II) de la NFS RFX:D-tartárico con estequiometría 1:1.

Figura 14. Gráfica de la concentración obtenida de las diferentes disoluciones de las NFS con estequiometría 1:1 y RFX libre con respecto al tiempo: RFX(♦), RFX:D-málico(●), RFX:L-málico(■), RFX:D-tartárico(▲), RFX:L-tartárico(▼).

Figura 15a. Difractogramas de rayos X de polvos de las materias primas y los sólidos obtenidos de los slurries en metanol para: i) RFX slurry en metanol, ii) RFX:L-Arg 2:1, iii) RFX:L-Arg 1:1, iv) RFX:L-Arg 1:2, v) L-Arg.

Figura 15b. Difractogramas de rayos X de polvos de las materias primas y los sólidos obtenidos de los slurries en metanol para: i) RFX slurry en metanol, ii) RFX:L-Cys 2:1, iii) RFX:L-Cys 1:1, iv) RFX:L-Cys 1:2, v) L-Cys.

Figura 15c. Difractogramas de rayos X de polvos de las materias primas y los sólidos obtenidos de los slurries en metanol para: i) RFX slurry en metanol, ii) RFX:L-Lys 2:1, iii) RFX:L-Lys 1:1, iv) RFX:L-Lys 1:2, v) L-Lys.

Figura 16a. Espectros de infrarrojo (IR) de la NFS amorfa y de las materias primas, empleando L-Lisina en proporción RFX:L-Lys 2:1.

Figura 16b. Espectros de IR de la NFS amorfa y de las materias primas, empleando L-Lisina en proporción RFX:L-Lys 1:1.

Figura 16c. Espectros de IR de la NFS amorfa y de las materias primas, empleando L-Arginina en proporción RFX:L-Arg 2:1.

Figura 16d. Espectros de IR de la NFS amorfa y de las materias primas, empleando L-Arginina en proporción RFX:L-Arg 1:2.

Figura 16e. Espectros de IR de la NFS amorfa y de las materias primas, empleando L-Arginina en proporción RFX:L-Arg 1:1.

Figura 16f. Espectros de IR de la NFS amorfa y de las materias primas, empleando L-Cisteina HCl monohidratada en proporción RFX:L-Cys 2:1.

Figura 16g. Espectros de IR de la NFS amorfa y de las materias primas, empleando L-Cisteina HCl monohidratada en proporción RFX:L-Cys 1:1.

Figura 16h. Espectros de IR de la NFS amorfa y de las materias primas, empleando L-Cisteina HCl monohidratada en proporción RFX:L-Cys 1:2.

Figura 17. Gráfica de la concentración obtenida de las diferentes disoluciones de las NFS amorfas y de RFX libre con respecto al tiempo: RFX (■), RFX:L-Arginina 1:1(●), RFX:L-Arginina 2:1(▲), RFX:L-Arginina 1:2 (▼), RFX:L-Lisina 1:1(♦), RFX:L-Lisina 2:1(◄), RFX:L-Cisteína 1:1 (►), RFX:L-Cisteína 1:2 (★) y RFX:L-Cisteína 2:1(⬢).

Figura 18. Difractogramas de rayos X de polvos de las materias primas y los sólidos obtenidos de los slurries en acetonitrilo: i) RFX, ii) RFX slurry en acetonitrilo, iii) RFX:Biotina 1:2 slurry en acetonitrilo, iv) Biotina slurry en acetonitrilo, v) biotina.

Figura 19. Difractogramas de rayos X de polvos de las materias primas y los sólidos obtenidos de los slurries en acetonitrilo: i) RFX, ii) RFX slurry en acetonitrilo, iii) RFX:Resorcinol 1:1 slurry en acetonitrilo, iv) resorcinol slurry en acetonitrilo, v) resorcinol.

Figura 20. Difractogramas de rayos X de polvos de las materias primas y los sólidos obtenidos de los slurries en acetonitrilo: i) RFX, ii) RFX slurry en acetonitrilo, iii) RFX:Catecol 1:1 slurry en acetonitrilo, iv) catecol slurry en acetonitrilo, v) catecol.

Figura 21. Difractogramas de rayos X de polvos de las materias primas y los sólidos obtenidos de los slurries en acetonitrilo: i) RFX, ii) RFX slurry acetonitrilo, iii) RFX:Ácido *trans*-aconítico 1:1 slurry en acetonitrilo, iv) ácido *trans*-aconítico slurry acetonitrilo, v) ácido *trans*- aconítico.

Figura 22. Difractogramas de rayos X de polvos de las materias primas y los sólidos obtenidos de los slurries en acetonitrilo: i) RFX, ii) RFX slurry en acetonitrilo, iii) RFX:ácido cumarico 2:1 slurry en acetonitrilo, iv) ácido cumárico slurry en acetonitrilo, v) ácido cumárico.

Figura 23. Difractogramas de rayos X de polvos de las materias primas y los sólidos obtenidos de los slurries en acetonitrilo: i) RFX, ii) RFX slurry en acetonitrilo, iii) RFX:Resveratrol 2:1 slurry en acetonitrilo, iv) resveratrol slurry en acetonitrilo, v) resveratrol.

Debido a la complejidad para predecir la formación de interacciones intermoleculares en una estructura sólida, la formación de una NFS y las propiedades fisicoquímicas que presentarán éstas, son imposibles de predecir de manera teórica, lo que implica que previamente se realicen una gran cantidad de diferentes experimentos.

Obtención y escalamiento de las NFS a partir de Rifaximina (RFX) y coformadores dicarboxílicos.

La metodología Slurry consiste en realizar mezclas estequiométricas fármaco:coformador y colocarlas en un vial a donde se adicionan unas gotas de disolvente para posteriormente formar un slurry apoyado con un agitador magnético.

En la obtención de NFS también se utiliza la metodología de molienda y evaporación lenta del disolvente utilizando un rotavapor asistido por vacío.

El crecimiento de monocristales se realizó mediante evaporación lenta de mezclas 2:1, 1:1 y 1:2 utilizando acetonitrilo con unas gotas de agua.

Inicialmente, se realizó un slurry de RFX solo en acetonitrilo para comprobar si existía un cambio en la fase en presencia del disolvente.

En las Figuras 1a y 1b se puede observar que la fase de RFX cambia completamente en presencia del disolvente acetonitrilo generando una NFS. La Figura 1a muestra el difractograma de RFX y la Figura 1b muestra el difractograma del slurry de RFX en acetonitrilo.

Una vez determinado que RFX cambia en presencia de disolvente, se realizaron los slurries de mezclas estequiométricas 2:1, 1:1 y 1:2 del fármaco con los ácidos D-tartárico, L-tartárico, D-málico y L-málico, ácido malónico, ácido glutárico y ácido azelaico como coformadores.

Cada NFS se caracteriza por al menos una de las siguientes técnicas: difracción de rayos X

de polvos (DRX polvos), análisis térmico por calorimetría diferencial de barrido (DSC), análisis termogravimétrico (TGA), y espectroscopia infraroja (IR).

En las Figuras 2a y 2b se muestran los difractogramas de polvos de rayos X (DRX) para las NFS de RFX con los ácidos D-tartárico y L-tartárico, respectivamente, los cuales exhiben picos de difracción nuevos a ángulos 2 theta, mayores a 30°.

Con base en estos resultados se puede observar que la obtención de NFS cristalina o amorfa depende de la quiralidad del coformador.

En las Figuras 3a y 3b se muestran los difractogramas de polvos para las fases de RFX con los ácidos D-málico y L-málico, respectivamente. Para RFX:L-málico se observan picos de difracción nuevos a ángulos 2 theta, mayores a 30°. Para RFX:D-málico se observa una NFS amorfa. Al comparar las NFS con estequiometrías 2:1, 1:1 y 1:2 podemos observar que las posiciones de las bandas no coinciden entre sí, porque se están obteniendo fases coamorfas de diferente estequiometría. De acuerdo con los difractogramas se puede asumir que la formación de una NFS cocristal o coamorfo de RFX:Málico, depende de la quiralidad del coformador.

Se realizaron slurries de mezclas 1:1, 1:2 y 2:1 Rifaximina (RFX):coformador con ácido malónico, ácido glutárico y ácido azelaico, de los cuales resultaron en NFS para la proporción 1:2. Para estas NFS se observan picos de difracción nuevos en la prueba de DRX (ver figuras 4, 6 y 8). Los espectros de IR se exhiben en las figuras 5, 7 y 9. Para las relaciones estequiométricas RFX:NFS 1:1 o 2:1, se obtienen fases amorfas o mezclas físicas.

Estudios de cristalización.

Se realizaron slurries de mezclas 1:1 Rifaximina (RFX):coformador, una vez obtenidas las respectivas fases, se disolvieron completamente para dejar evaporar lentamente la disolución observando la formación de cristales de los cuales se seleccionaron los mejores para realizar estudios de difracción de rayos X de monocristal (DRX monocristal).

En el proceso de obtención se inició con RFX:coformador relación 1:1, sin embargo se

obtuvieron compuestos sólidos con RFX:D-tartárico 2:1 y RFX:L-málico 2:1 (Ver Figuras 10 y 11).

En la Figura 10 se muestra la estructura obtenida por DRX de monocristales del cocristal de RFX:D-tartárico en estequiometría 2:1.

A partir de DRX de monocristales de RFX:D-tartárico se puede observar que la conformación de la celda cristalina consiste en dos moléculas de RFX, dos moléculas de agua, tres de acetonitrilo y una de ácido D-tartárico (estequiometria 2:1 fármaco:coformador). El empaque cristalino involucra una interacción tipo π-π entre los anillos de nafto-imidazol-piridina de RFX, un puente de hidrógeno entre los grupos amida y un puente de hidrógeno intramolecular con una molécula de agua. Es importante mencionar la formación de este “dímero” de RFX es observado en los múltiples polimorfos hidratados de RFX reportados por Braga y colaboradores.

La celda del cocristal de RFX:D-tartárico implica la interacción de una molécula de D-tartárico con un dímero de RFX y tres moléculas más de RFX mediante puentes de hidrógeno principalmente entre el hidroxilo del ácido carboxílico y el hidroxilo adyacente al carboxilo; entre el carbonilo de la furanona y el nitrógeno del anillo de imidazol en el sistema aromático de furo-nafto-imidazol-piridinona de una moléculas de RFX del dímero; entre el hidroxilo del ácido carboxílico con el carbonilo del acetato que se encuentra en la cadena macrocíclica de una segunda molécula de RFX; y finalmente entre un hidroxilo del ácido D-tartárico con un grupo hidroxilo y el oxígeno del acetato de una cuarta molécula de RFX. Es importante destacar que no se observa ninguna trasferencia de los hidrógenos del ácido D-tartárico hacia la rifaximina, por lo que podemos concluir que se trata de un cocristal.

En la Figura 11 se muestran las estructuras obtenidas por difracción de rayos X de monocristales del cocristal de RFX:L-málico en estequiometría 2:1.

A partir de la difracción de rayos X de monocristales de RFX:L-málico se puede observar que la celda cristalina de RFX-L-málico comprende una estequiometría 2:1, tres moléculas de acetonitrilo y dos moléculas de agua. Presenta un dímero de RFX a través de la

interacción π-π entre los anillos de nafto-imidazol-piridina mostrado el mismo patrón de interacciones intermoleculares observadas en el cocristal con ácido D-tartárico; sin embargo, en la interacción que establece la cadena que conforma al macrociclo del fármaco, se observó que una molécula de agua permite la interacción entre dos cadenas de RFX. Finalmente, para el cocristal con L-málico, el coformador se aloja de manera similar a la estructura obtenida con ácido D-tartárico, con la única diferencia que el ácido L-málico sólo interacciona con un dímero de RFX y dos moléculas más de RFX, observándose una disminución en el número de interacciones que establece con respecto al cocristal con D-tartárico. De igual manera que con el cocristal de RFX:D-tartárico, tampoco se observa la transferencia de ningún hidrógeno por parte del ácido L-málico hacia RFX concluyendo que es un cocristal.

La Figura 12a muestra una comparación de los difractogramas calculados a partir de las estructuras cristalinas obtenidas por difracción de Rayos X de monocristales de los cocristales de: i) RFX:D-tartárico, y ii) RFX:L-málico. En ambos casos, la estequiometría es 2:1. Como se puede observar, los difractogramas calculados muestran un patrón de difracción muy similar, esto es indicativo de que en ambos cocristales, las interacciones intermoleculares que se establecen entre el fármaco y el coformador y la estructura cristalina que se forma para ambos cocristales, son muy similares.

La Figura 12b muestra la comparación entre los difractogramas calculados, los difractogramas que se obtienen a partir de los slurries en acetonitrilo realizados para las mezclas 2:1 de RFX:D-tartárico y RFX:L-málico, y los difractogramas de las materias primas utilizadas: i) RFX, ii) RFX slurry en acetonitrilo, iii) RFX:D-tartárico 2:1 calculado del monocristal, iv) RFX:D-tartárico slurry 2:1 en acetonitrilo, v) RFX:L-málico 2:1 calculado del monocristal, y vi) RFX:L-málico slurry 2:1 en acetonitrilo. En esta figura se puede apreciar que los difractogramas calculados tienen el mismo patrón de difracción que los difractogramas obtenidos de los correspondientes slurries, concluyendo que se lograron cristalizar las fases 2:1 de RFX:D-tartárico y RFX:L-málico. Resulta interesante que, si se comparan los difractogramas de los cocristales obtenidos, se puede observar un parecido con el difractograma del solvato de acetonitrilo de rifaximina obtenido por slurry, esto es indicativo que la estructura cristalina del solvato de acetonitrilo se mantiene y únicamente las moléculas del coformador se intercalan en la estructura para formar el cocristal.

Escalamiento a 1g y 3g de las NFS con estequiometria 1:1

De las NFS cocristalinas o coamorfas obtenidas se escalaron RFX:L-tartárico, RFX:D-tartárico, RFX:L-málico y RFX:D-málico en estequiometría 1:1 obteniéndose las fases cocristalinas de RFX con L-tartárico, D-tartárico y L-málico, además de la fase coamorfa de RFX:D-málico.

Las Figuras 13a-13d muestran termogramas de DSC, línea I y TGA línea II de: RFX:L-tartárico (Figura 13a), RFX:L-málico (Figura 13b), RFX:D-málico (Figura 13c) y RFX:D-tartárico (Figura 13d).

Del análisis térmico por Calorimetría de Barrido Diferencial (DSC) línea I y Análisis Termogravimétrico (TGA) línea II, se observa que en el termograma de DSC hay ausencia de puntos de fusión bien definidos para las fases que contienen a los ácidos L-tartárico, D-tartárico y L-málico. Esto indica que, aunque estas fases son cristalinas, tienen un cierto grado de desorden, lo que correlaciona con el patrón de DRX en donde se observan picos de difracción no muy bien definidos. Los puntos de fusión encontrados para estas NFS son: RFX:L-tartárico 170.1°C, RFX:L-málico 158.9°C y RFX:-D-tartárico 170.9°C.

El DSC de RFX:D-málico no muestra un punto de fusión, lo que está relacionado con la pérdida de cristalinidad, característico de sistemas amorfos, y coincide con la información proporcionada por el patrón de DRX de polvos. En el termograma de TGA se observa una pérdida de masa a bajas temperaturas, lo que indica la pérdida de moléculas de disolvente.

Prueba de Solubilidad

A las NFS con estequiometría 1:1 se les realizaron pruebas de solubilidad a un pH de 7.4 (0.1M fosfato de sodio con 0.8% de lauril sulfato de sodio) a temperatura de 37°C y por 1, 2, 8 y 24 horas, y se compararon con la solubilidad de RFX no tratada.

En el estudio se realizaron disoluciones saturadas de cada sólido en el buffer de fosfato y transcurrido el tiempo establecido se tomaron alícuotas para la medición de su absorbancia en un equipo de UV-Vis. La concentración molar de las disoluciones de las NFS y de RFX

se determinó a partir de la ecuación de Lambert-Beer considerando un coeficiente de absortividad molar de 12227 L mol^{-1} cm^{-1}, determinado previamente.

La Figura 14 muestra una gráfica de la concentración obtenida de las diferentes disoluciones de las NFS y de RFX libre con respecto al tiempo. Se observa que, en la primera hora, la solubilidad de las NFS es menor que RFX, principalmente para la NFS RFX:L-tartárico, que muestra una solubilidad aproximadamente cinco veces menor que la de rifaximina. A las dos horas la solubilidad de RFX disminuye a diferencia de las NFS que se mantienen en un intervalo de concentraciones similar a las obtenidas a la hora y, esto se mantiene hasta las 24 horas. A las 2 horas la NFS RFX:L-tartárico presenta una solubilidad menor con respecto a RFX y esta situación se mantiene hasta aproximadamente las 24 horas.

Cabe mencionar que los resultados de solubilidad correlacionan con lo observado por análisis térmico, en donde la NFS más soluble es la de RFX:D-málico que es un sólido amorfo y posee un punto de descomposición más bajo que las demás fases 158.9°C. Las fases sólidas menos solubles son RFX:L-tartárico y RFX:D-tartárico que presentan un punto de fusión de 170°C (Ver Figuras 13a-13c).

Obtención y escalamiento de fases coamorfas de Rifaximina (RFX) y Aminoácidos

Se obtuvieron nuevas fases solidas (NFS) coamorfas partiendo de rifaximina y coformadores aminoácidos. Para ello se empleó la técnica de slurry mezclando estequiométricamente fármaco:coformador y adicionando el disolvente etanol o metanol para formar el slurry. Los aminoácidos probados comprenden L-histidina (His), Lisina (Lys), Glicina (Gly), DL-alanina (Ala), L-cisteína HCl monohidrato, L-arginina (Arg), L-fenilalanina, L-metionina, L-tirosina y DL-triptofano.

Como resultado se obtuvieron nueve NFS amorfas de RFX:aminoácidos con L-lisina, L-arginina y L-cisteína HCl monohidratada, en relaciones estequiométricas 2:1, 1:1 y 1:2, cuyos difractogramas se muestran en las Figuras 15a a 15c.

Con la finalidad de identificar posibles cambios en la fase sólida de la RFX la RFX fue

sometida a las mismas condiciones de slurry tal como RFX:coformador. Al comparar los resultados, se observa que la RFX base exhibe una pérdida de la cristalinidad después de ser sometida a evaporación rápida, lo que indica la obtención de un sólido amorfo.

Después del proceso de slurry, se procedió con el escalamiento de las NFS, dando como resultado ocho fases amorfas: RFX:L-arginina 2:1, 1:1 y 1:2; RFX:L-lisina 1:1 y 2:1; RFX:L-cisteína 2:1, 1:1 y 1:2. La RFX-lisina de estequiometría 1:2 no se logró escalar. Para el escalamiento de las NFS coamorfas se utilizó la metodología de evaporación rápida del disolvente asistida por vacío. Esta técnica consiste en disolver una mezcla estequiométrica fármaco-coformador en metanol/agua. Las mezclas disueltas se colocan en un rotavapor y se colocan en un baño a 80ºC para la evaporación del disolvente. Las mezclas se dejan en el baño a presión reducida hasta la completa evaporación del disolvente, manteniendo las mismas condiciones. Finalmente se colecta el sólido obtenido para su caracterización correspondiente.

Todas las NFS amorfas con L-lisina, L-arginina, L-cisteina HCl monohidratada obtenidas por evaporación rápida se caracterizaron por espectroscopia infrarroja (IR), tal como se muestra en las Figuras 16a a 16h. Las NFS amorfas muestran un ensanchamiento de las bandas de IR con respecto a RFX y los coformadores individuales, dicho ensanchamiento se presenta en los sistemas amorfos. Además, se observa un desplazamiento a mayores y menores frecuencias principalmente en la banda del carbonilo del aminoácido y de RFX. Debido a su traslape no es factible identificar el desplazamiento exacto, sin embargo, el desplazamiento hace evidente el establecimiento de la formación de nuevas interacciones intermoleculares.

