

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 676 319**

51 Int. Cl.:

**C07C 43/23** (2006.01)  
**C07D 473/12** (2006.01)  
**A61K 31/09** (2006.01)  
**A61K 31/55** (2006.01)  
**A61K 31/194** (2006.01)  
**A61K 31/522** (2006.01)  
**A61P 39/06** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.02.2011 PCT/US2011/023595**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **11.08.2011 WO11097372**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.02.2011 E 11740348 (5)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.04.2018 EP 2531196**

54 Título: **Cocristales de pteroestilbeno**

30 Prioridad:

**30.07.2010 US 847535**  
**30.07.2010 US 847557**  
**30.07.2010 US 847482**  
**03.02.2010 US 301001 P**  
**03.02.2010 US 301029 P**  
**30.07.2010 US 847516**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**18.07.2018**

73 Titular/es:

**LAURUS LABS LIMITED (100.0%)**  
**Plot No.21 Jawaharlal Nehru Pharma Cit,**  
**Parawada**  
**Visakhapatnam, 531021 AP , IN**

72 Inventor/es:

**SCHULTHEISS, NATHAN y**  
**BETHUNE, SARAH**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**ES 2 676 319 T3**

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 pteroesstilbeno

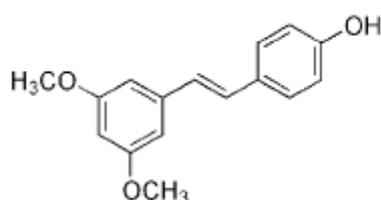
## Antecedentes de la invención

## Campo de la invención

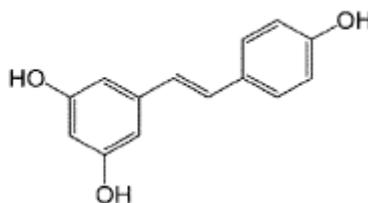
- 5 La invención se refiere a nuevos compuestos cristalinos que contienen pteroesstilbeno, más específicamente, la invención se refiere a cocristales de pteroesstilbeno y a las composiciones farmacéuticas/nutracéuticas que los contienen.

## Descripción de la técnica relacionada

- 10 El pteroesstilbeno (*trans*-3,5-dimetoxi-4'-hidroxiestilbeno) es un compuesto estilbenoide de origen natural y un análogo estructural metilado no ionizable del resveratrol. Las estructuras químicas de pteroesstilbeno y resveratrol son:



Pteroesstilbeno



Resveratrol

- 15 El pteroesstilbeno se ha caracterizado como nutraceutico, encontrándose en la naturaleza en numerosas cortezas de árboles y en una variedad de bayas, incluidas las uvas, así como en plantas comúnmente utilizadas en la medicina popular tradicional. Se ha publicado que tanto el resveratrol como el pteroesstilbeno muestran una variedad de actividades biológicas incluidos beneficios anticancerígenos, antioxidantes, antiinflamatorios y otros posibles beneficios para la salud. Se han realizado numerosos estudios *in vitro* e *in vivo* de pteroesstilbeno en los que la actividad citotóxica demostrada contra estirpes celulares de cáncer *in vitro* y disminuyó los niveles de glucosa en plasma el 42% en ratas hiperglucémicas (comparable al fármaco comercialmente disponible, metformina, que reduce las concentraciones de glucosa en un 48%). Además, la relación de colesterol LDL/HDL se redujo significativamente en hámsteres hipercolesterolémicos que fueron alimentados con 25 ppm de pteroesstilbeno en su dieta en comparación con los animales de referencia. El uso de pteroesstilbeno para mejorar el estrés oxidativo y mejorar la memoria operativa y las composiciones que contienen pteroesstilbeno se describen en la solicitud publicada de EE.UU. 2009/0069444. Por lo tanto, se ha generado un interés significativo en pteroesstilbeno en los últimos años debido a sus beneficios para la salud percibidos, lo que lleva a un mayor consumo de alimentos que contienen el compuesto, tales como uvas y bayas.

Se han realizado numerosos estudios farmacológicos sobre pteroesstilbeno; pero, en la bibliografía pública ha aparecido muy poca investigación sobre el comportamiento del pteroesstilbeno en estado sólido, y por lo tanto sus propiedades de estado sólido parecen no haber sido estudiadas a fondo hasta la fecha.

- 30 Se ha observado que el pteroesstilbeno tiene poca solubilidad en agua, lo que dificulta la incorporación en extractos o suplementos alimenticios (López-Nicolas, J. M.; Rodríguez-Bonilla, P.; Méndez-Cazorla, L.; García-Carmona, F., Physicochemical Study of the Complexation of Pterostilbene by Natural and Modified Cyclodextrins. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2009, 57, (12), 5294-5300.). Además, el pteroesstilbeno muestra una baja biodisponibilidad y es fácilmente oxidado por diversas enzimas (Pezet, R., Purification and characterization of a 32-kDa laccase-like stilbene oxidase produced by *Botrytis cinerea*. *FEMS Microbiology Letters* 1998, 167, 203-208 y Breuil, A. C., Jeandet, P., Adrian, M., Chopin, F., Pirio, N., Meunier, P., Bessis, R., Characterization of a pterostilbene dehydrodimer produced by laccase of *Botrytis cinerea*. *Phytopathology* 1999, 89, (298-302)). Se ha publicado que el punto de fusión es 82°C (Mallavadhani, U. V.; Sahu, G., Pterostilbene: A Highly Reliable Quality-Control Marker for the Ayurvedic Antidiabetic Plant 'Bijasar'. *Chromatographia* 2003, 58, 307-312.) Esfuerzos para mejorar la solubilidad del pteroesstilbeno se han centrado en estrategias de formulación como el uso de ciclodextrinas (López-Nicolás 2009).

- Recientemente se han publicado formas polimórficas de pteroesstilbeno. En el documento PCT/US2010/22285, presentado el 27 de enero de 2010 se describen cinco polimorfos de pteroesstilbeno. Debido al desarrollo de la estrategia de descubrimiento de fármacos en los últimos 20 años, las propiedades fisicoquímicas de los candidatos para el desarrollo de fármacos han cambiado significativamente. El término "fármaco" tal como se usa en la presente memoria también pretende incluir nutraceuticos e principios nutraceuticos activos, aun cuando los nutraceuticos no estén sujetos a ensayos reguladores y aprobación. Los candidatos en desarrollo son generalmente más lipófilos y

menos solubles en agua, lo que crea enormes problemas para la industria. La investigación ha demostrado que algunos candidatos a fármacos fallan en la fase clínica debido a la escasa biodisponibilidad humana y/o problemas con su formulación. Los métodos tradicionales para abordar estos problemas, sin rediseñar completamente la molécula, incluyen la selección de sal, la producción de material amorfo, la reducción del tamaño de partícula, los profármacos y los diferentes enfoques de formulación.

Aunque la eficacia terapéutica o clínica es la preocupación principal de un fármaco (o un principio activo nutracéutico), la forma de sal y estado sólido (es decir, la forma cristalina o amorfa) de un fármaco candidato puede ser crítica para sus propiedades farmacológicas y para su desarrollo como un medicamento viable. Se han usado formas cristalinas de fármacos para alterar las propiedades fisicoquímicas de un medicamento en particular. Cada forma cristalina de un fármaco candidato puede tener diferentes propiedades de estado sólido (físicas y químicas) que pueden ser relevantes para la administración de fármacos. Las formas cristalinas a menudo tienen mejores propiedades químicas y físicas que las correspondientes formas no cristalinas, como la forma amorfa. Las diferencias en las propiedades físicas mostradas por una nueva forma sólida de un fármaco (tal como un cocrystal o polimorfo del fármaco original) afectan parámetros farmacéuticos tales como estabilidad de almacenamiento, compresibilidad y densidad (adecuadas para la formulación y fabricación del producto), y velocidades de disolución y solubilidad (factores apropiados para lograr una biodisponibilidad adecuada).

Las velocidades de disolución de un principio activo *in vivo* (p. ej., líquido gástrico o intestinal) pueden tener consecuencias terapéuticas ya que afectan a la velocidad a la que un principio activo administrado por vía oral puede alcanzar el torrente sanguíneo del paciente. Además, la solubilidad, una cantidad termodinámica, es una propiedad adecuada en la evaluación del suministro de fármacos porque una forma cristalina poco soluble de un fármaco liberará menos fármaco que una más soluble en la misma formulación.

Debido a que estas propiedades físicas prácticas están influenciadas por las propiedades de estado sólido de la forma cristalina del fármaco, pueden afectar significativamente a la selección de un compuesto como fármaco, la última formulación farmacéutica, la optimización de los procesos de fabricación y la absorción en el cuerpo. Además, encontrar la forma de estado sólido más adecuada para el desarrollo posterior de fármacos puede reducir el tiempo y el costo de ese desarrollo.

La obtención de formas cristalinas adecuadas de un fármaco es una etapa necesaria para muchos fármacos disponibles por vía oral. Las formas cristalinas adecuadas poseen las propiedades deseadas de un determinado fármaco. Dichas formas cristalinas adecuadas pueden obtenerse formando un cocrystal entre el fármaco y un coformador. Los cocrystalos a menudo poseen propiedades farmacéuticas y farmacológicas más favorables o pueden ser más fáciles de procesar que las formas conocidas del propio fármaco. Por ejemplo, un cocrystal puede tener diferentes propiedades de solubilidad y disolución que el fármaco. Además, se pueden usar cocrystalos como un vehículo conveniente para la administración de fármacos, y nuevas formulaciones de fármacos que comprenden cocrystalos de un fármaco dado pueden tener propiedades superiores, tales como solubilidad, disolución, higroscopicidad y estabilidad de almacenamiento frente a las formulaciones existentes del fármaco.

Según el mejor conocimiento del conjunto de inventores, no se han descrito cocrystalos de pterostilbeno en la bibliografía pública/académica o de patentes. De hecho, el campo de los cocrystalos nutracéuticos parece ser un paisaje relativamente inexplorado.

Un cocrystal de un fármaco (un principio activo nutracéutico o un principio activo farmacéutico) es una composición química distinta entre el fármaco y coformador, y generalmente posee distintas propiedades cristalográficas y espectroscópicas en comparación con las del fármaco y el coformador individualmente. A diferencia de las sales, que poseen una carga neta neutra, pero que están compuestas por componentes con carga equilibrada, los cocrystalos están compuestos por especies neutras. Por lo tanto, a diferencia de una sal, no se puede determinar la estequiometría de un cocrystal basándose en el equilibrio de carga. De hecho, a menudo se pueden obtener cocrystalos que tienen relaciones estequiométricas de fármaco a coformador mayores o menores que 1:1. La relación estequiométrica de un API a coformador es una característica generalmente impredecible de un cocrystal.

Sin limitar la presente invención a ningún montaje definitorio en particular porque otros pueden definir el término de manera diferente, el término "cocrystalos" puede considerarse como cristales multicomponentes compuestos de moléculas neutras. Estos conjuntos multicomponentes continúan estimulando y encuentran utilidad, concretamente dentro del campo farmacéutico, por su capacidad de alterar las propiedades fisicoquímicas. Más específicamente, se ha publicado que los cocrystalos alteran las velocidades de solubilidad y/o disolución en agua, aumentan la estabilidad con respecto a la humedad relativa y mejoran la biodisponibilidad de los principios activos farmacéuticos.

Una consideración necesaria cuando se diseñan cocrystalos, si el objetivo final es un posible producto farmacéutico comercializado, es la incorporación de un formador de cocrystalos adecuado (coformador) con unas características de toxicidad aceptables. En la industria farmacéutica, los cofomadores generalmente se seleccionan de la misma lista de formadores de sales farmacéuticamente aceptados, generalmente considerados seguros (GRAS) y/o todos los añadidos a las listas de alimentos en los Estados Unidos (EAFUS), debido a la aparición previa de estas moléculas en los productos farmacéuticos o alimenticios aprobados por la FDA. Un grupo más de moléculas a considerar como posibles cofomadores son los compuestos naturales, nutracéuticos.

Un compuesto nutracéutico (palabra compuesta de nutrición y farmacéutico) se define como "un alimento (o parte de un alimento) que proporciona beneficios médicos o sanitarios, incluidos la prevención y/o tratamiento de una enfermedad y posee un beneficio fisiológico o reduce el riesgo de enfermedades crónicas". La utilización de compuestos de origen natural como coformadores otorga ampliación a la lista de posibles moléculas accesibles para la industria farmacéutica y proporciona beneficios fisiológicos adicionales para el consumidor.

En algunas circunstancias, tales como con cocrystalos de ácidos carboxílicos, el coformador se considera generalmente el resto ácido, mientras que el compuesto cuyas propiedades terapéuticas son de interés se considera el fármaco, como en el caso del cocrystal pteroestilbena:ácido glutárico. En otras circunstancias, más de un componente se puede considerar medicamento. En el caso de los cocrystalos de pteroestilbena descritos en este documento, se puede considerar que el pteroestilbena actúa como fármaco y la carbamazepina como coformador o viceversa. Del mismo modo, uno puede considerar el pteroestilbena en el cocrystal pteroestilbena:cafeína como medicamento y la cafeína como coformador o viceversa. Sin embargo, independientemente de la etiqueta que se use para un determinado componente, la estructura de cocrystal no se altera. Para los fines de la invención descritos en la presente memoria, el pteroestilbena se considera como fármaco, mientras que el segundo componente de cada uno de los cocrystalos se considera como coformador.

En un cocrystal, el fármaco y los coformadores poseen cada uno posiciones de red únicas dentro de la celda unitaria de la red cristalina. Las propiedades cristalográficas y espectroscópicas de los cocrystalos pueden analizarse como con otras formas cristalinas tales como la difracción de rayos X de polvo (XRPD), la cristalografía de rayos X por mono-cristal y RMN en estado sólido, entre otras técnicas. Los cocrystalos a menudo también muestran un comportamiento térmico distinto en comparación con otras formas del fármaco correspondiente. El comportamiento térmico puede analizarse mediante técnicas tales como el punto de fusión en capilar, el análisis termogravimétrico (ATG) y la calorimetría diferencial de barrido (DSC), por nombrar algunos. Estas técnicas se pueden emplear para identificar y caracterizar los cocrystalos.

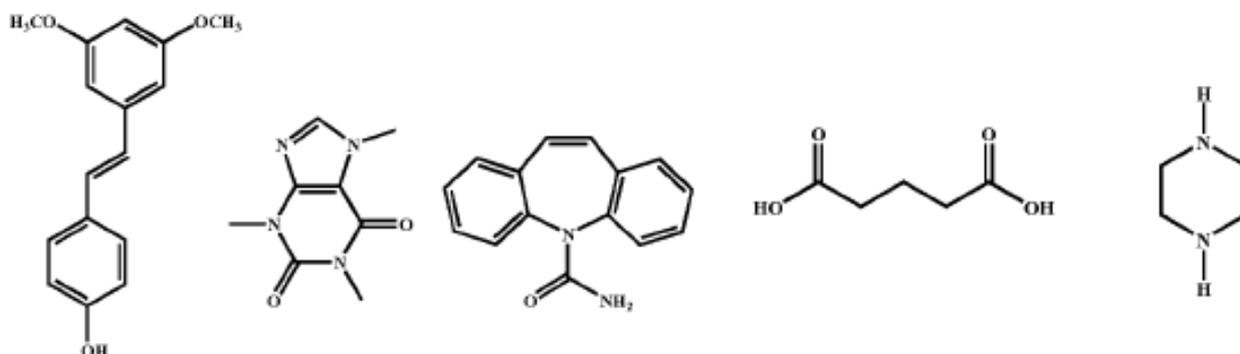
### Compendio de la invención

En la presente invención se describen los nuevos cocrystalos de pteroestilbena siguientes:

- (1) pteroestilbena:cafeína ("cocrystal 1");
- (2) pteroestilbena:carbamazepina ("cocrystal 2");
- (3) pteroestilbena:ácido glutárico ("cocrystal 3"); y
- (4) pteroestilbena:piperazina ("cocrystal 4").

Según la presente invención, se proporciona un cocrystal pteroestilbena:cafeína o un cocrystal pteroestilbena:piperazina, en donde el pteroestilbena se considera como fármaco y el segundo componente de cada cocrystal se considera como coformador, en donde la relación molar de pteroestilbena:cafeína es 1:1, en donde la relación molar de pteroestilbena:ácido glutárico es 1:1 y en donde la relación molar de pteroestilbena:piperazina es 2:1.

Las estructuras moleculares de pteroestilbena, cafeína, carbamazepina, ácido glutárico y piperazina (de izquierda a derecha) se muestran a continuación:



Para cada cocrystal, se determinaron las estructuras monocristalinas y se midieron varias propiedades físicas.

El cocrystal pteroestilbena:cafeína es polimórfico.

Se prepararon cocrystalos que tenían una relación molar estequiométrica de 1:1 de pteroestilbena con cafeína (dos polimorfos, forma I y forma II).

Se prepararon cocrisales y se caracterizaron por técnicas cristalográficas (XRPD, monocristal) y termoanalíticas (ATG, DSC), entre otras.

Se examinó la estabilidad física de los cocrisales con respecto a la humedad relativa (HR) y se descubrió que mejoraba drásticamente, en algunos casos, en relación con, por ejemplo, cafeína o carbamazepina.

- 5 El cocrystal pteroestilbena:carbamazepina era estable al ponerse en suspensión en agua durante tres días; por lo tanto, se llevaron a cabo mediciones de solubilidad en equilibrio acuoso, poniendo de manifiesto que la solubilidad del cocrystal era 7 veces menor que el dihidrato de carbamazepina y 2,5 veces menor que el pteroestilbena.

10 La suspensión de la forma I del cocrystal pteroestilbena:cafeína en agua condujo a una solución que estaba sobresaturada en pteroestilbena, lo que produjo la precipitación de pteroestilbena después de tres días; por lo tanto, se determinaron las concentraciones en momentos puntuales específicos en lugar de la solubilidad en equilibrio. A las cinco horas, la concentración del cocrystal de cafeína era 33 veces menor que la solubilidad del hidrato de cafeína, pero era 27 veces mayor que la solubilidad del pteroestilbena.

15 La suspensión del cocrystal pteroestilbena:piperazina en agua condujo a una solución que estaba sobresaturada en pteroestilbena, lo que produjo la precipitación de pteroestilbena después de tres días; por lo tanto, se determinaron las concentraciones en momentos puntuales específicos. A las cinco horas, la concentración del cocrystal pteroestilbena:piperazina puso de manifiesto un aumento de 6 veces en comparación con la solubilidad del pteroestilbena.

Se caracterizaron también otras propiedades de los cocrisales.

La presente invención también se refiere a las formas I y II del cocrystal 1 pteroestilbena:cafeína.

- 20 La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas/nutracéuticas.

En la presente memoria se describen también métodos de preparación de cocrisales de pteroestilbena.

#### Breve descripción de las figuras

La figura 1 muestra patrones XRPD yuxtapuestos para pteroestilbena (forma I), cafeína, carbamazepina, un cocrystal 1 (formas I y II) y 2.

- 25 La figura 2 muestra el patrón de XRPD del cocrystal 1 pteroestilbena:cafeína (forma I).

La figura 3 muestra los vestigios por DSC y ATG del cocrystal 1 pteroestilbena:cafeína (forma I).

La figura 4 muestra un dibujo ORTEP de la estructura de rayos X por monocristal del cocrystal 1 pteroestilbena:cafeína (forma I).

- 30 La figura 5A muestra una vista superior de la hoja bidimensional de cocrystal 1, que presenta las filas de cafeína y pteroestilbena.

La figura 5B muestra una vista lateral de las hojas bidimensionales relativamente planas y apiladas de la figura 5A.

La figura 6 muestra el patrón de XRPD del cocrystal 1 pteroestilbena:cafeína (forma II).

La figura 7 muestra los vestigios por DSC y ATG del cocrystal 1 pteroestilbena:cafeína (forma II).

- 35 La figura 8 muestra un dibujo ORTEP de la estructura de rayos X por monocristal del cocrystal 1 pteroestilbena:cafeína (forma II).

