(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 412 357**

(51) Int. CI.:

C07D 223/28 (2006.01)
C07D 233/94 (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.12.2006 E 06844999 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2013 EP 1962600**

(54) Título: **Cocristales de metronidazol**

(30) Prioridad:

08.12.2005 US 748202 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.07.2013

(73) Titular/es:

NEW FORM PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)
320 Park Avenue Suite 2500
New York NY 10022-6815, US

(72) Inventor/es:

CHILDS, SCOTT, LAWRENCE

(74) Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Cocristales de metronidazol

Los cocristales son cristales que contienen dos o más moléculas no idénticas. Se pueden encontrar ejemplos de cocristales en la Cambridge Structural Database. También se pueden encontrar ejemplos de cocristales en Etter, Margaret C., y Daniel A. Adsmond (1990) "The use of cocrystallization as a method of studying hydrogen bond preferences of 2-aminopyridine" *J. Chem. Soc., Chem.. Commun*. **1990** 589-591, Etter, Margaret C., John C. MacDonald y Joel Bernstein (1990) "Graph-set analysis of hydrogen-bond patterns in organic crystals" *Acta Crystallogr. Sect. B, Struct. Sci.* **B46** 256-262, Etter, Margaret C., Zofia Urbanczyk-Lipkowska, Mohammad Zia-Ebrahimi y Thomas W. Panunto (1990b) "Hydrogen bond directed cocrystallization and molecular recognition properties of diarylureas" *J. Am. Chem. Soc*. **112** 8415-8426, que son incorporados en el presente documento por referencia en su totalidad. Los siguientes artículos también son incorporados en el presente documento por referencia en su totalidad: Carl Henrik Görbotz y Hans-Petter Hersleth, 2000, "On the inclusion of solvent molecules in the crystal structures of organic compounds", Acta Cryst. (2000), B56, 625-534; y V.S. Senthil Kumar, Ashwini Nangia, Amy K. Katz y H.L. Carrell, 2002, "Molecular Complexes of Some Mono- and Dicarboxylic Acids with *trans*-1,4-Dithiane-1,4-dioxide" American Chemical Society, Crystal Growth & Design, vol. 2, nº 4, 2002.

Al cocristalizar un agente activo con un huésped, se crea una nueva forma sólida que tiene propiedades únicas en comparación con las formas sólidas existentes de ese agente activo. Por ejemplo, un cocristal puede tener diferentes propiedades de disolución y de solubilidad que el agente activo como tal o en forma de una sal. Un agente activo es una molécula que tiene una actividad deseada. En el campo farmacéutico, el agente activo es denominado con frecuencia ingrediente farmacéutico activo ("API", por sus siglas en inglés), y el otro componente del cocristal (el huésped) es a menudo un compuesto farmacéuticamente aceptable (que también podría ser un API). Los cocristales que contienen APIs se pueden utilizar para suministrar terapéuticamente APIs. Nuevas formulaciones medicamentosas que comprendan cocristales de APIs con huéspedes farmacéuticamente aceptables pueden tener propiedades superiores con respecto a formulaciones medicamentosas existentes. Los agentes activos y huéspedes pueden incluir también nutracéuticos, productos químicos para la agricultura, pigmentos, colorantes, explosivos, aditivos para polímeros, aditivos para lubricantes, productos químicos para fotografía, y materiales estructurales y electrónicos.

Tal como se usa en este documento, la expresión "formas sólidas" incluye, sin limitación, polimorfos, alótropos, clatratos, solvatos, sales, cocristales, y formas amorfas y semicristalinas de un compuesto o cocristal.

Cuando el agente activo, por ejemplo un API, es una sal de hidrocloruro (HCl), por ejemplo, se puede cocristalizar la sal de HCl con una molécula huésped neutra. De esta manera se puede crear un cocristal con propiedades específicas. Por ejemplo, se puede preparar un cocristal que comprenda un ingrediente farmacéutico activo que tenga mayor o menor solubilidad intrínseca y/o una velocidad de disolución más rápida o más lenta, dependiendo del compuesto huésped que se haya elegido.

La disolución intrínseca es la velocidad de disolución de una sustancia farmacológica en condiciones de superficie constante, y se utiliza para comparar las propiedades de disolución de diferentes sustancias farmacológicas o diferentes formas sólidas de la misma sustancia farmacéutica. Se pueden emplear formas sólidas con diferentes velocidades de disolución intrínseca para confeccionar productos medicamentosos con diferentes propiedades.

Por ejemplo, se podría utilizar una forma sólida con una velocidad de disolución intrínseca rápida para preparar una formulación de liberación inmediata. En comparación, una forma sólida con una velocidad de disolución lenta podría ser utilizada para preparar una formulación farmacéutica de liberación sostenida. Por lo tanto, se puede utilizar la velocidad de disolución de un cocristal, comparada con la del API solo o en forma de una sal, como una indicación de si sería factible una formulación farmacéutica con un perfil de liberación más rápido o más lento y, por tanto, si podría utilizarse para preparar un producto farmacéutico beneficioso.

Con el término "huésped" se quiere significar el componente del cocristal que no es el agente activo del cocristal.

El huésped está presente con el fin de formar el cocristal junto con el agente activo. Por tanto, el huésped es parte de la red cristalina. Se contempla que se puedan emplear uno o más huéspedes en un cocristal, de acuerdo con cualquiera de las técnicas de la memoria descriptiva. En consecuencia, no es necesario que el huésped tenga una actividad propia, aunque podría tener alguna actividad. En ciertas situaciones, el huésped puede tener la misma actividad que el agente activo o una actividad complementaria a ésta. El huésped puede ser otro agente activo.

Por ejemplo, algunos huéspedes pueden facilitar el efecto terapéutico de un ingrediente farmacéutico activo. Para formulaciones farmacéuticas, el huésped puede ser cualquier molécula farmacéuticamente aceptable que forme un cocristal con el API o su sal. La base de datos del Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) es una útil fuente de información toxicológica, y la lista GRAS contiene alrededor de 2.500 compuestos importantes.

Se pueden emplear ambas fuentes para ayudar a identificar los huéspedes.

El huésped puede ser neutro (o no ionizado), tal como el ácido benzoico y el ácido succínico, o iónico, tal como el

benzoato de sodio o el succinato de sodio. Los huéspedes neutros son huéspedes no ionizados. Los huéspedes iónicos son compuestos o complejos que tienen enlaces iónicos. Las clases generales de huéspedes incluyen, sin limitación, bases orgánicas, sales orgánicas, alcoholes, aldehídos, aminoácidos, azúcares, compuestos inorgánicos iónicos, ésteres alifáticos, cetonas alifáticas, ácidos orgánicos, ésteres aromáticos y cetonas aromáticas.

Típicamente, los huéspedes tendrán la capacidad de formar interacciones no covalentes complementarias con el agente activo o su sal, lo que incluye APIs y sus sales, por ejemplo la capacidad de formar enlaces de hidrógeno con el agente activo o su sal. Los huéspedes para agentes activos, por ejemplo APIs, que tienen contraiones negativos incluyen, sin limitación, compuestos que tienen funcionalidades alcohol, cetona, éster y/o ácido carboxílico. Los huéspedes pueden incluir ácidos orgánicos, bases orgánicas, sales orgánicas, alcoholes, aldehídos, aminoácidos, azúcares, compuestos inorgánicos iónicos, ésteres y cetonas alifáticos, y ésteres y cetonas aromáticos. En la Tabla 1 se encuentran ejemplos específicos de huéspedes ácidos carboxílicos.

Tabla 1

ácido L-(+)-tartárico	ácido glicólico
ácido cítrico	ácido 1-hidroxi-2-naftoico
ácido benzoico	ácido gentísico
ácido fumárico	ácido DL-tartárico
ácido adípico	ácido maleico
ácido succínico	ácido oxálico
ácido L-málico	ácido gálico
ácido 4-hidroxibenzoico	ácido hipúrico
ácido glutárico	ácido (+)-canfórico
ácido DL-málico	ácido piroglutámico
ácido malónico	ácido cetoglutárico.
ácido salicílico	

Las propiedades de los agentes activos o sus sales, por ejemplo APIs o sus sales, pueden ser modificadas mediante la formación de un cocristal. Tales propiedades incluyen el punto de fusión, la densidad, higroscopicidad, morfología del cristal, el volumen de carga, la compresibilidad y la vida útil. Además, mediante el uso de un cocristal en lugar del API o su sal solos, se pueden modificar otras propiedades tales como la biodisponibilidad, disolución, solubilidad, toxicidad, sabor, estabilidad física, estabilidad química, costes de producción y método de fabricación.

Un agente activo, por ejemplo un API, puede ser examinado en busca de posibles cocristales cuando no se forman fácilmente formas polimórficas, hidratos o solvatos. Por ejemplo, un compuesto neutro que sólo se puede aislar como material amorfo podría ser cocristalizado. La formación de un cocristal puede mejorar el comportamiento de una formulación medicamentosa de un API, por ejemplo modificando una o más de las propiedades antes identificadas. También se puede usar un cocristal para aislar o purificar un compuesto durante la fabricación. Si se desea identificar todas las fases en estado sólido de un ingrediente activo farmacéutico, entonces la cocristalización puede ser particularmente deseable.

Los expertos ordinarios en las técnicas farmacéuticas utilizan técnicas analíticas para caracterizar cristales, entre ellos cocristales. Por ejemplo, la identidad química de los componentes de cocristales se puede determinar a menudo con técnicas para estado disuelto tales como ^{13}C NMR ó ^{1}H NMR. Aunque pueden ayudar a identificar el agente activo, por ejemplo un API, y el huésped, tales técnicas para estado disuelto no proporcionan, sin embargo, información sobre la estructura de estado sólido del cocristal. Existen, no obstante, técnicas analíticas para estado sólido que pueden ser utilizadas a fin de proporcionar información acerca de la estructura de estado sólido, entre ellas la difracción de rayos X de monocristal, la difracción de rayos X de polvo, ^{13}C NMR de estado sólido, espectroscopía Raman, y técnicas térmicas. Ni la difracción de rayos X de polvo ni la espectroscopía Raman proporcionan datos directos sobre la estequiometría de los componentes que constituyen un cocristal. Existen técnicas, no obstante, que sí proporcionan tal información. Por ejemplo, la difracción de rayos X de monocristal proporciona esta información, ya que proporciona un mapa tridimensional de los átomos y enlaces de la celda unitaria, proporcionando así directamente la estequiometría dentro del cocristal y la estequiometría exacta dentro de la celda unitaria. Además, se pueden utilizar técnicas para estado disuelto tales como NMR para confirmar las proporciones molares de las especies componentes.