Se realizaron pruebas de solubilidad para las NFS a un pH de 7.4 (0.1M fosfato de sodio con 0.8% de lauril sulfato de sodio) a temperatura de 37°C, por 1, 2, 8 y 24 horas, comparándose con la solubilidad de RFX base que se sometió a las mismas condiciones de la RFX:coformador. Para el estudio se realizaron disoluciones saturadas de cada sólido en el buffer de fosfato, posteriormente se tomaron alícuotas para la medición de su absorbancia en un equipo de UV-Visible. La concentración molar de las disoluciones de las NFS y de RFX se determinó a partir de la ecuación Lambert-Beer considerando un coeficiente de absortividad molar de 12227 L mol^{-1} cm^{-1}, determinado previamente.

Los resultados de la prueba de solubilidad se muestran en la Figura 17, donde se grafica la concentración molar obtenida de las diferentes disoluciones de las NFS amorfas y de RFX con respecto al tiempo. Los resultados muestran que a la hora de estudio, la solubilidad de las NFS es similar al de RFX, excepto para las fases RFX:L-cisteína 1:1 y 1:2 que muestra una solubilidad ligeramente mayor. Sin embargo, a las dos horas la solubilidad de RFX disminuye, a diferencia de las nuevas fases amorfas que se mantienen en un intervalo similar de concentraciones que a la hora. El análisis a las ocho horas indica que la solubilidad de la mayoría de las fases amorfas disminuye, alcanzando una solubilidad en forma similar a RFX. Para RFX:L-cisteina HCl con estequiometrías 1:1, 1:2 y 2:1 en las primeras ocho horas muestran una solubilidad mayor que rifaximina. Particularmente los sólidos de cisteína HCl con estequiometría 1:2 y 2:1, la solubilidad después de las ocho horas se mantiene sin cambio, incluso hasta las 24 horas.

Obtención de NFS de Rifaximina (RFX) y Nutracéuticos

Se obtuvieron Nuevas formas sólidas de rifaximina con un nutracéutico que comprende al menos un grupo carboxílico y/o un grupo polifenol, seleccionado de biotina, resorcinol, catecol, ácido trans-aconítico, ácido cumárico y resveratrol. El proceso de obtención de las NFS con estos nutraceuticos fue llevado a cabo a través del método de slurry utilizando acetonitrilo bajo condiciones de medio ambiente.

Se probaron las estequiometrías RFX:nutracéutico 2:1, 1:1 y 1:2, de las cuales se logró obtener la NFS cocristalina RFX:biotina con estequiometría 1:2, así como las NFS coamorfas RFX:Resorcinol 1:1, RFX:catecol 1:1, RFX-ácido trans-aconítico 1:1, RFX:ácido cumárico 2:1 y RFX:resveratrol 2:1.

La figura 18 exhibe difractogramas de las materias primas y los sólidos obtenidos de los slurries en acetonitrilo: i) RFX, ii) RFX slurry en acetonitrilo, iii) RFX:Biotina 1:2 slurry en acetonitrilo, iv) Biotina slurry en acetonitrilo, y v) biotina.

Las figuras 19 a 23 exhiben difractogramas de las NFS coamorfas obtenidas a partir de rifaximina y los coformadores resorcinol, catecol, ácido aconítico, ácido cumarico y

resveratrol.

La figura 19 presenta difractogramas de rayos X de: i) RFX, ii) RFX slurry en acetonitrilo, iii) RFX:Resorcinol 1:1 slurry en acetonitrilo, iv) resorcinol slurry en acetonitrilo, y v) resorcinol.
La figura 20 muestra difractogramas de rayos X de: i) RFX, ii) RFX slurry en acetonitrilo, iii) RFX:Catecol 1:1 slurry en acetonitrilo, iv) catecol slurry en acetonitrilo, y v) catecol.

La figura 21 muestra difractogramas de: i) RFX, ii) RFX slurry acetonitrilo, iii) RFX:Ácido *trans*-aconítico 1:1 slurry en acetonitrilo, iv) ácido *trans*-aconítico slurry acetonitrilo, y v) ácido *trans*- aconítico.

La figura 22 muestra difractogramas de: i) RFX, ii) RFX slurry en acetonitrilo, iii) RFX:ácido cumárico 2:1 slurry en acetonitrilo, iv) ácido cumárico slurry en acetonitrilo, y v) ácido cumárico.

La figura 23 muestra difractogramas de: i) RFX, ii) RFX slurry en acetonitrilo, iii) RFX:Resveratrol 2:1 slurry en acetonitrilo, iv) resveratrol slurry en acetonitrilo, v) resveratrol.

Composiciones farmacéuticas de la Nueva Fase Solida (NFS) de Rifaximina (RFX)

En una modalidad de la invención se presentan composiciones farmacéuticas que comprenden las NFS de RFX que comprenden RFX y un coformador seleccionado de ácido dicarboxilico seleccionado de ácido D-tartárico, L-tartárico, D-málico y L-málico, con estequiometria RFX:coformador seleccionada de 2:1, 1:1 y 1:2, para uso como agente antiinfeccioso.

En otra modalidad se presentan composiciones que comprenden las NFS de RFX con un coformador seleccionado de ácido malónico, ácido glutárico y ácido azelaico, con estequiometría RFX:coformador 1:2, para uso como agente antiinfeccioso.

En otra modalidad se presentan composiciones que comprenden las NFS coamorfas de RFX y un coformador seleccionado de Lisina (Lys), L-arginina (L-Arg) y L-cisteína HCl

monohidrato, con estequiometria RFX:coformador 2:1, 1:1 y 1:2, para uso como antiinfeccioso.

En otra modalidad se presentan composiciones que comprenden la NFS de RFX y el coformador biotina, con estequiometría RFX:coformador 1:2, para uso como agente antiinfeccioso.

En aún otra modalidad, se presentan composiciones que comprenden la NFS de RFX y un coformador seleccionado de resorcinol, catecol y ácido aconítico, con estequiometria RFX:coformador 1:1, para uso como antiinfeccioso.

En aún otra modalidad, se presentan composiciones que comprenden la NFS de RFX y un coformador seleccionado de ácido cumárico y resveratrol, con estequiometría 2:1, para uso como antiinfeccioso.

Para la composición de tabletas o cápsulas, los excipientes o vehículos comprenden un agente diluente aglutinante (20% a 70%), lubricante (3% a 7%), desintegrante (1% a 5%), deslizante antiadherente (1% a 5%), tensoactivos (1% a 5%), y un agente de recubrimiento (5% a 20%).

Los excipientes o vehículos comprenden:

- Agente diluente aglutinante: hidroxipropilcelulosa (HPC), o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) o polivinilpirrolidona (PVP).
- Agente de recubrimiento: laca alumínica, dióxido de titanio, polietilenglicol, HPMC, HPC, PVP.
- Desintegrante: croscarmelosa sódica, almidón pregelatinizado o crospovidona.
- Deslizante antiadherente: dióxido de silicio coloidal.
- Diluente: celulosa microcristalina, lactosa, fosfato de calcio.
- Lubricante: estearato de magnesio, ácido esteárico, estearil fumarato de sodio.
- Agente ligante: hidroxipropilcelulosa (HPC), polividona,
- Tensoactivo: lauril sulfato de sodio, n- lauril sarcosinato de sodio.
- Vehículo: agua, vehículo que se evapora durante el proceso de fabricación.

Ejemplo de composición sólida oral en tableta o cápsula

Composición	Contenido en mg				
Rifaximina NFS cocristal equivalente a rifaximina	50	200	600	200	600
Diluente 1 (HPMC)	80	300	400		
Diluente 2 (Manitol)				300	500
Desintegrante 1 (croscarmelosa sódica)	20	20	40		
Desintegrante 2 (almidón pregelatinizado)	30	30	40		
Agente adhesivo 1 (Celulosa microcristalina)	80	180	200		
Agente adhesivo 2 (carmelosa)			200	100	350
Deslizante 1 (dióxido de silicio)	5	5	5	5	5
Diluente 1 (celulosa microcristalina)	250	400	700		
Diluente 2 (lactosa)				400	650
Lubricante 1 (estearato de magnesio)	5	7	10		
Lubricante 2 ((ácido esteárico)			3	5	10
Agente de recubrimiento (HPMC)	80	120	200		
Agente de recubrimiento (polietilenglicol)				80	150
Tensoactivo (lauril sulfato de sodio)	3	5	5		
Tensoactivo n- lauril sarcosinato de sodio				5	5
Vehículo (agua)					

Ejemplo de composición sólida oral en tableta o cápsula

Composición	Contenido mg			
Rifaximina NFS coamorfo equivalente a rifaximina	50	200	550	600
Diluente 1 (HPMC)		300		400
Diluente 2 (Manitol)	80			
Agente adhesivo 1 (Celulosa microcristalina)	80	180	400	400
Deslizante 1 (dióxido de silicio)	5	5	5	5
Diluente 1 (celulosa microcristalina)	250	400		700
Diluente 2 (lactosa)			600	
Lubricante 1 (estearato de magnesio)		5	10	10

Lubricante 2 ((ácido esteárico)	5	5		
Tensoactivo (lauril sulfato de sodio)			5	5
Tensoactivo n- lauril sarcocinato de sodio	3	5		
Vehículo Agua				

Para la composición en suspensión, los excipientes o vehículos comprenden agente diluyente, lubricante, deslizante antiadherente, tensoactivos, plastificante, antioxidante, opacificante, agente suspensor, enmascarante de sabor, de recubrimiento, edulcorante, conservador o mezcla de los mismos.

Ejemplo de composición en suspensión

Composición	**Contenido mg**				
Rifaximina NFS	50	200	600	200	600
Enmascarnante de sabor (gliceril dipalmito)	12	15	20		
Enmascarnate de sabor (copolimero de ácido metacrilico)				15	450
Plastificante 1 (Polisorbato 80)		0.03	0.03		
Plastificante 2 (Polietilenglicol)				0.03	0.03
Conservador (Benzoato de potasio o sodio)	0.2	0.3	0.5	0.3	0.5
Opacificante 1 (Dióxido de Silicio coloidal)		1.5	1.5		
Opacificante 2 (ésteres de sorbitan)				1.3	1.3
Agente suspensor (Goma Xantana)	0.1	0.27	0.27		
Agente suspensor (goma guar)				0.5	0.5
Edulcorante 1 (Sucralosa)	0.03	05	1.0		
Edulcorante 2 (Azúcar)				10	15
Enmascarante de sabor 1 (sabor uva o cereza)	0.4	0.5	1.0	0.2	0.2
Vehículo Agua					

Los excipientes o vehículos para composiciones en forma de suspensión comprenden:

- Enmascarante de sabor seleccionado de: Gliceril dipalmito, copolímero de ácido metacrílico y/o cloruro de sodio.
- Plastificante seleccionado de: Ftalato de dibutilo, sorbitol, agentes vinílicos, agentes acrílicos.
- Conservador seleccionado de: Benzoato de sodio, ácido benzoico, benzoato de potasio, benzoato de calcio.
- Opacificante seleccionado de: Dióxido de titanio, oxido de titanio, dióxido de silicio coloidal, esteres de sorbitan, ceras amidas, esteres de glicol, esteres de glicerina.
- Agente suspensor seleccionado de: goma xantana, goma arábiga, goma guar o goma tragacanto.
- Polímero adhesivo y de soporte seleccionado de: celulosa microcristalina, croscarmelosa, polivinilpirrolidona.
- Edulcorante seleccionado de: sucralosa, fructuosa, azúcar o sacarosa.
- Enmascarante saborizante seleccionado de: sabor uva, sabor naranja, sabor cereza, sabor o vainilla.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto sólido formado por rifaximina y un coformador seleccionado del grupo que comprende ácidos carboxílicos, aminoácidos, compuestos fenólicos y biotina, así como los respectivos solvatos, hidratos y/o polimorfos de dicho compuesto sólido.

2. El compuesto sólido según la reivindicación 1, en donde el compuesto es cristalino y en donde el coformador se selecciona de ácido D-tartárico, ácido L-tartárico, ácido L-málico, ácido malónico, ácido glutárico, ácido azelaico y biotina.

3. El compuesto sólido según la reivindicación 1, en donde el compuesto es coamorfo y en donde el coformador es ácido D-málico.

4. El compuesto sólido según la reivindicación 1, en donde el compuesto es coamorfo, el coformador se selecciona de Lisina (Lys), L-Arginina (L-Arg) y L-Cisteína (L-Cys) y tiene una estequiometría fármaco:coformador entre 2:1 y 1:2.

5. El compuesto sólido según la reivindicación 1, en donde el compuesto es coamorfo y el coformador se selecciona de ácido *trans*-aconítico, catecol, ácido cumárico, resorcinol y resveratrol.

6. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores y excipientes farmacéuticamente aceptables.

7. El uso del compuesto sólido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para elaborar un medicamento útil en el tratamiento de infecciones agudas y crónicas por bacterias Gram positivas y negativas, síndrome diarreico, enterocolitis bacteriana, diarrea del viajero, colitis pseudomembranosa, diverticulitis aguda, trastornos funcionales intestinales asociados a disbiosis o sobrepoblación bacteriana, en la profilaxis perioperatoria en cirugía gastrointestinal, como coadyuvante en el tratamiento de la encefalopatía hepática o como terapia coadyuvante en la hiperamonemia.

8. El compuesto sólido según la reivindicación 2, en donde el compuesto es cristalino y el coformador es ácido D-tartárico con estequiometría fármaco:coformador 2:1 que exhibe un

espectro DRX de polvos con picos a valores de ángulos 2Θ de 14.3, 19.5 y 26.4.

9. El compuesto sólido según la reivindicación 2, en donde el compuesto es cristalino y el coformador es ácido D-tartárico con estequiometría fármaco:coformador 1:1 que exhibe un espectro DRX de polvos con picos a valores de ángulos 2Θ de 6.6, 14.1, 19.6 y 20.4.

10. Un compuesto sólido según la reivindicación 2, en donde el compuesto es cristalino y el coformador es ácido D-tartárico con estequiometría fármaco:coformador 1:2 que exhibe un espectro DRX de polvos con picos a valores de ángulos 2Θ de 16.4, 19.0, 22.3 y 29.5.

11. Un compuesto sólido según la reivindicación 2, en donde el compuesto es cristalino y el coformador es ácido L-tartárico con estequiometría fármaco:coformador 2:1 que exhibe un espectro DRX de polvos con picos a valores de ángulos 2Θ de 8.0, 16.5 y 17.7.

12. Un compuesto sólido según la reivindicación 2, en donde el compuesto es cristalino y el coformador es ácido L-tartárico con estequiometría fármaco:coformador 1:1 que exhibe un espectro DRX de polvos con picos a valores de ángulos 2Θ de 8.1, 12.8 y 16.6.

13. Un compuesto sólido según la reivindicación 2, en donde el compuesto es cristalino y el coformador es ácido L-tartárico con estequiometría fármaco:coformador 1:2 que exhibe un espectro DRX de polvos con picos a valores de ángulos 2Θ de 8.1, 9.3, 25.1 y 35.9.

14. Un compuesto sólido según la reivindicación 2, en donde el compuesto es cristalino y el coformador es ácido L-málico con estequiometría fármaco:coformador 2:1 que exhibe un espectro DRX de polvos con picos a valores de ángulos 2Θ de 8.9, 14.4, 19.4 y 20.7.

15. Un compuesto sólido según la reivindicación 2, en donde el compuesto es cristalino y el coformador es ácido azélaico con estequiometría fármaco:coformador 1:2 que exhibe un espectro DRX de polvos con picos a valores de ángulos 2Θ, de 7.2, 8.3 y 23.4.

16. Un compuesto sólido según la reivindicación 2, en donde el compuesto es cristalino y el coformador es ácido glutárico con estequiometría fármaco:coformador 1:2 que exhibe un espectro DRX de polvos con picos a valores de ángulos 2Θ de 8.3, 12.8, 17.2 y 18.5.

17. Un compuesto sólido según la reivindicación 2, en donde el compuesto es cristalino y el coformador es ácido malónico con estequiometría 1:2 que exhibe un espectro DRX de polvos con picos a valores de ángulos 2Θ de 7.7, 11.2, 12.4 y 14.7.

18. Un compuesto sólido según la reivindicación 2, en donde el compuesto es cristalino y el coformador es biotina con estequiometría fármaco:coformador 1:2 que exhibe un espectro DRX de polvos con picos a valores de ángulos 2Θ de 18.8, 20.0 y 21.01.