La figura 9 muestra el patrón por XRPD del cocrystal 2 pteroestilbena:carbamazepina.

La figura 10 muestra los vestigios por DSC y ATG del cocrystal 2 pteroestilbena:carbamazepina.

La figura 11 muestra un dibujo por ORTEP de la estructura de rayos X por monocristal del cocrystal 2 pteroestilbena:carbamazepina.

- 40 La figura 12A muestra una supermolécula de cuatro componentes del cocrystal 2.

La figura 12B muestra una vista lateral de dímeros de carbamazepina "apilados por translación" del cocrystal 2.

La figura 13 muestra el patrón por XRPD de cocrystal 3 pteroestilbena:ácido glutámico.

La figura 14 muestra un dibujo por ORTEP de la estructura de rayos X por monocristal de cocrystal 3 pteroestilbena:ácido glutámico.

- 45 La figura 15 muestra el espectro por <sup>13</sup>C RMN en estado sólido del cocrystal 3 pteroestilbena:ácido glutámico.

La figura 16 muestra el espectro por  $^{13}\text{C}$  RMN en estado sólido de pteroestilbena.

La figura 17 muestra el espectro por  $^{13}\text{C}$  RMN en estado sólido del ácido glutámico.

La figura 18 muestra el patrón por XRPD del cocrystal 4 pteroestilbena:piperazina.

La figura 19 muestra los vestigios por DSC y ATG del cocrystal 4 pteroestilbena:piperazina.

5 La figura 20 muestra un dibujo por ORTEP de la estructura del cocrystal 4 pteroestilbena:piperazina.

La figura 21 muestra un perfil de concentración frente al tiempo para el cocrystal 1 y la solubilidad en equilibrio del pteroestilbena a temperatura ambiente.

La figura 22 muestra un perfil de concentración frente al tiempo para el cocrystal 4 y la solubilidad en equilibrio del pteroestilbena a temperatura ambiente.

## 10 Descripción detallada de la invención

Se describen varias realizaciones preferidas de la presente invención con fines ilustrativos, entendiéndose que la invención puede realizarse de otras formas que no se muestran específicamente en el dibujo ni se describen a continuación.

15 La invención se refiere a un cocrystal pteroestilbena:cafeína, o un cocrystal pteroestilbena:ácido glutámico, o un cocrystal pteroestilbena:piperazina, en donde el pteroestilbena se considera el fármaco y el segundo componente de cada cocrystal se considera el coformador, en donde la relación molar de pteroestilbena:cafeína es 1:1, en donde la relación molar de pteroestilbena:ácido glutámico es 1:1 y en donde la relación molar de pteroestilbena:piperazina es 2:1. La preparación y caracterización de cada cocrystal se describe en los ejemplos a continuación.

20 Otras realizaciones de la invención incluyen composiciones que contienen una o más formas sólidas de los cocrystal de pteroestilbena tales como formulaciones farmacéuticas o nutracéuticas. Dichas formulaciones farmacéuticas pueden incluir uno o más excipientes, que incluidos, sin limitación, aglutinantes, cargas, lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, edulcorantes, aromatizantes, conservantes, amortiguadores, agentes humectantes, disgregadores, agentes efervescentes y otros excipientes y aditivos convencionales. Las  
25 composiciones de la invención pueden incluir así una cualquiera o una combinación de lo siguiente: un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable; otro(s) agente(s) medicinal(es); agente(s) farmacéutico(s); adyuvantes; amortiguadores; conservantes; diluyentes; y diversos otros aditivos y agentes farmacéuticos conocidos por los expertos en la técnica. Estos aditivos y agentes de formulación adicionales a menudo serán biológicamente inactivos y pueden administrarse a personas sin producir efectos secundarios o  
30 interacciones perjudiciales.

Los aditivos adecuados pueden incluir, pero no están limitados a, celulosa microcristalina, lactosa, sacarosa, fructosa, glucosa, dextrosa, otros azúcares, fosfato cálcico dibásico, sulfato cálcico, celulosa, metilcelulosa, derivados de celulosa, caolín, manitol, lactitol, maltitol, xilitol, sorbitol, otros alcoholes de azúcar, almidón anhidro, dextrina, maltodextrina, otros polisacáridos o una de sus mezclas.

35 En una realización de la presente invención, la formulación de cocrystal pteroestilbena en estado sólido es una formulación oral. Las formulaciones orales ejemplares para su uso en la presente descripción incluyen comprimidos, cápsulas, polvos, suspensiones y pastillas, que se pueden preparar por cualquier método convencional de preparación de formulaciones farmacéuticas orales. Las formulaciones orales, tales como comprimidos, pueden contener uno o más de los ingredientes de formulación adicionales farmacéuticamente aceptables convencionales,  
40 pero no limitados a, agentes modificadores de liberación, fluidificantes, auxiliares de compresión, disgregadores, agentes efervescentes, lubricantes, aglutinantes, diluyentes, saborizantes, potenciadores del sabor, edulcorantes y conservantes. Las formulaciones en comprimidos pueden recubrirse parcial o totalmente, subrecubrirse o no recubrirse, y pueden incluir agentes de canalización. Los ingredientes se seleccionan de una amplia variedad de excipientes conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Dependiendo de las propiedades deseadas de la  
45 formulación oral, se puede seleccionar cualquier cantidad de ingredientes solos o en combinación para su uso conocido en la preparación de tales formulaciones comprimidos.

El pteroestilbena, un antioxidante, es conocido por ser beneficioso para la salud humana. En la presente memoria se describen también usos terapéuticos de los cocrystal de pteroestilbena y métodos para administrarlos a seres humanos, y formulaciones que los contienen. Las formulaciones pueden administrarse usando cualquier cantidad,  
50 cualquier forma de composición farmacéutica y cualquier vía de administración eficaz para el tratamiento. Después de la formulación con un vehículo farmacéuticamente aceptable apropiado en una dosis deseada, como conocen los expertos en la técnica, las composiciones farmacéuticas de esta descripción se pueden administrar a personas y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intravenosa, suboccipital, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como mediante polvos, pomadas o gotas), por vía bucal, en atomización oral o nasal, o similar, dependiendo de la

situación y la gravedad de la afección que se está tratando. En un ejemplo de la descripción, el método de administración es con una formulación oral.

5 En determinadas realizaciones, las formas sólidas que contienen un cocrystal de pteroestilbeno de la invención pueden administrarse en cantidades de dosis de pteroestilbeno 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 sujeto al día, una o más veces al día, para obtener el efecto deseado. También se apreciará que pueden administrarse dosis menores que 0,001 mg/kg o mayores que 50 mg/kg (por ejemplo 50-100 mg/kg) a un sujeto que lo necesite.

Los siguientes son ejemplos no restrictivos.

## 10 Ejemplos

### Preparación de Cocrystal de Pteroestilbeno

15 Reactivos: Pteroestilbeno se adquirió en Aptuit Laurus Pty. Ltd., India. La cafeína, la carbamazepina, el ácido glutámico y la piperazina se adquirieron en Sigma-Aldrich y se usaron tal como se recibieron. Todos los demás productos químicos se compraron a varios proveedores y se usaron sin más purificación. La figura 1 muestra patrones de XRPD para la forma I de pteroestilbeno (102), cafeína (tal como se recibió) (104), carbamazepina (tal como se recibió) (106) y cocrystal 1 (formas I y II) y 2 (de arriba a abajo) (108, 110, 112).

20 Técnicas: Para preparar los cocrystal de pteroestilbeno de la invención se usaron las técnicas siguientes. De las técnicas descritas a continuación, hablando en general, se usó el método de molienda para determinar la formación de cocrystal, mientras que los métodos basados en disolventes a temperaturas ambiente o elevada se usaron para aumentar y caracterizar, y se usó difusión de vapor o evaporación lenta para desarrollar cocrystal individuales.

25 Método de molienda: Una cantidad pesada de pteroestilbeno como principio activo farmacéutico/nutracéutico (API) se transfirió a un recipiente de molienda (generalmente, ágata). Se añadió un coformador en relación molar 1:1 o 2:1 (API: coformador). Se añadieron al recipiente una pequeña cantidad de disolvente que puede incluir uno apolar, aprótico polar o polar (si se especifica) y una bola de molienda de ágata, que se acopló a continuación a un molino Retsch. La mezcla se molió durante aproximadamente 20 minutos a 30 Hz, aunque también se contemplan otros periodos de tiempo predeterminados y otras frecuencias. Donde se indica, los sólidos se rasparon a los lados del frasco a mitad del proceso de molienda. Los sólidos resultantes se transfirieron a un vial limpio y se analizaron.

30 Método basado en disolvente a temperatura ambiente: Se preparó una mezcla de pteroestilbeno y un coformador en un disolvente dado agregando sólidos de un componente a una solución saturada (o casi saturada) del otro componente. La solución se dejó en agitación durante un período de tiempo predeterminado. Se aisló y analizó cualquier sólido precipitado.

35 Método a base de disolvente a temperatura elevada: Se preparó una solución de pteroestilbeno y un coformador (en relación molar API:coformador 1:1 o 2:1) en un disolvente o sistema disolvente con calentamiento de manera que la mezcla se calienta por encima de la temperatura ambiente. En algunos casos, las soluciones se filtraron a través de un filtro de nilón de 0,2  $\mu\text{m}$  antes del enfriamiento. Después de enfriar a temperatura ambiente, se formaron sólidos. Los sólidos se aislaron y analizaron si se especificaba. En algunos casos en los que se obtuvieron películas adhesivas, la película se redisolvió en un disolvente diferente y el experimento se repitió o se emplearon otras técnicas.

40 Difusión de vapor: Se preparó una solución concentrada de pteroestilbeno y un coformador (en relación molar API: coformador 1:1) en un disolvente. La solución se dispensó en un recipiente pequeño, que luego se colocó dentro de un recipiente más grande que contenía antidisolvente, que podría incluir, entre otros, agua. El recipiente pequeño se dejó sin tapar y el recipiente más mayor se tapó durante un período para permitir que se produzca la difusión de vapor. Se aislaron y analizaron los sólidos, si se indicaba.

45 Evaporación lenta: Se preparó una solución de pteroestilbeno y un coformador (en relación molar API:coformador 1:1 o 2:1) en un disolvente o sistema disolvente con agitación y/o calentamiento suave. La solución se dejó evaporar en condiciones ambientales en un vial ligeramente tapado. En algunos casos, las soluciones se filtraron a través de un filtro de nilón de 0,2  $\mu\text{m}$  antes de la evaporación. Los sólidos se aislaron y analizaron si se especificaba.

Abreviaturas: En los ejemplos a continuación se usan las abreviaturas siguientes:

50 EtOH                    etanol  
IPA                      isopropanol  
EtOAc                  acetato de etilo

Ejemplo 1: Preparación de cocrystal 1 pteroestilbeno:cafeína 1:1, (forma I)

El cocrystal 1 (forma 1) se preparó por un método de molienda y métodos basados en disolventes. Para la molienda, se añadió una mezcla 1:1 de pteroestilbena (~45 mg, ~0,18 mmol) y cafeína (~34 mg, ~0,18 mmol) a un recipiente de molienda. Se añadieron aproximadamente 25 µl de disolvente (cloroformo, acetonitrilo, etanol o nitrometano) y el material se molió durante 20 minutos a una frecuencia de 30 Hz. Para los métodos basados en disolventes a temperatura ambiente, se añadió cafeína sólida a una solución casi saturada de pteroestilbena en etanol y se dejó agitar durante ~24 horas antes de filtrar. Los monocristales se desarrollaron en un experimento de difusión de vapor donde se disolvió una mezcla 1:1 de pteroestilbena (56,0 mg, 0,22 mmol) y cafeína (42,4 mg, 0,22 mmol) en una cantidad mínima de metanol (2 ml) en un vial de 1 dram. El vial de 1 dram se colocó sin tapar en un vial de 20 ml que contenía agua. El vial más grande se tapó, y después de 2 días, se recogieron cristales en forma de varilla.

10 Ejemplo 2: Preparación de cocrystal 1 pteroestilbena:cafeína 1:1, (forma II)

Se cultivaron cristales sueltos en un experimento de difusión de vapor donde se disolvió una mezcla 1:1 de pteroestilbena (~56,0 mg, ~0,22 mmol) y cafeína (~42,0 mg, ~0,22 mmol) en una cantidad mínima de metanol (2 ml) en un vial de 1 dram. El vial de 1 dram se colocó sin tapar en un vial de 20 ml que contenía agua. El vial más grande se tapó, y después de 2 días se recogieron cristales incoloros en forma de prisma.

15 Ejemplo 3: Preparación de cocrystal 2 pteroestilbena:carbamazepina 1:1

Se preparó cocrystal 2 por un método de molienda y métodos a base de disolventes. Para la molienda, se añadió una mezcla 1:1 de pteroestilbena (~41 mg, ~0,16 mmol) y carbamazepina (~38 mg, ~0,16 mmol) a un frasco de molienda. Se añadieron aproximadamente 25 µl de disolvente (cloroformo, acetonitrilo, etanol o *p*-dioxano) y el material se molió durante 20 minutos a una frecuencia de 30 Hz. El cocrystal aumentó usando métodos a base de disolventes a temperatura ambiente, cuando se añadió carbamazepina sólida a una solución casi saturada de pteroestilbena en tolueno y se dejó agitar durante ~24 horas antes de filtrar. Se desarrollaron cristales sueltos en un experimento de difusión de vapor donde se disolvió una mezcla 1:1 de pteroestilbena (55,3 mg, 0,22 mmol) y carbamazepina (50,8 mg, 0,22 mmol) en una cantidad mínima de metanol (2 ml) en un vial de 1 dram. El vial de 1 dram se colocó sin tapar en un vial de 20 ml que contenía agua. El vial más grande se tapó, y después de 2 días, se recogieron cristales en forma de varilla.

Ejemplo 4: Preparación de cocrystal 3 pteroestilbena:ácido glutárico 1:1.

Se prepararon cocrystal pteroestilbena:ácido glutárico por un método de molienda, evaporación lenta o enfriamiento lento. Utilizando condiciones de molienda, se añadió una mezcla 1:1 de pteroestilbena (~36 mg, ~0,14 mmol) y ácido glutárico (~19 mg, ~0,14 mmol) a un recipiente de molienda de ágata. Se añadieron aproximadamente 10 µl de disolvente (tolueno o 2-propanol) y el material se molió durante 20 minutos a una frecuencia de 30 Hz. Usando un método basado en disolvente a temperatura elevada, el cocrystal aumentó disolviendo una mezcla de pteroestilbena (3,03 g, 11,8 mmol) y ácido glutárico (1,55 g, 11,7 mmol) en tolueno (~40 ml) con calor y permitiendo que la solución se enfríe lentamente. La solución homogénea se agitó y, al enfriarse, los sólidos precipitaron. El sólido cristalino blanco se filtró y se secó, produciendo 3,79 g, 83%. Los monocristales se desarrollaron evaporando lentamente una mezcla 1:1 de pteroestilbena (25,0 mg, 0,10 mmol) y ácido glutárico (13,1 mg, 0,10 mmol) en tolueno (3 ml). Después de 1 día se recogieron cristales en forma laminar.

Ejemplo 5: Preparación de cocrystal 4 pteroestilbena:piperazina.

Pteroestilbena: Se prepararon cocrystal de piperazina por un método de molienda, evaporación lenta o enfriamiento lento. Para las condiciones de la molienda, se añadió una mezcla 2:1 de pteroestilbena (~65 mg, ~0,25 mmol) y piperazina (~11 mg, ~0,13 mmol) a un molino de ágata. Se añadieron aproximadamente 10 µl de disolvente (etanol o nitrometano) y el material se molió durante 20 minutos a una frecuencia de 30 Hz. Usando un método basado en disolvente a temperatura elevada, el cocrystal aumentó disolviendo una mezcla de pteroestilbena (5,12 g, 20,0 mmol) y piperazina (862 mg, 10,0 mmol) en etanol (~70 ml) con calor. La solución se agitó en un baño de aceite durante aproximadamente 1 h, tras lo cual se eliminó el calor y precipitaron los sólidos. El sólido cristalino blanco se filtró y se secó, produciendo 10,54 g, 88%. Los monocristales de cocrystal 4 se desarrollaron evaporando lentamente una mezcla 1:1 de pteroestilbena (135,2 mg, 0,53 mmol) y piperazina (45,5 mg, 0,53 mmol) en etanol (2 ml). Después de 1 día se recogieron cristales en forma de varilla.

Caracterización de cocrystal de pteroestilbena

Métodos de caracterización: Los cocrystal pteroestilbena de la presente invención se caracterizaron por difracción de rayos X en polvo, análisis termogravimétrico, calorimetría diferencial de barrido, difracción de rayos X de monocristal y <sup>13</sup>C RMN en estado sólido. Cada método utilizado se describe más adelante. La estabilidad (con respecto a la humedad relativa) y la solubilidad de los cocrystal pteroestilbena también se determinaron como se describe más adelante.

Como se emplea en esta memoria, la palabra "caracterizar" significa identificar una colección de datos que pueden usarse para identificar un cocrystal de la invención. El proceso mediante el cual se caracterizan los cocrystal implica analizar los datos recogidos en los cocrystal para permitir a un experto en la técnica distinguir los cocrystal del mismo principio activo farmacéutico o nutracéutico. La identidad química de los cocrystal a menudo

se puede determinar con técnicas de estado en solución tales como espectroscopia de  $^1\text{H}$  RMN que proporcionen o ayuden a proporcionar la identidad química de los coformadores así como el API o el principio activo nutracéutico. Por lo tanto, dichas técnicas se pueden emplear para diferenciar y caracterizar cocristales que tienen diferentes coformadores pero el mismo fármaco (o principio activo nutracéutico).

5 También se pueden recoger, por ejemplo, datos de difracción de rayos X de polvo en cocristales tales como cocristales de pteroestilbeno. Una gráfica de difracción de rayos X de polvo es una gráfica x-y con  $^{\circ}2\theta$  (ángulo de difracción) en el eje x-y e intensidad en el eje y. Los picos en este gráfico pueden usarse para caracterizar una forma sólida cristalina. Los datos a menudo se representan por la posición de los picos en el eje x en lugar de por la intensidad de los picos en el eje y porque la intensidad de los picos puede ser especialmente sensible a la orientación de la muestra (véase *Pharmaceutical Analysis*, Lee & Web, págs. 255-257 (2003)). Por lo tanto, los expertos en la técnica no suelen usar la intensidad para caracterizar formas sólidas tales como cocristales. De hecho, los expertos en la técnica intentan elegir picos que parecen estar menos influenciados por la orientación preferida para hacer que la caracterización sea más robusta.

15 Al igual que con cualquier medición de datos, existe variabilidad en los datos de difracción de rayos X de polvo. Además de la variabilidad en la intensidad máxima, también existe variabilidad en la posición de los picos en el eje x. Sin embargo, esta variabilidad puede tenerse en cuenta normalmente cuando se señalan las posiciones de los picos para caracterización. Dicha variabilidad en la posición de los picos a lo largo del eje x proviene de varias fuentes. Una proviene de la preparación de la muestra. Las muestras del mismo material cristalino, 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 afectar la forma en que una muestra difracta los rayos X. Otra fuente de variabilidad proviene de los parámetros del instrumento. Diferentes instrumentos de rayos X funcionan utilizando diferentes parámetros y estos pueden conducir a patrones de difracción ligeramente diferentes de la misma forma sólida cristalina. Del mismo modo, diferentes paquetes de programas informáticos procesan datos de rayos X de forma diferente y esto también conduce a la variabilidad. Estas y otras fuentes de variabilidad son conocidas por los expertos en las técnicas farmacéuticas.