La difracción de rayos X de monocristal proporciona información estructural tridimensional acerca de las posiciones de los átomos y enlaces en un cristal. Sin embargo, no siempre es posible o factible obtener dicha estructura de un cristal, por ejemplo un cocristal, debido, por ejemplo, a un tamaño de cristal insuficiente o a la dificultad de preparar cristales de calidad suficiente para la difracción de rayos X de monocristal. No obstante, se puede obtener

información de identificación estructural de otras técnicas para estado sólido tales como la difracción de rayos X de polvo y la espectroscopía Raman. Estas técnicas se utilizan para generar datos de un cristal sólido, tal como un cocristal. Una vez que se han compilado datos de un cocristal conocido, se pueden utilizar esos datos para identificar la presencia de ese cocristal en otros materiales. Por tanto, esos datos caracterizan el cocristal.

Por ejemplo, se puede usar un patrón de difracción de rayos X de polvo, o una parte del mismo, para servir como huella dactilar que caracterice un cocristal y diferencie dicho cocristal de su componentes API y huésped, demostrando así que el cocristal es realmente un nuevo material y no una mezcla física de API y huésped. Un cocristal exhibirá un patrón de difracción de rayos X de polvo, y un espectro Raman, diferentes de los de sus componentes o de una combinación lineal de los mismos.

En la difracción de rayos X de polvo, una fuente de rayos X dirige rayos X sobre una muestra, con lo que los rayos X son difractados por los electrones asociados a los átomos de la muestra. Los rayos X difractados son captados por un detector y proporcionan un patrón que se puede utilizar como una huella dactilar de un sólido cristalino. Así, cristales con la misma estructura proporcionan el mismo patrón de difracción de rayos X de polvo.

Un difractograma de rayos X de polvo es una gráfica xy con °2θ (difracción) en el eje x e intensidad en el eje y. Los picos de la gráfica se pueden utilizar para caracterizar un cocristal. Aunque se pueden emplear los picos de todo el difractograma para caracterizar un cocristal, uno se puede basar en un subconjunto de dichos datos para caracterizar un cocristal. Los datos se representan a menudo por la posición de los picos sobre el eje x en lugar de por la intensidad de los picos sobre el eje y, porque la intensidad de los picos puede variar con la orientación de la muestra. También existe variabilidad en la posición de los picos en el eje x. Existen varias fuentes para esta variabilidad. Una proviene de la preparación de la muestra. Muestras del mismo material cristalino, por ejemplo un cocristal, preparadas en diferentes condiciones pueden producir difractogramas ligeramente diferentes. Factores tales como el tamaño de partícula, el contenido de humedad, el contenido de disolvente y la orientación pueden todos ellos afectar a la manera en que una muestra difracta los rayos X. Otra fuente de variabilidad proviene de los parámetros del instrumento. Instrumentos de rayos X distintos funcionan utilizando diferentes parámetros y éstos pueden conducir a patrones de difracción ligeramente diferentes del mismo cocristal. Del mismo modo, diferentes paquetes informáticos tratan los datos de rayos X de manera diferente y esto también conduce a la variabilidad. Estas y otras fuentes de variabilidad son conocidas por los expertos ordinarios en las técnicas farmacéuticas. Debido a estas fuentes de variabilidad, es común citar picos de difracción de rayos X utilizando la palabra "aproximadamente" antes del valor del pico en °2θ. La palabra "aproximadamente" incorpora esta variabilidad, que bajo la mayoría de las condiciones de preparación de la muestra y la mayoría de las condiciones de captura de datos y tratamiento de datos conduce a una variabilidad en la posición del pico de aproximadamente más o menos 0,2 °2θ. Así, cuando se dice que un pico se encuentra en aproximadamente 10,5 °2θ, en la mayoría de las condiciones de preparación de la muestra, captura de datos y tratamiento de datos, ese pico aparecerá entre 10,3 °2θ y 10,7 °2θ.

Al caracterizar el cocristal de esta invención, los picos de difracción de rayos X se han medido en todos los casos utilizando radiación Cu-Kα1, y todos los picos citados en el presente documento se refieren a picos difractados de rayos X con esa longitud de onda. Por lo tanto, cuando se caracteriza un cocristal, los expertos ordinarios en la técnica seleccionarán un pico o grupo de picos de entre el patrón de difracción de rayos X de polvo del cocristal en el cual al menos uno de dichos picos esté a una distancia de al menos 0,4 °2θ de cualquiera de los picos de los patrones de difracción de rayos X de polvo de los agentes activos y huéspedes componentes del cocristal.

La espectroscopía Raman es otra técnica que se puede utilizar para caracterizar cocristales junto con, o por separado de, la difracción de rayos X de polvo. La espectroscopía Raman es una técnica de dispersión en la cual se utiliza una fuente de luz, a menudo un láser, para interactuar con una muestra. La luz dispersada Raman, que es luz que interactúa con la muestra, es captada por un detector, y la intensidad de dicha luz puede ser representada frente al "número de onda" de la luz para obtener un espectro. Un número de onda tiene unidades de centímetro inverso (cm^{-1}). Los números de onda se representan en el eje x de un espectro Raman, y la intensidad en el eje y. Al igual que en el caso de los difractogramas de rayos X de polvo, los picos Raman son registrados en función de su posición de número de onda, más que por su intensidad. También se produce variación en la posición de los picos Raman, que puede ser debida a las condiciones de la muestra y a la captura y tratamiento de los datos. La variación típica de los espectros de Raman es del orden de más o menos 2,0 números de onda. Así, un cocristal con un pico en "aproximadamente" 780,5 cm^{-1} significa que en la mayoría de las condiciones y en la mayoría de los instrumentos, este cocristal exhibirá un pico entre aproximadamente 778,5 cm^{-1} y aproximadamente 782,5 cm^{-1}.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es un patrón de difracción de rayos x de polvo de un cocristal de metronidazol con ácido gentísico.

La Figura 2 es una lista de picos de difracción de rayos X de polvo de los picos de la Figura 1.

La Figura 3 es un patrón de difracción de rayos X de una forma sólida de ácido gentísico.

La Figura 4 es un patrón de difracción de rayos X de una segunda forma sólida de ácido gentísico.

La Figura 5 es un espectro Raman de un cocristal de metronidazol con ácido gentísico.

La Figura 6 es un patrón de difracción de rayos x de un cocristal de metronidazol con ácido gálico.

La Figura 7 es una lista de picos de difracción de rayos X de polvo de los picos de la Figura 6.

La Figura 8 es un espectro Raman de un cocristal de metronidazol y ácido gálico.

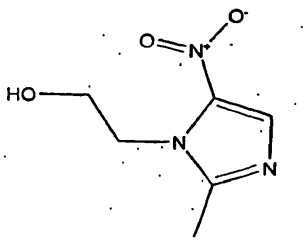
La Figura 22 es un dibujo ORTEP de una estructura monocristalina del cocristal de metronidazol:ácido gentísico (se muestran los elipsoides con 50% de probabilidad).

Descripción detallada

Cocristales de metronidazol

La presente invención está dirigida a cocristales de metronidazol. Los cocristales de metronidazol de la presente invención son cristales porque son una disposición ordenada de moléculas o átomos en un sólido, en donde el elemento constructivo tridimensional repetible más pequeño se denomina "la celda unidad".

El metronidazol es un fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento de infecciones bacterianas. Específicamente, el metronidazol tiene actividad contra bacilos gram-negativos anaerobios, que incluyen el grupo de *Bacteroides fragilis* y *Fusobacterium.* También tiene actividad contra bacilos gram-positivos anaerobios, entre ellos especies de *Clostridium* y cepas susceptibles de *Eubacterium*, y también se utiliza como tratamiento contra cocos gram-positivos anaerobios, entre ellos *Peptococcus niger* y *Peptostreptococcus.* La estructura química del metronidazol se muestra a continuación:



En la presente memoria se describen dos cocristales de metronidazol. El primero es un cocristal de metronidazol y ácido gentísico y el segundo es un cocristal de metronidazol y ácido gálico. Los estudios de disolución del cocristal de metronidazol:ácido gálico se describen más adelante.

Cocristal de metronidazol:ácido gentísico

Un cocristal de la invención es un cocristal de metronidazol y ácido gentísico. La difracción de rayos X de monocristal ha demostrado que la estequiometría de metronidazol con respecto a ácido gentísico es 1:1 en la celda unitaria. De este cocristal se han obtenido tanto los datos de difracción de rayos X de polvo como los datos espectrales Raman.

La Figura 1 es un patrón de difracción de polvo del cocristal de metronidazol:ácido gentísico. La Figura 2 es la tabla de picos correspondiente para el difractograma de la Figura 1. Aunque el difractograma de la Figura 1 podría ser utilizado para caracterizar el cocristal, éste también puede ser caracterizado con un subconjunto de dichos datos. Por ejemplo, el pico a aproximadamente 14,5 °2θ en la Figura 2, que ha sido redondeado desde el valor de 14,4515 °2θ a la décima de grado dos theta más cercana, está a una distancia superior a 0,4 °2θ de cualquier pico del patrón de difracción de rayos X de polvo del metronidazol. Además, los patrones de difracción de rayos X de las formas conocidas del ácido gentísico en la base de datos ICDD PFD-4 (International Centre for Diffraction Data, 12 Campus Boulevard, Newtown Square, PA 19073-3273 U.S.A.), así como los patrones de difracción del ácido gentísico obtenidos internamente (véase la Figura 2A) muestran que ningún pico de ácido gentísico aparece dentro de una distancia de 0,4 º2θ en torno a 14,5 º2θ. Por lo tanto, el pico a 14,5 º2θ caracteriza al cocristal de metronidazol:ácido gentísico. Asimismo, ningún pico del patrón de difracción del metronidazol o de cualquiera de los patrones de difracción del ácido gentísico aparecen dentro de una distancia de 0,4 °2θ en torno a 25,8 °2θ, que es un pico del cocristal de metronidazol:ácido gentísico de la Figura 2 y que ha sido redondeado desde el valor de 25,7600 °2θ a la décima de grado dos theta más cercana. Por lo tanto, el pico a 25,8 °2θ es otro pico que, solo o junto con el pico a 14,5 °2θ, caracteriza al cocristal de metronidazol:ácido gentísico.

La Figura 5 es un espectro Raman con asignación de picos del cocristal de metronidazol y ácido gentísico. Aunque se podría utilizar todo el espectro Raman de la Figura 5 para caracterizar el cocristal de metronidazol y ácido gentísico, no es necesario emplear todo el espectro. Se puede utilizar un subconjunto del espectro para caracterizar el cocristal de metronidazol y ácido gentísico. Por ejemplo, el pico a aproximadamente 1189,7 cm^{-1} está a una distancia superior a 4,0 cm^{-1} de los picos Raman del metronidazol o el ácido gentísico solos. Por lo tanto, el pico a aproximadamente 1189,7 cm^{-1} puede ser utilizado para caracterizar el cocristal de metronidazol y ácido gentísico.