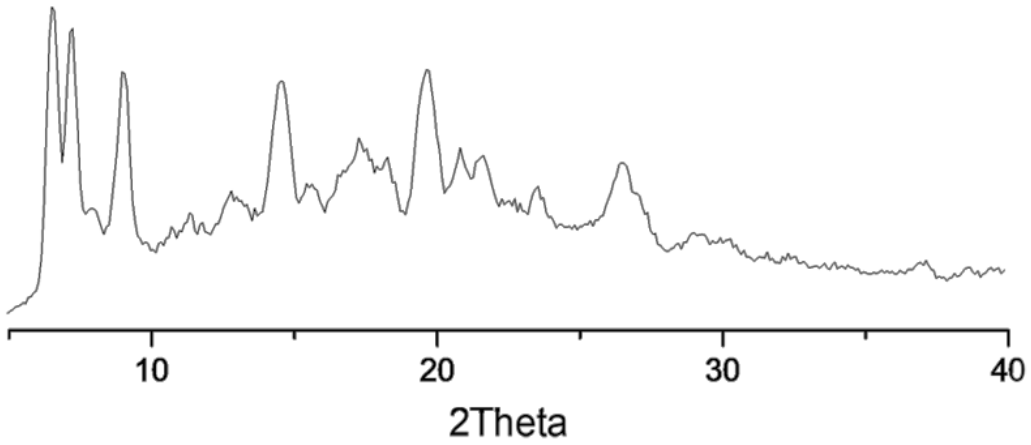


Figura 1a

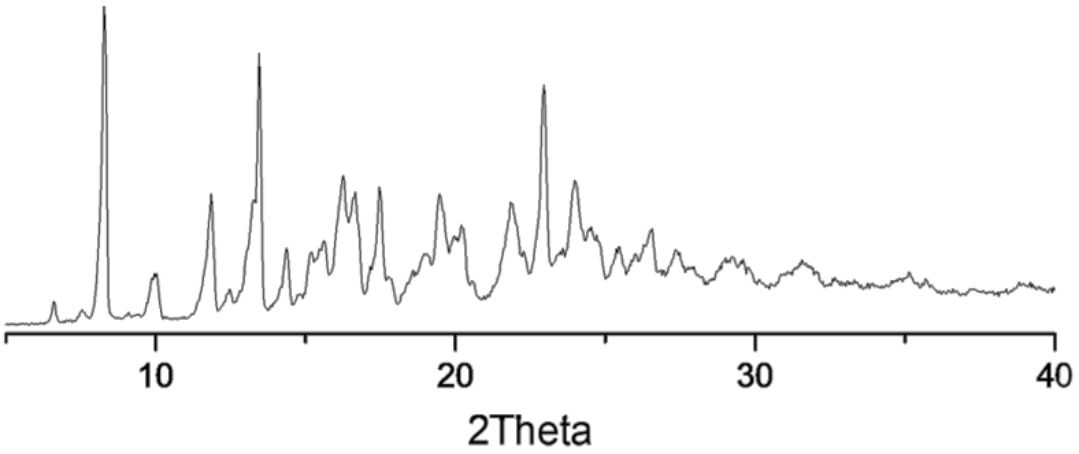


Figura 1b

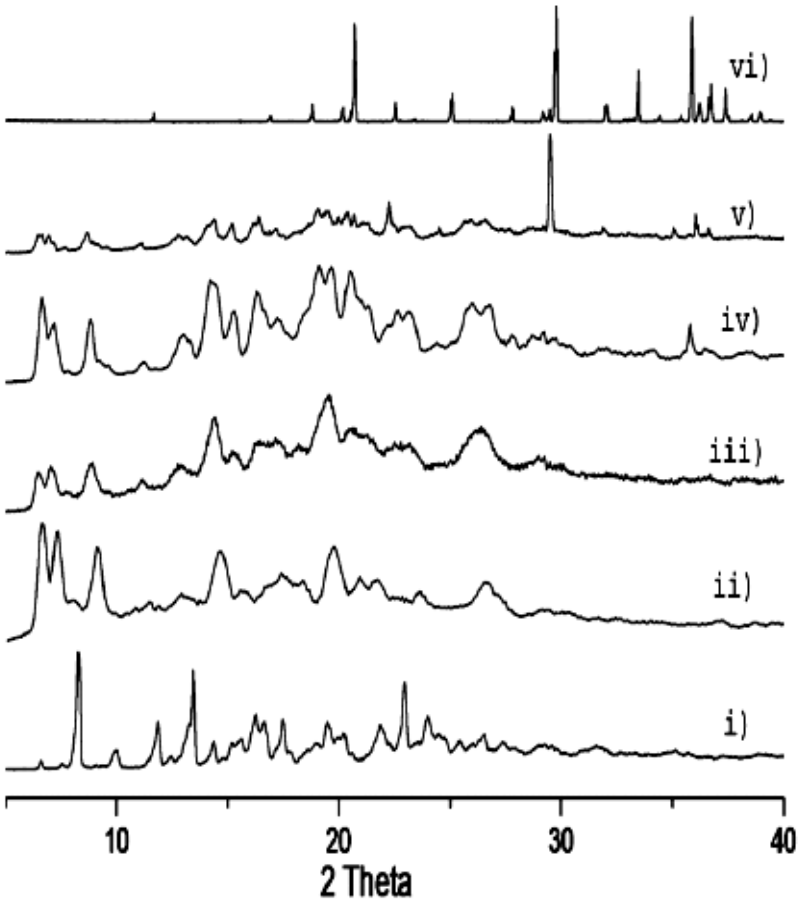


Figura 2a

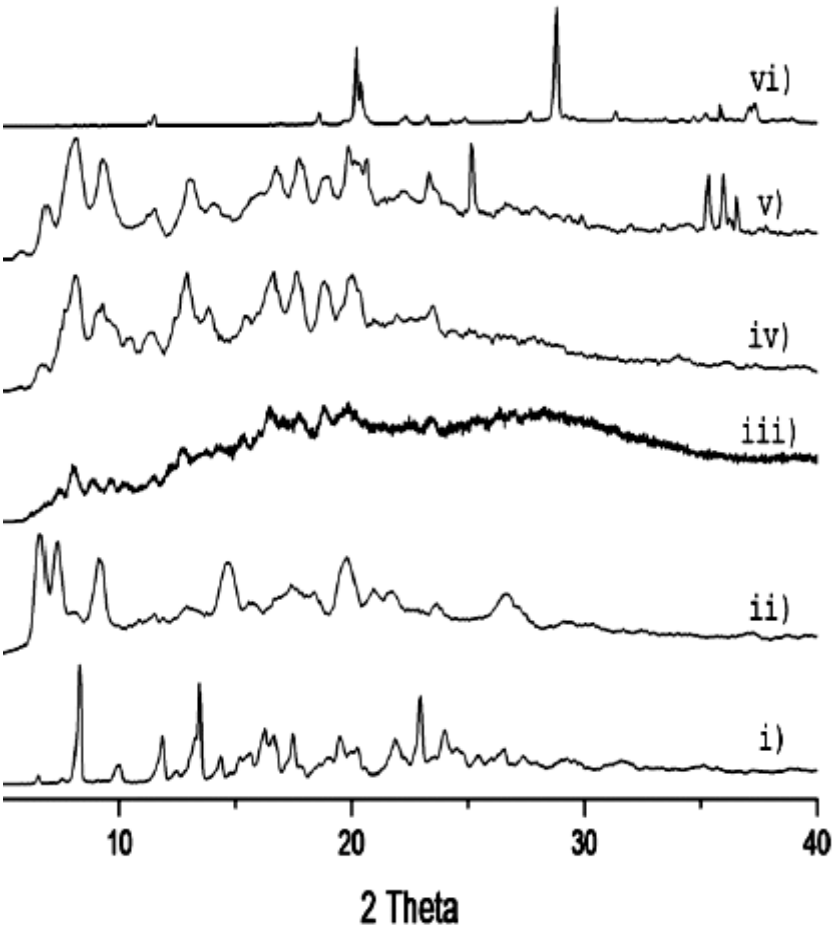


Figura 2b

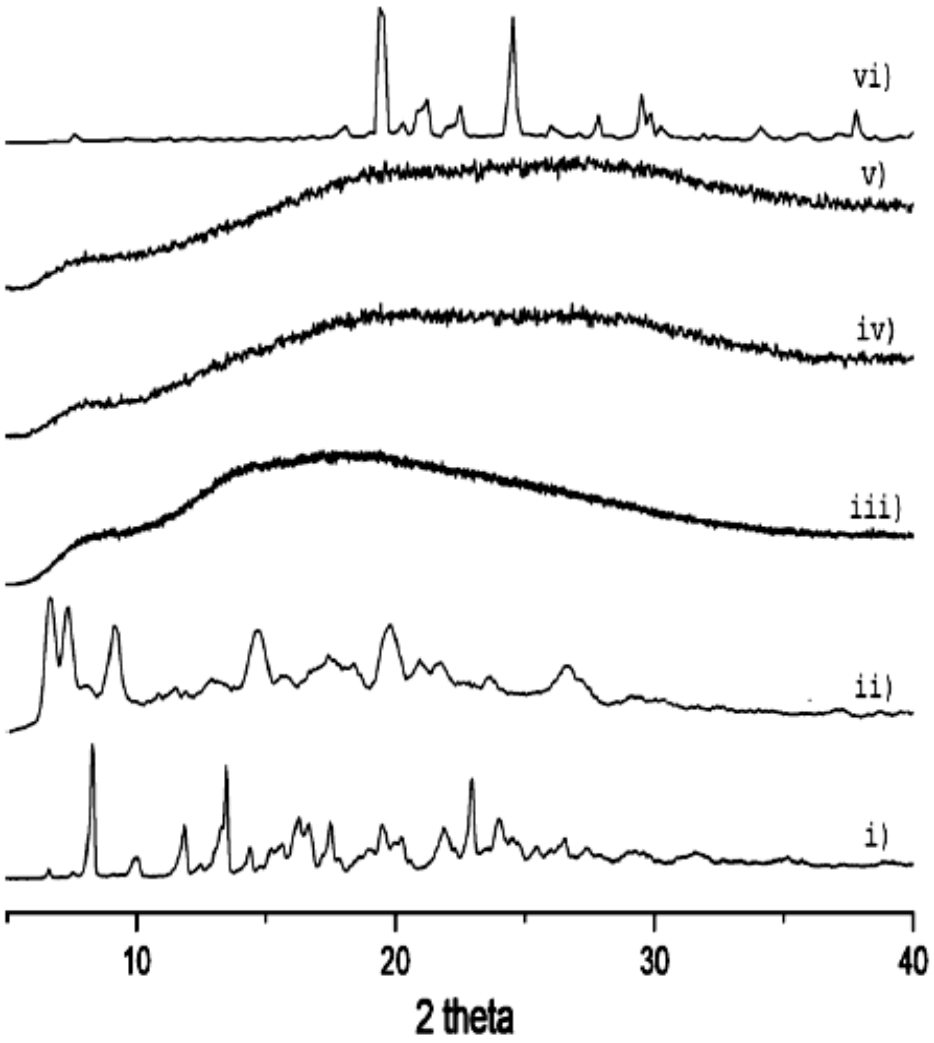


Figura 3a

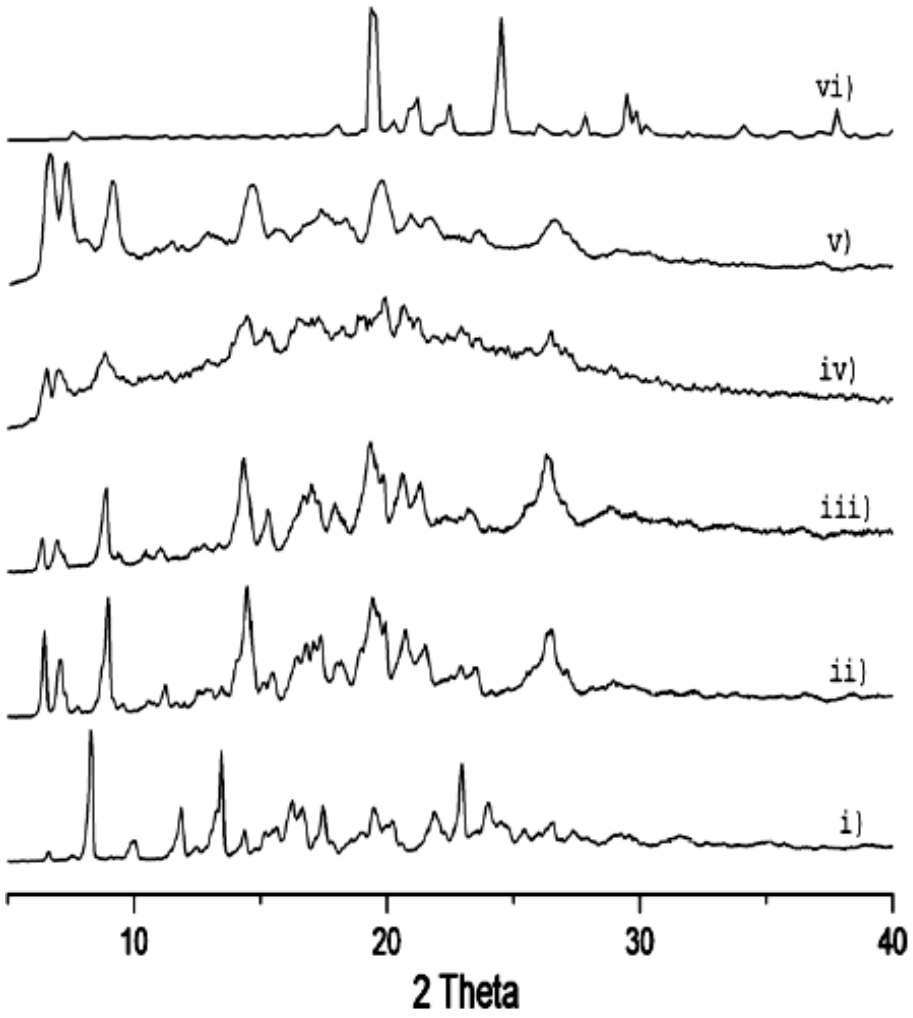


Figura 3b

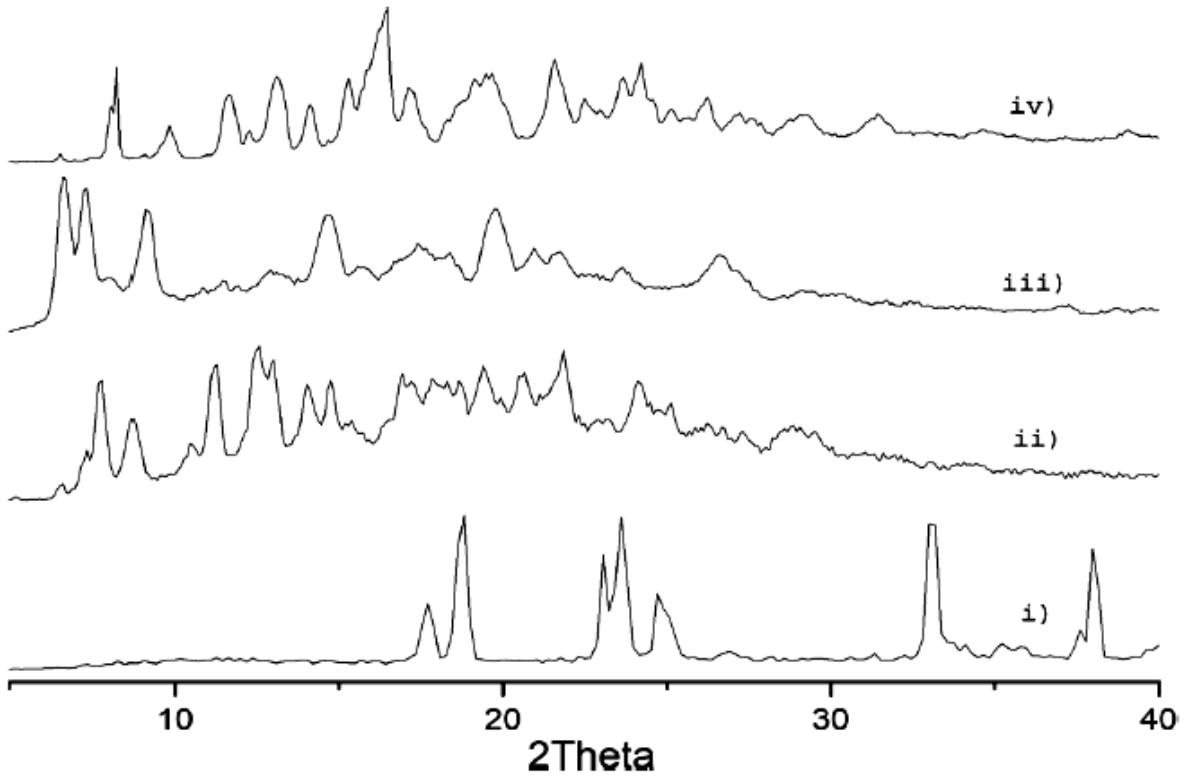


Figura 4

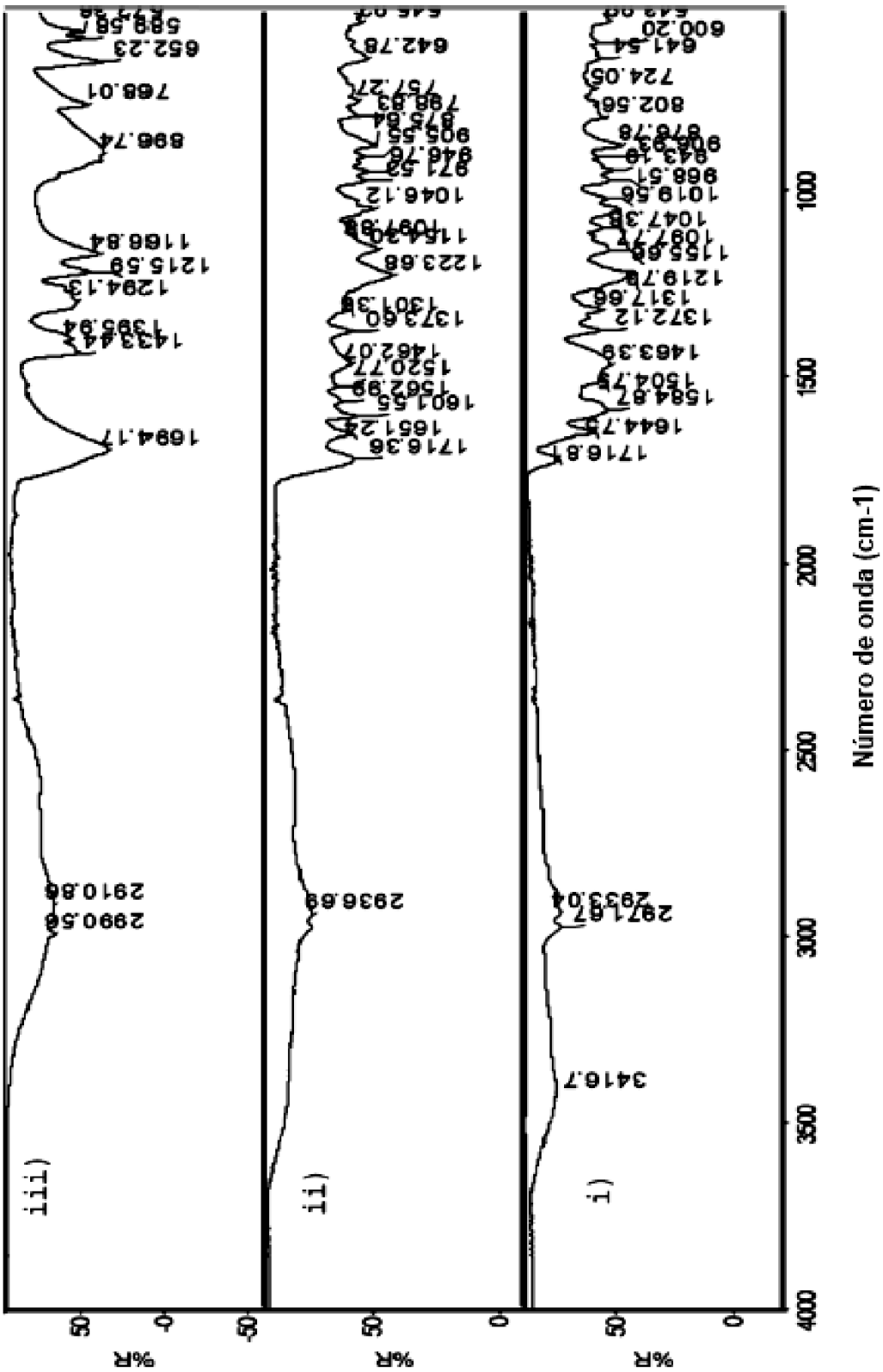

iii)
ii)
i)
%R
Número de onda (cm-1)
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000