25 Debido a dichas fuentes de variabilidad, es frecuente citar picos de difracción de rayos X utilizando la palabra "aproximadamente" antes del valor del pico en  $^{\circ}2\theta$ , que presenta los datos dentro de 0,1 o 0,2  $^{\circ}2\theta$  del valor pico citado dependiendo de la circunstancias. Los datos de difracción de rayos X en polvo correspondientes a los cocristales de pteroestilbeno de la descripción se recogieron en instrumentos que se calibraron de manera rutinaria y operaron científicos expertos. Por consiguiente, cabría esperar que la variabilidad asociada a estos datos fuese más próxima a  $\pm 0,1^{\circ}2\theta$  y así se informa en esta memoria.

35 Para cada cocrystal descrito en la presente memoria, las listas de picos para los patrones de XRPD se presentan en forma de tabla. Además, se generó un subconjunto de esas listas de picos y se identificó como picos "representativos". Los picos representativos se seleccionan de la lista de picos generados en todo el patrón identificando picos que generalmente no se superponen, en ángulo bajo, con intensidad relativamente fuerte, y para los cuales se han evaluado los efectos de la orientación preferida y se han hecho las estadísticas de partículas en los picos.

40 Para cada uno de los cocristales de pteroestilbeno de la invención, se identificaron las listas de picos de los patrones de XRPD así como los picos representativos. Para cada cocrystal, la caracterización se puede hacer utilizando cualquiera de los picos representativos correspondientes, una colección de más de uno de los picos hasta e incluida toda la lista de picos representativos para cada cocrystal. Además, aunque no es necesario caracterizar un cocrystal concreto de pteroestilbeno, se puede seleccionar el patrón de difracción completo para caracterizar el cocrystal.

45 Difracción de rayos X de polvo (XRPD). Se recogieron patrones usando un difractómetro PANalytical X'Pert Pro o Inel XRG-3000. Se produjo un haz incidente de radiación de  $K\alpha$  de Cu usando una fuente de enfoque fino Optix larga. Los datos PANalytical se recopilaron y analizaron utilizando el programa informático X'Pert Pro Data Collector (v. 2.2b). Antes del análisis, se analizó una muestra de silicio (NIST SRM 640c) para verificar la posición del pico de Si 111. Se recogieron patrones de difracción de PANalytical usando un detector sensible a la posición de barrido (X'Celerator) localizado a 240 mm de la muestra.

50 Análisis termogravimétrico (ATG). Se realizaron análisis termogravimétricos con un analizador termogravimétrico TA Instruments 2050. La muestra se colocó en un recipiente de muestra de aluminio y se introdujo en el horno TG. El análisis comenzó a  $\sim 20^{\circ}\text{C}$ , y el horno se calentó bajo nitrógeno a un ritmo de 10 K/min, hasta una temperatura final de  $350^{\circ}\text{C}$ . Se utilizaron níquel y Alumel<sup>TM</sup> como patrones de calibración.

55 Calorimetría diferencial de barrido (DSC). La DSC se realizó usando un calorímetro de barrido diferencial TA Instruments 2920. La calibración de la temperatura se realizó usando metal de indio rastreable de NIST. La muestra se colocó en una bandeja de aluminio DSC, y el peso se registró minuciosamente. La bandeja estaba cubierta con una tapa perforada con un orificio de láser, y la tapa estaba ondulada. Se colocó una bandeja de aluminio ondulada y pesada en el lado de referencia de la celda. La celda de muestra se equilibró a  $25^{\circ}\text{C}$  y se calentó bajo una purga de nitrógeno a un ritmo de 10 K/min, hasta una temperatura final de  $250^{\circ}\text{C}$ . Los datos de calorimetría de barrido diferencial, como todas las mediciones térmicas, tienen variabilidad asociada a las mediciones. En DSC, dicha

variabilidad puede ser el resultado de la configuración de la bandeja, el ritmo de calentamiento, la preparación de la muestra y las propiedades coligativas.

Difracción de rayos X por monocristal (SCXRD). Se recogieron conjuntos de datos en un Bruker SMART APEX II (cocristales 1, 3 y 4) y Kappa APEX II (cocristal 2) usando radiación MoK $\alpha$ . Se recogieron datos usando el programa informático APEXII. APEXII v1.27, © 2005, Bruker Analytical X-ray Systems, Madison, Wisconsin. Las constantes de celda iniciales se encontraron mediante series de "matriz" pequeñas ampliamente separadas. Las estrategias de recopilación de datos se determinaron usando COSMO. Se eligieron la velocidad y amplitud de escaneo en función de la potencia de dispersión y de las curvas de oscilación del pico. Todos los conjuntos de datos se recogieron a -153°C usando un dispositivo de baja temperatura Oxford Cryostream

Las constantes de celda unitarias y las matrices de orientación se mejoraron por ajustes de mínimos cuadrados de las reflexiones recogidas de todo el conjunto de datos. La integración se realizó con SAINT, (SAINT v6.02, © 1997-1999, Bruker Analytical X-ray Systems, Madison, WI) usando esta célula unitaria mejorada como punto de partida. Las constantes de celda unitarias precisas se calcularon con SAINT a partir del conjunto de datos combinado final. Se aplicaron Lorenz y correcciones de polarización. Donde se indica, se hicieron correcciones de absorción utilizando el procedimiento de exploración múltiple en SADABS.

Los datos se redujeron con SHELXTL (SHELXTL v5.10, © 1997, Bruker Analytical X-ray Systems, Madison, WI). Las estructuras se resolvieron en todos los casos por métodos directos sin incidentes. Todos los hidrógenos se asignaron a posiciones idealizadas y se les dejó montar, excepto hidroxilo y protones de urea.

Espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  en estado sólido. Se obtuvieron espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  en estado sólido usando un espectrómetro Inova - 400. El espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN en estado sólido por giro de ángulo mágico con polarización cruzada (CP/MAS) se obtuvo a temperatura ambiente en un espectrómetro/NOVA-400 de Varian <sup>UNITY</sup> (Larmor frecuencias:  $^{13}\text{C}$  = 100,542 MHz,  $^1\text{H}$  = 399,799 MHz). La muestra se empaquetó en un rotor de zirconia tipo PENCIL de 4 mm y se giró a 12 kHz en el ángulo mágico. El espectro se adquirió con desacoplamiento de  $^1\text{H}$  de alta potencia modulado en fase (TPPM) durante el tiempo de adquisición utilizando un ancho de pulsación de  $^1\text{H}$  de 2,9  $\mu\text{s}$  (90°), un tiempo de contacto de polarización cruzada de amplitud en rampa de 4 ms, un tiempo de adquisición de 30 ms, un retardo de 10 segundos entre escaneos, una anchura espectral de 45 kHz con 2.700 puntos de datos y 100 escaneos co-añadidos. El decaimiento de inducción libre (FID) se procesó utilizando el programa informático Varian VNMR 6.1C con 32.768 puntos y un factor de ampliación de línea exponencial de 10 Hz para mejorar la relación señal/ruido. Los tres primeros puntos de datos del FID se volvieron a predecir usando el algoritmo de predicción lineal VNMR para producir una referencia plana. Los desplazamientos químicos de los picos espectrales se referenciaron externamente a la resonancia del carbono carbonílico de la glicina a 176,5 ppm.

Ejemplo 6: Caracterización de cocristal 1 pterostilbino:cafeína 1:1 (forma I)

Los sólidos de cocristal 1 (forma I) preparados por condiciones basadas en disolventes según el ejemplo 1 se usaron para caracterización, excepto que los monocristales se desarrollaron por difusión de vapor, tal como se describe.

6.1 Caracterización por XRPD. El patrón XRPD de cocristal 1 (forma I), obtenido con un difractor PANalytical X'Pert Pro, se muestra en la figura 2. La tabla 1 lista los picos identificados en el patrón de XRPD de la figura 2. La tabla 2 lista los picos representativos del patrón XRPD de la figura 2. Los picos representativos en la tabla 2, o un subconjunto de esos picos, así como los picos en la tabla 1, o un subconjunto de esos picos se pueden usar para caracterizar el cocristal 1 (forma I).

Tabla 1. Cocristal 1 (forma I)

$^{\circ} 2\theta$	espacio $d$ (Å)	Intensidad (%)
6,94 $\pm$ 0,10	12,740 $\pm$ 0,186	6
9,45 $\pm$ 0,10	9,356 $\pm$ 0,100	92
10,08 $\pm$ 0,10	8,775 $\pm$ 0,088	92
11,97 $\pm$ 0,10	7,395 $\pm$ 0,062	30
12,53 $\pm$ 0,10	7,066 $\pm$ 0,057	8
12,91 $\pm$ 0,10	6,856 $\pm$ 0,053	8
13,77 $\pm$ 0,10	6,430 $\pm$ 0,047	53

# ES 2 676 319 T3

$^{\circ} 2\theta$	espacio $d$ (Å)	Intensidad (%)
13,92 ± 0,10	6,364 ± 0,046	22
14,64 ± 0,10	6,050 ± 0,041	3
15,16 ± 0,10	5,844 ± 0,039	28
16,02 ± 0,10	5,532 ± 0,035	12
16,43 ± 0,10	5,395 ± 0,033	8
16,81 ± 0,10	5,273 ± 0,031	37
17,10 ± 0,10	5,186 ± 0,030	17
17,89 ± 0,10	4,958 ± 0,028	3
18,72 ± 0,10	4,740 ± 0,025	13
18,99 ± 0,10	4,674 ± 0,025	13
19,24 ± 0,10	4,614 ± 0,024	27
19,94 ± 0,10	4,453 ± 0,022	11
20,25 ± 0,10	4,386 ± 0,022	3
20,51 ± 0,10	4,331 ± 0,021	3
20,73 ± 0,10	4,284 ± 0,021	4
21,28 ± 0,10	4,176 ± 0,019	8
21,84 ± 0,10	4,070 ± 0,018	24
22,43 ± 0,10	3,964 ± 0,018	5
23,24 ± 0,10	3,827 ± 0,016	8
23,54 ± 0,10	3,779 ± 0,016	5
23,95 ± 0,10	3,716 ± 0,015	7
24,39 ± 0,10	3,649 ± 0,015	6
24,70 ± 0,10	3,604 ± 0,014	6
25,20 ± 0,10	3,535 ± 0,014	8
25,97 ± 0,10	3,431 ± 0,013	100
26,42 ± 0,10	3,373 ± 0,013	74
26,90 ± 0,10	3,314 ± 0,012	10
27,16 ± 0,10	3,283 ± 0,012	6
27,70 ± 0,10	3,220 ± 0,011	5
27,92 ± 0,10	3,196 ± 0,011	8

## ES 2 676 319 T3

$^{\circ} 2\theta$	espacio $d$ (Å)	Intensidad (%)
$28,33 \pm 0,10$	$3,150 \pm 0,011$	11
$28,59 \pm 0,10$	$3,123 \pm 0,011$	6

Tabla 2. Cocrystal 1 (forma I)

$^{\circ} 2\theta$	espacio $d$ (Å)	Intensidad (%)
$9,45 \pm 0,10$	$9,356 \pm 0,100$	92
$10,08 \pm 0,10$	$8,775 \pm 0,088$	92
$13,77 \pm 0,10$	$6,430 \pm 0,047$	53
$25,97 \pm 0,10$	$3,431 \pm 0,013$	100
$26,42 \pm 0,10$	$3,373 \pm 0,013$	74

5 6.2 Caracterización de ATG y DSC. La figura 3 muestra los vestigios de ATG y DSC para el cocrystal 1 (forma I). Como se muestra en la figura 3, el punto de fusión del cocrystal 1 (forma I) es de aproximadamente 115°C (114,33-115,59°C). Los vestigios se pueden usar para caracterizar el cocrystal 1 (forma I).

10 6.3 Caracterización del monocristal. La figura 4 muestra un dibujo ORTEP I cocrystal 1 (forma I). El complejo cristaliza con dos pares fenol/amina independientes por unidad asimétrica. Los dos pares cristalográficamente no equivalentes se distinguieron con el uso del comando SHELXL "RESI". Las coordenadas para los protones H31 de fenol (en cada pteroestilbeno) se dejaron ajustar. La estructura cristalina y los parámetros de ajuste de datos se presentan en la tabla 3.

Tabla 3. Cocrystal 1 (forma I)

Formula empírica	$C_{24}H_{26}N_4O_5$	
Peso molecular	450,49	
Temperatura	120(2) K	
Longitud de onda	0,71073 Å	
Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	P2 (1)/n	
Dimensiones de celda unidad	$a = 17,4139(11)$ Å	$\alpha = 90^{\circ}$
	$b = 13,3693(8)$ Å	$\beta = 90,492(2)^{\circ}$
	$c = 18,4844(10)$ Å	$\gamma = 90^{\circ}$
Volumen	$4303,2(4)$ Å <sup>3</sup>	
Z	8	
Densidad (calculada)	1,391 g/cm <sup>3</sup>	
Coefficiente de absorción	0,099 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	1.904	

Tamaño de cristal	0,32 × 0,18 × 0,10 mm <sup>3</sup>
Amplitud de theta para la recopilación de datos	1,60 a 33,14°
Intervalos del índice	-25 ≤ h ≤ 17, -16 ≤ k ≤ 19, -27 ≤ l ≤ 28
Reflexiones recogidas	48.373
Reflexiones independientes	14776 [R (int) = 0,0428]
Totalidad hasta theta = 30,00°	99,2%
Corrección de la absorción	Ninguna
Transmisión máx. y min.	0,9902 y 0,9690
Método de ajuste	Mínimos cuadrados de matriz completa en F <sup>2</sup>
Datos/restricciones/parámetros	14.776/0/611
Calidad buena de ajuste en F <sup>2</sup>	1,064
Índices R finales [I > 2sigma (I)]	R1 = 0,0581, wR2 = 0,1606
Índices R (todos los datos)	R1 = 0,0935, wR2 = 0,1833
Mayor dif. pico y valle	0,620 y -0,309 e·Å <sup>-3</sup>

En la estructura cristalina que se muestra en la figura 4, los montajes de dos componentes se mantienen unidos por un enlace de hidrógeno O-H...O del resto hidroxilo de pterostilbeno a un carbonil oxígeno de cafeína. Las geometrías de enlace de hidrógeno para cocristales 1 (formas I y II) y cocrystal 2 se muestran en la tabla 4 a continuación.

5

Tabla 4. Geometrías de enlace de hidrógeno para 1 (forma I y II) y 2.

Cocrystal	D-H...A	d(H...A)/Å	d(D...A)/Å	θ(DHA)/grad
1 (forma I)	0311-H311 ... O161	1,80 (3)	2,7331 (15)	168,9 (18)
	0312-H312 ... O162	1,76 (2)	2,7112 (15)	169,0 (17)
1 (forma II)	0311-H311 ... O161	1,80 (3)	2,716 (3)	175 (3)
	0312-H312 ... O162	1,96 (3)	2,725 (2)	169 (3)
	0313-H313 ... O163	1,68 (3)	2,719 (2)	174 (3)
	0314-H314 ... O164	1,91 (3)	2,716 (3)	175 (3)
	2	041-H41 ... O32	0,90 (16)	2,736 (13)
	N31-H31A ... O32	0,88 (17)	2,872 (15)	174 (15)

Los cocristales de cafeína no son infrecuentes, con Cambridge Structural Database (CSD v.5.31) que lista 18 cristales multicomponentes donde está presente un resto carboxílico y/o hidroxilo en el coformador y se determinan las coordenadas cristalográficas. No es sorprendente, basándose en las reglas de Etter, que cuando hay un ácido carboxílico, los componentes se mantengan unidos por enlaces de hidrógeno O-H...N (cafeína) quince de dieciocho veces, mientras que si están presentes ambos restos de ácido carboxílico e hidroxilo, O-H...O (cafeína) y/o O-H...N (cafeína) los enlaces de hidrógeno dan como resultado las tres veces restantes. El patrón de enlace de hidrógeno

10

del cocrystal 1 fue, por lo tanto, inesperado ya que el enlace O-H...N no se utilizó, lo que sugiere que la energética de todo el relleno del cristal es más fuerte que las interacciones del enlace de hidrógeno.

5 Los montajes de cocrystal se agrupan en láminas bidimensionales mediante filas alternas de moléculas de pteroestilbena y cafeína, mientras que las láminas apiladas dan lugar a una disposición relativamente plana en tres dimensiones, como se muestra en las figuras 5A y 5B, respectivamente.

Ejemplo 7: Caracterización del cocrystal 1 pteroestilbena:cafeína 1:1, (forma II).

Los monocristales de cocrystal 1 (forma II) se desarrollaron por difusión de vapor, como se describe en el ejemplo 2.

10 7.1 Caracterización por XRPD. En la figura 6 se muestra el patrón de XRPD de cocrystal 1 (forma II), obtenido con un difractor PANalytical X'Pert Pro. La tabla 5 lista los picos identificados en el patrón de XRPD de la figura 6. La tabla 6 lista los picos representativos del patrón de XRPD de la figura 6. Los picos representativos en la tabla 6, o un subconjunto de esos picos, así como los picos en la tabla 5, o un subconjunto de esos picos se pueden usar para caracterizar la cocrystal 1 (forma II).

Tabla 5. Cocrystal 1 (forma II).

$2\theta$	espacio $d$ (Å)	Intensidad (%)
6,93 ± 0,10	12,755 ± 0,187	3
9,45 ± 0,10	9,355 ± 0,100	23
10,07 ± 0,10	8,782 ± 0,088	20
10,57 ± 0,10	8,367 ± 0,080	4
11,96 ± 0,10	7,400 ± 0,062	3
12,56 ± 0,10	7,047 ± 0,056	3
12,90 ± 0,10	6,865 ± 0,053	2
13,80 ± 0,10	6,418 ± 0,047	16
13,90 ± 0,10	6,372 ± 0,046	14
14,17 ± 0,10	6,252 ± 0,044	6
14,45 ± 0,10	6,130 ± 0,042	1
14,75 ± 0,10	6,005 ± 0,041	1
15,14 ± 0,10	5,854 ± 0,039	3
15,37 ± 0,10	5,765 ± 0,038	1
16,02 ± 0,10	5,532 ± 0,035	4
16,41 ± 0,10	5,403 ± 0,033	3
16,81 ± 0,10	5,275 ± 0,031	12
17,09 ± 0,10	5,188 ± 0,030	2
18,70 ± 0,10	4,746 ± 0,025	3
18,98 ± 0,10	4,676 ± 0,025	4
19,23 ± 0,10	4,616 ± 0,024	4

## ES 2 676 319 T3

$^{\circ}2\theta$	espacio $d$ (Å)	Intensidad (%)
19,41 ± 0,10	4,572 ± 0,023	2
19,93 ± 0,10	4,455 ± 0,022	4
20,48 ± 0,10	4,336 ± 0,021	1
20,75 ± 0,10	4,281 ± 0,021	1
21,25 ± 0,10	4,181 ± 0,020	1
21,82 ± 0,10	4,073 ± 0,019	5
22,37 ± 0,10	3,974 ± 0,018	2
23,22 ± 0,10	3,830 ± 0,016	2
23,54 ± 0,10	3,779 ± 0,016	1
23,91 ± 0,10	3,722 ± 0,015	2
24,68 ± 0,10	3,608 ± 0,014	1
24,90 ± 0,10	3,577 ± 0,014	1
25,16 ± 0,10	3,539 ± 0,014	2
25,98 ± 0,10	3,430 ± 0,013	100
26,45 ± 0,10	3,370 ± 0,013	24
26,90 ± 0,10	3,314 ± 0,012	3
27,15 ± 0,10	3,284 ± 0,012	2
28,32 ± 0,10	3,151 ± 0,011	4
29,54 ± 0,10	3,024 ± 0,010	2

Tabla 6. Cocrystal 1 (forma II).

$^{\circ}2\theta$	espacio $d$ (Å)	Intensidad (%)
9,45 ± 0,10	9,355 ± 0,100	23
10,07 ± 0,10	8,782 ± 0,088	20
25,98 ± 0,10	3,430 ± 0,013	100
26,45 ± 0,10	3,370 ± 0,013	24

5 7.2 Caracterización por ATG y DSC. La figura 7 muestra los vestigios por ATG y DSC para el cocrystal 1 (forma II). Como se muestra en la figura 7, el punto de fusión del cocrystal 1 (forma II) es de aproximadamente 117°C (115,81-118,07°C). Los vestigios se pueden usar para caracterizar el cocrystal 1 (forma II).