Asimismo, los picos a aproximadamente 1368,4 cm^{-1} y a aproximadamente 937,1 cm^{-1} están cada uno a una distancia superior a 4,0 cm^{-1} de los picos Raman del metronidazol y el ácido gentísico, respectivamente. Para comparación, se obtuvieron los espectros Raman del metronidazol y del ácido gentísico en los materiales de partida antes de la cocristalización. Por consiguiente, los picos a aproximadamente 1368,4 cm^{-1} y aproximadamente 937,1 cm^{-1} pueden ser utilizados, solos, juntos o en combinación con el pico a aproximadamente 1198,7 cm^{-1}, para caracterizar el cocristal de metronidazol:ácido gentísico. Los datos Raman ofrecidos en la Figura 5 han sido redondeados en todos los casos a la décima de cm^{-1} más cercana.

También se puede utilizar una combinación de picos de difracción de rayos X y Raman para caracterizar un cocristal. Por ejemplo, para caracterizar el cocristal de metronidazol:ácido gentísico se puede utilizar cualquier combinación de los tres picos Raman a aproximadamente 1368,4 cm^{-1}, aproximadamente 937,1 cm^{-1} o aproximadamente 1198,7 cm^{-1}, junto con cualquiera de los dos picos de rayos X a aproximadamente 14,5 °2θ y aproximadamente 25,8 °2θ.

Cocristal de metronidazol:ácido gálico

Otro cocristal de la invención es un cocristal de metronidazol y ácido gálico. Los experimentos de escalado de los Ejemplos 3 y 4, que utilizan una relación molar conocida de anfitrión y huésped, confirmaron una estequiometría 1:1 de metronidazol con respecto a ácido gálico. La Figura 6 es el patrón de difracción de rayos X del cocristal de metronidazol y ácido gálico. La Figura 7 es la correspondiente tabla de picos para el difractograma de la Figura 6. Aunque se podría utilizar el difractograma de la Figura 6 para caracterizar el cocristal, también se puede caracterizar con un subconjunto de dichos datos. Por ejemplo, el pico a aproximadamente 15,2 °2θ en la Figura 6 está a una distancia superior a 0,4 °2θ de cualquier pico en el patrón de difracción de rayos X de polvo del metronidazol. Además, los patrones de difracción de rayos X de formas conocidas de ácido gálico en la base de datos ICDD PFD-4 (International Centre for Diffraction Data, 12 Campus Boulevard, Newtown Square, PA 19073-3273 U.S.A.) demuestran que no aparece ningún pico de ácido gálico a una distancia menor de 0.4 °2θ en torno a 15,2 °2θ. No se han encontrado otras formas de ácido gálico distintas de las que figuran en la base de datos ICDD PFD-4. Por lo tanto, el pico a aproximadamente 15,2 °2θ puede ser utilizado para caracterizar el cocristal de metronidazol:ácido gálico. Asimismo, no aparece ningún pico en el patrón de difracción del metronidazol o en cualquiera de los patrones de difracción del ácido gálico a una distancia menor de 0,4 °2θ en torno a 22,5 °2θ, que es un pico del cocristal de metronidazol:ácido gálico. Por lo tanto, el pico a 22,5 °2θ es otro pico que, solo o junto con el pico a 15,2 °2θ, caracteriza el cocristal de metronidazol:ácido gálico.

La Figura 8 es un espectro Raman con asignación de picos del cocristal de metronidazol y ácido gálico. Aunque se podría utilizar todo el espectro Raman de la Figura 8 para caracterizar el cocristal de metronidazol y ácido gálico, no es necesario empelar todo el espectro. Se puede utilizar un subconjunto del espectro para caracterizar el cocristal de metronidazol y ácido gálico. Por ejemplo, el pico a aproximadamente 1537,8 cm^{-1} está a una distancia superior a 4,0 cm^{-1} de los picos Raman del metronidazol o el ácido gálico solos. Por lo tanto, el pico a aproximadamente 1537,8 cm^{-1} puede ser utilizado para caracterizar el cocristal de metronidazol y ácido gálico. Asimismo, los picos a aproximadamente 1493,5 cm^{-1} y aproximadamente 1036,4 cm^{-1} están cada uno a una distancia superior a 4,0 cm^{-1} de los picos Raman del metronidazol y del ácido gálico, respectivamente. Para comparación, se obtuvieron los espectros Raman del metronidazol y el ácido gálico en los materiales de partida antes de la cocristalización. Por consiguiente, los picos a aproximadamente 1493,5 cm^{-1} y aproximadamente 1036,4 cm^{-1} pueden ser utilizados, solos, juntos o en combinación con el pico a aproximadamente 1198,7 cm^{-1}, para caracterizar el cocristal de metronidazol:ácido gálico. Los datos Raman ofrecidos en la Figura 8 han sido redondeados en todos los casos a la décima de cm^{-1} más cercana.

También se puede utilizar una combinación de picos de difracción de rayos X y Raman para caracterizar un cocristal. Por ejemplo, se puede utilizar cualquier combinación de los tres picos Raman a aproximadamente 1537,8 cm^{-1}, aproximadamente 1493,5 cm^{-1} o aproximadamente 1036,4 cm^{-1}, junto con cualquiera de los dos picos de rayos X a aproximadamente 15,2 °2θ y aproximadamente 22,5 °2θ, para caracterizar el cocristal de metronidazol:ácido gálico.

Un estudio de disolución realizado sobre el cocristal de metronidazol:ácido gálico indicó que el cocristal se disolvía a una velocidad aproximadamente 22% de la del metronidazol. Esta diferencia en la velocidad de disolución puede ser utilizada para desarrollar un producto medicamentoso que comprenda un cocristal de metronidazol:ácido gálico para proporcionar un perfil de liberación más lenta de dosis de metronidazol que el metronidazol tal cual se usa actualmente.

Composiciones farmacéuticas

La invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un cocristal de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable (también conocido como excipiente farmacéuticamente aceptable). Como se ha discutido con anterioridad, el metronidazol se utiliza para el tratamiento de infecciones bacterianas y el hidrocloruro de imipramina se utiliza para el tratamiento de la depresión. Los cocristales de la invención tienen la misma actividad farmacéutica que su API respectivo. Las composiciones farmacéuticas para el tratamiento de dichas enfermedades y trastornos contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de un cocristal de la invención según sea apropiado para el tratamiento de un paciente aquejado de la enfermedad o trastorno particulares.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un cocristal de la invención (tal como se discute en el presente documento en relación con las composiciones farmacéuticas) se refiere a una cantidad suficiente para reducir los efectos de una respuesta o trastorno inflamatorios o autoinmunitarios, o suficiente para prevenir, eliminar o inhibir el crecimiento de células tumorales. La cantidad real requerida para el tratamiento de cualquier paciente particular dependerá de una diversidad de factores, entre ellos el trastorno a tratar y su gravedad; la composición farmacéutica específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el modo de la administración; el momento de administración; la vía de administración; y la tasa de excreción de un cocristal de la invención; la duración del tratamiento; cualesquiera otros fármacos utilizados en combinación o coincidentes con el compuesto específico empleado; y otros factores semejantes, bien conocidos en las técnicas médicas. Estos factores se discuten en Goodman y Gilman "The Pharmacological Basis of Therapeutics", décima edición, compilado por A. Gilman, J. Hardman y L. Limbird, McGraw-Hill Press, 155-173, 2001, que se incorpora en la presente memoria por referencia.

Una composición farmacéutica de la invención puede ser cualquier forma farmacéutica que mantenga la forma cristalina de un cocristal de la invención: La composición farmacéutica puede ser una forma sólida, una suspensión líquida, una composición inyectable, una forma tópica o una forma transdérmica.

Dependiendo del tipo de composición farmacéutica, el vehículo farmacéuticamente aceptable puede estar seleccionado de uno cualquiera o una combinación de vehículos conocidos en la técnica. La elección del vehículo farmacéuticamente aceptable depende de la forma farmacéutica y del modo de administración deseado que se va a utilizar. Para una composición farmacéutica de la invención, que es una que contiene un cocristal de la invención, se debe elegir un vehículo que mantenga el un cocristal de la invención. En otras palabras, el vehículo no debe alterar sustancialmente la forma cristalina del cocristal de la invención, por ejemplo, no debe utilizarse un vehículo líquido que disuelva el cocristal de la invención. Tampoco el vehículo debe ser incompatible de otra forma con un cocristal de la invención, por ejemplo por producir cualquier efecto biológico indeseable o por interactuar de otro modo, de una manera perjudicial, con cualquier otro componente o componentes de la composición farmacéutica.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se formulan preferiblemente en formas farmacéuticas unitarias por facilidad de administración y uniformidad de dosificación. Una "forma farmacéutica unitaria" se refiere a una unidad físicamente discreta de agente terapéutico apropiado para el paciente que va a ser tratado. Se entenderá, sin embargo, que la dosis diaria total de un cocristal de la invención y sus composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención será decidida por el médico a cargo, dentro del ámbito del criterio médico fundado.

Las formas farmacéuticas sólidas son una forma preferida para la composición farmacéutica de la invención porque durante la preparación de las mismas es mantenida más fácilmente la forma cristalina de un cocristal de la invención. Se prefieren particularmente las formas farmacéuticas sólidas para administración por vía oral, que incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos,. En tales formas farmacéuticas sólidas se mezcla el compuesto activo con al menos un vehículo inerte farmacéuticamente aceptable, tal como citrato sódico o fosfato dicálcico. La forma farmacéutica sólida puede incluir también uno o más de: a) cargas o extendedores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico; b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga; c) humectantes tales como glicerol; d) agentes desintegrantes tales como agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o de tapioca, ácido algínico, algunos silicatos, y carbonato sódico; e) agentes retardadores de la disolución tales como parafina; f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario: g) agentes modificadores de la mojabilidad tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita; e i) lubricantes tales como talco, estearato cálcico, estearato magnésico, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato sódico. Las formas farmacéuticas sólidas también pueden comprender agentes tamponadores. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes, y también pueden ser composiciones que liberen el ingrediente o ingredientes activos sólo, o con preferencia, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente de una manera retardada. Remington's Pharmaceutical Sciences, decimosexta edición, E.W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) describe diversos vehículos utilizados para formular composiciones farmacéuticas y técnicas conocidas para la preparación de las mismas. Las formas farmacéuticas sólidas de las composiciones farmacéuticas de la invención también se pueden preparar con revestimientos y envolturas tales como revestimientos entéricos y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica.