Figura 5

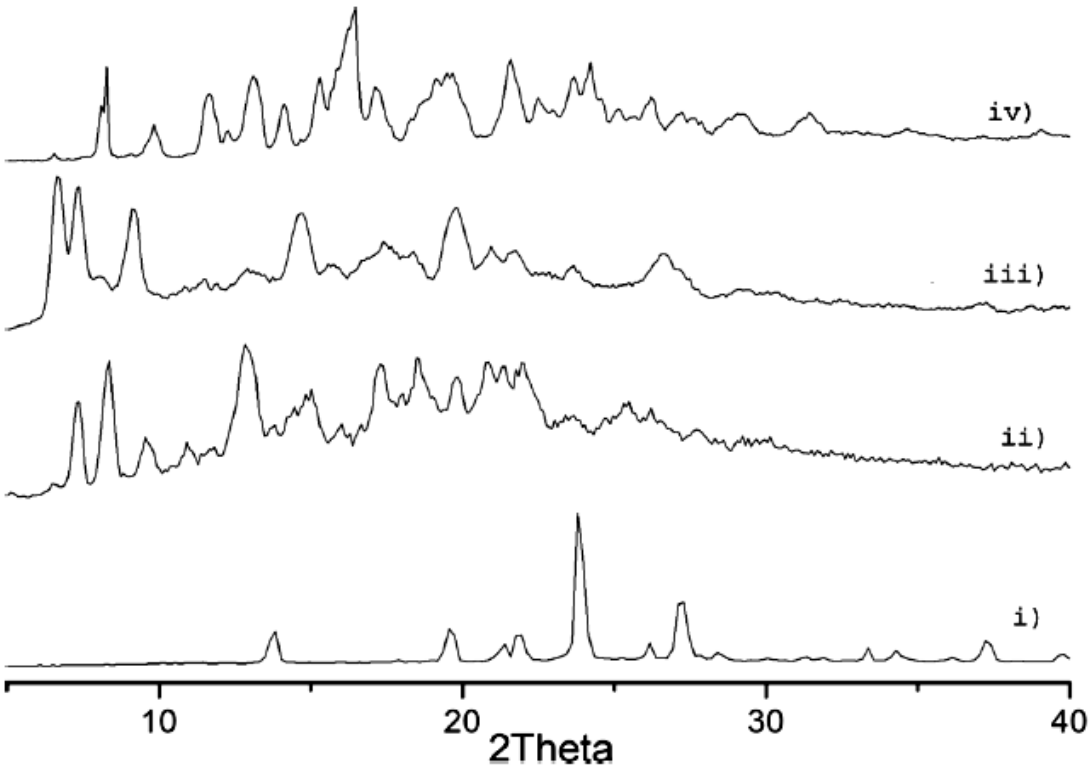


Figura 6

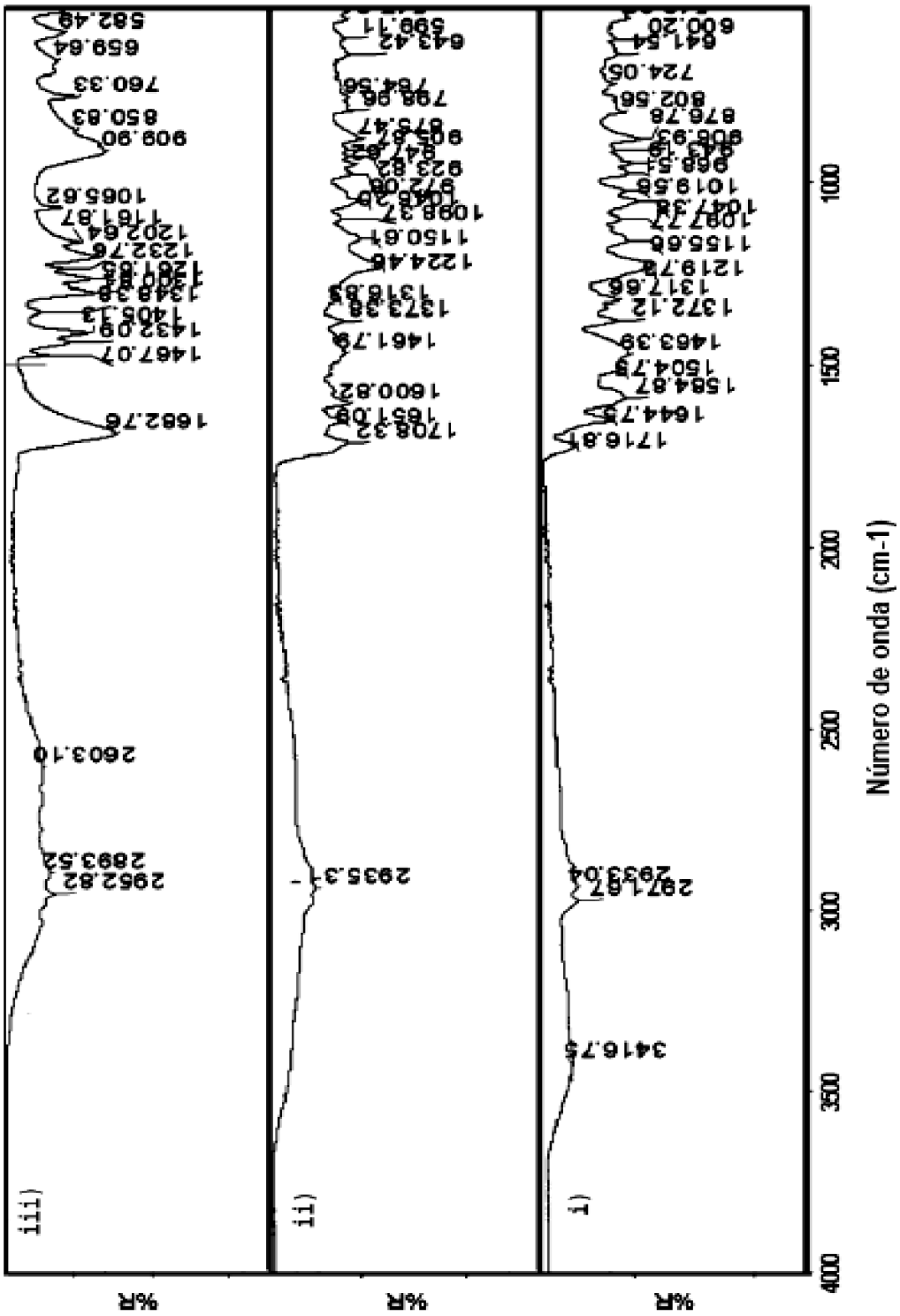

%R
%R
%R
iii)
ii)
i)
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
Número de onda (cm-1)

Figura 7

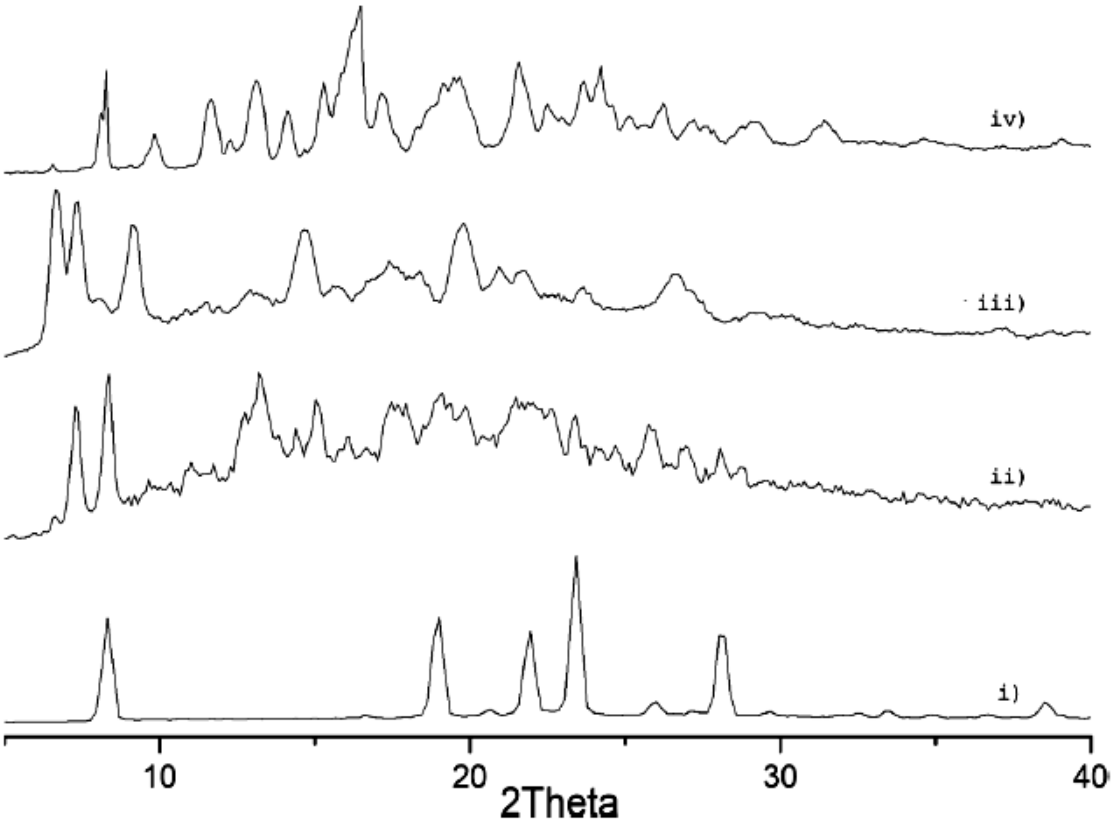


Figura 8

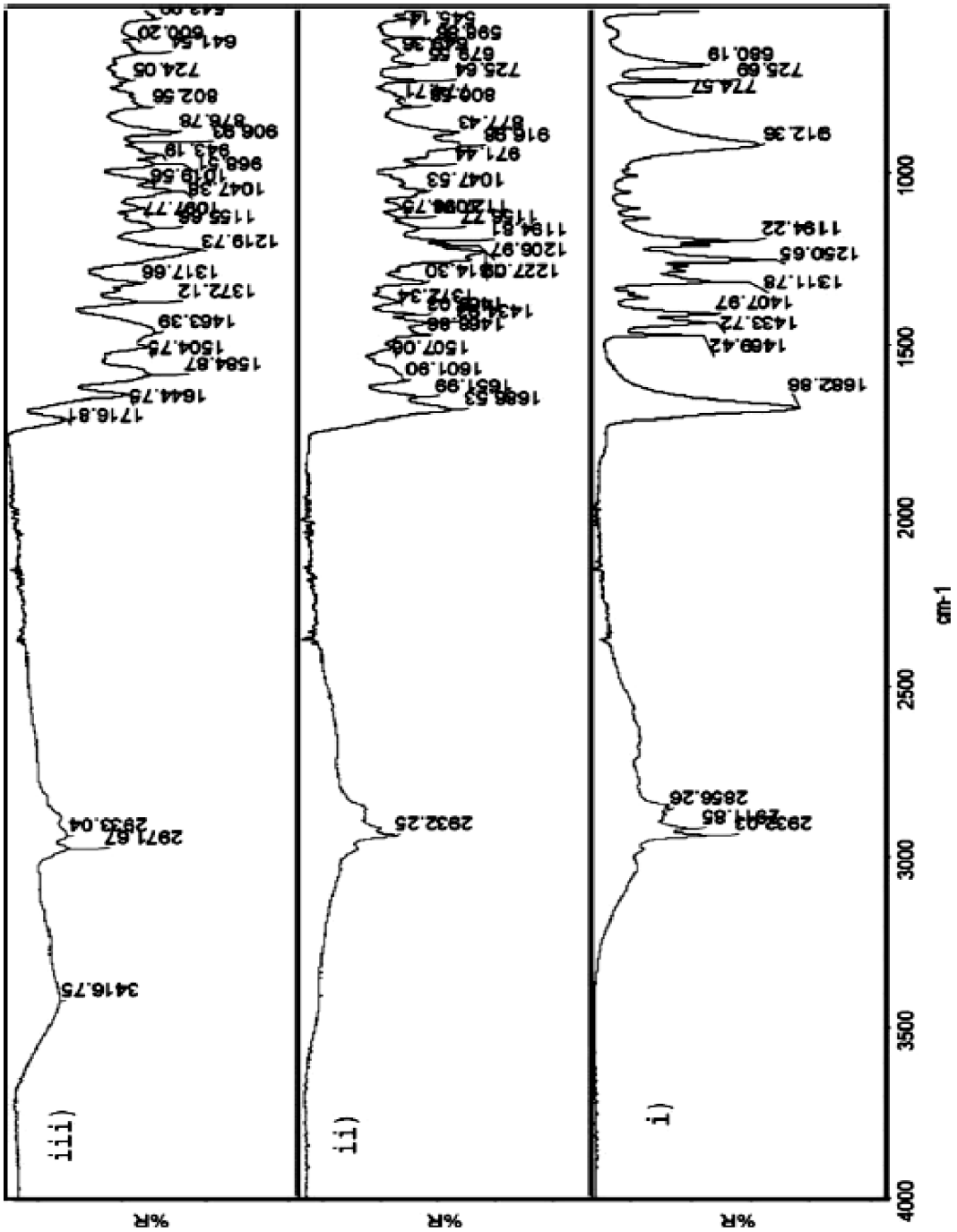

iii)
ii)
i)
%R
%R
%R
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
cm-1
3416.75
2971.67
2933.04
1716.81
1644.75
1584.87
1504.75
1463.39
1372.12
1317.66
1219.73
1155.66
1047.38
1010.56
968.31
943.19
906.93
876.78
802.56
724.05
641.54
600.20
2932.25
1688.53
1651.99
1601.90
1507.06
1468.86
1372.34
1227.08
1206.97
1194.81
1047.53
971.44
916.98
877.43
725.64
679.55
596.36
545.14
2932.03
2911.85
2856.26
1682.86
1468.42
1433.72
1407.97
1311.78
1250.65
1194.22
912.36
774.57
725.69
680.19