7.3 Caracterización de monocristal. La figura 8 muestra un dibujo de ORTEP de cocrystal 1 (forma II). Se manipuló un pequeño pero significativo grado de hermanamiento merohédrico (emulando al ortorrómbico) usando los comandos TWIN y BASF apropiados. La estructura se dividió en cuatro restos químicamente idénticos utilizando el

comando SHELXL "RESI". Cada resto contenía una molécula de pterostilbeno y una molécula de cafeína. Las coordenadas para los cuatro protones hidroxilo únicos se dejaron ajustar. La estructura cristalina y los parámetros de ajuste de datos se describen en la tabla 7.

Tabla 7. Cocrystal 1 (forma II).

Formula empírica	$C_{24}H_{26}N_4O_5$	
Peso molecular	450,49	
Temperatura	120(2) K	
Longitud de onda	0,71073 Å	
Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	P2(1)/n	
Dimensiones de celda unidad	a = 17,424(2) Å	$\alpha = 90^\circ$
	b = 26,809(4) Å	$\beta = 90,225(5)^\circ$
	c = 18,546(2) Å	$\gamma = 90^\circ$
Volumen	8663,1 (18) Å <sup>3</sup>	
Z	16	
Densidad (calculada)	1,382 g/cm <sup>3</sup>	
Coefficiente de absorción	0,098 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	3.808	
Tamaño de cristal	0,25 × 0,20 × 0,15 mm <sup>3</sup>	
Amplitud de theta para la recopilación de datos	0,76 a 32,03°	
Intervalos del índice	$-22 \leq h \leq 25, -35 \leq k \leq 39, -22 \leq l \leq 27$	
Reflexiones recogidas	99.700	
Reflexiones independientes	28191 [R (int) = 0,0655]	
Totalidad hasta theta = 27,50°	99,3%	
Corrección de la absorción	Ninguna	
Transmisión máx. y min.	0,9854 y 0,9758	
Método de ajuste	Mínimos cuadrados de matriz completa en F <sup>2</sup>	
Datos/restricciones/parámetros	28.191/0/1.222	
Bondad de ajuste en F <sup>2</sup>	1,028	
Índices R finales [ $ I  > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0,0728, wR2 = 0,1796	
Índices R (todos los datos)	R1 = 0,1316, wR2 = 0,2094	

Mayor dif. pico y valle

0,469 y -0,346 e-Å<sup>3</sup>

5 Como se puede ver en la exposición anterior, la forma cristalina I y la forma cristalina II del cocrystal 1 pteroestilbena:cafeína no se distinguen fácilmente por difracción de rayos X en polvo. Aunque los polimorfos de compuestos se distinguen generalmente por difracción de rayos X de polvo, ocasionalmente, esa tarea es desafiante con difractómetros de rayos X de polvo convencionales. En esta memoria los solicitantes han demostrado que hay dos formas por difracción de rayos X de monocristal. Las estructuras monocristalinas de las formas I y II son casi idénticas en 5 de los 6 parámetros que definen una celda unitaria (tres longitudes y tres ángulos) y cristalizan con el mismo grupo espacial (P2(1)/n). Una longitud, sin embargo, la longitud "b" difiere en tamaño entre las dos formas por un factor de dos, haciendo el volumen unitario de la celda del polimorfo más pequeño (forma I) sea la mitad que la de la forma II. Las mediciones de monocristales indican de manera similar que la forma I tiene ocho pares moleculares de pteroestilbena:cafeína por celda unitaria, mientras que la forma II posee dieciséis.

10 Por consiguiente, utilizando difracción de rayos X en polvo, los solicitantes pueden caracterizar un género de polimorfos de pteroestilbena:cafeína, incluyendo el género las especies de la forma I y la forma II del cocrystal 1. Utilizando análisis de rayos X en polvo de monocristal, los solicitantes pueden distinguir y por lo tanto caracterizar pteroestilbena:cafeína de forma I o forma II. Es posible utilizar otras técnicas de estado sólido para distinguir la forma I de la forma II del cristal 1 pteroestilbena:cafeína.

Ejemplo 8: Caracterización del cocrystal 2 pteroestilbena:carbamazepina.

Los sólidos de cocrystal 2 preparados por condiciones basadas en disolvente según el ejemplo 3 se usaron para la caracterización, excepto que se desarrollaron monocristales por difusión de vapor, como se describe.

20 8.1 Caracterización por XRPD. En la figura 9 se muestra el patrón XRPD de cocrystal 2, obtenido con un difractómetro PANalytical X'Pert Pro. La tabla 8 lista los picos identificados en el patrón XRPD de la figura 9. La Tabla 9 lista los picos representativos del patrón XRPD de la figura 9. Los picos representativos en la tabla 9, o un subconjunto de esos picos, así como los picos en la tabla 8, o un subconjunto de esos picos, se pueden usar para caracterizar cocrystal 2.

25 Tabla 8. Cocrystal 2.

° 2θ	espacio d (Å)	Intensidad (%)
5,04 ± 0,10	17,528 ± 0,354	60
10,11 ± 0,10	8,754 ± 0,087	49
13,54 ± 0,10	6,540 ± 0,048	63
13,64 ± 0,10	6,492 ± 0,048	62
14,88 ± 0,10	5,955 ± 0,040	77
15,19 ± 0,10	5,832 ± 0,038	17
15,70 ± 0,10	5,643 ± 0,036	26
16,56 ± 0,10	5,352 ± 0,032	30
17,52 ± 0,10	5,061 ± 0,029	67
18,01 ± 0,10	4,926 ± 0,027	91
18,13 ± 0,10	4,892 ± 0,027	97
18,49 ± 0,10	4,798 ± 0,026	22
19,20 ± 0,10	4,624 ± 0,024	83
19,84 ± 0,10	4,475 ± 0,022	50

## ES 2 676 319 T3

$^{\circ} 2\theta$	espacio $d$ (Å)	Intensidad (%)
20,31 ± 0,10	4,373 ± 0,021	22
20,56 ± 0,10	4,320 ± 0,021	74
20,98 ± 0,10	4,234 ± 0,020	11
21,39 ± 0,10	4,155 ± 0,019	25
21,80 ± 0,10	4,076 ± 0,019	78
22,40 ± 0,10	3,970 ± 0,018	31
22,91 ± 0,10	3,883 ± 0,017	87
23,27 ± 0,10	3,822 ± 0,016	63
23,73 ± 0,10	3,749 ± 0,016	82
24,02 ± 0,10	3,705 ± 0,015	23
25,12 ± 0,10	3,545 ± 0,014	11
25,47 ± 0,10	3,497 ± 0,014	15
25,89 ± 0,10	3,442 ± 0,013	68
26,51 ± 0,10	3,363 ± 0,013	47
26,92 ± 0,10	3,312 ± 0,012	20
27,43 ± 0,10	3,252 ± 0,012	100
27,97 ± 0,10	3,190 ± 0,011	12
28,50 ± 0,10	3,132 ± 0,011	20
28,80 ± 0,10	3,100 ± 0,011	29
29,09 ± 0,10	3,070 ± 0,010	21

Tabla 9. Cocrystal 2.

$^{\circ}2\theta$	espacio $d$ (Å)	Intensidad (%)
5,04 ± 0,10	17,528 ± 0,354	60
10,11 ± 0,10	8,754 ± 0,087	49
13,54 ± 0,10	6,540 ± 0,048	63
13,64 ± 0,10	6,492 ± 0,048	62
14,88 ± 0,10	5,955 ± 0,040	77
17,52 ± 0,10	5,061 ± 0,029	67
18,01 ± 0,10	4,926 ± 0,027	91

## ES 2 676 319 T3

18,13 ± 0,10	4,892 ± 0,027	97
19,20 ± 0,10	4,622 ± 0,024	85
19,84 ± 0,10	4,475 ± 0,022	50
20,56 ± 0,10	4,320 ± 0,021	74
21,80 ± 0,10	4,076 ± 0,019	78
22,91 ± 0,10	3,883 ± 0,017	87
23,27 ± 0,10	3,822 ± 0,016	63
23,73 ± 0,10	3,749 ± 0,016	82
25,89 ± 0,10	3,442 ± 0,013	68
27,43 ± 0,10	3,252 ± 0,012	100

8.2 Caracterización por ATG y DSC. La figura 10 muestra los vestigios ATG y DSC para el cocrystal 2. Como se muestra en la figura 10, el punto de fusión del cocrystal 2 es de aproximadamente 135°C (134,01-135,53°C). Las huellas se pueden usar para caracterizar el cocrystal 2.

- 5 8.3 Caracterización de monocristal. La figura 11 muestra un dibujo ORTEP de cocrystal 2. Se dejaron ajustar las coordenadas para los protones de urea y el protón de hidroxilo. La estructura cristalina y los parámetros de ajuste de datos se describen en la tabla 10. El cocrystal 2 cristaliza en un grupo espacial monoclinico C2/c con Z = 8. La unidad asimétrica de cocrystal 2 contiene pterostilbena y carbamazepina en una relación estequiométrica 1:1.

Tabla 10. Cocrystal 2.

Formula empírica	C <sub>31</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	
Peso molecular	492,55	
Temperatura	120 (2) K	
Longitud de onda	0,71073 Å	
Sistema cristalino	Monoclinica	
Grupo espacial	C2/c	
Dimensiones de celda unidad	a = 38,809(3) Å	α = 90°
	b = 5,3921(4) Å	β = 117,306 (3)°
	c = 26,7284(17) Å	γ = 90°
Volumen	4969,9(6) Å <sup>3</sup>	
Z	8	
Densidad (calculada)	1,317 g/cm <sup>3</sup>	
Coefficiente de absorción	0,087 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	2.080	
Tamaño del cristal	0,28 × 0,18 × 0,10 mm <sup>3</sup>	

Amplitud de theta para recopilación de datos	1,57 a 32,54°
Intervalos de índice	-56 ≤ h ≤ 56, -7 ≤ k ≤ 7, -39 ≤ l ≤ 40
Reflexiones recopiladas	29.297
Reflexiones independientes	8.372 [R (int) = 0,0616]
Totalidad hasta theta = 30,00°	99,2%
Corrección de la absorción	Ninguna
Max. y min. transmisión	0,9913 y 0,9759
Método de ajuste	Mínimos cuadrados de matriz completa en F <sup>2</sup>
Datos/restricciones/parámetros	8.372/0/345
Bondad de ajuste en F <sup>2</sup>	1,085
Índices R finales [I > 2sigma (I)]	R1 = 0,0515, wR2 = 0,1208
Índices R (todos los datos)	R1 = 0,0882, wR2 = 0,1361
Mayor dif. pico y valle	0,386 y -0,256 e·Å <sup>-3</sup>

5 Los componentes forman una supermolécula de cuatro componentes en la que la carbamazepina forma un dímero amida:amida mediante enlaces de hidrógeno N-H...O homoméricos, mientras que el pteroestilbena se une mediante enlaces de hidrógeno O-H...O de su grupo hidroxilo al oxígeno del grupo amida en la carbamazepina, como se muestra en la figura 12A. El protón anti-amino de la carbamazepina no está involucrado en enlaces de hidrógeno. En tres dimensiones, las moléculas de carbamazepina se meten en un motivo "pila de traducción", como se muestra en la figura 12B, que es uno de los motivos de relleno más comunes para los cristales multicomponentes que contienen carbamazepina.

Ejemplo 9: Caracterización de cocrystal 3 pteroestilbena:ácido glutárico

10 Los sólidos de cocrystal 3 preparados por enfriamiento lento según el ejemplo 4 se usaron para caracterización excepto que se desarrollaron monocristales por evaporación lenta, según se describe.

15 9.1 Caracterización por XRPD. El patrón XRPD de cocrystal 3, obtenido con un difractor PANalytical X'Pert Pro, se muestra en la figura 13. La tabla 11 lista los picos identificados en el patrón de XRPD de la figura 13. La tabla 12 lista los picos representativos del patrón XRPD de la figura 13. Los picos representativos en la tabla 12, o un subconjunto de esos picos, así como los picos en la tabla 11, o un subconjunto de esos picos, se pueden usar para caracterizar el cocrystal 3.

Tabla 11. Cocrystal 3.

°2θ	espacio d (Å)	Intensidad (%)
5,34 ± 0,10	16,560 ± 0,316	14
12,20 ± 0,10	7,252 ± 0,060	25
12,51 ± 0,10	7,078 ± 0,057	7
13,32 ± 0,10	6,645 ± 0,050	23
14,61 ± 0,10	6,063 ± 0,042	5

# ES 2 676 319 T3

$^{\circ}2\theta$	espacio $d$ (Å)	Intensidad (%)
15,76 ± 0,10	5,622 ± 0,036	9
16,25 ± 0,10	5,455 ± 0,034	23
16,43 ± 0,10	5,394 ± 0,033	8
17,15 ± 0,10	5,170 ± 0,030	6
17,50 ± 0,10	5,067 ± 0,029	10
18,89 ± 0,10	4,698 ± 0,025	5
19,32 ± 0,10	4,593 ± 0,024	21
19,64 ± 0,10	4,520 ± 0,023	11
20,09 ± 0,10	4,419 ± 0,022	8
20,54 ± 0,10	4,323 ± 0,021	6
21,45 ± 0,10	4,143 ± 0,019	13
21,66 ± 0,10	4,102 ± 0,019	26
21,96 ± 0,10	4,047 ± 0,018	6
22,23 ± 0,10	3,999 ± 0,018	4
22,73 ± 0,10	3,912 ± 0,017	5
23,05 ± 0,10	3,859 ± 0,017	3
23,43 ± 0,10	3,796 ± 0,016	7
24,02 ± 0,10	3,705 ± 0,015	10
24,45 ± 0,10	3,640 ± 0,015	8
25,16 ± 0,10	3,540 ± 0,014	5
25,42 ± 0,10	3,504 ± 0,014	7
25,76 ± 0,10	3,459 ± 0,013	100
25,91 ± 0,10	3,439 ± 0,013	98
26,33 ± 0,10	3,385 ± 0,013	16
27,30 ± 0,10	3,267 ± 0,012	11
29,47 ± 0,10	3,031 ± 0,010	2

Tabla 12. Cocrystal 3.

$2\theta$	espacio $d$ (Å)	Intensidad (%)
12,20 $\pm$ 0,10	7,252 $\pm$ 0,060	25
13,32 $\pm$ 0,10	6,645 $\pm$ 0,050	23
16,25 $\pm$ 0,10	5,455 $\pm$ 0,034	23
19,32 $\pm$ 0,10	4,593 $\pm$ 0,024	21
21,66 $\pm$ 0,10	4,102 $\pm$ 0,019	26
25,76 $\pm$ 0,10	3,459 $\pm$ 0,013	100
25,91 $\pm$ 0,10	3,439 $\pm$ 0,013	98

5 9.2 Caracterización de monocristal. La figura 14 muestra un dibujo ORTEP de cocrystal 3. Se dejaron ajustar las coordenadas para los protones H11 y H15 de ácido carboxílico y el protón H21 del fenol. La estructura cristalina y los parámetros de ajuste de datos se describen en la tabla 13.

Tabla 13. Cocrystal 3.

Formula empírica	$C_{21}H_{24}O_7$	
Peso molecular	388,40	
Temperatura	120(2) K	
Longitud de onda	0,71073 Å	
Sistema cristalino	Monoclínica	
Grupo espacial	P2(1)/c	
Dimensiones de celda unidad	$a = 7,2644(3)$ Å	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 32,8801(16)$ Å	$\beta = 96,000(2)^\circ$
	$c = 7,9819(4)$ Å	$\gamma = 90^\circ$
Volumen	1896,07(15) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Densidad (calculada)	1,361 g/cm <sup>3</sup>	
Coefficiente de absorción	0,102 mm <sup>-1</sup>	
F (000)	824	
Tamaño de cristal	0,26 $\times$ 0,14 $\times$ 0,08 mm <sup>3</sup>	
Amplitud de theta para recopilación de datos	1,24 a 32,58°	
Intervalos de índice	$-11 \leq h \leq 6, -49 \leq k \leq 49, -11 \leq l \leq 12$	
Reflexiones recopiladas	30.177	

Reflexiones independientes	6.677 [R (int) = 0,0280]
Totalidad hasta theta = 32,58°	96,9%
Corrección de la absorción	Ninguna
Max. y min. transmisión	0,9919 y 0,9739
Método de ajuste	Mínimos cuadrados de matriz completa en F <sup>2</sup>
Datos/restricciones/parámetros	6.677/0/262
Bondad de ajuste en F <sup>2</sup>	1,086
Índices R finales [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0,0472, wR2 = 0,1224
Índices R (todos los datos)	R1 = 0,0660, wR2 = 0,1396
Mayor dif. pico y valle	0,570 y -0,254 e·Å <sup>-3</sup>

9.3 Caracterización por <sup>13</sup>C RMN en estado sólido. La figura 15 muestra el espectro por <sup>13</sup>C RMN en estado sólido del cocrystal 3. Los espectros por <sup>13</sup>C de RMN en estado sólido de pteroestilbena y ácido glutámico se muestran en las figuras 16 y 17, respectivamente. El espectro se puede usar para caracterizar el cocrystal 3.

Ejemplo 10: Caracterización de cocrystal 4 pteroestilbena:piperazina

- 5 Los sólidos de cocrystal 4 preparados por enfriamiento lento según el ejemplo 5 se usaron para caracterización excepto que los monocristales se desarrollaron por evaporación lenta, como se describe.

- 10.1 Caracterización por XRPD. El patrón XRPD de cocrystal 4, obtenido con un difractor PANalytical X'Pert Pro, se muestra en la figura 18. La tabla 14 lista los picos identificados en el patrón XRPD de la figura 18. La tabla 15 lista los picos representativos del patrón XRPD de la figura 18. Los picos representativos en la tabla 15, o un subconjunto de esos picos, así como los picos en la tabla 14, o un subconjunto de esos picos se pueden usar para caracterizar el cocrystal 4.

Tabla 14. Cocrystal 4.

°2θ	espacio d (Å)	Intensidad (%)
3,42 ± 0,10	25,829 ± 0,778	12
7,63 ± 0,10	11,584 ± 0,154	12
9,05 ± 0,10	9,769 ± 0,109	12
10,29 ± 0,10	8,598 ± 0,084	9
11,38 ± 0,10	7,779 ± 0,069	8
13,75 ± 0,10	6,441 ± 0,047	10
14,15 ± 0,10	6,259 ± 0,044	12
14,93 ± 0,10	5,932 ± 0,040	57
15,34 ± 0,10	5,778 ± 0,038	30
15,80 ± 0,10	5,608 ± 0,035	12
16,86 ± 0,10	5,260 ± 0,031	6
17,26 ± 0,10	5,138 ± 0,030	31

## ES 2 676 319 T3

$^{\circ}2\theta$	espacio $d$ (Å)	Intensidad (%)
$18,11 \pm 0,10$	$4,898 \pm 0,027$	19
$18,43 \pm 0,10$	$4,815 \pm 0,026$	40
$18,68 \pm 0,10$	$4,751 \pm 0,025$	13
$19,08 \pm 0,10$	$4,652 \pm 0,024$	36
$19,61 \pm 0,10$	$4,526 \pm 0,023$	44
$20,33 \pm 0,10$	$4,368 \pm 0,021$	34
$21,10 \pm 0,10$	$4,210 \pm 0,020$	4
$21,74 \pm 0,10$	$4,089 \pm 0,019$	7
$21,99 \pm 0,10$	$4,043 \pm 0,018$	6
$22,57 \pm 0,10$	$3,939 \pm 0,017$	46
$22,77 \pm 0,10$	$3,905 \pm 0,017$	100
$23,11 \pm 0,10$	$3,849 \pm 0,017$	29
$23,56 \pm 0,10$	$3,777 \pm 0,016$	62
$24,13 \pm 0,10$	$3,689 \pm 0,015$	32
$24,81 \pm 0,10$	$3,589 \pm 0,014$	15
$25,40 \pm 0,10$	$3,507 \pm 0,014$	6
$25,60 \pm 0,10$	$3,480 \pm 0,013$	9
$26,47 \pm 0,10$	$3,368 \pm 0,013$	11
$26,73 \pm 0,10$	$3,335 \pm 0,012$	4
$27,42 \pm 0,10$	$3,253 \pm 0,012$	13
$27,75 \pm 0,10$	$3,215 \pm 0,011$	4
$28,24 \pm 0,10$	$3,161 \pm 0,011$	15
$28,39 \pm 0,10$	$3,144 \pm 0,011$	51
$28,65 \pm 0,10$	$3,115 \pm 0,011$	17
$29,51 \pm 0,10$	$3,027 \pm 0,010$	17

Tabla 15. Cocrystal 4.