Un cocristal de la invención puede estar en una forma micro-encapsulada sólida con uno o más vehículos, tal como se ha discutido en lo que precede. También se pueden utilizar formas microencapsuladas de un cocristal de la invención en cápsulas de gelatina blanda y dura llenas con vehículos tales como lactosa o azúcar de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

La descripción también proporciona métodos para el tratamiento de los trastornos discutidos en lo que antecede. Los cocristales y composiciones farmacéuticas que los contienen pueden, de acuerdo con la invención, ser administrados usando cualquier cantidad, cualquier forma de composición farmacéutica y cualquier vía de administración eficaces para el tratamiento. Tras la formulación con un vehículo farmacéuticamente aceptable y apropiado, en una dosificación deseada, tal como es conocido por los expertos en la técnica, las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden ser administradas a seres humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intravenosa, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (en forma de polvos, pomadas o gotas),

bucal, en forma de una pulverización oral o nasal, o similares, dependiendo de la localización y gravedad de la afección que se esté tratando. En algunas realizaciones, los cocristales de acuerdo con la invención pueden ser administrados a niveles de dosificación de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, o de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal del paciente por día, una o más veces al día, con el fin de obtener el efecto terapéutico deseado. También se apreciará que se pueden administrar a un sujeto dosis inferiores a 0,001 mg/kg o superiores a 50 mg/kg (por ejemplo 50-100 mg/kg).

Ejemplos

A continuación se ofrecen ejemplos de realizaciones adicionales de la descripción descrita en el presente documento, aunque no tienen un carácter limitativo.

Los espectros FT-Raman fueron obtenidos utilizando dos instrumentos. El primero era un espectrómetro FT-Raman 960 (ThermoElectron, Waltham, MA). Este espectrómetro utiliza una longitud de onda de excitación de 1064 nm. Se utilizó para irradiar la muestra un láser de Nd:YVO_4 de aproximadamente 0,304 W de potencia. Los espectros Raman se midieron con un detector de germanio (Ge). Las muestras se prepararon para el análisis introduciendo el material en un tubo capilar de vidrio y colocando el tubo capilar en un soporte para capilares revestido de oro. Se realizaron un total de 1024 exploraciones de la muestra desde 98,2785 hasta 3600,4321 cm^{-1}, con una resolución espectral de 4,000 cm^{-1}, utilizando apodización de Happ-Genzel. La calibración de longitud de onda se realizó usando azufre y ciclohexano. Los espectros Raman de las Figuras 5, 8, 15, 18 y 21 se obtuvieron con este instrumento.

El segundo instrumento utilizado para los datos Raman fue un aparato Raman dispersivo Chromex Sentinel (Bruker Optics, Billerica, MA) equipado con un láser de excitación a 785 nm de 70 mW y un CCD enfriado termoeléctricamente (1024 x 256 píxeles, <0,1e-/píxel/seg). Se utilizó una sonda filtrante acoplada a fibra óptica para recopilar datos en un intervalo espectral de 300 cm^{-1} a 1,800 cm^{-1}, con una resolución de 4,000 cm^{-1}. Cada espectro es el resultado de la suma de seis exploraciones de 20 segundos. El instrumento dispone de calibración automática continua que utiliza un patrón interno. Los datos fueron recopilados mediante el programa de captura de datos SentinelSoft (Bruker Optics, Billerica, MA).

Todos los espectros Raman fueron tratados con el programa GRAMS/AI V.701 (ThermoElectron, Waltham, MA).

Se realizó una corrección multipunto de la línea de base y, para facilitar su comparación, se normalizaron los espectros de manera que se ajustó a un valor de 1,0 el pico más alto de cada uno de los espectros.

La representación se ajustó para mostrar los datos desde 1800 hasta 300 cm^{-1} con independencia del intervalo de adquisición. Los picos se representaron eligiendo los parámetros por defecto de asignación de picos y fijando después el parámetro de separación de picos en 22, el umbral en 0,022 y los puntos de suavizado en 6, salvo que se fijó en 0,032 el valor umbral para el hidrocloruro de imipramina:ácido (+)-canfórico y que se fijó en 4 el número de suavizado para el hidrocloruro de imipramina:ácido fumárico. Los espectros Raman para el metronidazol, imipramina HCl, y compuestos huéspedes fueron obtenidos, con fines de referencia, de Sigma-Aldrich (St. Louis, MO).

Los análisis de difracción de rayos X de polvo (XRPD) se realizaron con un difractómetro Bruker D-8 Discover y el sistema General Area Diffraction Detection System (GADDS, v. 4.1.20) de Bruker (Madison, WI). Se generó un haz incidente de radiación Cu Kα utilizando un tubo de foco fino (40 kV, 40 mA, unos 9 meses de edad), un espejo Göbel de Ni-C correctamente alineado (unos 9 meses de edad) y un colimador de doble orificio de 0,5 mm. Cada una de las muestras fue empaquetada entre películas Etnom™ de un grosor de 3 micrómetros para formar una preparación de muestra portátil, en forma de disco, con un espesor nominal de 1 mm y un diámetro de aproximadamente 6 mm. Cada muestra así preparada fue introducida en un soporte sujeto a un bastidor de translación, y se analizó mediante geometría de transmisión. El haz incidente fue barrido y analizado por tramado para optimizar las estadísticas de orientación. Se utilizó una parada de haz de para minimizar la dispersión a causa del aire desde el haz incidente a ángulos bajos. Los patrones de difracción se capturaron en 300 segundos utilizando un detector de área Hi-Star (Bruker AXS) situado a 15 cm de la muestra y a un ángulo de 19,5 °2θ, y se procesaron mediante GADDS.

Se integró desde 2 hasta 37 °2θ y desde -163° hasta -17 °chi la intensidad de la imagen GADDS del patrón de difracción, utilizando intensidad normalizada en bin y una integración que utilizaba un tamaño de escalón de

0,04 °2θ. Los patrones integrados muestran la intensidad de difracción como función de 2θ. Antes de los análisis, se ensayó un patrón de silicio para comprobar que la posición del pico Si 111 estaba dentro de ± 0,05 º2θ.

La alineación del instrumento se verificó midiendo las posiciones 2θ de picos de una muestra de alúmina NIST SRM 676 (National Institute of Standards and Technology Standard Reference Material) inmediatamente antes de los análisis de las muestras de cocristales. Se preparó una muestra SRM 676 del mismo modo que los polvos de cocristal y se colocó en el mismo soporte multimuestra que contenía los cocristales (véase más adelante) en la posición X = 14,789 mm, Y = 27,880 mm, Z = -6,327 mm. La posición de los picos de difracción con hkls de 102, 104, 110 y 113 (de 25,6 a 43,4 °2θ) estaban a menos de 0,05 °2θ de las posiciones calculadas a partir de los parámetros de red proporcionados en el Certificado de Análisis del SRM 676.

Cada soporte de muestra estaba sujeto en un soporte multimuestra, que estaba sujeto al bastidor XYZ del Bruker D8. El haz incidente fue transmitido a través del centro de cada soporte de muestra. Se escaneó el haz incidente en 20 °2θ y se analizó por tramado en las direcciones YZ con amplitud de ±1 mm en torno al centro de la muestra, para optimizar las estadísticas de orientación.

Cada archivo de datos integrado fue convertido en un formato de archivo que podía ser leído por la versión 4:01 (para NT/98) del programa Shimadzu XRD-6000 (Kyoto, Japón). Cada archivo fue importado al módulo de superposición ("Overlay") del programa Shimadzu, y se generaron imágenes de los patrones de difracción. Cada archivo fue importado al módulo de tratamiento básico ("Basic Process") del programa Shimadzu y fue procesado utilizando los ajustes que se describen en la Tabla 2:

Tabla 2

Smoothing - inactivo (no)

B.G. Subtraction - inactivo (no)

Ka1-a2 - activado (manual; relación Ka1-a2 = 50)

Peak - activado (manual; puntos diferenciales = 9, umbral FWHM = 0,0500, relación FWHM = 2, umbral de intensidad = variable)

System Error Correction - inactivo (no)

Precise Peak Correction - inactivo (no)

Se utilizó el ajuste Ka1-a2 para eliminar electrónicamente picos provenientes de la longitud de onda Kα2 de de los rayos X y conservar sólo los picos provenientes de la longitud de onda Kα1 de los rayos X. Se utilizó el módulo "Peak" para generar una lista de picos a partir de los datos. Los patrones de difracción de rayos X generados se muestran en las Figuras 1, 6, 9, 16 y 19. Los datos de lista de picos se muestran en las Figuras 2, 7, 14, 17 y 20. Salvo que se especifique otra cosa, los datos experimentales de difracción de rayos X de polvo y de espectroscopía Raman se obtuvieron a temperatura ambiente.

Ejemplo 1: Estudio discriminante de cocristales de metronidazol

Se identificaron cocristales de metronidazol formados con ácidos carboxílicos huéspedes mediante el estudio discriminante de metronidazol frente un conjunto de 23 ácidos carboxílicos huéspedes. El cribado se realizó en una placa de 96 pocillos (placa Greiner de polipropileno con 96 pocillos, con fondo redondo en U, estilo chimenea). Cada pocillo contenía 100 µl de metronidazol en disolución 0,1 M en tetrahidrofurano (THF) (172,1 mg de metronidazol disueltos en 10,0 ml de tetrahidrofurano).

Se prepararon disoluciones de ácido carboxílico huésped disolviendo por separado cada uno de los 23 ácidos carboxílicos huéspedes identificados en la Tabla 1, en uno de cuatro sistemas de disolventes (THF:etanol 1:1 (en volumen); THF:propionitrilo:alcohol t-butílico 2:1:1 (en volumen); THF:MEK:TFE 2:1:1 (en volumen), o bien THF:p-dioxano 1:1 (en volumen)), para formar disoluciones madre 0,1M. Así, se preparó un total de 92 diferentes disoluciones madre 0,1M de ácido carboxílico huésped. Las disoluciones madre se emplearon para cargar 92 pocillos de la placa de 96 pocillos. En el caso de las moléculas huésped con un grupo ácido carboxílico, se utilizaron 100 µl de cada disolución madre 0,1M para cargar los pocillos de la placa de pocillos. En el caso de las moléculas huésped con dos grupos ácido carboxílico, se utilizaron 50 µl de cada disolución madre 0,1M para cargar los pocillos de la placa de pocillos. Los cuatro pocillos restantes de la placa de 96 pocillos se utilizaron como testigos sólo con metronidazol, conteniendo cada pocillo 100 µl de la disolución madre de metronidazol más 100 µl de uno de los cuatro distintos sistemas de disolventes utilizados preparar disoluciones de ácidos carboxílicos huéspedes.

Cada pocillo de la placa se cubrió con una lámina protectora y sobre cada pocillo se practicó en la lámina un orificio de aproximadamente 1 mm de diámetro utilizando un punta de pipeta de polipropileno de 200 µl. Se dejó en reposo la placa a temperatura ambiente, y las disoluciones de los pocillos se evaporaron lentamente. Al cabo de tres días se retiró la lámina y se examinaron los sólidos resultantes mediante microscopía óptica. También se obtuvieron los espectros Raman de las muestras sólidas de cada pocillo. Por comparación de los espectros obtenidos de los sólidos de los pocillos de la placa con (1) los espectros Raman tomados de los sólidos de los pocillos que contenían sólo metronidazol y (2) los espectros Raman de formas conocidas de los ácidos huéspedes, se determinó que se habían formado dos conjuntos de cocristales, uno con ácido gálico y otro con ácido gentísico. Cada uno de los cuatro pozos de soluciones que contenían composiciones de metronidazol:ácido gálico había cristalizado como cocristales. Además, cada uno de los cuatro pocillos que contenían las composiciones de metronidazol:ácido gentísico había cristalizado como cocristales.