Figura 9

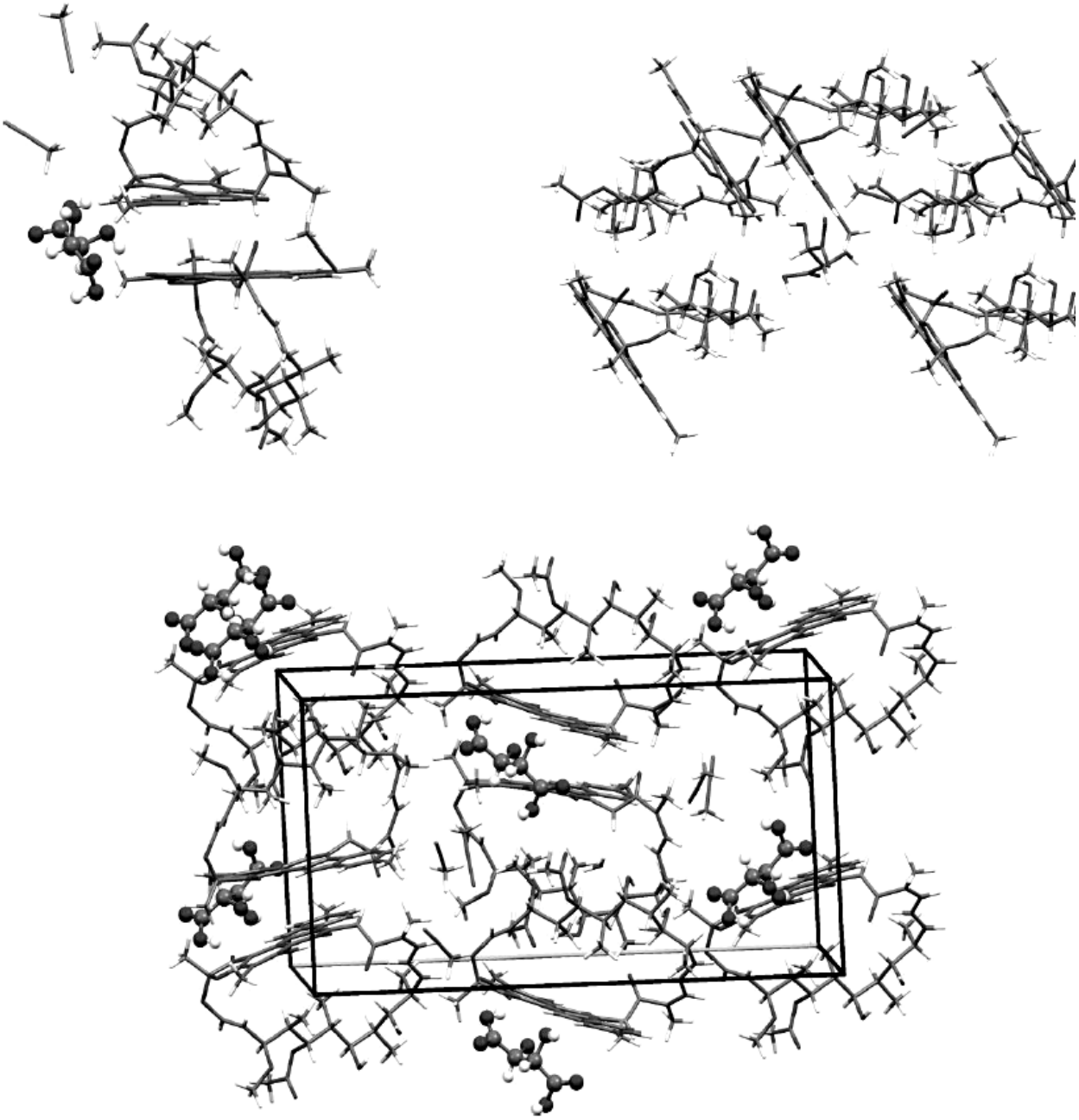


Figura 10

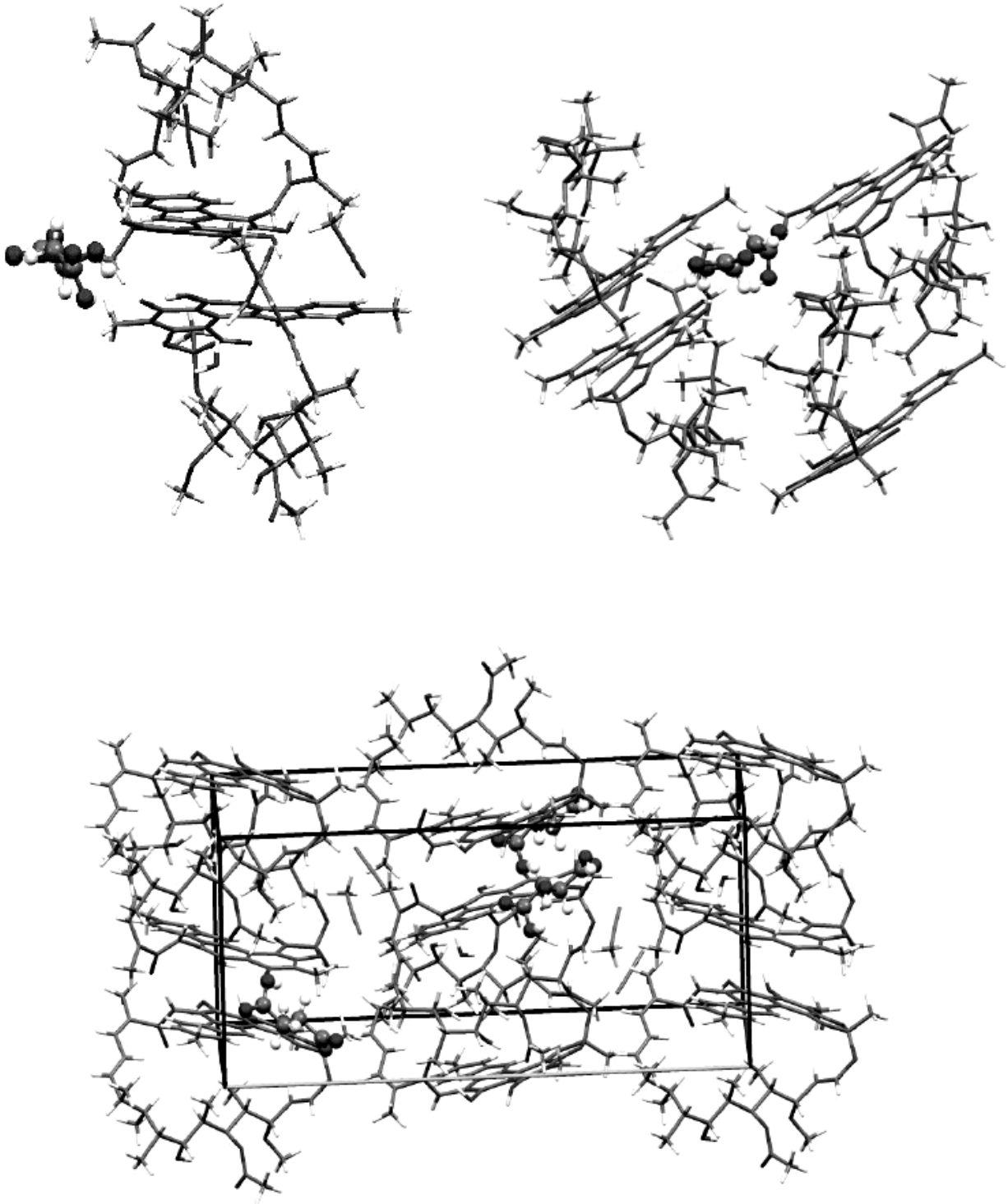


Figura 11

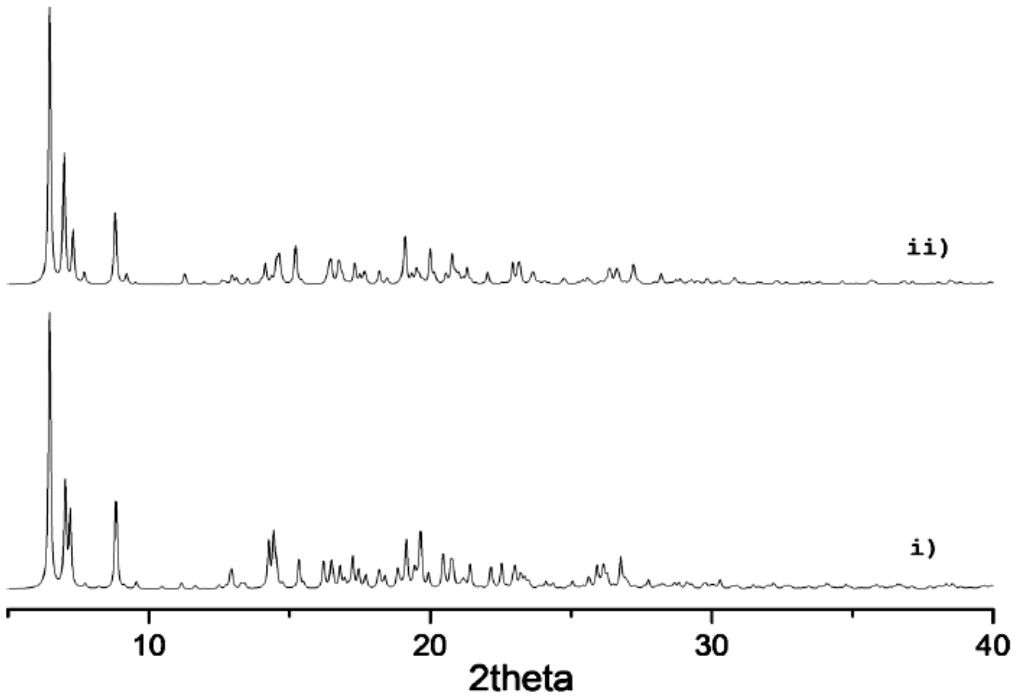


Figura 12a

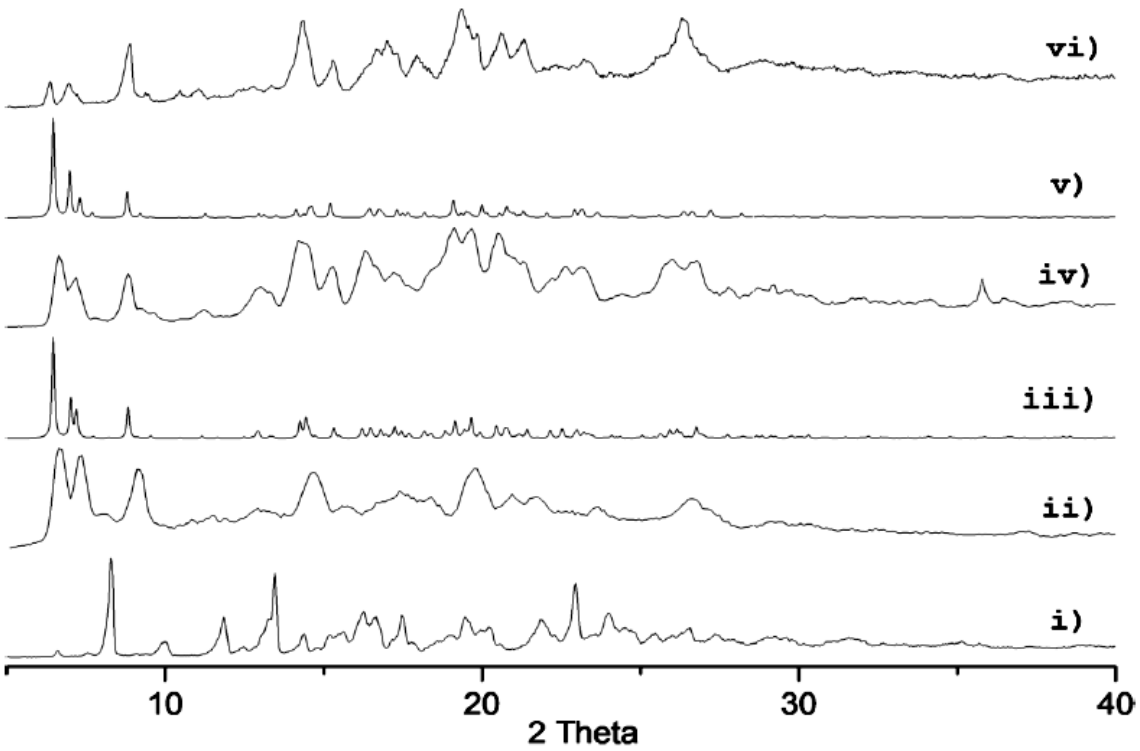


Figura 12b

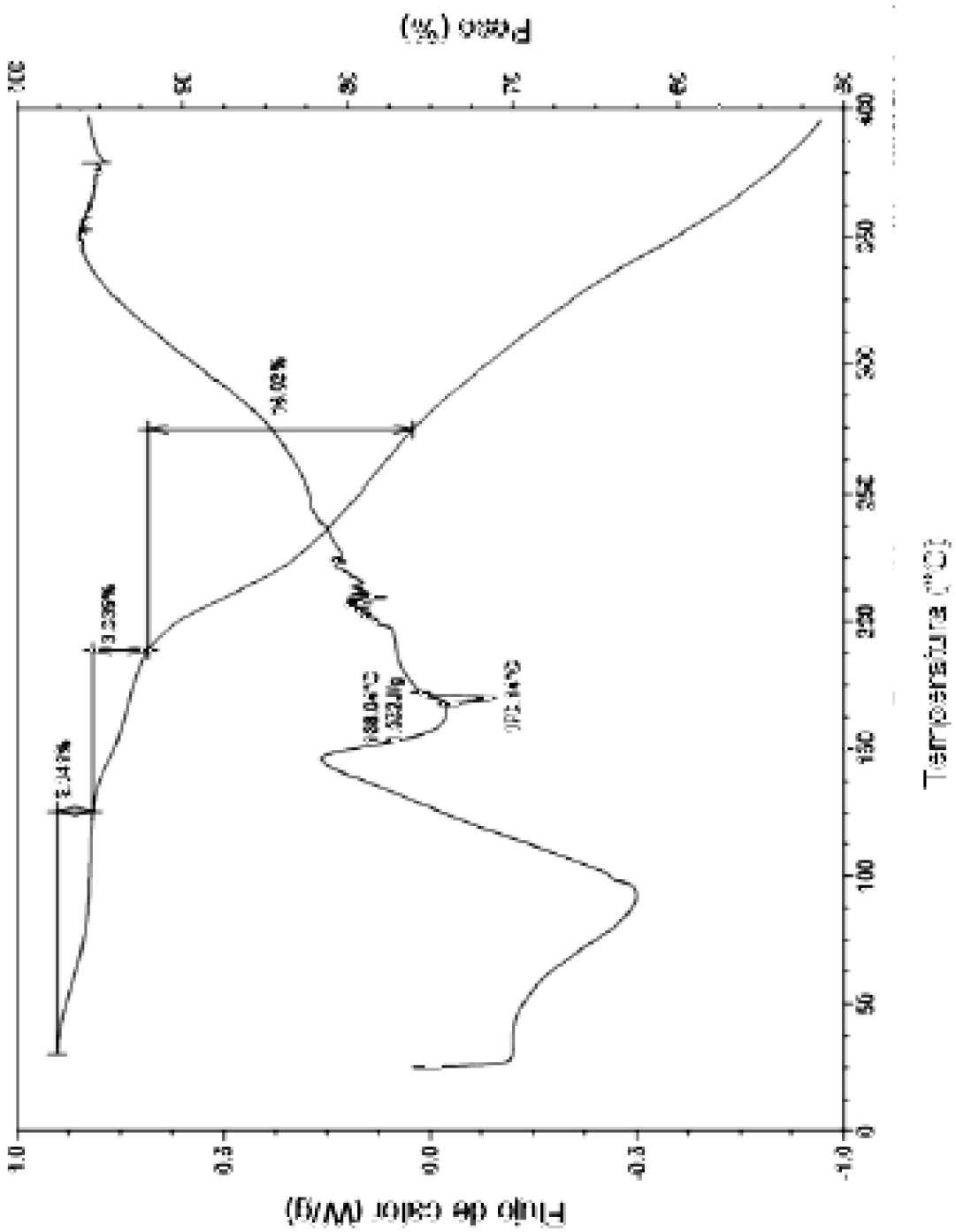


Figura 13a

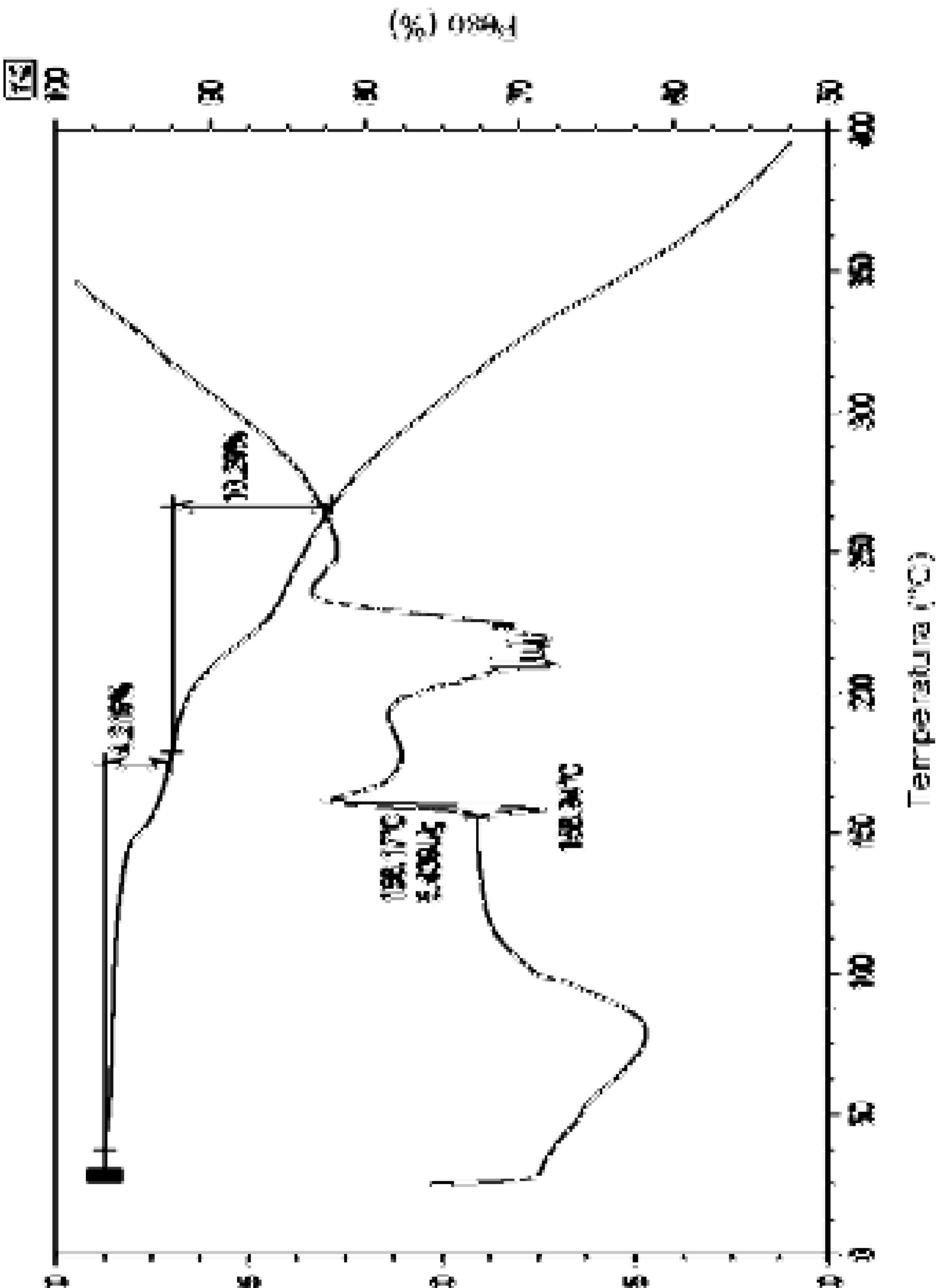


Figura 13b

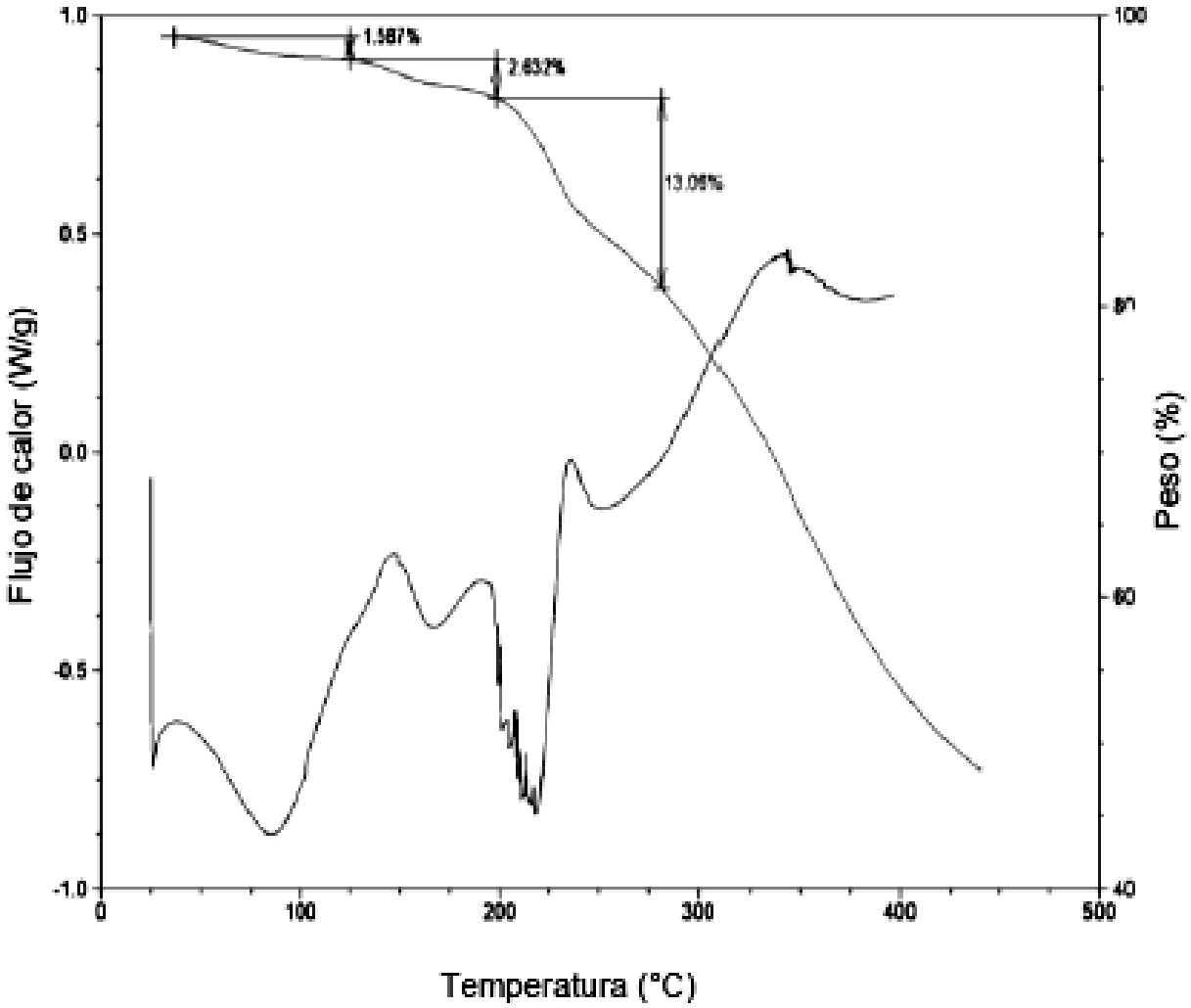

1.587%
2.652%
13.06%
Flujo de calor (W/g)
Peso (%)
Temperatura (°C)
1.0
0.5
0.0
-0.5
-1.0
100
80
60
40
0
100
200
300
400
500

Figura 13c

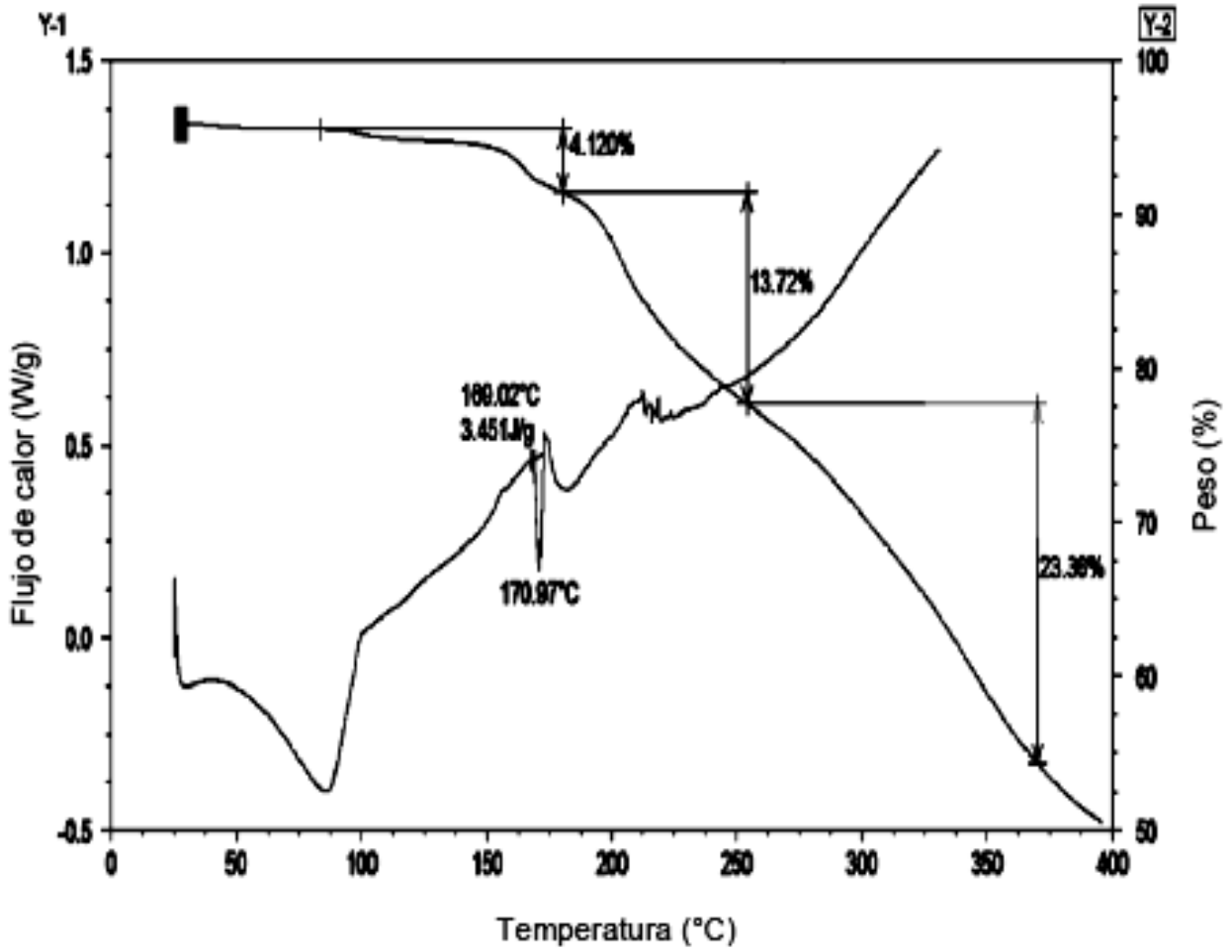

Y-1
Y-2
1.5
1.0
0.5
0.0
-0.5
100
90
80
70
60
50
0
50
100
150
200
250
300
350
400
4.120%
13.72%
23.38%
169.02°C
3.451J/g
170.97°C
Flujo de calor (W/g)
Peso (%)
Temperatura (°C)