$2\theta$	espacio $d$ (Å)	Intensidad (%)
$14,93 \pm 0,10$	$5,932 \pm 0,040$	57
$18,43 \pm 0,10$	$4,815 \pm 0,026$	40
$19,08 \pm 0,10$	$4,652 \pm 0,024$	36
$19,61 \pm 0,10$	$4,526 \pm 0,023$	44
$20,33 \pm 0,10$	$4,368 \pm 0,021$	34
$22,57 \pm 0,10$	$3,939 \pm 0,017$	46
$22,77 \pm 0,10$	$3,905 \pm 0,017$	100
$23,56 \pm 0,10$	$3,777 \pm 0,016$	62
$24,13 \pm 0,10$	$3,689 \pm 0,015$	32
$28,39 \pm 0,10$	$3,144 \pm 0,011$	51

5 10.2 Caracterización por ATG y DSC. La figura 19 muestra los vestigios por ATG y DSC para el cocrystal 4. Como se muestra en la figura 19, el punto de fusión del cocrystal 4 es aproximadamente  $133^{\circ}\text{C}$  ( $130,98\text{-}135,59^{\circ}\text{C}$ ). Los vestigios se pueden usar para caracterizar el cocrystal 4.

10 10.3 Caracterización de monocristales. La figura 20 muestra un dibujo ORTEP del cocrystal 4. Los dos pteroestilbenos cristalográficamente no equivalentes se distinguieron con el uso del comando SHELXL "RESI". El compuesto cristaliza en el grupo espacial centroasimétrico  $P2_12_12_1$ . Debido a la ausencia de dispersores anómalos de átomos pesados, no se persiguió la determinación de la quiralidad de cristal, y los opuestos de Friedel se fusionaron. Las coordenadas para los protones H11 y H14 de amina y los protones H21 de fenol (en cada pteroestilbeno) se dejaron ajustar. Se aplicó una corrección de extinción; el parámetro EXTI ajustado a un número pequeño pero distinto de cero. La estructura cristalina y los parámetros de ajuste de datos se describen en la tabla 16.

15

Tabla 16. Cocrystal 4.

Formula empírica	$C_{36}H_{42}N_2O_6$	
Peso molecular	598,72	
Temperatura	296(2) K	
Longitud de onda	0,71073 Å	
Sistema cristalino	Ortorrómbico	
Grupo espacial	P2(1)2(1)2(1)	
Dimensiones de celda unidad	a = 5,2586(7) Å	$\alpha = 90^\circ$
	b = 11,7922(14) Å	$\beta = 90^\circ$
	c = 51,155(7) Å	$\gamma = 90^\circ$
Volumen	3172,2 (7) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Densidad (calculada)	1,254 g/cm <sup>3</sup>	
Coefficiente de absorción	0,085 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	1.280	
Tamaño de cristal	0,36 × 0,10 × 0,04 mm <sup>3</sup>	
Amplitud de theta para la recopilación de datos	1,77 a 27,57°	
Intervalos de índice	$-6 \leq h \leq 4, -15 \leq k \leq 11, -66 \leq l \leq 66$	
Reflexiones recogidas	37.364	
Reflexiones independientes	4.250 [R (int) = 0,0955]	
Totalidad hasta theta = 27,57°	99,5%	
Corrección de la absorción	Ninguna	
Transmisión máx. y min.	0,9966 y 0,9700	
Método de ajuste	Mínimos cuadrados de matriz completa en F <sup>2</sup>	
Datos/restricciones/parámetros	4.250/0/414	
Bondad de ajuste en F <sup>2</sup>	0,967	
Índices R finales [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0,0545, wR2 = 0,0948	
Índices R (todos los datos)	R1 = 0,1713, wR2 = 0,1255	
Parámetro de estructura absoluta	0(2)	
Coefficiente de extinción	0,0095(9)	
Mayor dif. pico y valle	0,147 y -0,166 e·Å <sup>-3</sup>	

Ejemplo 11: Solubilidad en equilibrio de cocrystal 2 pteroestilbena: carbamazepina y disolución de polvo de cocrystal 1 pteroestilbena: cafeína (forma I)

5 Se realizaron mediciones de solubilidad y concentración usando espectroscopia ultravioleta (UV) en un lector de microplacas Spectramax. Para la carbamazepina y la cafeína, se produjeron curvas patrón por diluciones en serie; se usaron lecturas de absorbancia a 275 o 284 nm para cafeína o carbamazepina, respectivamente, para crear una regresión lineal. La pequeña cantidad de metanol utilizada para preparar patrones de carbamazepina no causó cambios en el espectro de absorbancia.

10 La cafeína, carbamazepina y cocrystal 2 se pusieron en suspensión en agua durante 72 horas, se filtraron a través de un filtro de nylon de 0,2 µm y se analizaron por duplicado a través de una placa de cuarzo de 96 pocillos. El cocrystal 1 (forma I) se puso en suspensión en agua, y se tomaron alícuotas en momentos puntuales específicos para obtener una curva de concentración frente al tiempo para estimar la concentración máxima antes de que se produzca la transformación a pteroestilbena. Se realizaron diluciones apropiadas con agua según sea necesario para mantener las lecturas de absorbancia dentro de la curva patrón. Se repitieron tres veces todos los experimentos para evaluar la desviación típica, mientras que no se controló el tamaño de partícula para ninguno de los experimentos. La medición de solubilidad en equilibrio de la forma I de pteroestilbena se determinó por HPLC. La concentración a aproximadamente 5 horas para el cocrystal 1 (forma I) fue 33 veces menor en comparación con la solubilidad del hidrato de cafeína, pero fue 27 veces mayor que la solubilidad acuosa del pteroestilbena. El cocrystal 2 mostró una disminución de 7 y 2,5 veces en solubilidad en comparación con carbamazepina y pteroestilbena, respectivamente. Las mediciones de solubilidad se presentan en la tabla 17. La figura 21 muestra una curva de concentración en función del tiempo para la cocrystal 1 (forma I) y la solubilidad en equilibrio de pteroestilbena a temperatura ambiente.

Tabla 17. Datos de solubilidad.

Compuestos	Solubilidad (± desviación típica) (µg/ml)
pteroestilbena	21 <sup>a</sup>
cafeína	18,5 (± 0,5) × 10 <sup>3</sup>
carbamazepina	56 ± 4
cocrystal 2	8,5 ± 0,7
cocrystal 1 (forma I)	560 ± 9 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> forma I, PCT/US2010/22285

<sup>b</sup> medición de concentración a ~ 5 horas

25 Ejemplo 12: Estabilidad relativa de humedad de pteroestilbena, cafeína, carbamazepina, cocrystal 1 (forma I) y cocrystal 2

30 La conversión entre un anhidrato y un hidrato (o viceversa) puede ser muy problemático durante el proceso de desarrollo del medicamento. Una posible preocupación es un cambio en la forma cristalina en función de la humedad atmosférica, que podría conducir a propiedades fisicoquímicas significativamente diferentes entre las formas. Se sabe que la cafeína y la carbamazepina se convierten en hidrato o dihidrato no estequiométrico, respectivamente, a niveles de humedad elevados. No sorprende que las solubilidades acuosas de las formas de hidrato/anhidrato son considerablemente diferentes. Se ha demostrado previamente que la estabilidad física de los API, conocidos por convertirse en sus respetadas formas hidratadas, se puede mejorar mediante la formación de cocrystal. Por lo tanto, los cocrystal 1 y 2 son buenos candidatos para un estudio sistemático que evalúe los efectos del aumento de la HR en comparación con la cafeína y la carbamazepina.

35 Se crearon condiciones de humedad relativa (HR) a temperaturas ambiente utilizando soluciones de sal saturadas: NaCl ~ 75%, KNO<sub>3</sub> ~ 94% y K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ~ 98%. Los viales de cada muestra que contenían aproximadamente 10 mg, se sometieron a estabilidad física a ~75% de HR, ~94% de HR, y ~98% de HR durante un día, tres días, una semana y cuatro semanas dentro de una cámara cerrada. El pteroestilbena se estresó a ~ 75% de HR, ~ 94% de HR, y ~98% de HR durante cuatro semanas. Una vez completada la duración permitida, las muestras se analizaron inmediatamente por XRPD. Los resultados se presentan en la tabla 19.

40

ES 2 676 319 T3

Tabla 19. Datos de estabilidad.

Material estresado	Condiciones, Tiempo <sup>a</sup>	Resultados
pteroestilbena (forma I) solamente	75% de HR, 4 semanas	pteroestilbena (forma I)
	94% de HR, 4 semanas	pteroestilbena (forma I)
	98% de HR, 4 semanas	pteroestilbena (forma I)
solo cafeína	75% de HR, 1 día	cafeína anhidra
	75% de HR, 3 días	cafeína anhidra
	75% de HR, 1 semana	cafeína anhidra
	75% de HR, 4 semanas	cafeína anhidra
	94% de HR, 1 día	cafeína anhidra
	94% de HR, 3 días	cafeína anhidra/hidrato de cafeína
	94% de HR, 1 semana	hidrato de cafeína
	94% de HR, 4 semanas	hidrato de cafeína
	98% de HR, 1 día	hidrato de cafeína
	98% de HR, 3 días	hidrato de cafeína
	98% de HR, 1 semana	hidrato de cafeína
	98% de HR, 4 semanas	hidrato de cafeína
cocrystal 1 (forma I)	75% de HR, 1 día	cocrystal 1 (forma I), sin hidrato de cafeína
	estrés adicional a 98% de HR, 1 día	cocrystal 1 (forma I), sin hidrato de cafeína
	75% de HR, 3 días	cocrystal 1 (forma I), sin cafeína hidratada
	75% de HR, 1 semana	cocrystal 1 (forma I), sin hidrato de cafeína
	estrés adicional a 98% de HR, 1 semana	cocrystal 1 (forma I), sin hidrato de cafeína
	75% de HR, 4 semanas	cocrystal 1 (forma I), sin hidrato de cafeína
	94% de HR, 1 día	cocrystal 1 (forma I), sin hidrato de cafeína
	estrés adicional a 98% de HR, 3 días	-
	94% de HR, 3 días	cocrystal 1 (forma I), sin hidrato de cafeína
	94% de HR, 7 días	cocrystal 1 (forma I), sin hidrato de cafeína
	estrés adicional a 98% de HR, 4 semanas	cocrystal 1 (forma I), sin hidrato de cafeína
	94% de HR, 4 semanas	cocrystal 1 (forma I), sin hidrato de cafeína
	suspensión, 2 días	cocrystal 1 (forma I), sin hidrato de cafeína

Material estresado	Condiciones, Tiempo <sup>a</sup>	Resultados
carbamazepina solamente	75% de HR, 1 día	carbamazepina (forma III)
	75% de HR, 3 días	carbamazepina (forma III)
	75% de HR, 1 semana	carbamazepina (forma III)
	75% de HR, 4 semanas	carbamazepina (forma III)
	94% de HR, 1 día	carbamazepina (forma III)
	94% de HR, 3 días	carbamazepina (forma III)
	94% de HR, 1 semana	carbamazepina (forma III) + pequeña cantidad de dihidrato
	94% de HR, 4 semanas	dihidrato de carbamazepina + pequeña cantidad de carbamazepina (forma III)
	98% de HR, 1 día	carbamazepina (forma III) + pequeña cantidad de dihidrato
	98% de HR, 3 días	carbamazepina (forma III) + pequeña cantidad de dihidrato
	98% de HR, 1 semana	dihidrato de carbamazepina + pequeña cantidad de carbamazepina (forma III)
	98% de HR, 4 semanas	dihidrato de carbamazepina
cocristal 2	75% de HR, 1 día	cocristal 2, sin dihidrato de carbamazepina
	75% de HR, 3 días	cocristal 2, sin dihidrato de carbamazepina
	75% de HR, 1 semana	cocristal 2, sin dihidrato de carbamazepina
	75% de HR, 4 semanas	cocristal 2, sin dihidrato de carbamazepina
	94% de HR, 1 día	cocristal 2, sin dihidrato de carbamazepina
	94% de HR, 3 días	cocristal 2, sin dihidrato de carbamazepina
	94% de HR, 1 semana	cocristal 2, sin dihidrato de carbamazepina
	94% de HR, 4 semanas	cocristal 2, sin dihidrato de carbamazepina
	98% de HR, 1 día	cocristal 2, sin dihidrato de carbamazepina
	98% de HR, 3 días	cocristal 2, sin dihidrato de carbamazepina
	98% de HR, 1 semana	cocristal 2, sin dihidrato de carbamazepina
	98% de HR, 4 semanas	cocristal 2, sin dihidrato de carbamazepina

a. Todas las condiciones de % de HR y de tiempos de estrés son aproximadas.

Como se señaló anteriormente, la cafeína no presenta signos de conversión a 75% de HR hasta las cuatro semanas; sin embargo, se observa entre uno y tres días a una conversión parcial del 94% de HR, mientras que a 98% de HR la cafeína anhidra se convierte en hidrato de cafeína en menos de un día. En comparación, el cocristal 1 presentó una estabilidad física notable que no presenta disociación a 75, 94 o 98% de HR después de cuatro semanas por XRPD. La carbamazepina presenta patrones de hidratación similares a la cafeína, ya que no se observa conversión a 75% de HR, mientras que a 94% de HR la carbamazepina anhidra se convierte parcialmente en dihidrato entre tres días y una semana. La conversión completa al dihidrato se observa en menos de un día a

98% de HR. Una vez más, el pteroestilbena mejora la estabilidad física de la cafeína, como se observa al no haber disociación del cocrystal 3 en sus componentes individuales a 75, 94 o 98% de HR después de cuatro semanas.

Ejemplo 13: Estabilidad física del cocrystal 3 pteroestilbena:ácido glutárico y cocrystal 4 pteroestilbena:piperacina.

5 Se evaluó la estabilidad física a aproximadamente 40°C, 60°C, 25°C/75% de HR, 25°C/98% de HR y 40°C/75% de HR y se usó XRPD para detectar la disociación o conversión de forma. Los viales de cada cocrystal se sometieron a cada condición por períodos de dos semanas, un mes y dos meses. Una vez completada la duración permitida, las muestras se analizaron inmediatamente por XRPD. Los resultados se presentan en la Tabla 20.

Tabla 20. Datos de estabilidad.

Material estresado	Condiciones, tiempo <sup>a</sup>	Resultados (por XRPD)
Cocrystal 3	40°C, 2 semanas	Cocrystal 3
	40°C, 4 semanas	Cocrystal 3
	40°C, 8 semanas	Cocrystal 3
	60°C, 2 semanas	Cocrystal 3
	60°C, 4 semanas	Cocrystal 3
	60°C, 8 semanas	Cocrystal 3
	25°C/75% HR, 2 semanas	Cocrystal 3
	25°C/75% HR, 4 semanas	Cocrystal 3
	25°C/75% HR, 8 semanas	Cocrystal 3
	25°C/98% HR, 2 semanas	Cocrystal 3
	25°C/98% HR, 4 semanas	Cocrystal 3
	25°C/98% HR, 8 semanas	Cocrystal 3
	40°C/75% HR, 2 semanas	Cocrystal 3
	40°C/75% HR, 4 semanas	Cocrystal 3
40°C/75% HR, 8 semanas	Cocrystal 3	
Cocrystal 4	40°C, 2 semanas	Cocrystal 4
	40°C, 4 semanas	Cocrystal 4
	40°C, 8 semanas	Cocrystal 4
	60°C, 2 semanas	Cocrystal 4
	60°C, 4 semanas	Cocrystal 4
	60°C, 8 semanas	Cocrystal 4
	25°C/75% HR, 2 semanas	Cocrystal 4
	25°C/75% HR, 4 semanas	Cocrystal 4
	25°C/75% HR, 8 semanas	Cocrystal 4
	25°C/98% HR, 2 semanas	Cocrystal 4
	25°C/98% HR, 4 semanas	Cocrystal 4
	25°C/98% HR, 8 semanas	Cocrystal 4
	40°C/75% HR, 2 semanas	Cocrystal 4

Material estresado	Condiciones, tiempo <sup>a</sup>	Resultados (por XRPD)
	40°C/75% HR, 4 semanas	Cocrystal 4
	40°C/75% HR, 8 semanas	Cocrystal 4

a. Todas las condiciones de % de HR y de tiempos de estrés son aproximadas.

Ejemplo 14: Disolución en polvo de cocrystal 4 pteroestilbeno:piperazina e intento de cocrystal 3 pteroestilbeno:ácido glutárico

5 Se realizaron mediciones de concentración usando espectroscopia ultravioleta (UV) en un lector de microplacas Spectramax. Para el pteroestilbeno, se produjo una curva patrón mediante diluciones en serie; las lecturas de absorbancia de pteroestilbeno a 315 nm se usaron para crear una regresión lineal. La pequeña cantidad de metanol utilizada para preparar patrones de pteroestilbeno no produjo cambios en el espectro de absorbancia.

10 El cocrystal 4 se puso en suspensión en agua a temperatura ambiente, y se tomaron alícuotas en momentos puntuales específicos para obtener una curva de concentración frente a tiempo para estimar la concentración máxima antes de que se produzca la transformación a pteroestilbeno. Se centrifugaron alícuotas; se extrajo el sobrenadante y se hicieron diluciones apropiadas para mantener las lecturas de absorbancia dentro de la curva patrón. Se tomaron mediciones de absorbancia a 315 nm para pteroestilbeno y se calcularon las concentraciones a partir de la curva patrón. Todos los experimentos se repitieron tres veces para evaluar la desviación típica, mientras que el tamaño de partícula no se controló en ninguno de los experimentos. La medición de la concentración a 15 aproximadamente las cinco horas del cocrystal 4 se presenta en la tabla 21.

Tabla 21. Datos de solubilidad.

Compuestos	Solubilidad ( $\pm$ desviación típica) $\mu\text{g/ml}$
pteroestilbeno	21 <sup>a</sup>
cocrystal 4	123 $\pm$ 6 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Forma I, PCT/US/2010/22285

<sup>b</sup>Medición de la concentración a  $\sim$  5 horas

Intento de polvo y disolución Intrínseca de cocrystal pteroestilbeno:ácido glutárico.

20 Se intentó la disolución en polvo de cocrystal 3 en las mismas condiciones experimentales que el cocrystal 4. Sin embargo, los resultados de XRPD indican pteroestilbeno cristalino después de 5 minutos cuando se pone en suspensión en agua a temperatura ambiente. También se intentó la disolución intrínseca en 900 ml de agua en condiciones ambientales. Sin embargo, los resultados de XRPD indican pteroestilbeno cristalino después de 30 minutos. Por lo tanto, una concentración frente al tiempo y el valor de la velocidad de disolución intrínseca no se pudieron obtener en estas condiciones. Sin embargo, debido a que el pteroestilbeno cristalino es el único producto observado por XRPD después de la suspensión en agua, se puede concluir que la solubilidad del cocrystal 3 es 25 mayor que la solubilidad del pteroestilbeno.