Ejemplo 2: Escalado de metronidazol:ácido gentísico

Se añadieron 0,712 g de metronidazol a 4 ml de 2,2,2-trifluoroetanol (TFE) en un vial de 20 ml. Se agitó la suspensión y se calentó con un soplador térmico comercial a baja potencia hasta que se disolvieron los sólidos. En

un vial aparte de 20 ml, se añadieron 0,642 g de ácido gentísico (ácido 2,5-dihidroxibenzoico) a 4 ml de acetonitrilo (ACN). Se agitó la suspensión y se calentó con un soplador térmico comercial a baja potencia hasta que se disolvieron los sólidos. Se filtraron (filtro de 0,2 micrómetros) las dos disoluciones al mismo vial limpio de 20 ml.

Se sembró la disolución con una muestra del cocristal de metronidazol:ácido gentísico del Ejemplo 1, y se dejó enfriar la disolución hasta la temperatura ambiente y reposar durante cuatro horas. Se aisló por filtración el producto y se secó al aire. Rendimiento: 1,01 g (75%). Se obtuvieron datos de difracción de rayos X de polvo y los resultados se muestran en las Figuras 1 y 2. El espectro Raman de este material se muestra en la Figura 5.

Ejemplo 3: Escalado de metronidazol:ácido gálico

Se añadieron 0,315 g de metronidazol a 3 ml de trifluoroetanol (TFE) en un vial de 20 ml. Se agitó la suspensión y se calentó con un soplador térmico comercial a baja potencia hasta que se disolvieron los sólidos. En un vial de 20 ml se añadieron 0,312 g de ácido gálico a 2,5 ml de acetonitrilo (ACN). Se agitó la suspensión y se calentó con un soplador térmico comercial a baja potencia hasta que se disolvieron los sólidos. Se filtraron (filtro de 0,2 micrómetros) las dos disoluciones al mismo vial limpio de 20 ml. La disolución resultante se conservó a 3 ºC durante una noche. Se formó un producto sólido, que se aisló por filtración y se secó al aire. Rendimiento: 403 mg (64%).

La formación del cocristal de metronidazol:ácido gálico del Ejemplo 1 fue confirmada por espectroscopía Raman.

Se obtuvieron datos de difracción de rayos X de polvo, y los resultados se presentan en las Figuras 6 y 7. En la Figura 8 se muestra un espectro Raman.

Ejemplo 4: Experimentos de molienda

Se realizaron experimentos de molienda tanto en los cocristales de ácido gentísico como en los de ácido gálico, utilizando un molino mezclador Retsch MM200 y un vial de molienda de ágata de 2,5 mL. En un experimento de molienda se molieron 17,1 mg de metronidazol (0,1 mmol) con 15,5 mg (0,1 mmol) de ácido gentísico. En otro experimento de molienda se molieron 17,3 mg de metronidazol (0,1 mmol) con 17,1 mg de ácido gálico (0,1 mmol). Las muestras se elaboraron a temperatura ambiente durante un tiempo de entre 5 y 8 minutos. El experimento se detuvo una vez, transcurridos aproximadamente de 3 a 4 minutos de tiempo de procesamiento, y se raspó de las paredes con una espátula el material sólido de los lados del vial de ágata. Después se continuó la elaboración durante un período adicional de 2 a 4 minutos. El material resultante se recuperó por raspado de los sólidos desde las paredes del vial de ágata con una espátula metálica. El material se conservó en condiciones ambientes. Se caracterizó el material mediante espectroscopía Raman. La comparación de los espectros de los cocristales molidos con los resultados obtenidos de las placas de pocillos del Ejemplo 1 indicó que en los experimentos de molienda se había formado el cocristal.

Ejemplo 10: Disolución intrínseca de metronidazol:ácido gálico

Se comprimieron a 69 bares durante aproximadamente un minuto muestras de metronidazol y del cocristal de metronidazol. Después se analizaron las muestras mediante difracción de rayos X en polvo. Por consistencia, se compararon difractogramas de rayos X de cada muestra, antes y después de la compresión.

Los experimentos de disolución se realizaron utilizando un aparato de disolución VanKel VK7010 equipado con un calentador/recirculador VK750D. Se utilizó un aparato de disolución intrínseca (aparato de Woods) con un superficie de muestra de 0,50 cm^2. Se utilizó como medio disolvente agua a 37 °C. Cada experimento utilizó 900 ml de medio, desgasificados mediante purga con helio. Se hizo girar el aparato de Woods a 100 rpm durante cada experimento. La pastilla remanente después del análisis de disolución del cocristal se analizó por difracción de rayos X en polvo para confirmar la consistencia del patrón de XRPD.

Las disoluciones de metronidazol y de cocristal de metronidazol:ácido gálico se analizaron con un espectrofotómetro UV-VIS de haz único Cary 50, sin diluir y a temperatura ambiente, en una cubeta de cuarzo de 1,000 cm. El metronidazol y el cocristal se analizaron a una longitud de onda de 318 nm. El detector se puso a cero con la cubeta llena con medio disolvente antes del análisis de la muestra. La calibración de la longitud de onda se realizó con óxido de holmio. La exactitud fotométrica se verificó mediante la medida de la intensidad luminosa en el detector colocando en la trayectoria del haz filtros de densidad óptica conocida.

Ejemplo 13: Estructuras de rayos X de monocristal

Se determinó la estructura de monocristal del cocristal de metronidazol:ácido gentísico. Se hicieron crecer monocristales del cocristal de metronidazol:ácido gentísico por evaporación lenta de una disolución en acetonitrilo que contenía cantidades equimolares de metronidazol y ácido gentísico.

Se cubrieron con aceite Paratone N monocristales adecuados, se suspendieron en un pequeño bucle de fibra y se colocaron en una corriente de nitrógeno gaseoso enfriado a 173 K en un difractómetro de tubo sellado Bruker D8 SMART 1000 CCD (Madison, WI) con radiación CuK_α (1,54178 Å) monocromada en grafito. Se midieron los datos utilizando una serie de combinaciones de exploraciones phi y omega, con exposiciones de marco de 10 segundos y

anchuras de marco de 0,3 °. La captura de datos, la indización y los refinamientos de célula iniciales se llevaron a cabo todos ellos utilizando el programa SMART (SMART Version 5.625, 2.002, Bruker AXS, Inc., Analytical X-ray Systems, Madison WI). La integración de marco y los refinamientos de célula finales se realizaron utilizando el programa SAINT (SAINT Version 6.36A, 2002, Bruker AXS, Inc., Analytical X-ray Systems, Madison WI). Los parámetros de célula finales fueron determinados a partir del refinamiento por mínimos cuadrados sobre 2394 reflexiones. Para realizar las correcciones de absorción se utilizó el programa SADABS (SADABS v2.08 2003, Universidad de Göttingen, Alemania).

Se resolvió la estructura utilizando métodos directos y técnicas de diferencia de Fourier (SHELXTL, v6.12) (SHELXTL v6.12, **2002**, Bruker AXS, Inc., Analytical X-ray Systems, Madison WI). Todos los átomos de hidrógeno fueron localizados en un mapa de diferencias de Fourier y se incluyeron en los ciclos finales de mínimos cuadrados con U_{ij}'s isotrópicas o como átomos de cabalgata; todos los átomos que no eran hidrógeno fueron refinados anisotrópicamente. Los factores de dispersión y las correcciones de dispersión anómala se toman de las *International Tables for X-ray Crystallography* (compiladas por A.J.C. Wilson, *International Tables for X-ray Crystallography*, *Volume C*. Kynoch, Academic Publishers, Dordrecht, **1992**, tablas 6.1.1.4 (páginas 500-502) y 4.2.6.8 (páginas 219-222)). La solución de estructura, el refinamiento, los gráficos y la generación de materiales para publicación se realizaron utilizando el programa SHELXTL, v6.12.

En la Tabla 3 se muestran los parámetros de adquisición y de celda que se determinaron para el cocristal de metronidazol:ácido gentísico. El monocristal fue captado a aproximadamente 173 K. La Figura 22 es un dibujo ORTEP de una estructura de monocristal del cocristal de metronidazol:ácido gentísico.

Tabla 3

Fórmula empírica	$C_{13}H_{15}N_3O_7$	
Peso fórmula	325,28	
Temperatura	173(2) K	
Longitud de onda	1,54178 Å	
Sistema cristalino	Triclínico	
Grupo espacial	P-1	
Dimensiones de la celda unitaria	a = 8,3396(2) Å	α = 61,256(1) º.
	b = 14,1495(4) Å	β = 74,741(1) º.
	c = 14,2745(4) Å	γ = 86,833(2) °.
Volumen	1419,71(7) $Å^3$	
-Z-	4-	
Densidad (calculada)	1,522 Mg/m^3	
Coeficiente de absorción	1,078 mm^{-1}	
F(000)	680	
Tamaño del cristal	0,57 × 0,33 × 0,25 mm^3	
Intervalo theta para la captura de datos	de 3,58 a 66,42 °.	
Intervalos de índices	-9<=h<=9, -16<=k<=14, -16<=l<=16	
Reflexiones capturadas	6972	
Reflexiones independientes	4198 [R(int) = 0,0223]	
Completitud a theta = 66,42 °	84.4%	
Corrección de absorción	Semi-empírica a partir de equivalentes	
Transmisión max. y min.	1,00 y 0,864755	
Método de refinamiento	Matriz completa de mínimos cuadrados en F^2	
Datos / restricciones / parámetros	4198 / 0 / 536	
Bondad de ajuste en F^2	1,097	
Indices R finales [I>2sigma(I)]	R1 = 0,0367, wR2 = 0,0964	
Indices R (todos los datos)	R1 = 0,0409, wR2 = 0,0993	
Coeficiente de extinción	0,0018(3)	
Mayor dif. pico y valle	0,200 y -0,219 $e.Å^{-3}$	

REIVINDICACIONES

1. Un cocristal de metronidazol y ácido gentísico.

2. El cocristal de metronidazol y ácido gentísico según la reivindicación 1, que tiene un pico de difracción de rayos X a 14,5±0,2 °2θ (radiación Cu-Kα1).

3. El cocristal de metronidazol y ácido gentísico según la reivindicación 2, que tiene el mismo patrón de difracción de rayos X que la Figura 1.