Figura 13d

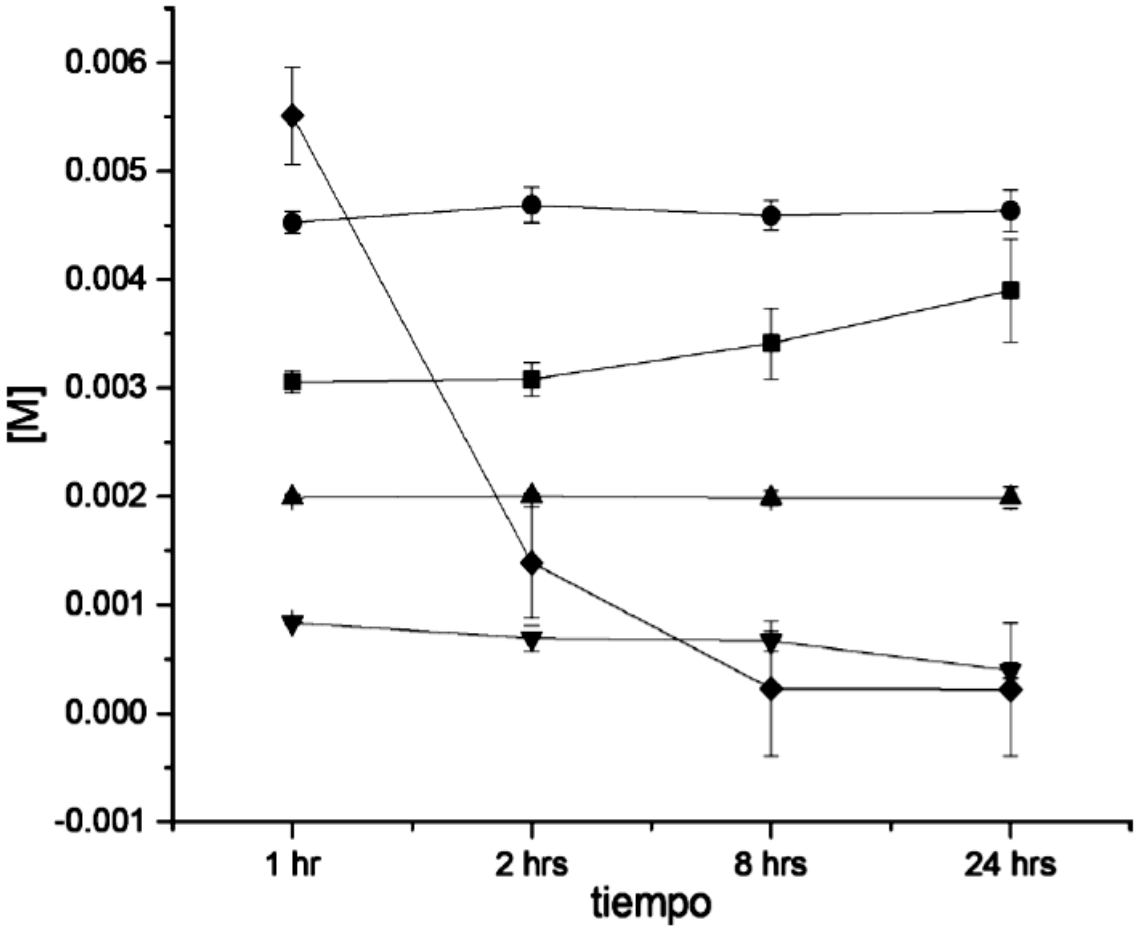

0.006
0.005
0.004
0.003
0.002
0.001
0.000
-0.001
[M]
1 hr
2 hrs
8 hrs
24 hrs
tiempo

Figura 14

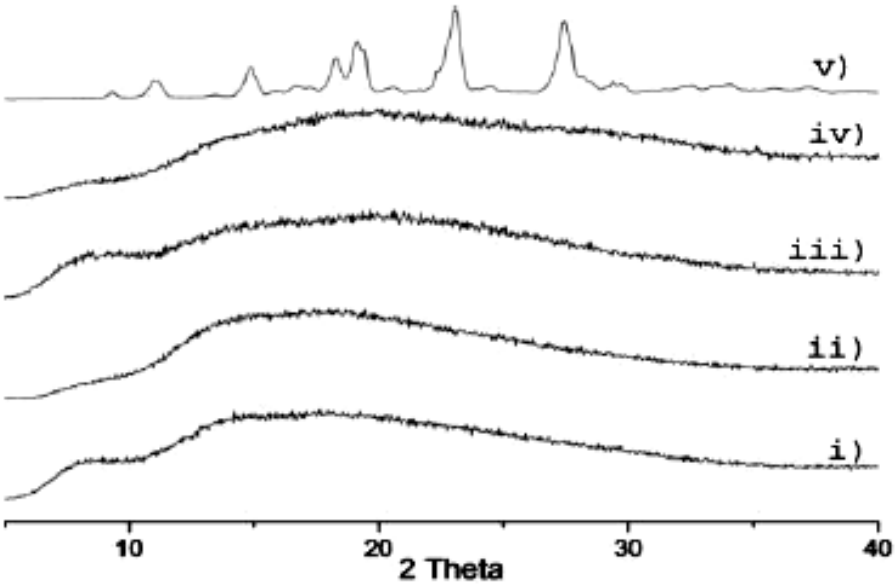


Figura 15a

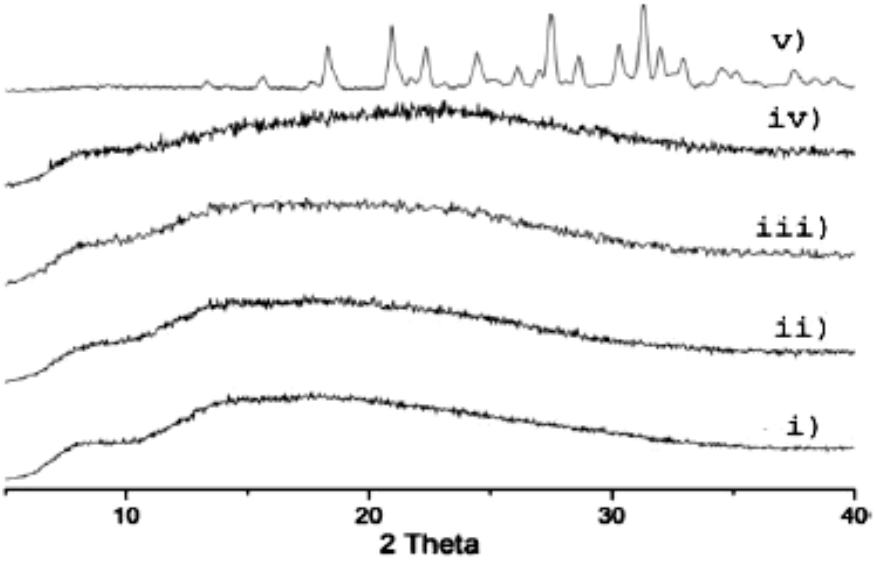


Figura 15b

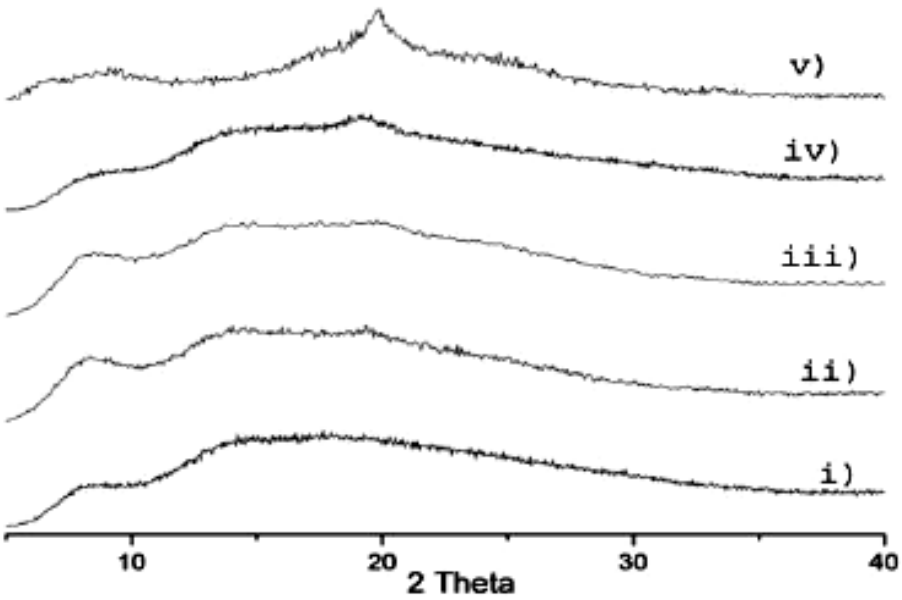


Figura 15c

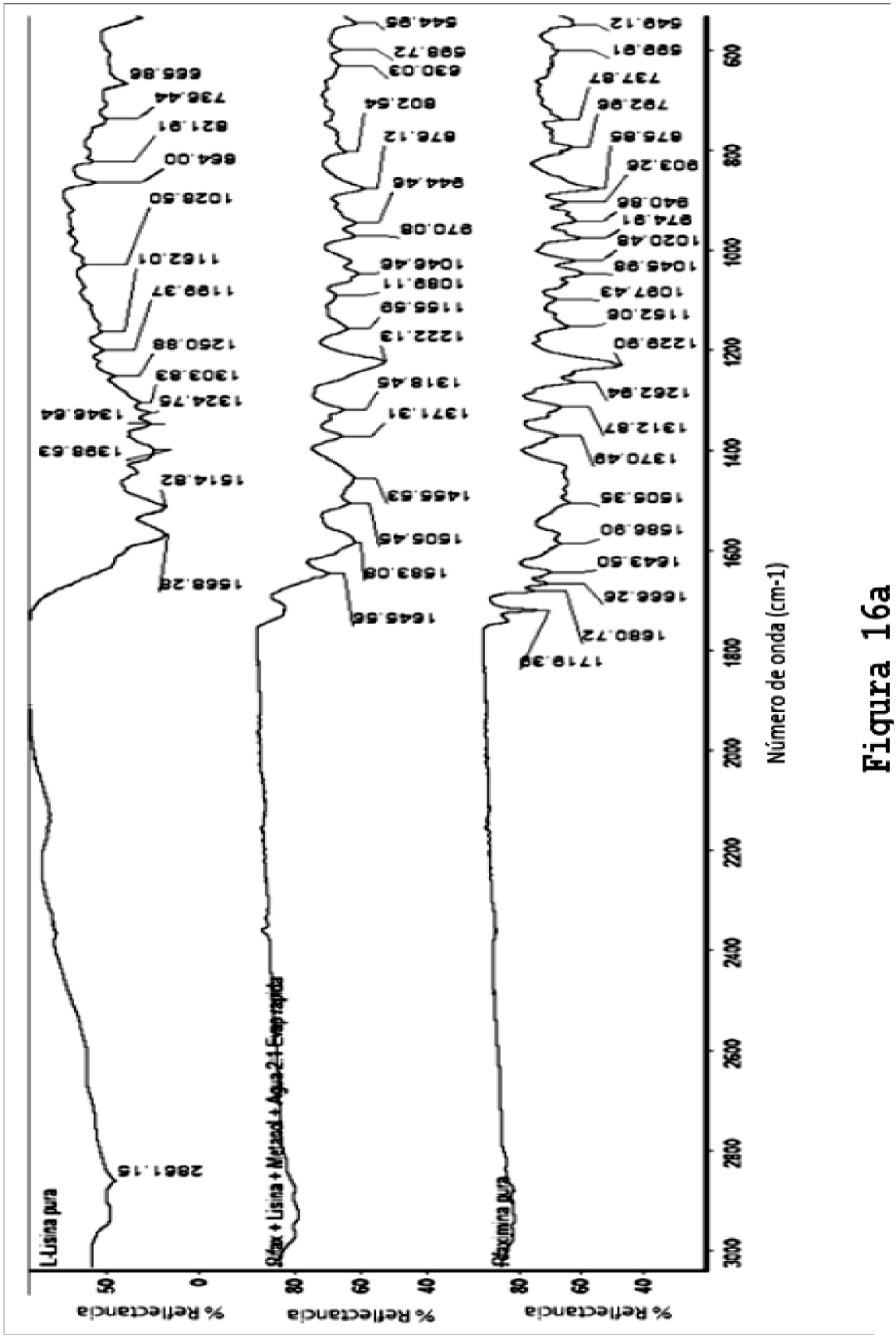

L-Lisina pura
Rifax + Lisina + Metanol + Agua 2:1 Evap rapida
Rifaximina pura
% Reflectancia
Número de onda (cm-1)
2861.15
1568.28
1514.82
1398.63
1346.64
1324.75
1303.83
1250.88
1199.37
1162.01
1028.50
864.00
821.91
736.44
665.86
1645.56
1583.08
1505.45
1455.53
1371.31
1318.45
1222.13
1155.59
1089.11
1046.46
970.08
944.46
876.12
802.54
630.03
598.72
544.95
1719.39
1680.72
1666.26
1643.50
1586.90
1505.35
1370.49
1312.87
1262.94
1229.90
1152.06
1097.43
1045.98
1020.48
974.91
940.86
903.26
875.85
792.96
737.87
599.91
549.12

Figura 16a

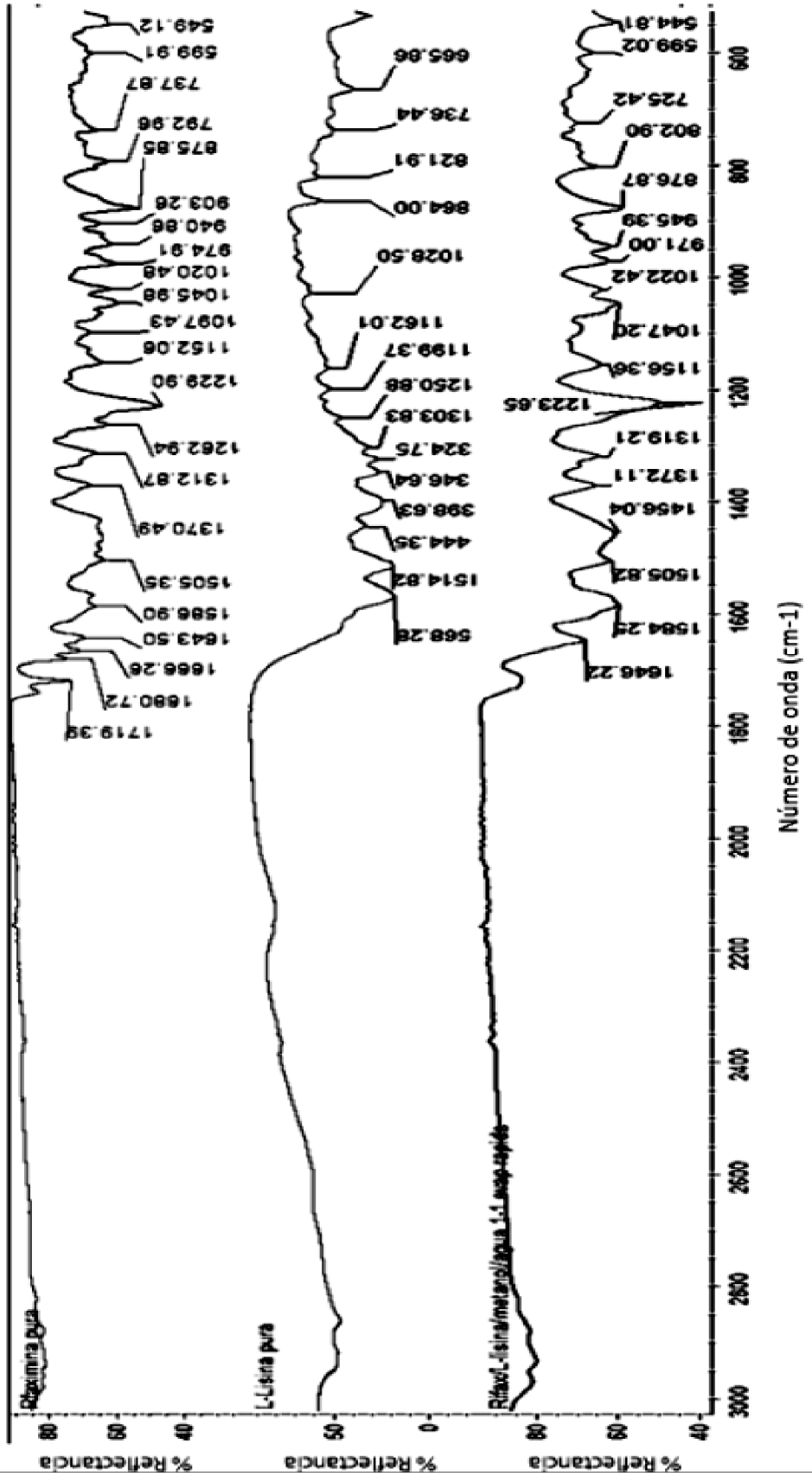

Rapamina pura
L-Lisina pura
% Reflectancia
% Reflectancia
% Reflectancia
Número de onda (cm-1)
3000
2800
2600
2400
2200
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
80
60
40
50
0
80
60
40
1719.39
1680.72
1666.26
1643.50
1586.90
1505.35
1370.49
1312.87
1262.94
1229.90
1152.06
1097.43
1045.98
1020.48
974.91
940.86
903.26
875.85
792.96
737.87
599.91
549.12
568.28
1514.82
444.35
398.63
346.64
324.75
1303.83
1250.88
1199.37
1162.01
1028.50
864.00
821.91
736.44
665.86
1646.22
1584.22
1505.82
1456.04
1372.11
1319.21
1223.65
1156.36
1047.20
1022.42
971.00
945.39
876.87
802.90
725.42
599.02
544.81

Figura 16b

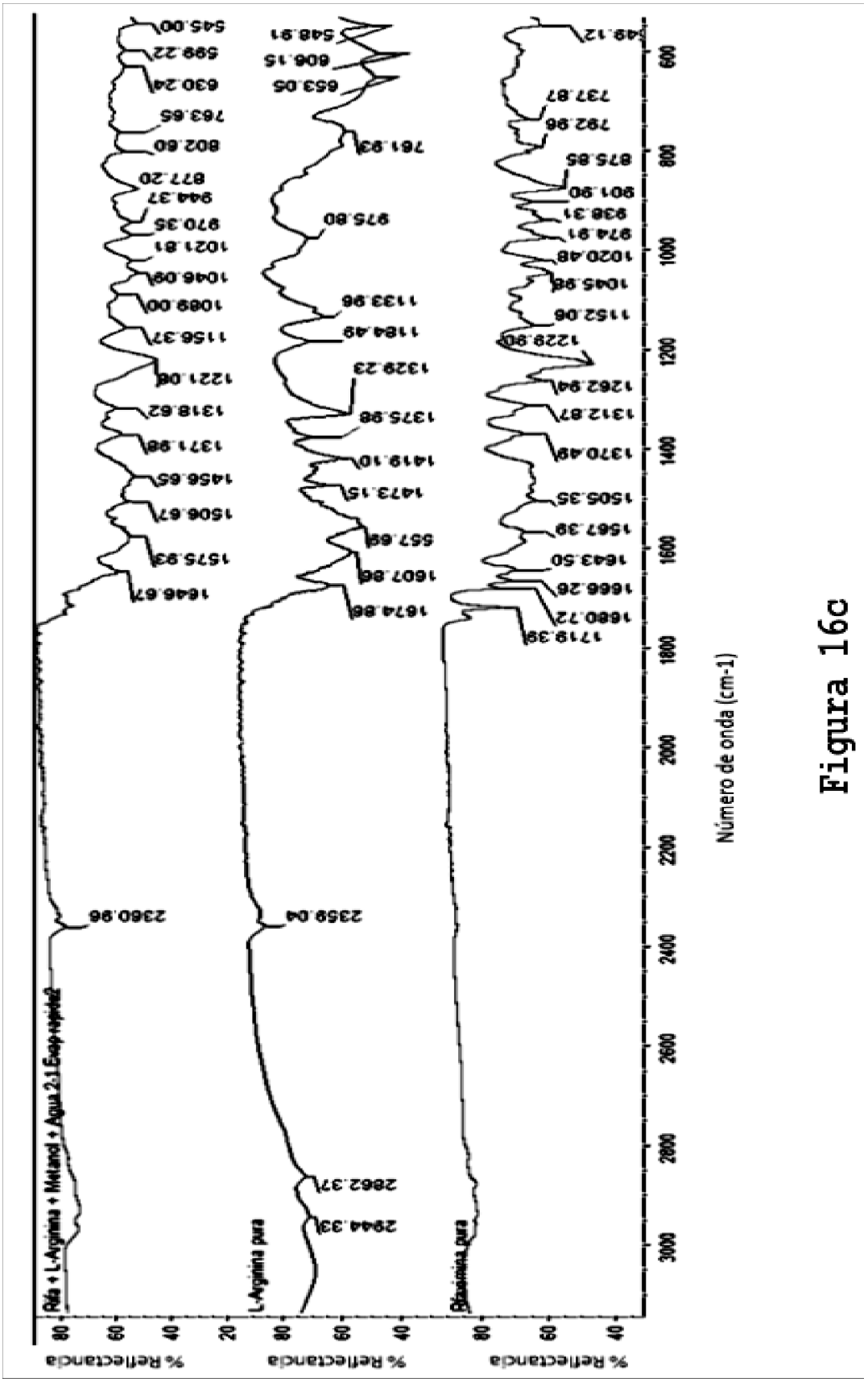

Rifa + L-Arginina + Metanol + Agua 2:1 Evap rapida2
L-Arginina pura
Rifaximina pura
% Reflectancia
Número de onda (cm-1)