## REIVINDICACIONES

1. Un cocrystal pteroestilbena:cafeína, un cocrystal pteroestilbena:ácido glutárico o un cocrystal pteroestilbena:piperazina, en donde el pteroestilbena se considera como fármaco y el segundo componente de cada cocrystal se considera como coformador, en donde la relación molar de pteroestilbena:cafeína es 1:1, en donde la relación molar de pteroestilbena:ácido glutárico es 1:1 y en donde la relación molar de pteroestilbena:piperazina es 2:1.
2. El cocrystal pteroestilbena:cafeína según la reivindicación 1, en donde el cocrystal pteroestilbena:cafeína se selecciona de entre la forma I y la forma II de pteroestilbena:cafeína,
- (a) en donde (i) la forma I tiene picos de PXRD a 9,45 con 92% de intensidad, 10,08 con 92% de intensidad, 13,77 con 53% de intensidad, 25,97% con 100% de intensidad, y 26,42 con 74% de intensidad dos theta grados ( $\pm 0,10$  grados) cuando se analiza por difracción de rayos X de polvo usando Cu K-radiación alfa, o (ii) el cocrystal pteroestilbena:cafeína tiene un punto de fusión en fase sólida a 115°C medido por DSC, en donde la DSC se realiza utilizando un calorímetro de barrido diferencial 2920 de TA Instruments, la calibración de temperatura se realiza utilizando metal indio rastreable por NIST, la muestra se coloca en un recipiente de DSC de aluminio, y el peso se registra con exactitud, el recipiente se cubre con un tapa perforada con un perforación para láser, y la tapa se ondula, un recipiente de aluminio ondulado, pesado, se coloca en el lado de referencia de la celda, la celda de la muestra se equilibra a 25°C y se calienta a un ritmo de 10 K/min, hasta una temperatura final de 250°C; y
- (b) en donde (i) la forma II tiene picos de PXRD a 9,45 con 23% de intensidad, 10,07 con 20% de intensidad, 25,98% con 100% de intensidad, y 26,45 con 24% de intensidad dos theta grados ( $\pm 0,10$  grados) cuando se analiza por difracción de rayos X de polvo usando Cu K-radiación alfa, o (ii) la forma II tiene un punto de fusión en fase sólida a 117°C medido por DSC, en donde la DSC se realiza utilizando un calorímetro de barrido diferencial 2920 de TA Instruments, la calibración de temperatura se realiza utilizando metal indio rastreable por NIST, la muestra se coloca en un recipiente de DSC de aluminio, y el peso se registra con exactitud, el recipiente se cubre con un tapa perforada con un perforación para láser, y la tapa se ondula, un recipiente de aluminio ondulado, pesado, se coloca en el lado de referencia de la celda, la celda de la muestra se equilibra a 25°C y se calienta a un ritmo de 10 K/min, hasta una temperatura final de 250°C.
3. El cocrystal pteroestilbena:ácido glutárico según la reivindicación 1, que tiene pico de PXRD únicos a 12,20, 13,32, 16,25, 19,32, 21,66, 25,76 y 25,91 grados dos theta ( $\pm 0,10$  grados) cuando se analiza por difracción de rayos X de polvo usando Cu K-radiación alfa.
4. El cocrystal pteroestilbena:piperazina según la reivindicación 1,
- (i) que tiene picos por PXRD únicos a 14,93, 18,43, 19,08, 19,61, 20,33, 22,57, 22,77, 23,56, 24,13 y 28,39 grados dos theta ( $\pm 0,10$  grados) cuando se analiza por difracción de rayos X de polvo usando Cu K-radiación alfa, o
- (ii) que tiene un punto de fusión en fase sólida a 135°C medido por DSC, en donde la DSC se realiza utilizando un calorímetro de barrido diferencial 2920 de TA Instruments, la calibración de la temperatura se realiza utilizando metal indio rastreable por NIST, la muestra se coloca en un recipiente de DSC de aluminio, y el peso se registra con exactitud, el recipiente se cubre con un tapa perforada con un perforación para láser, y la tapa se ondula, un recipiente de aluminio ondulado, pesado, se coloca en el lado de referencia de la celda, la celda de la muestra se equilibra a 25°C y se calienta a un ritmo de 10 K/min, hasta una temperatura final de 250°C.
5. Una composición que comprende:
- (i) una cantidad de cocrystal pteroestilbena:cafeína según cualquier reivindicación precedente y uno o más excipientes,
- (ii) una cantidad de cocrystal pteroestilbena:ácido glutárico según cualquier reivindicación precedente y uno o más excipientes, o
- (iii) una cantidad de cocrystal pteroestilbena:piperazina según cualquier reivindicación precedente y uno o más excipientes.
6. La composición según la reivindicación 5, en donde uno o más excipientes es uno o más entre un aglutinante, carga, lubricante, emulsionante, agente de suspensión, edulcorante, aromatizante, conservante, amortiguador, agente humectante, disgregador, agente efervescente, aditivo y una de sus mezclas.
7. La composición de la reivindicación 6, en donde

(i) el aditivo se selecciona de entre el grupo consistente en celulosa microcristalina, lactosa, sacarosa, fructosa, glucosa, dextrosa, otros azúcares, fosfato cálcico dibásico, sulfato cálcico, celulosa, metilcelulosa, derivados de celulosa, caolín, manitol, lactitol, maltitol, xilitol, sorbitol, alcoholes de azúcar, almidón anhidro, dextrina, maltodextrina, polisacáridos y una de sus mezclas, o

5 (ii) la composición comprende además uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables; excipientes farmacéuticamente aceptables, agentes medicinales, agentes farmacéuticos, adyuvantes, diluyentes y una de sus mezclas.

8. Una formulación farmacéutica o nutracéutica que comprende un cocrystal según la reivindicación 1.

9. La formulación según la reivindicación 8, en donde

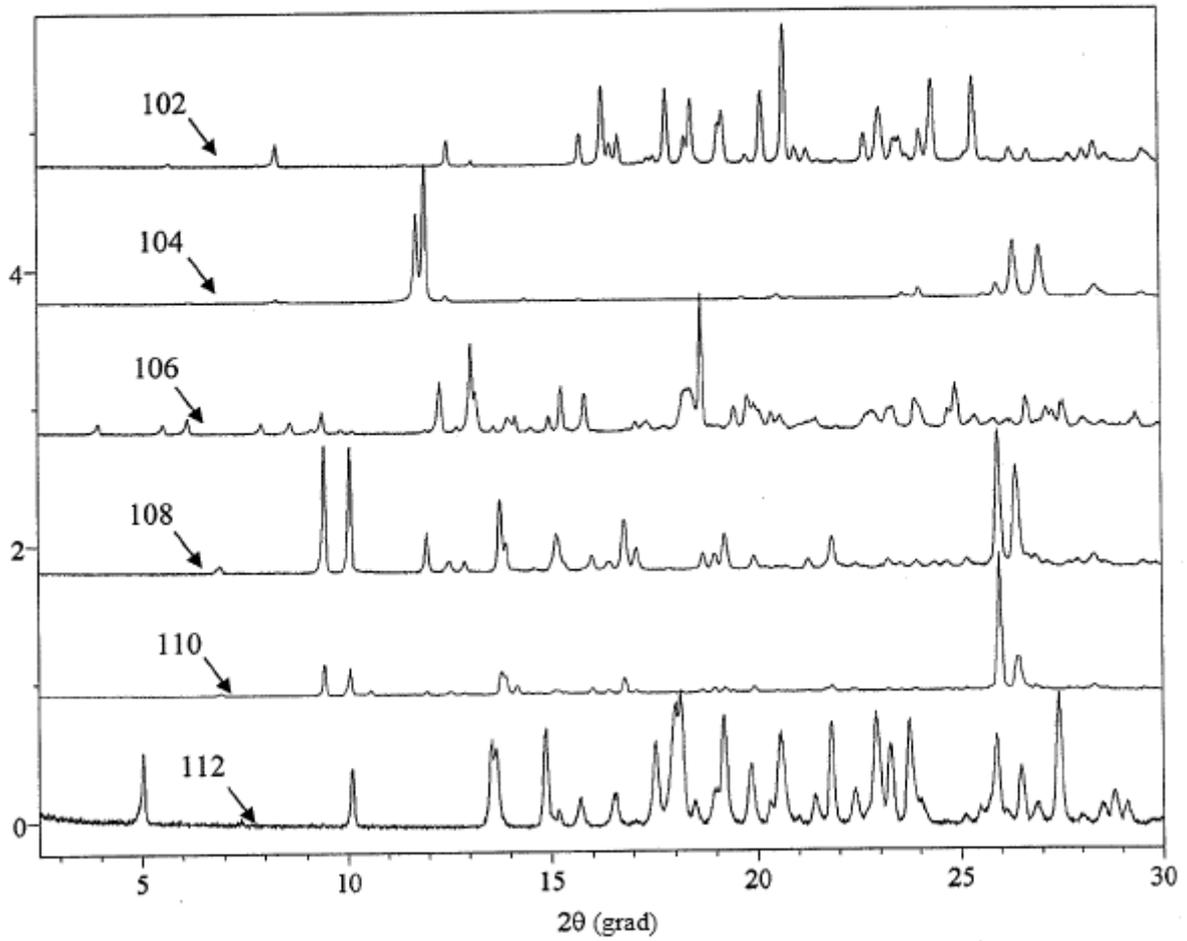
10 (i) la formulación es una formulación oral seleccionado del grupo consistente en un comprimido, cápsula, polvos, suspensión y pastilla, o

(ii) la formulación es un comprimido recubierto o sin recubrir que comprende uno o más de entre un agente modificador de liberación, fluidificante, auxiliar de compresión, disgregador, agente efervescente, lubricante, aglutinantes, diluyente, saborizante, potenciador de sabor, edulcorante y conservante.

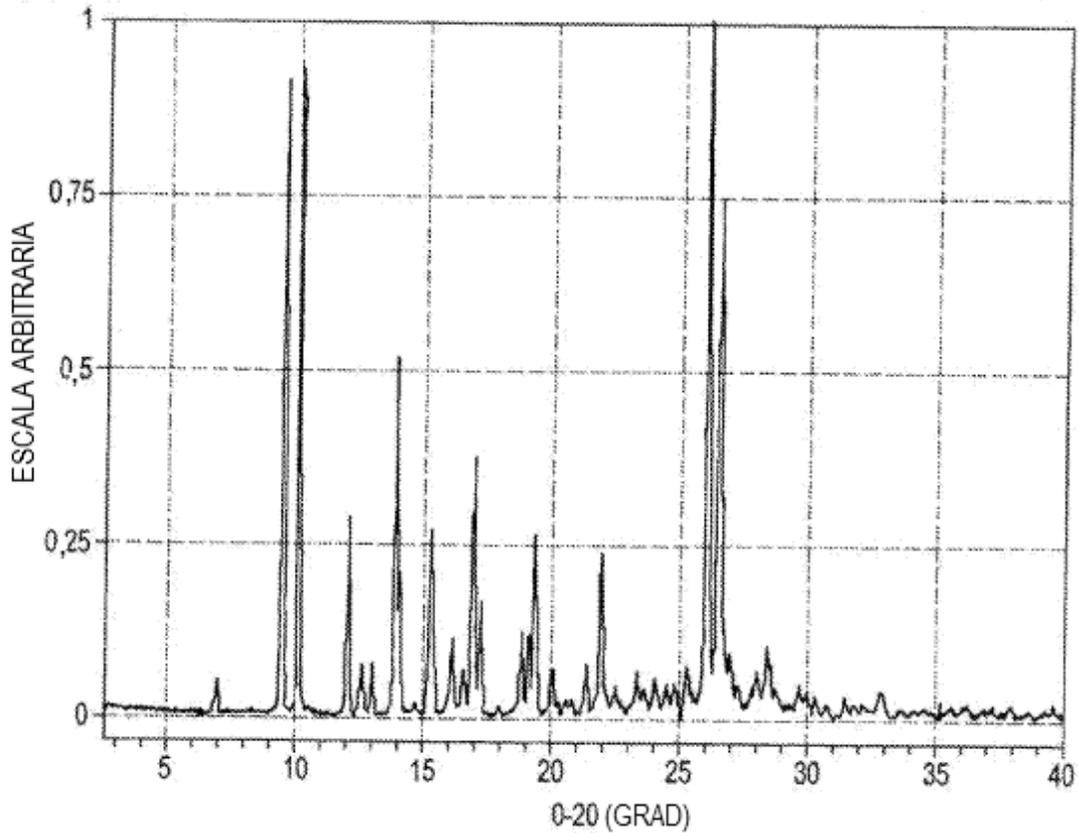
15

FIG. 1

Patrones de XRPD para la forma I de pteroestilbeno, cafeina (tal como se recibió), carbamazepina (tal como se recibió), cocrisales 1 (formas I y II) y 2 (de arriba a abajo)



**FIG. 2** PATRÓN DE XRPD DE COCRISTAL 1 PTEROESTILBENO:CAFEÍNA (FORMA I)



**FIG. 3** VESTIGIOS POR DSC Y ATG DE COCRISTAL 1 PTEROESTILBENO:CAFEÍNA (FORMA I)

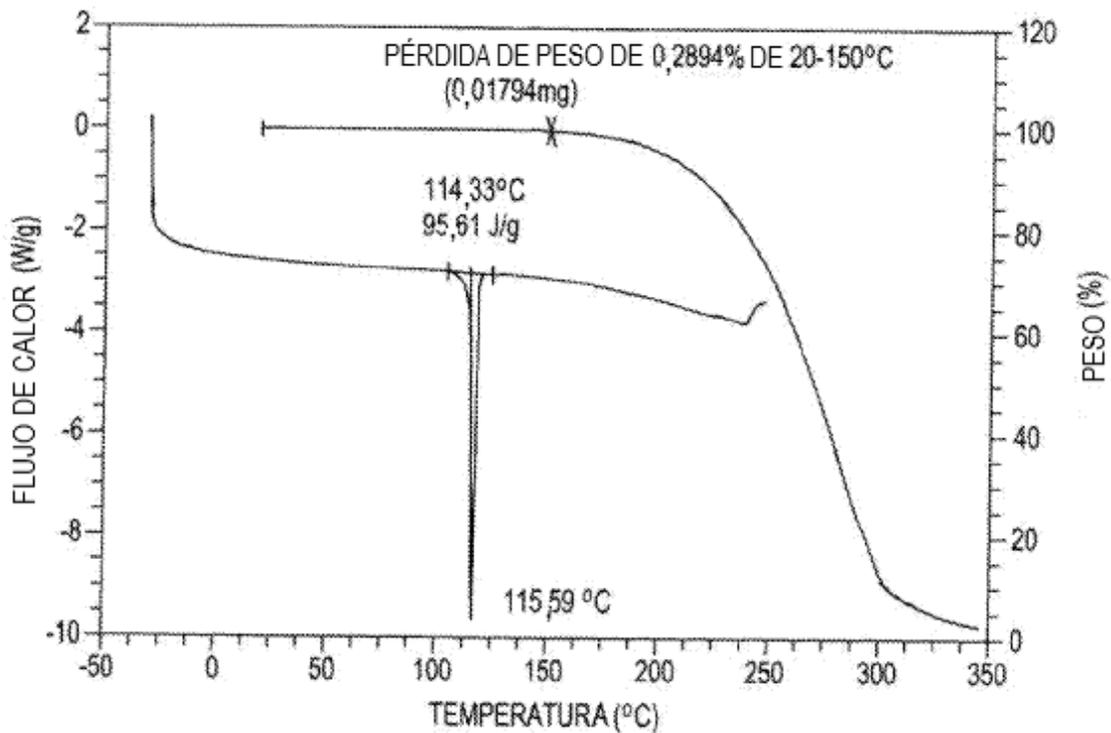


FIG. 4

Dibujo por ORTEP de la estructura monocristalina por rayos X del cocrystal 1  
 pteroestilbeno:cafeina (forma I)