4. El cocristal de metronidazol y ácido gentísico según la reivindicación 1, que tiene un pico Raman a 1189,7±2 cm^{-1}.

5. El cocristal de metronidazol y ácido gentísico según la reivindicación 4, que tiene un espectro Raman igual al de la Figura 5.

6. Un cocristal de metronidazol y ácido gálico.

7. El cocristal de metronidazol y ácido gálico según la reivindicación 6, que tiene un pico de difracción de rayos X en polvo a 15,2±0,2 °2θ (radiación Cu-Kα1).

8. El cocristal de metronidazol y ácido gálico según la reivindicación 7, que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo igual al de la Figura 6.

9. El cocristal de metronidazol y ácido gálico según la reivindicación 6, que tiene un pico Raman a 1493,5±2 cm^{-1}.

10. El cocristal de metronidazol y ácido gálico según la reivindicación 9, que tiene un espectro Raman igual al de la Figura 8.

11. Una composición farmacéutica que comprende el cocristal según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

FIG. 1

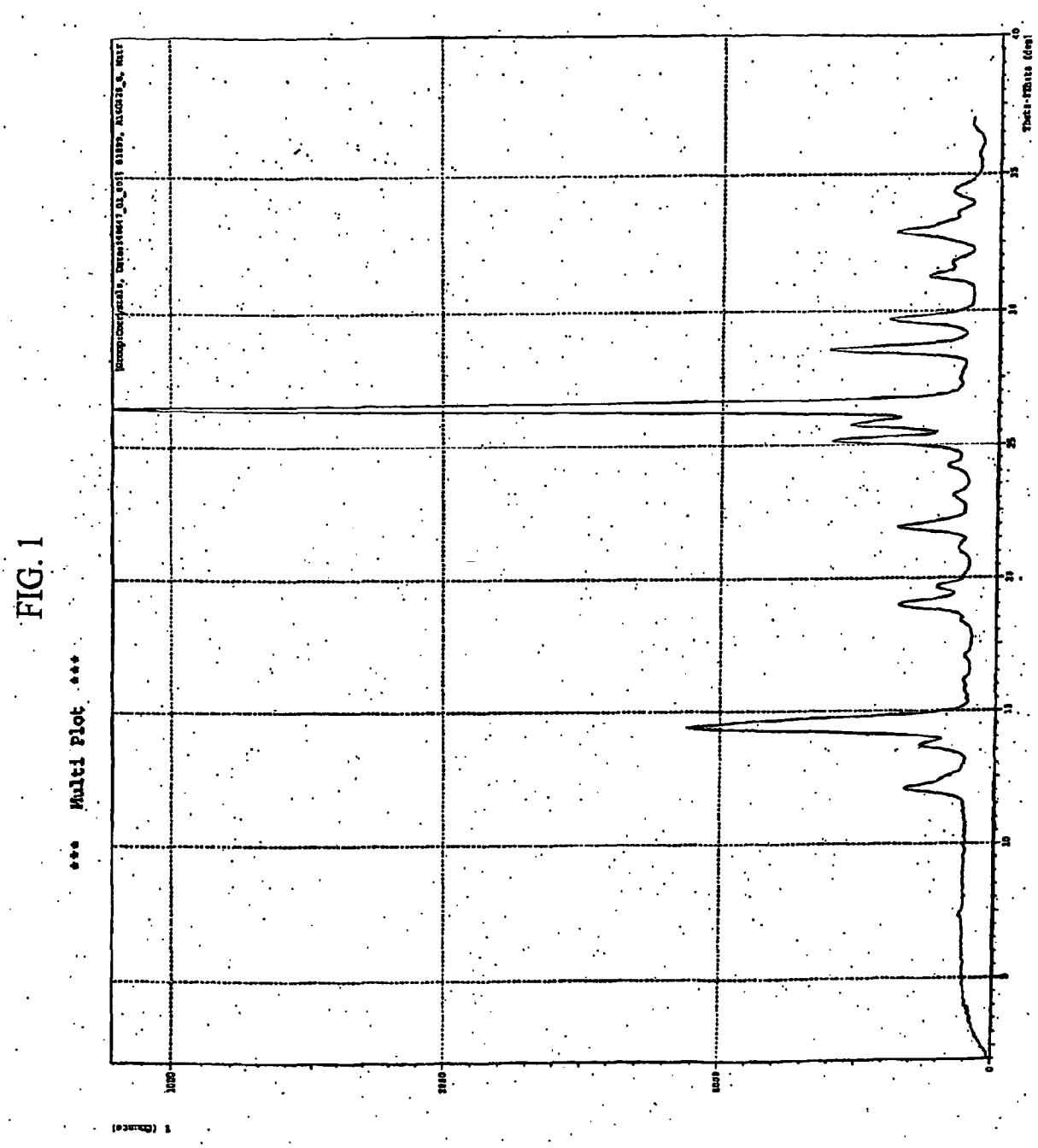


FIG. 2

*** Tratamiento de datos básicos ***

Nombre de grupo : Cocrystals
Nombre de datos : 140647_01_001
Nombre de archivo : 140647_01_001.PKR
Nombre de muestra : 81899, A16G426_8, Metr
Comentario : 81899, A16G426_8, Metronidazol

3 picos más intensos

nº	pico nº	2Theta (º)	d (A)	I/I1	FWHM (º)	Intensidad (cuentas)	Int. integrada (cuentas)
1	11	26.3998	3.37334	100	0.31480	2236	20034
2	4	14.4515	6.12423	34	0.57960	757	12520
3	12	28.5349	3.12560	19	0.35320	425	5910

Lista de datos de pico

pico nº	2Theta (º)	d (A)	I/I1	FWHM (º)	Intensidad (cuentas)	Int. integrada (cuentas)
1	12.0400	7.34489	10	0.51080	223	5140
2	12.4800	7.08691	5	0.00000	119	0
3	13.6800	6.46783	8	0.59560	186	4520
4	14.4515	6.12423	34	0.57960	757	12520
5	18.9865	4.67043	11	0.56300	237	4427
6	19.6400	4.51647	7	1.12000	148	4771
7	21.9125	4.05294	11	0.50110	247	5874
8	24.2000	3.67477	6	0.00000	129	0
9	25.1507	3.53798	19	0.37020	414	5215
10	25.7600	3.45566	16	0.45240	368	4847
11	26.3998	3.37334	100	0.31480	2236	20034
12	28.5349	3.12560	19	0.35320	425	5910
13	29.6447	3.01107	12	0.45350	271	4435
14	31.2400	2.86085	8	0.42000	178	3263
15	31.6800	2.82211	5	0.00000	120	0
16	32.6000	2.74454	6	0.55120	140	3653
17	32.8800	2.72180	11	0.00000	254	0
18	33.2000	2.69629	6	1.28000	137	3051
19	34.3200	2.61082	5	1.09340	117	4999

FIG. 3

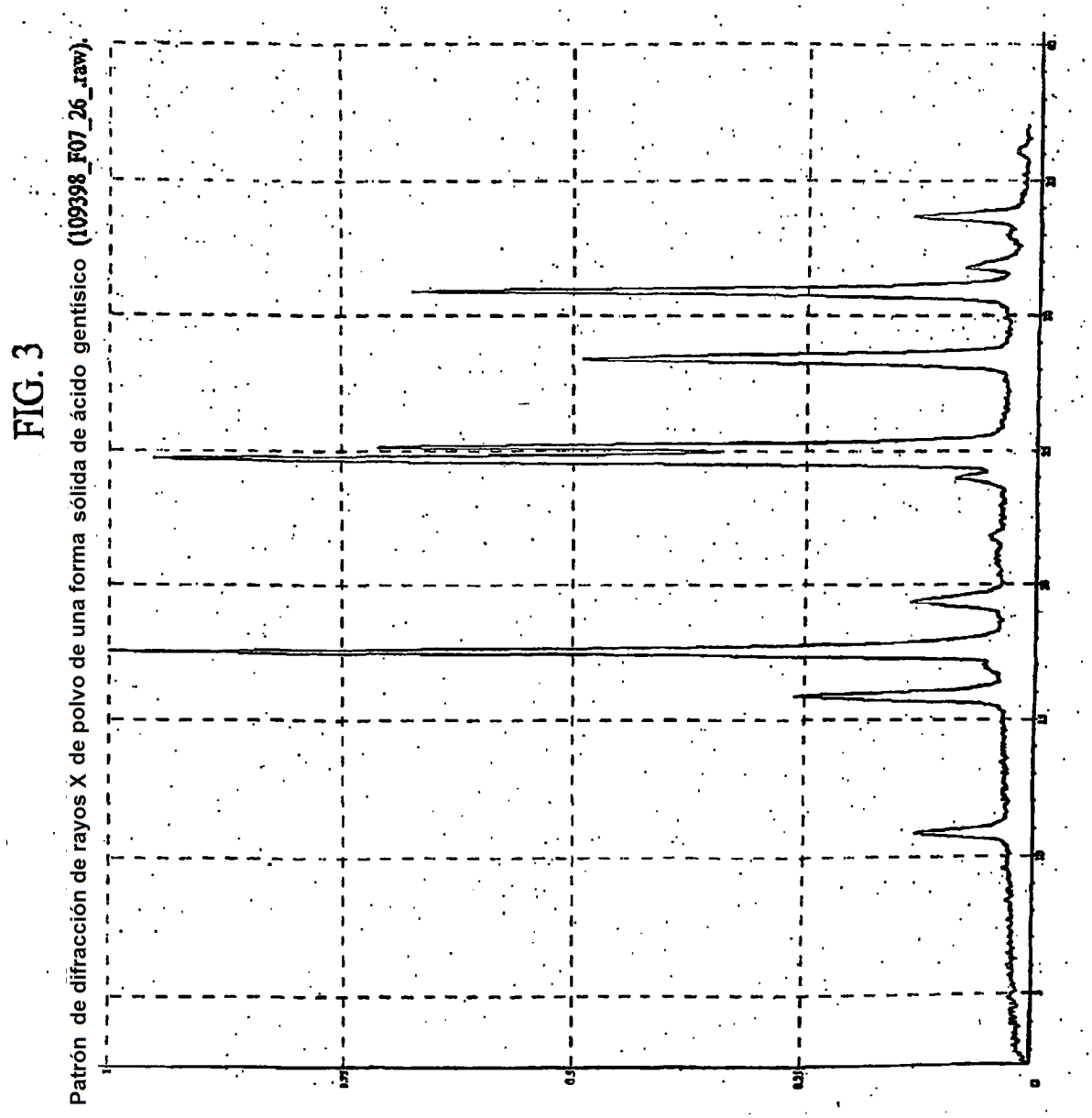

Patrón de difracción de rayos X de polvo de una forma sólida de ácido gentísico (109398_F07_26_raw).