Figura 16c

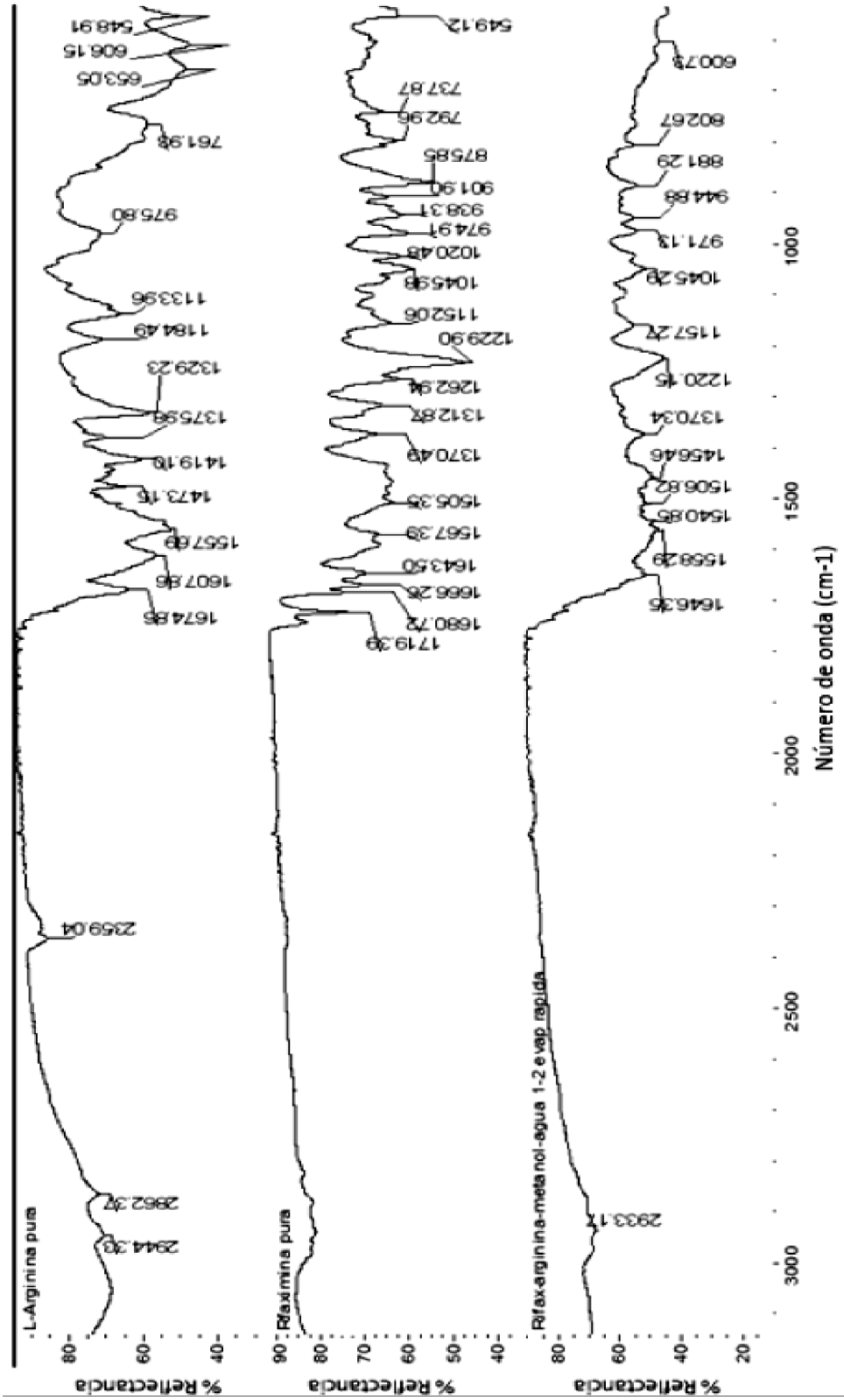

L-Arginina pura
2944.38
2862.37
2359.04
1674.85
1607.86
1557.69
1473.16
1419.10
1375.58
1329.23
1184.49
1133.96
975.80
761.98
653.05
606.15
548.91
% Reflectancia
Rifaximina pura
1719.39
1680.72
1666.26
1643.50
1567.39
1505.35
1370.49
1312.87
1262.94
1229.90
1152.06
1045.58
1020.48
974.91
938.31
901.90
875.85
792.96
737.87
549.12
% Reflectancia
Rifaxarginina-metanol-agua 1-2 evap rapida
2933.11
1646.36
1558.29
1540.85
1506.82
1456.46
1370.34
1220.45
1157.27
1045.29
971.13
944.88
881.29
802.67
600.73
% Reflectancia
3000
2500
2000
1500
1000
Número de onda (cm-1)

Figura 16d

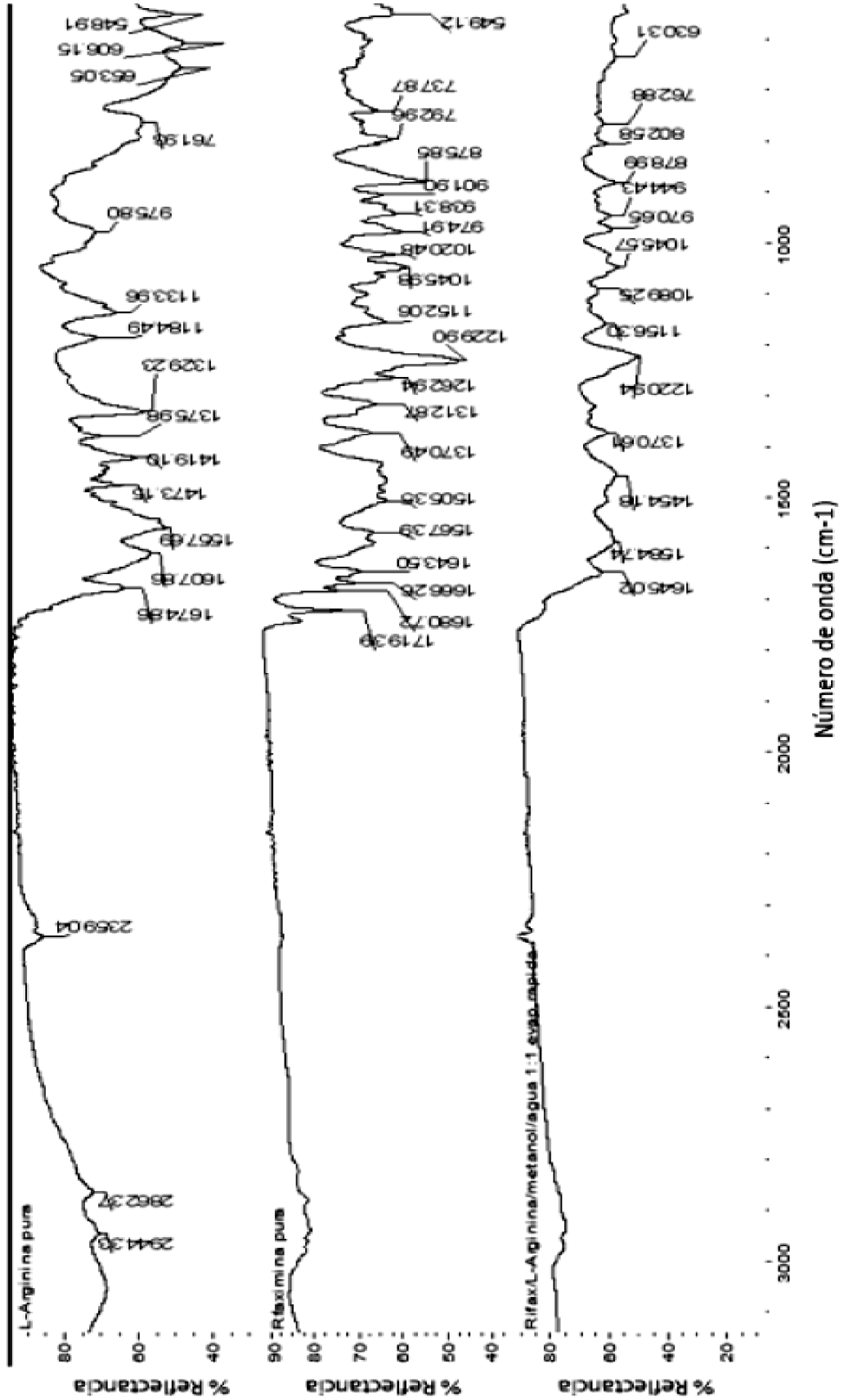

L-Arginina pura
Rifaximina pura
Rifax/L-Arginina/metanol/agua 1:1 evap rapida
% Reflectancia
Número de onda (cm-1)
3000
2500
2000
1500
1000

Figura 16e

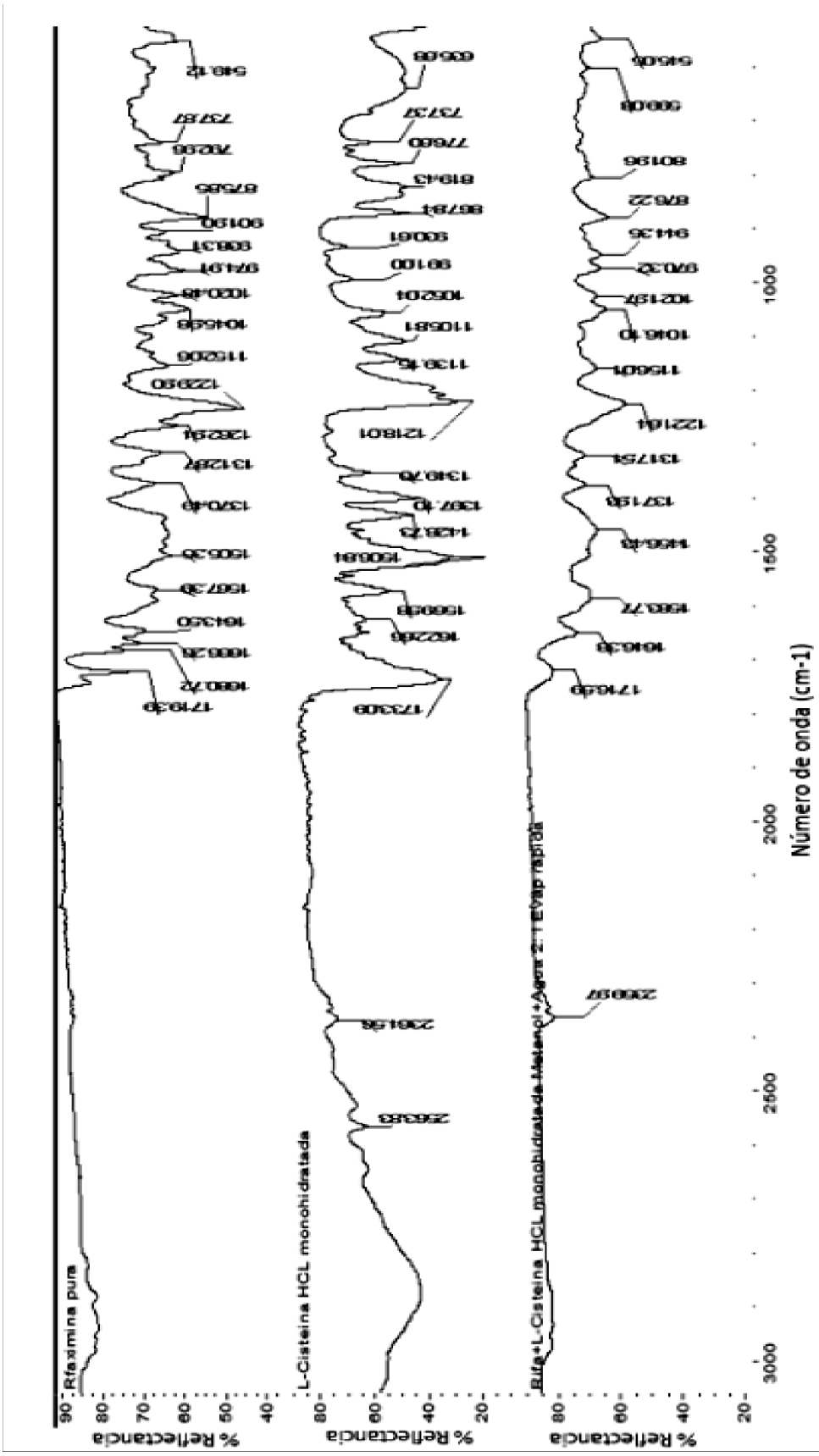

Rfaximina pura
L-Cisteina HCL monohidratada
% Reflectancia
Número de onda (cm-1)

Figura 16f

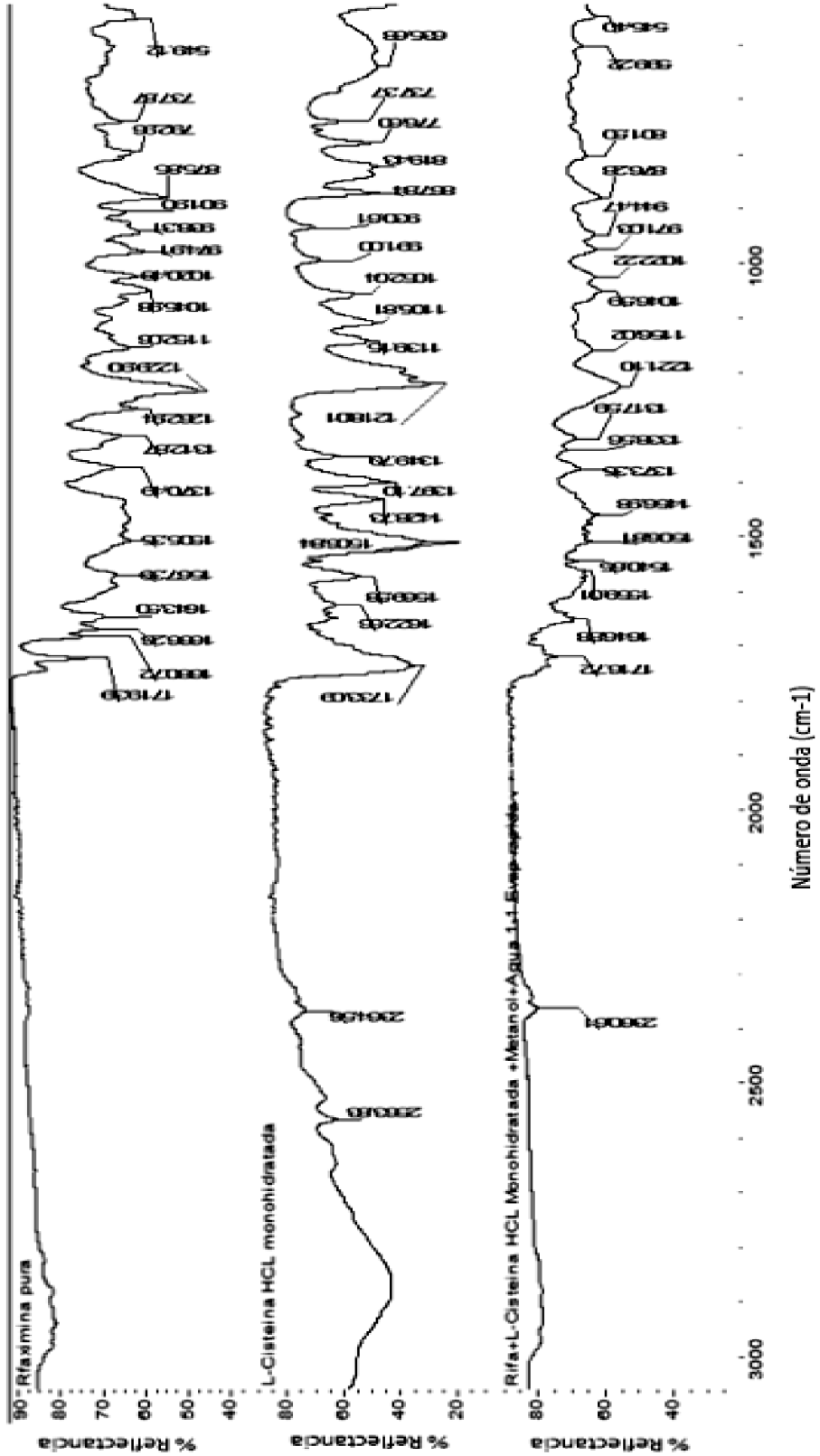

90 Rifaximina pura
L-Cisteina HCL monohidratada
Rifa+L-Cisteina HCL Monohidratada +Metanol+Agua 1:1 Evap rapido
% Reflectancia
Número de onda (cm-1)
3000
2500
2000
1500
1000