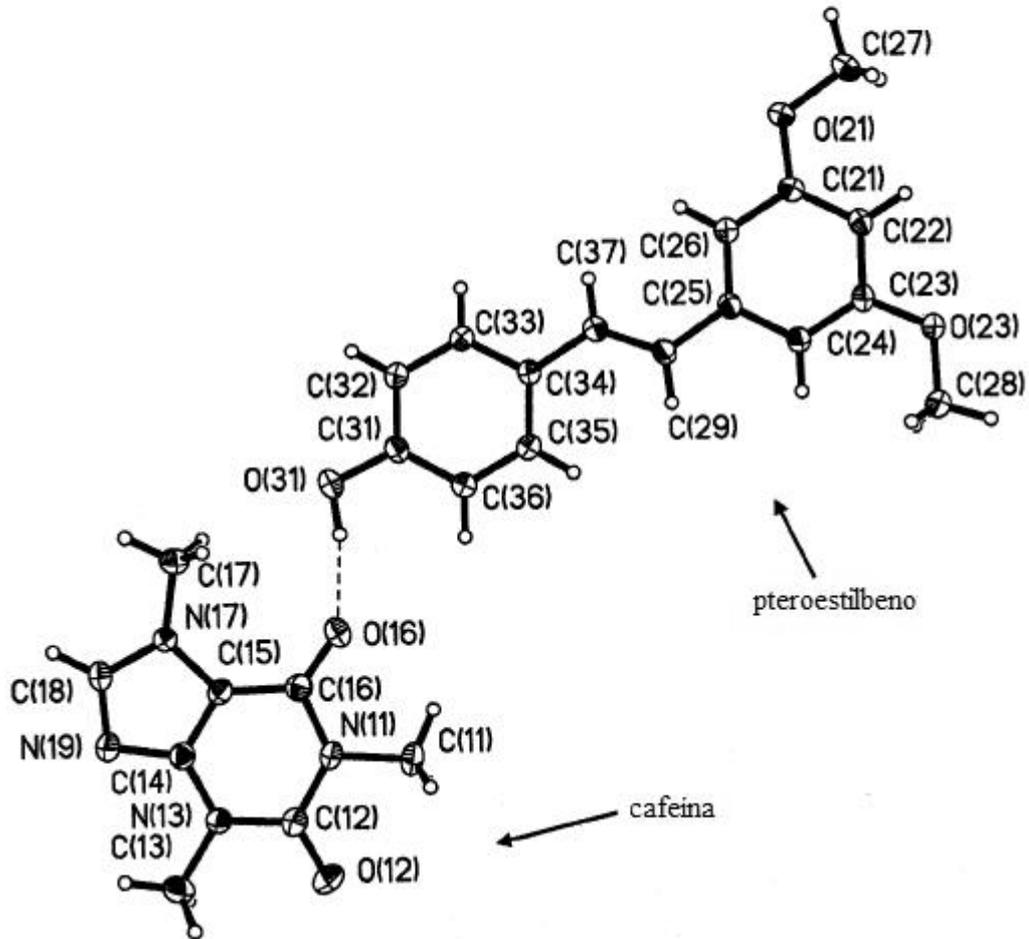


FIG. 5A

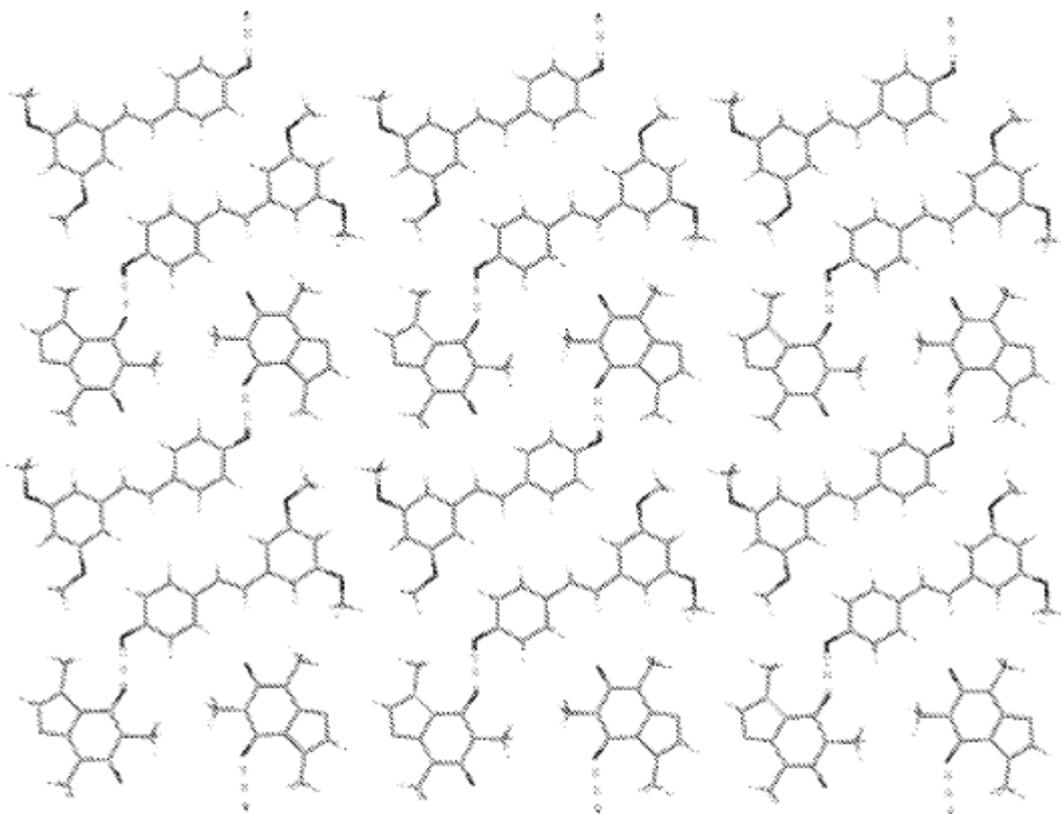
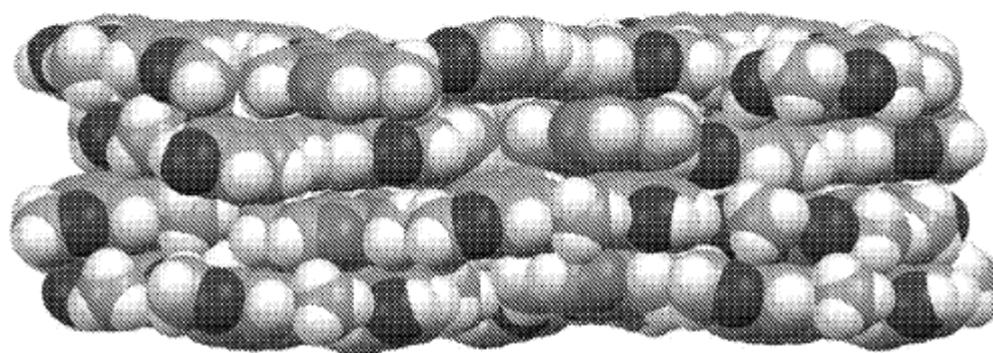
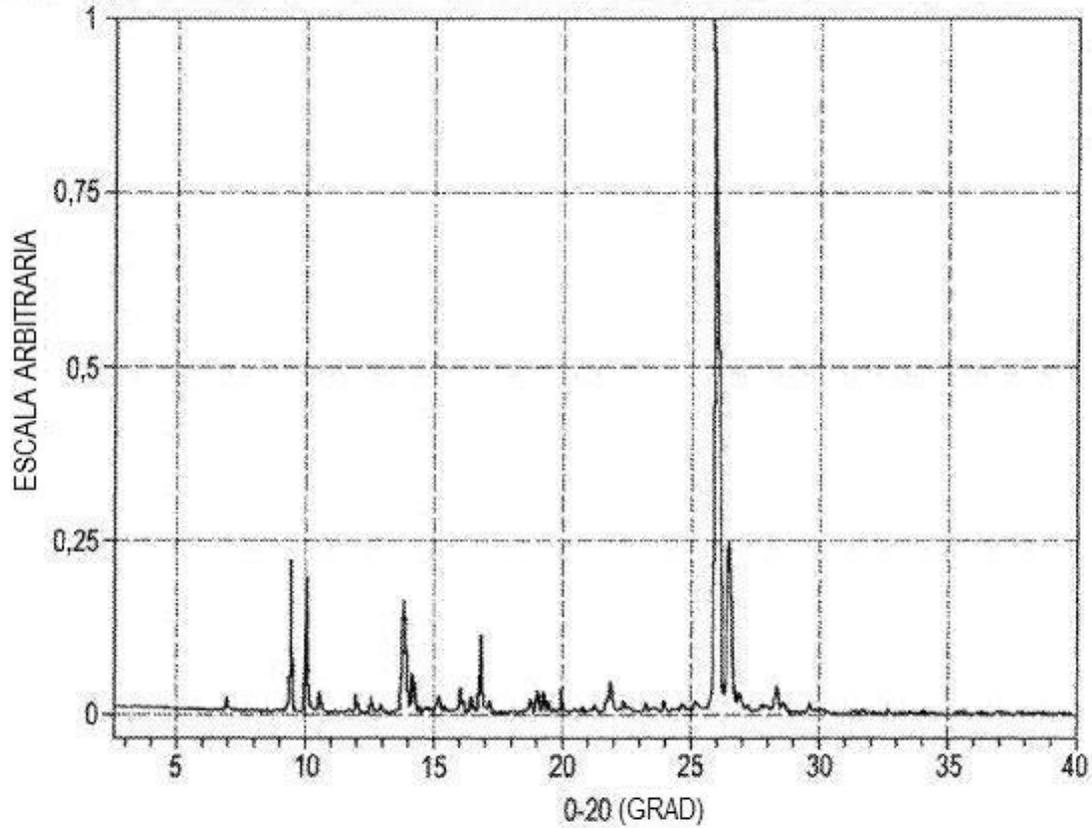


FIG. 5B



**FIG. 6** PATRÓN DE XRPD DE COCRISTAL 1 PTEROESTILBENO:CAFEÍNA (FORMA II)



**FIG. 7** VESTIGIOS POR DSC Y ATG DE COCRISTAL 1 PTEROESTILBENO:CAFEÍNA (FORMA II)

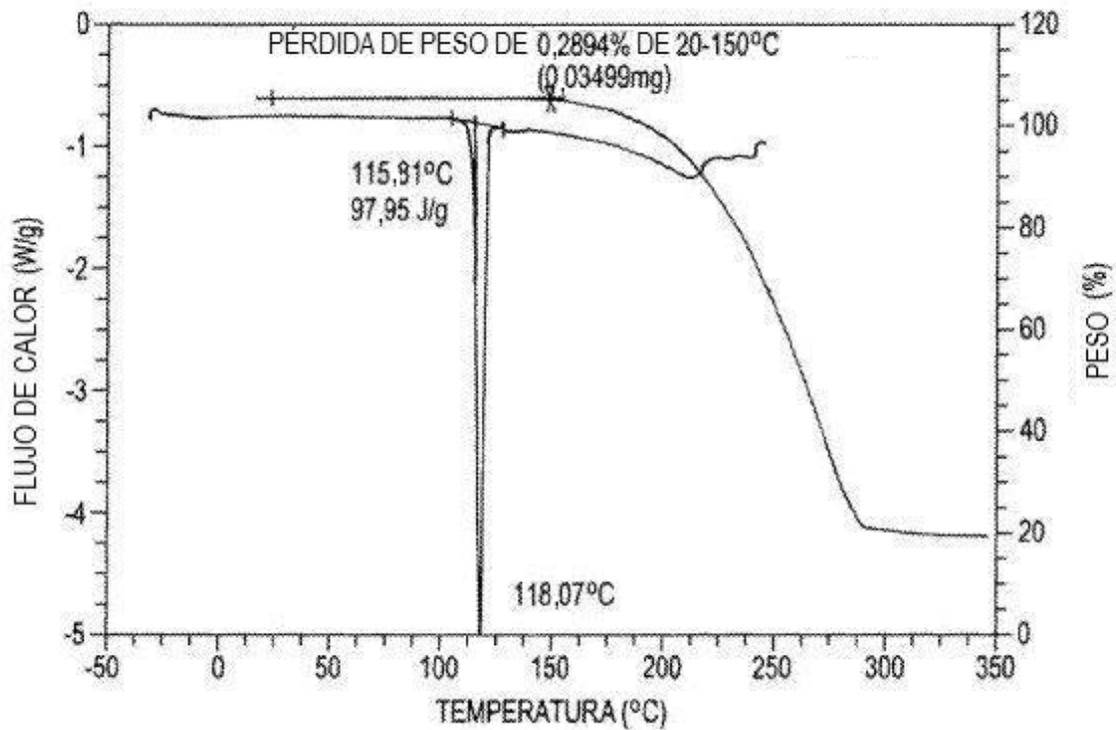
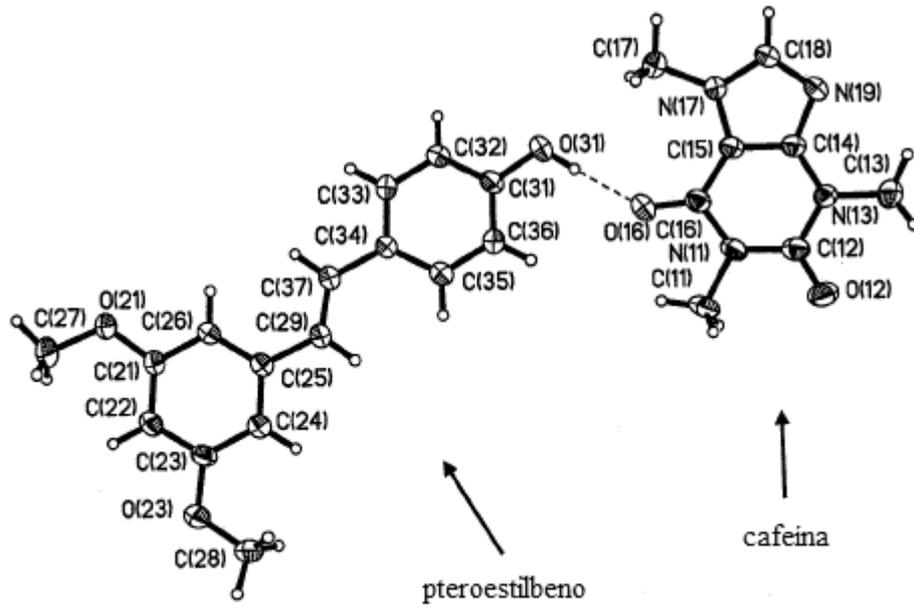


FIG. 8

Dibujo por ORTEP de la estructura monocristalina por rayos X del cocrystal 1 pteroestilbeno:cafeina (forma II)



# FIG. 9

PATRÓN DE XRPD DE COCRISTAL 2 PTEROESTILBENO:CARBAMAZEPINA

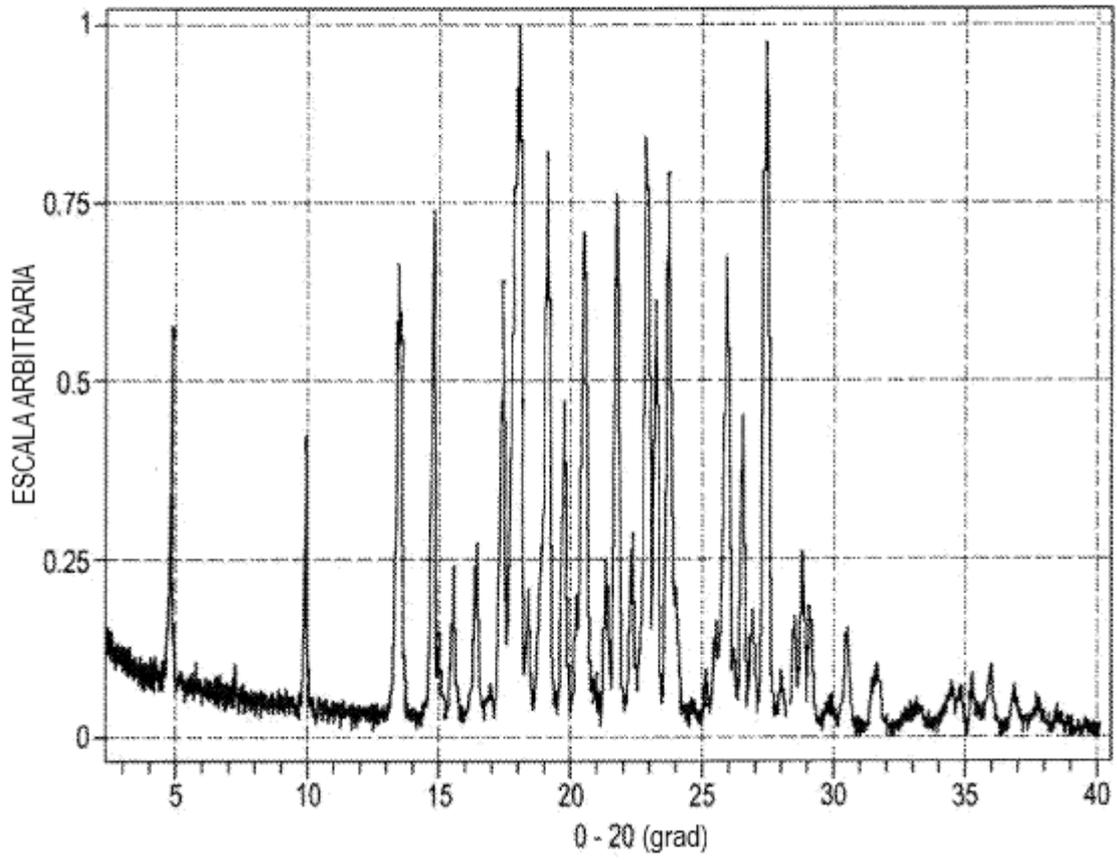


FIG. 10

Vestigios por DSC y ATG del cocrystal 2 pterostilbeno:carbamezapina.

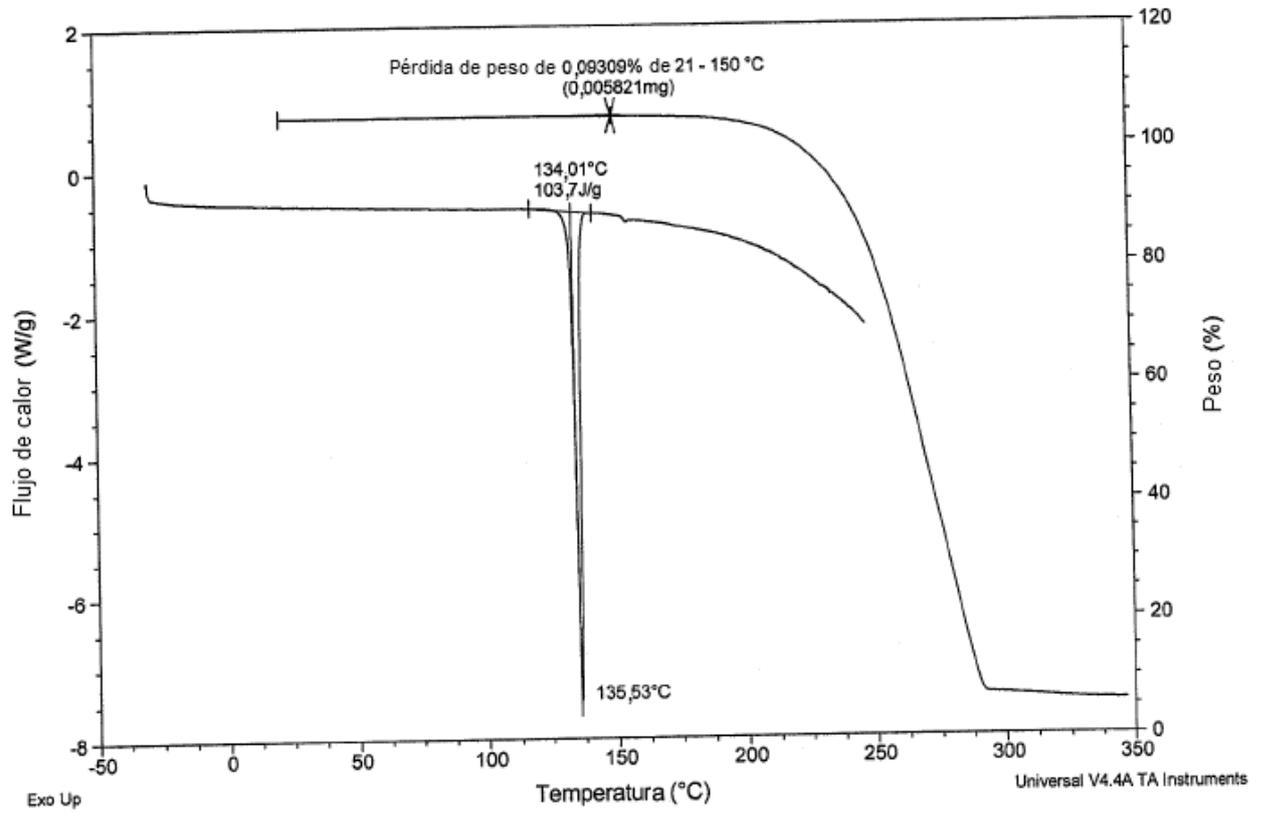


FIG. 11

Dibujo por ORTEP de la estructura monocristalina por rayos X del cocrystal 2 pteroestilbeno:carbamazepina.