FIG. 4

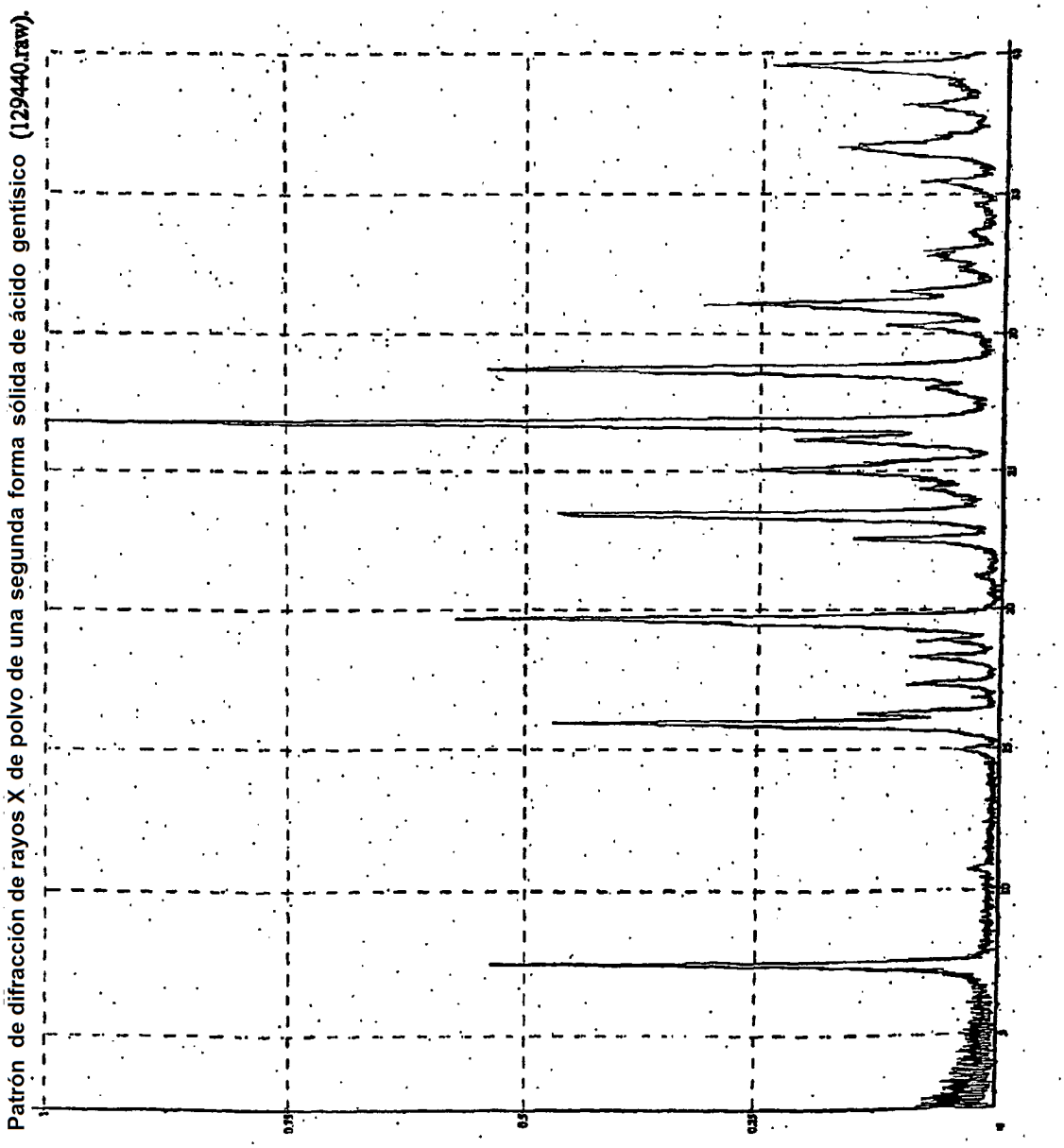

Patrón de difracción de rayos X de polvo de una segunda forma sólida de ácido gentísico (129440.raw).

FIG. 5

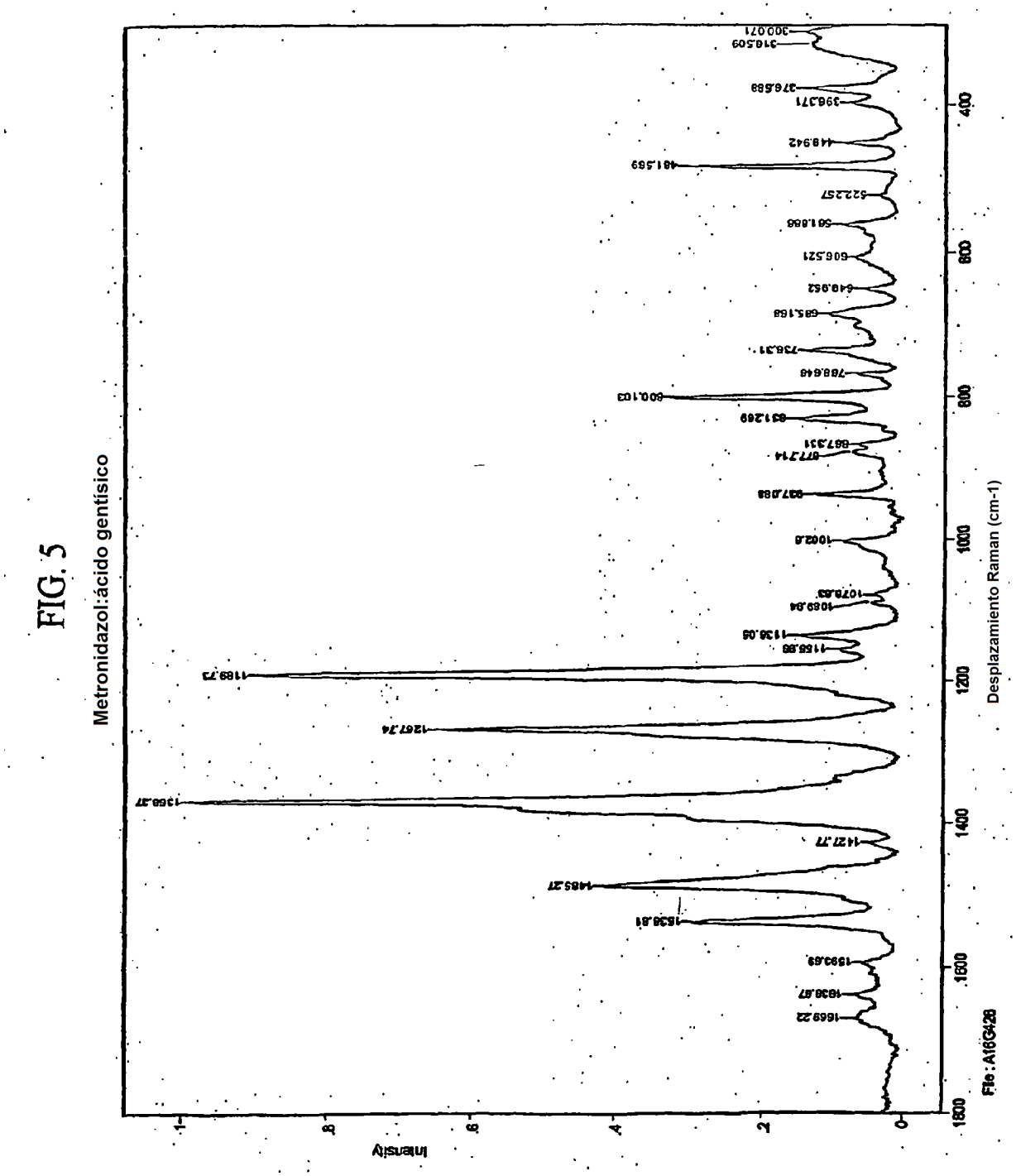

Metronidazol:ácido gentísico
Intensity
Desplazamiento Raman (cm-1)
File : A16G428
1669.22
1638.87
1593.49
1536.81
1485.27
1427.77
1360.37
1267.74
1189.73
1156.88
1136.05
1069.84
1023.6
937.088
877.714
847.331
831.269
800.103
768.648
736.31
685.168
648.952
606.521
561.886
522.257
481.569
449.942
396.371
376.588
318.509
300.071

FIG. 6

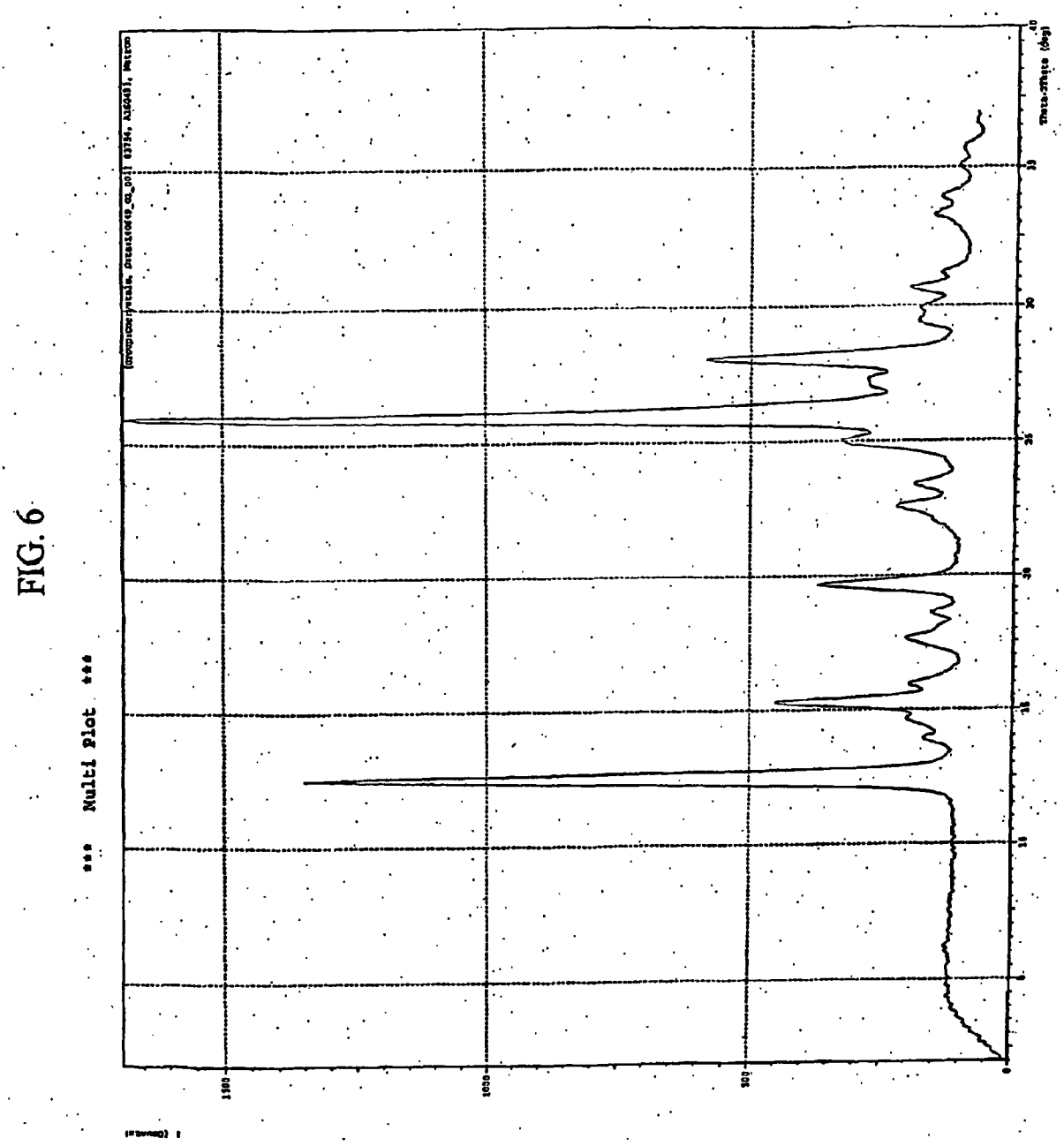


FIG. 7

*** Tratamiento de datos básicos ***

Nombre de grupo : Cocrystals
Nombre de datos : 140649_01_001
Nombre de archivo : 140649_01_001.PKR
Nombre de muestra : 83754, A16G423, Metron
Comentario : 83754, A16G423, Metronidazole,