Figura 16g

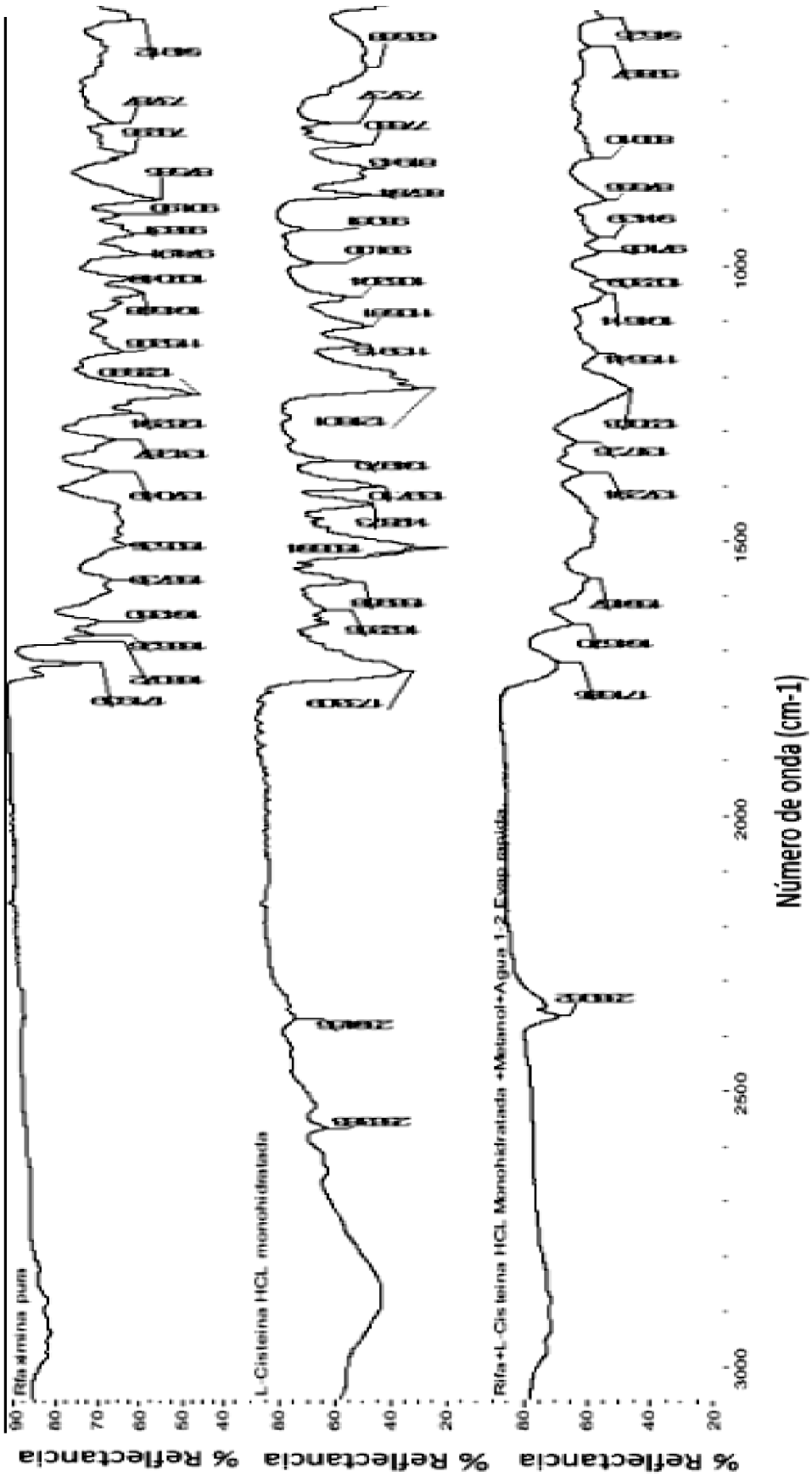
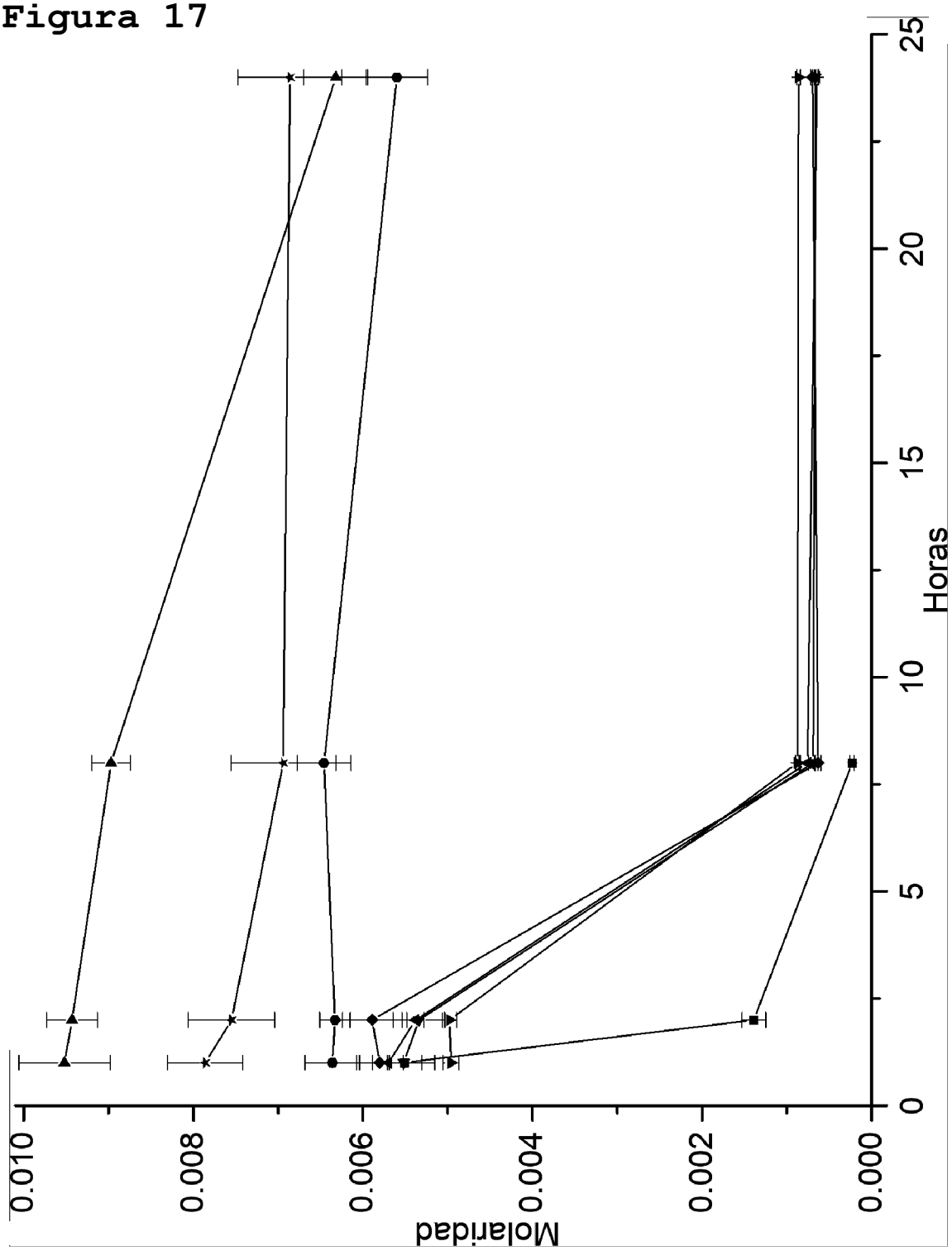

Rifaximina pura
L-Cisteina HCL monohidratada
Rifa+L-Cisteina HCL Monohidratada +Metanol+Agua 1:2 Evap rapida
% Reflectancia
% Reflectancia
% Reflectancia
Número de onda (cm-1)
3000
2500
2000
1500
1000

Figura 16h

Figura 17



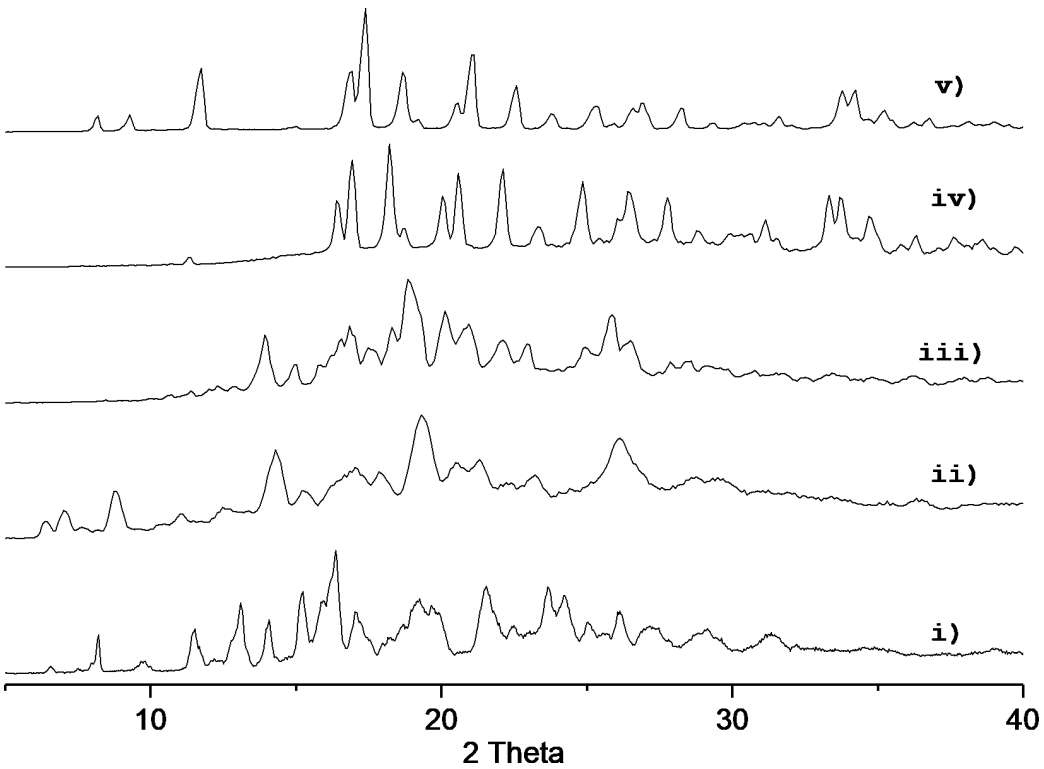


Figura 18

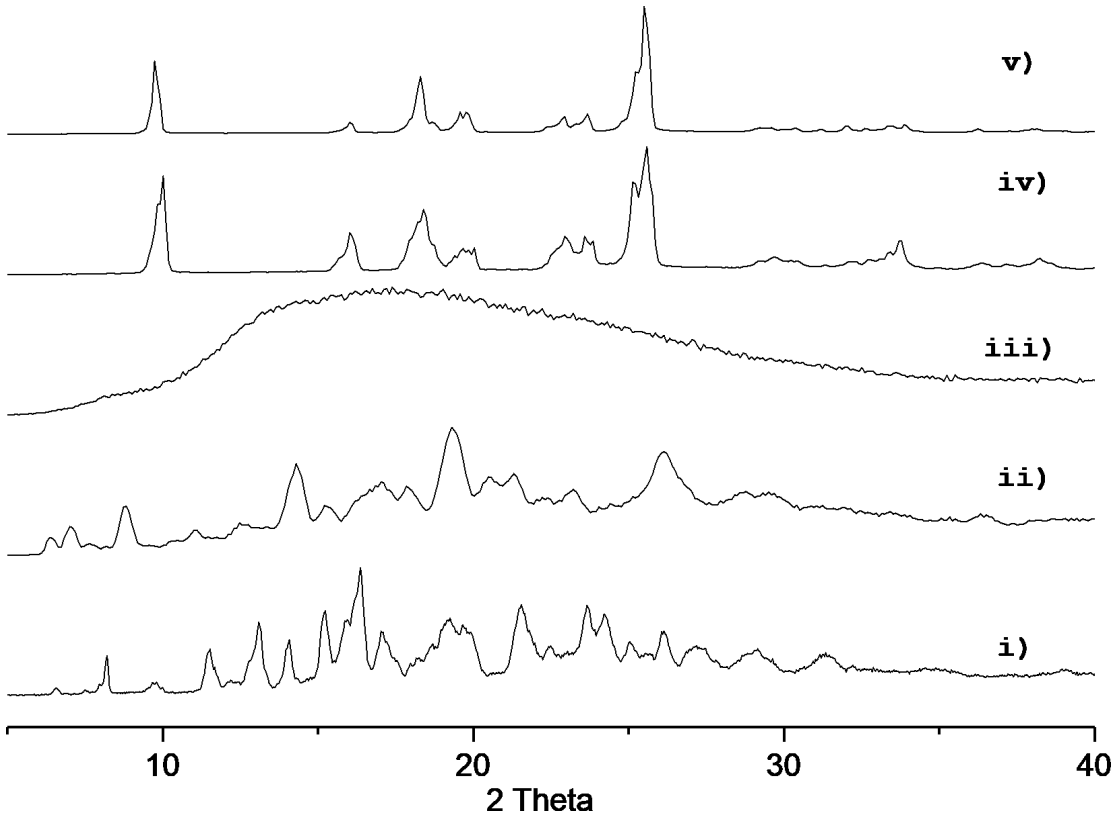


Figura 19

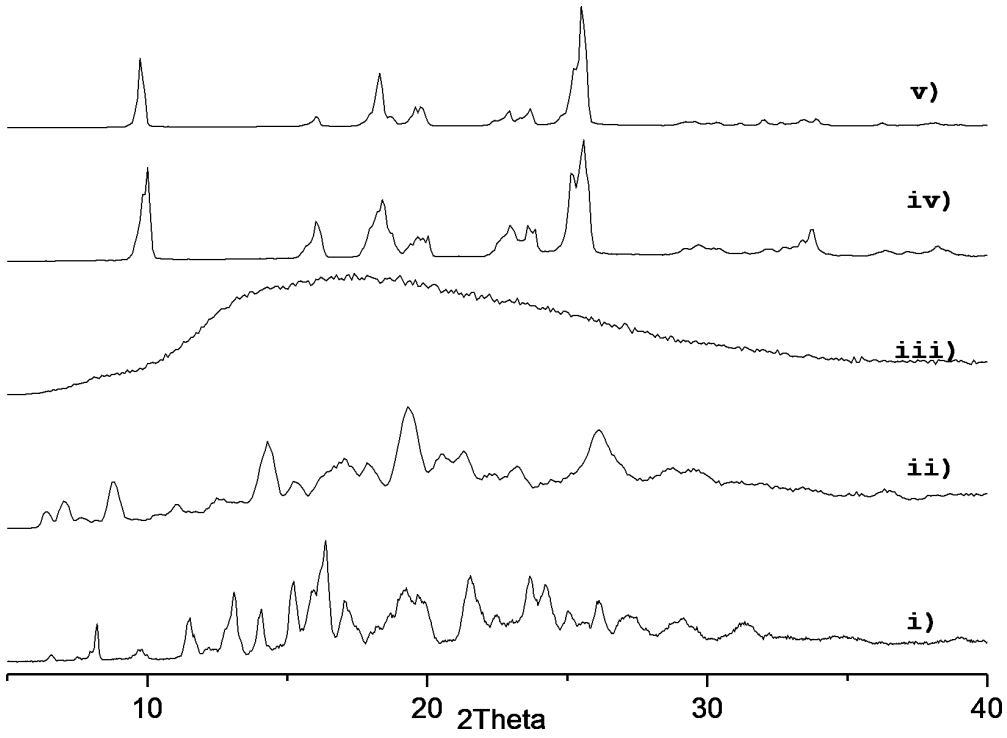


Figura 20

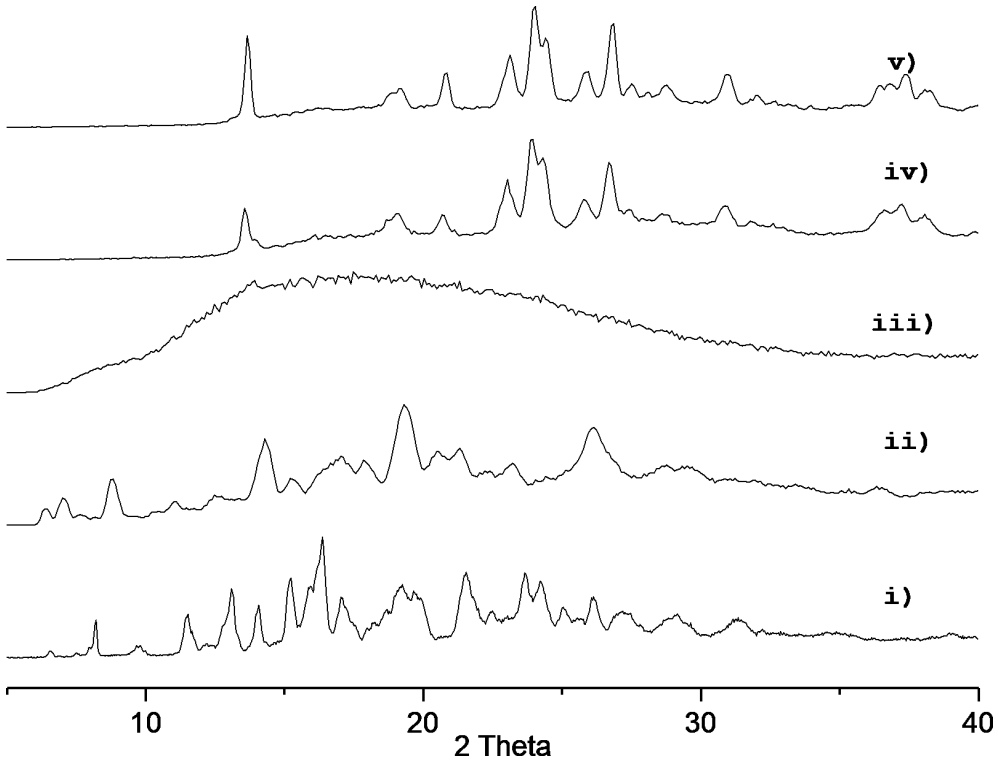


Figura 21

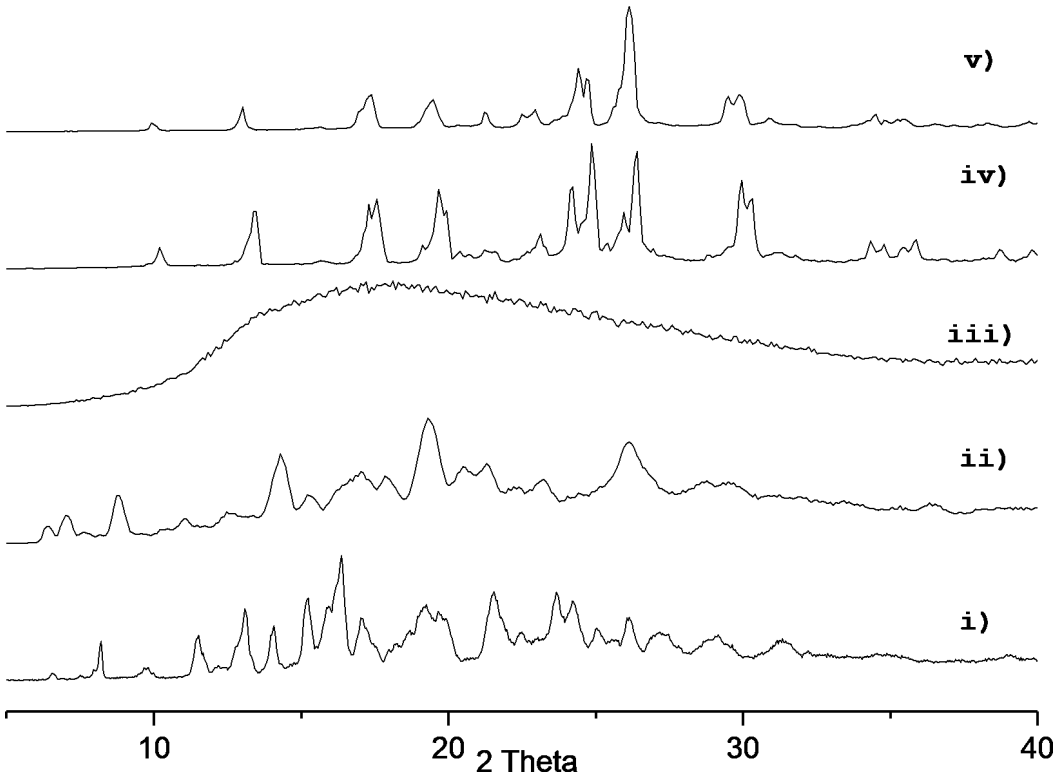


Figura 22

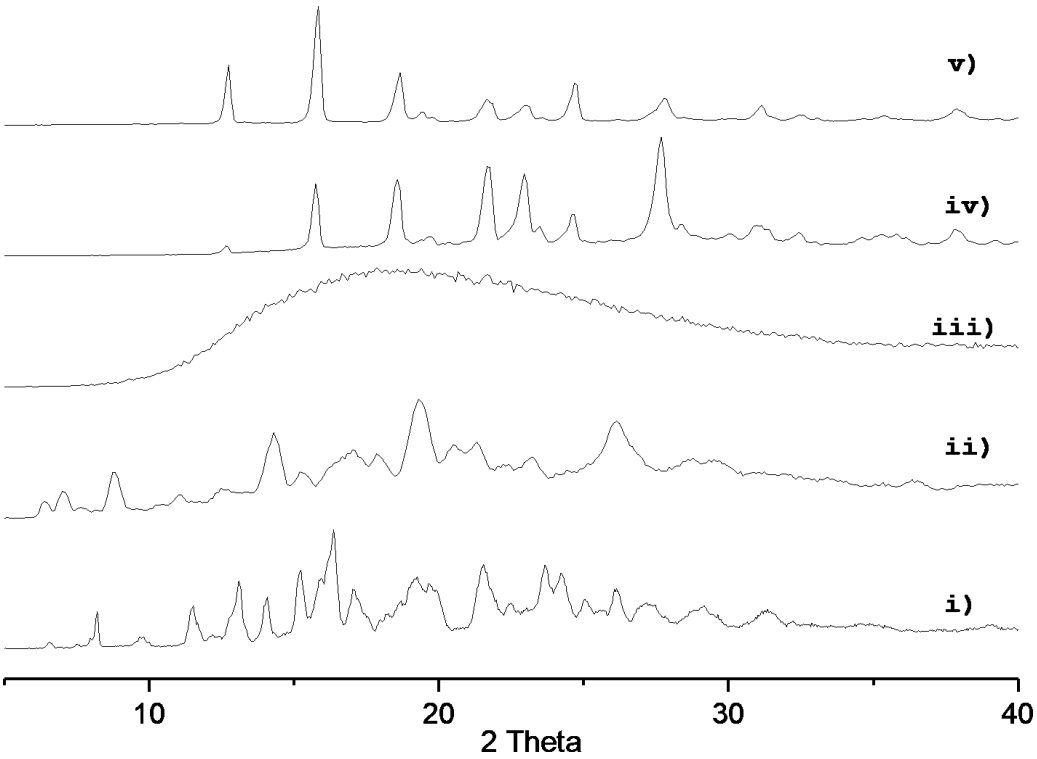


Figura 23