3 picos más intensos

nº	pico nº	2Theta (º)	d (A)	I/I1	FWHM (º)	Intensidad (cuentas)	Int. integrada (cuentas)
1	14	25.9186	3.43487	100	0.45750	1153	17068
2	1	12.4289	7.11593	79	0.43870	912	13958
3	17	28.0321	3.18051	35	0.62430	399	9554

Lista de datos de pico

pico nº	2Theta (º)	d (A)	I/I1	FWHM (º)	Intensidad (cuentas)	Int. integrada (cuentas)
1	12.4289	7.11593	79	0.43870	912	13958
2	13.9200	6.35685	10	0.00000	114	0
3	14.6400	6.04580	12	0.00000	135	0
4	15.2419	5.80838	26	0.55250	303	5569
5	15.8800	5.57639	11	0.00000	131	0
6	17.6400	5.02378	12	1.36000	137	5482
7	18.0800	4.90250	8	0.00000	95	0
8	18.6000	4.76660	9	0.00000	106	0
9	19.6436	4.51565	22	0.57270	254	6812
10	22.0000	4.03702	9	0.00000	100	0
11	22.5200	3.94497	13	0.00000	149	0
12	23.3600	3.80498	11	0.00000	130	0
13	25.0400	3.55337	19	1.02000	222	8199
14	25.9186	3.43487	100	0.45750	1153	17068
15	27.0400	3.29491	16	0.00000	187	0
16	27.3200	3.26177	16	0.00000	189	0
17	28.0321	3.18051	35	0.62430	399	9554
18	29.4000	3.03557	11	0.00000	126	0
19	29.9600	2.98009	10	0.00000	117	0
20	30.6400	2.91549	12	0.00000	135	0
21	31.1600	2.86801	8	0.00000	95	0
22	33.2800	2.69000	9	0.00000	106	0
23	33.9200	2.64069	8	4.32000	95	6350

FIG. 8

Metronidazol:ácido gálico

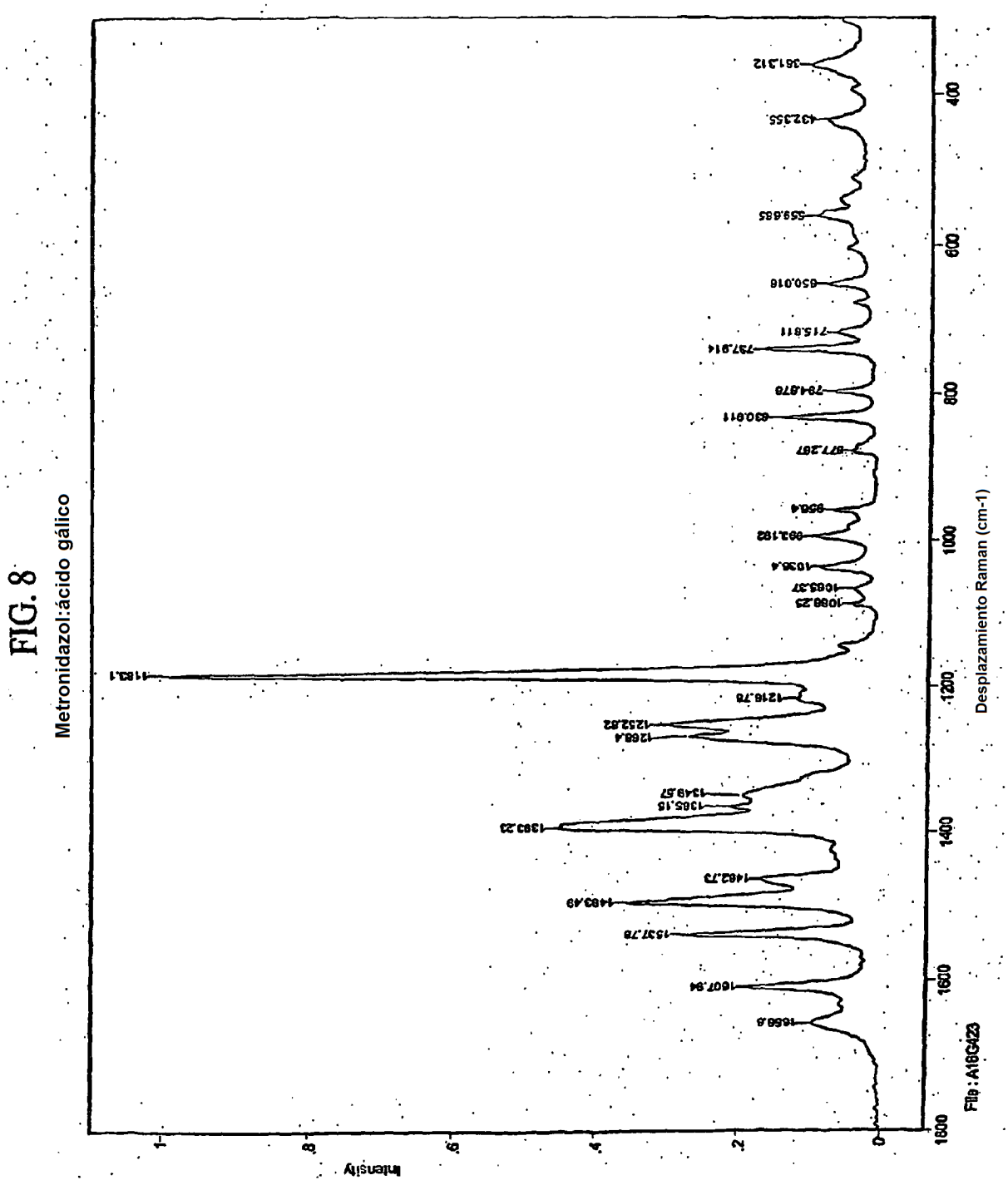
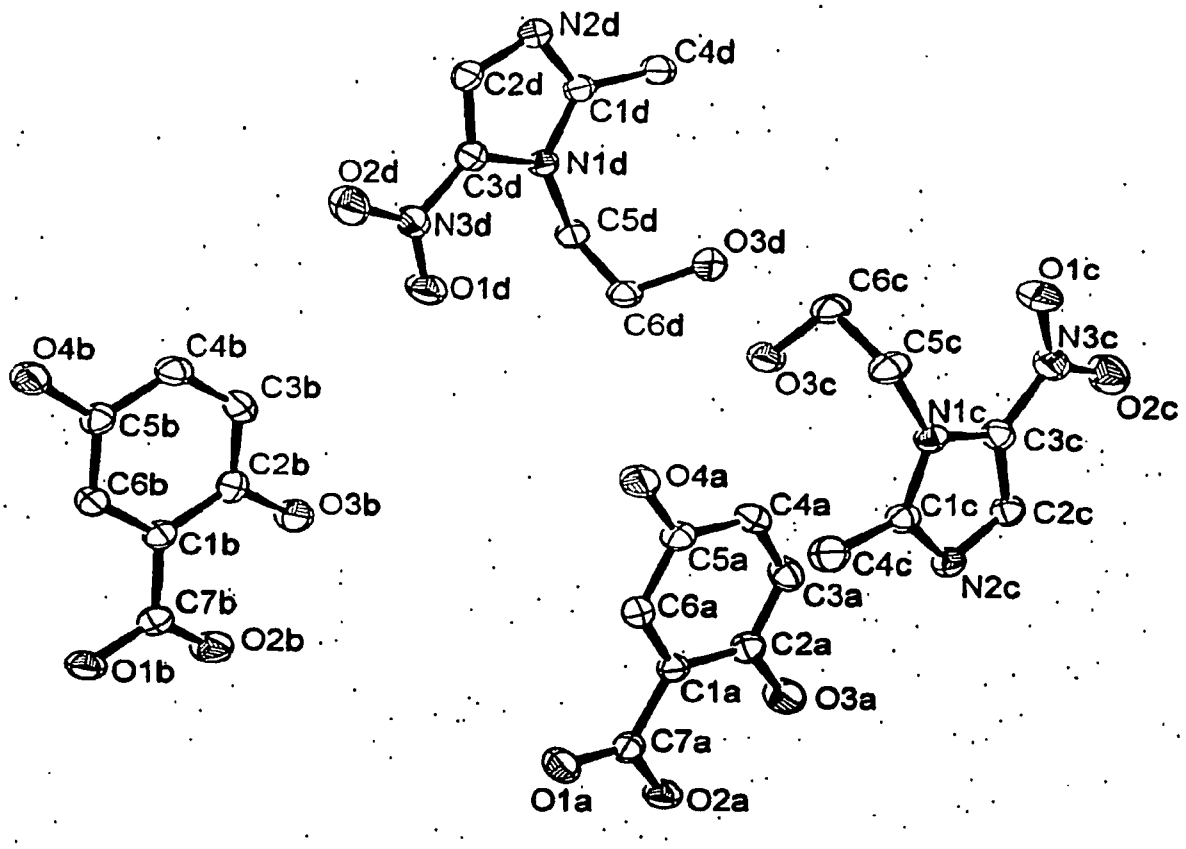


FIG. 22


N2d
C4d
C2d
C1d
O2d
C3d
N1d
N3d
C5d
O3d
O1d
C6d
O4b
C4b
C3b
C5b
C2b
C6b
O3b
C1b
C7b
O2b
O1b
C6c
O1c
C5c
N3c
O3c
O2c
N1c
C3c
O4a
C4a
C1c
C2c
C5a
C4c
N2c
C3a
C6a
C2a
C1a
O3a
C7a
O1a
O2a