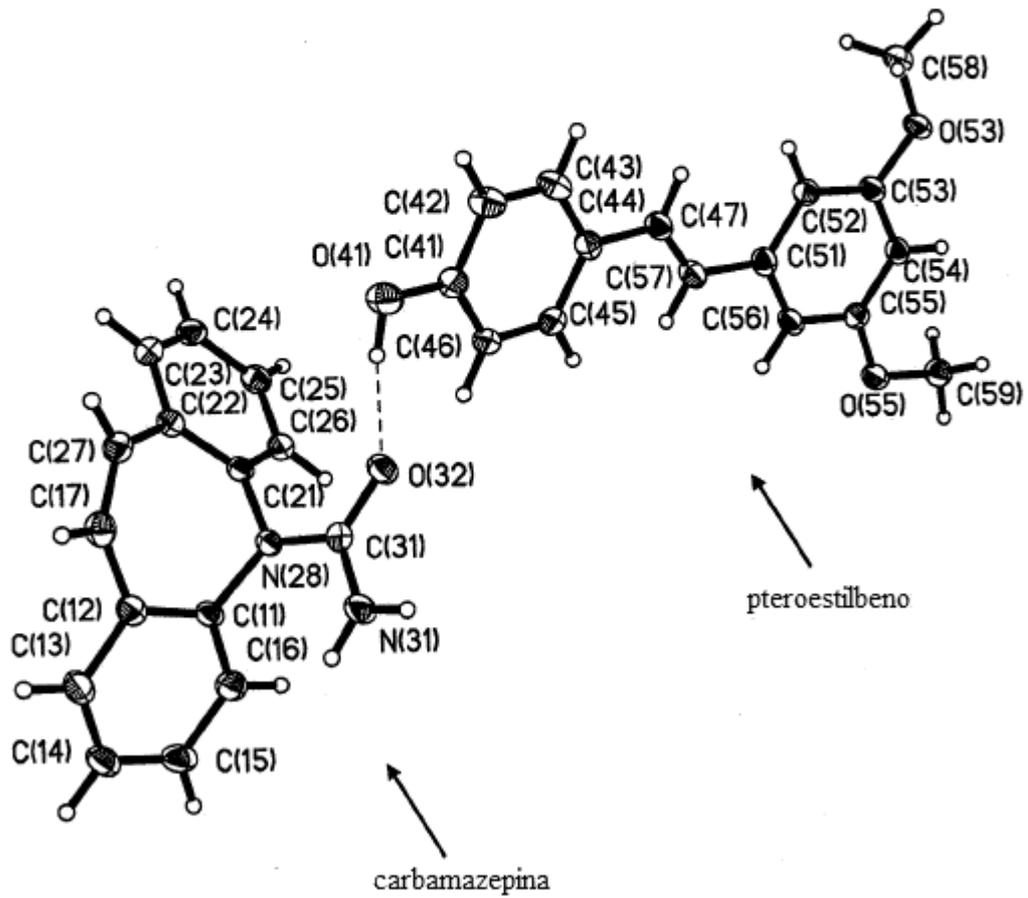


FIG. 12A

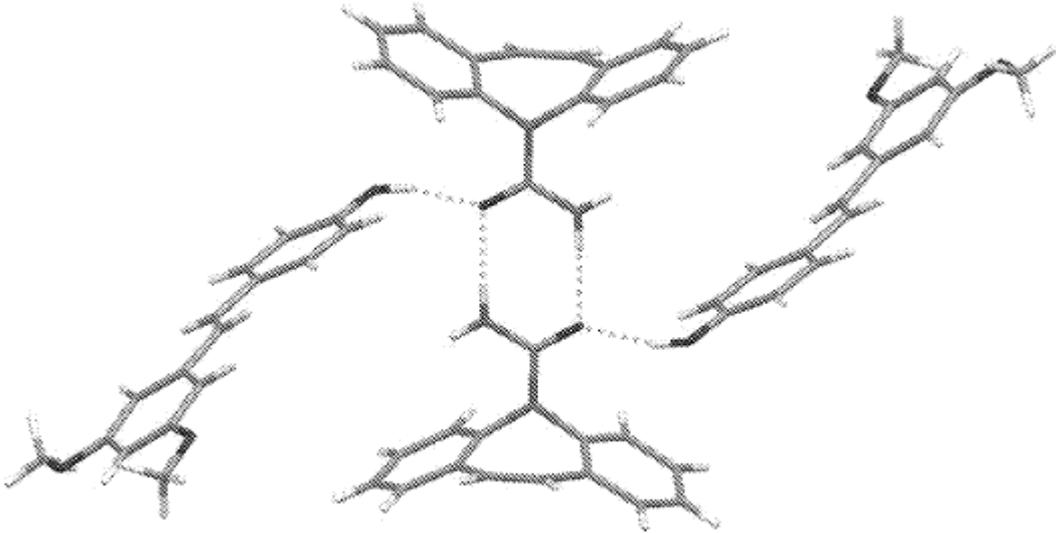


FIG. 12B

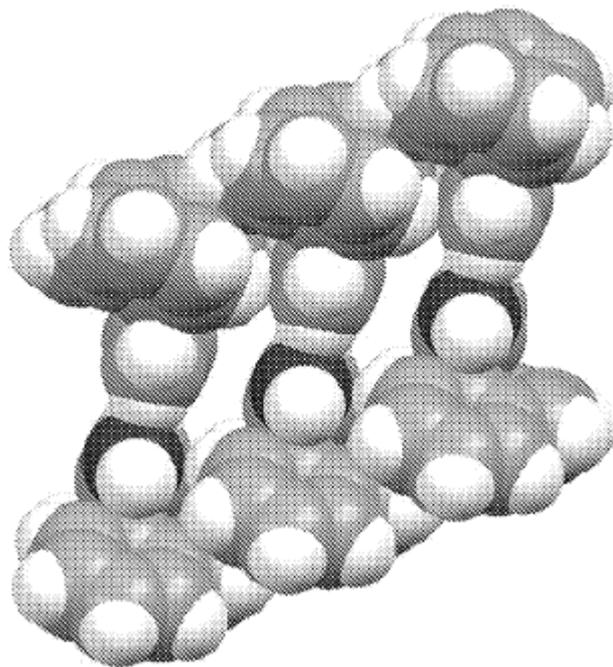


FIG. 13

PATRÓN DE XRPD DEL COCRISTAL 3 PTEROESTILBENO:CARBAMAZEPINA

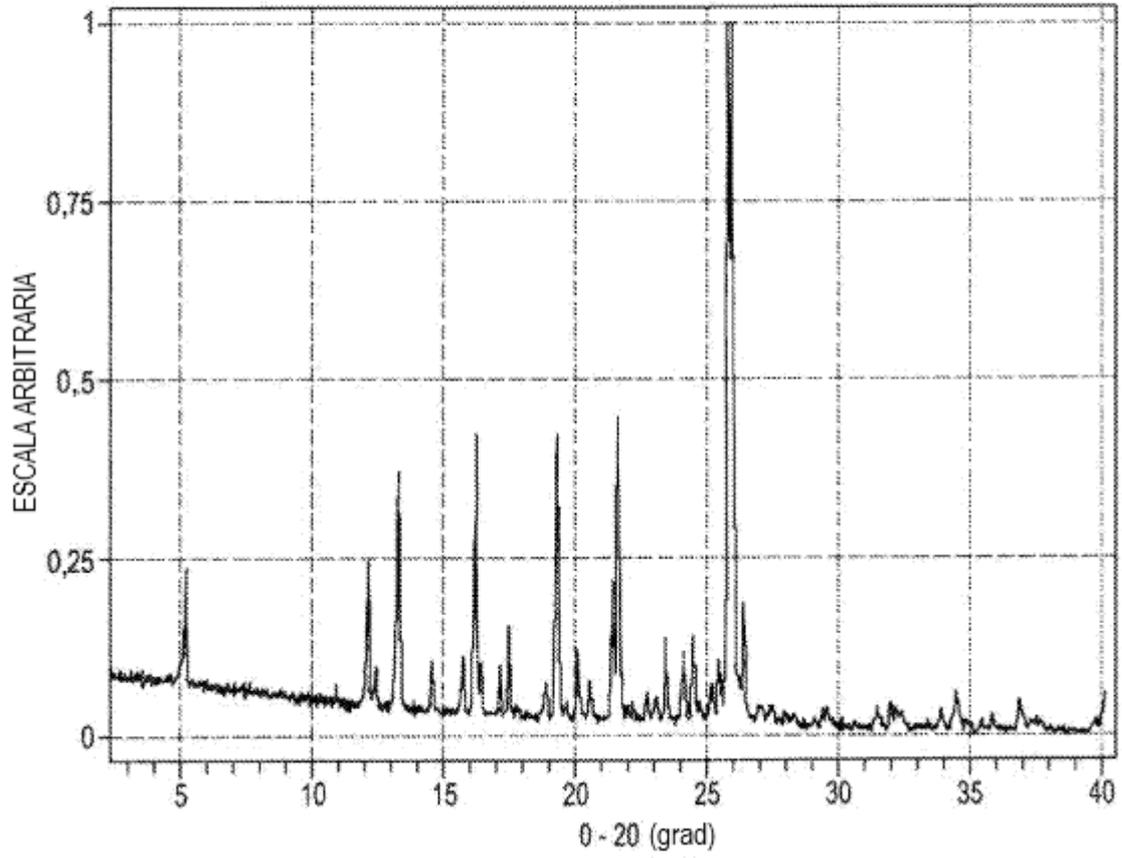
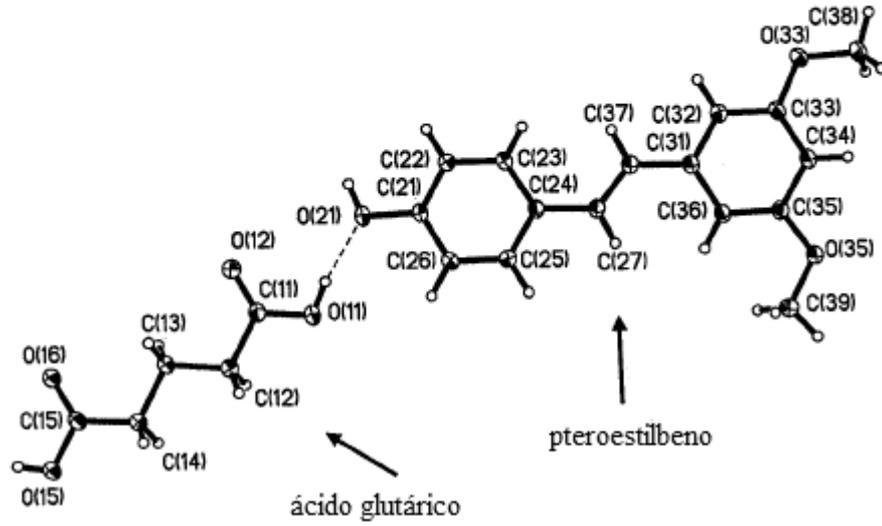
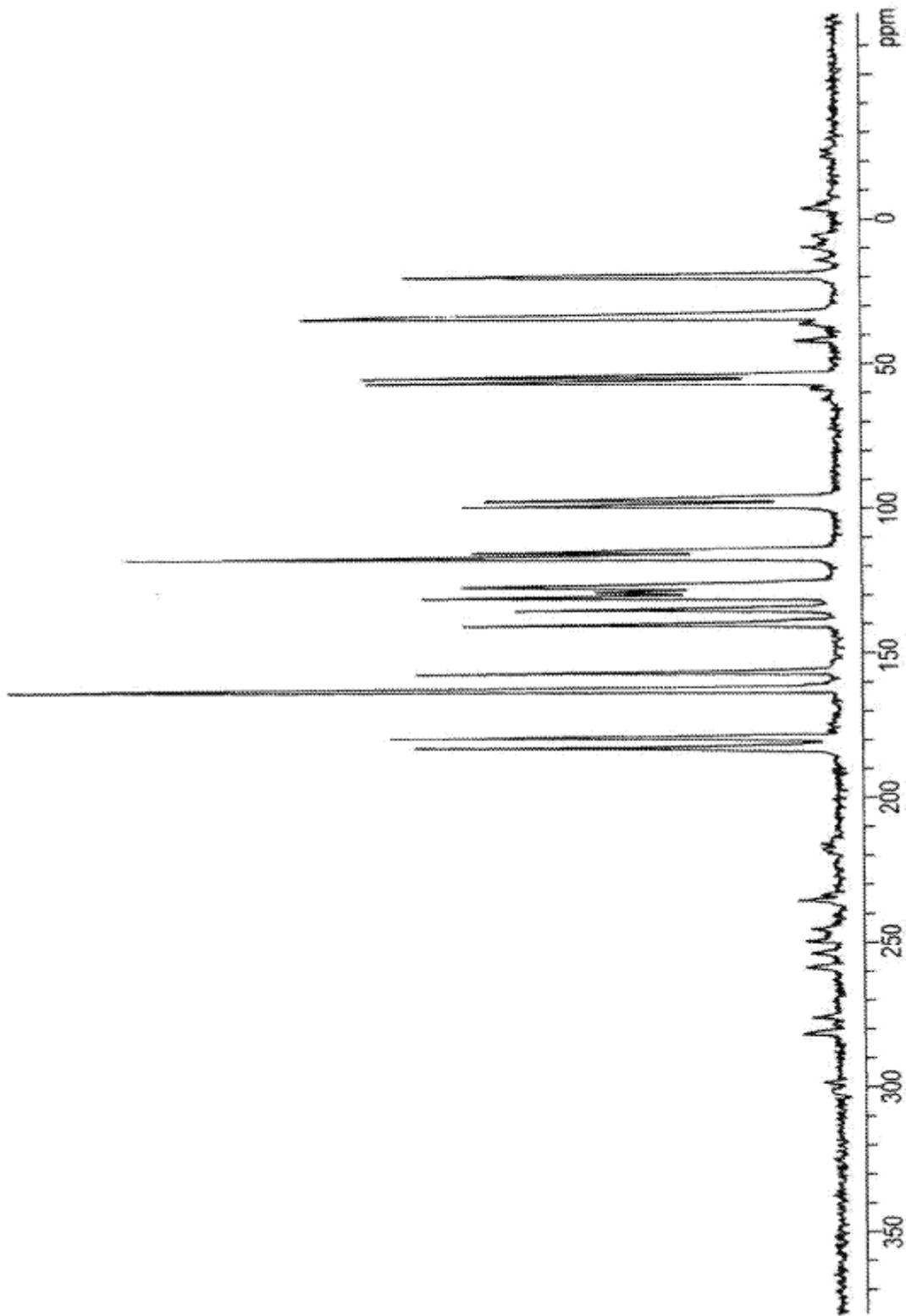


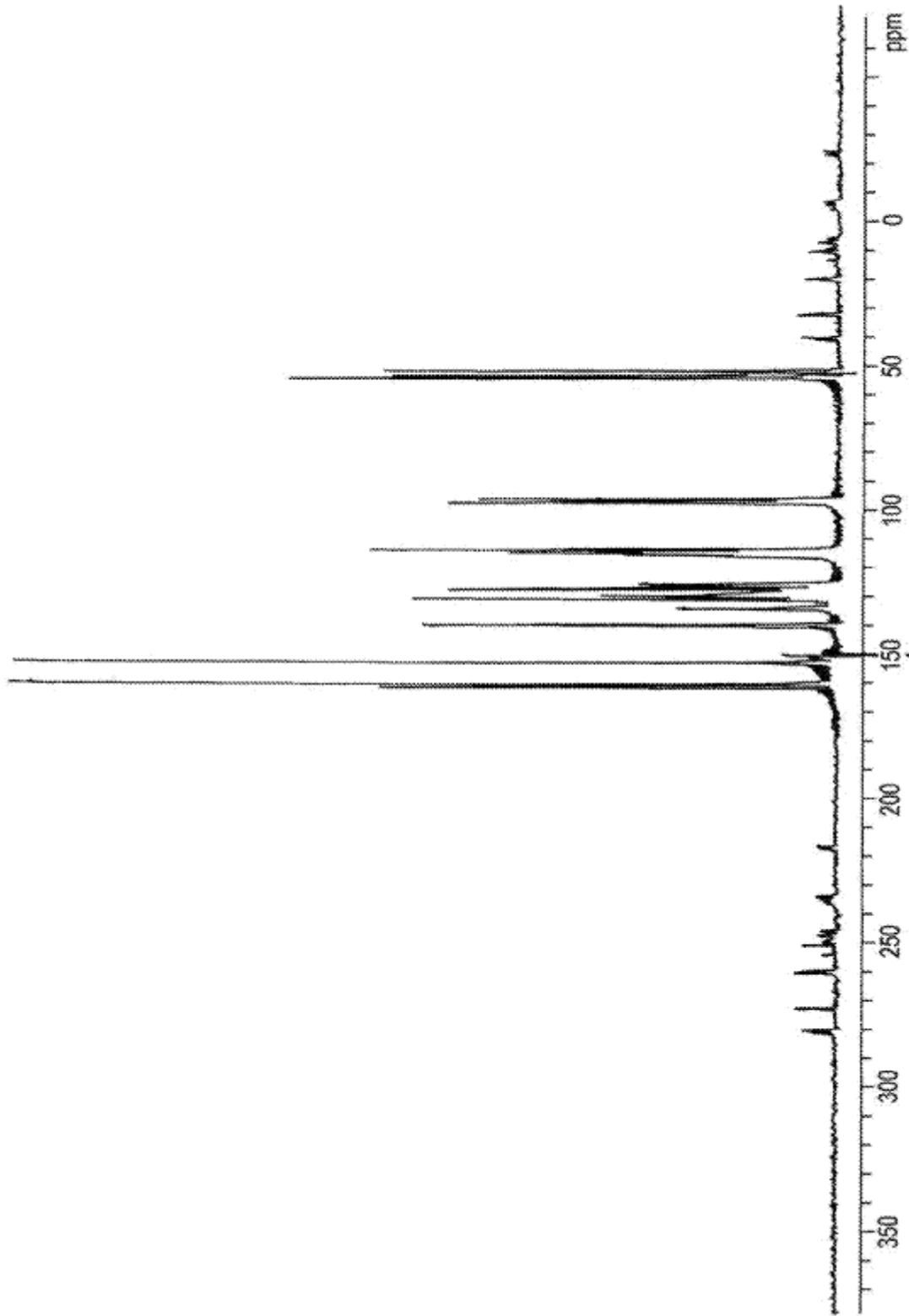
FIG. 14

Dibujo por ORTEP de la estructura monocristalina por rayos X del cocrystal 3 pteroesilbena:ácido glutárico.

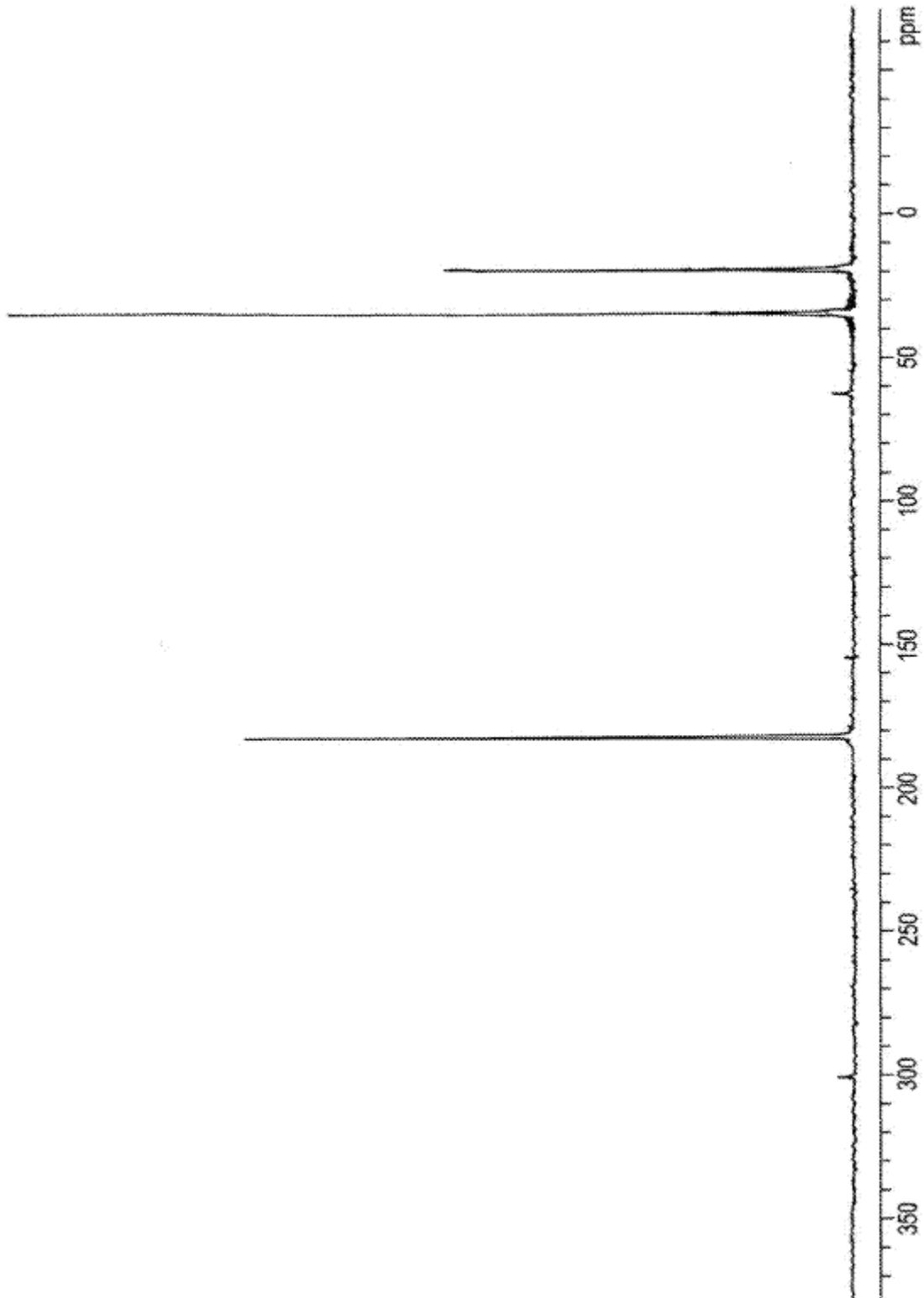




**FIG. 15** ESPECTRO POR RMN  $^{13}\text{C}$  EN ESTADO SÓLIDO DEL COCRISTAL 3  
PTEROESTILBENO-ÁCIDO GLUTÁRICO



**FIG. 16** ESPECTRO POR RMN  $^{13}\text{C}$  EN ESTADO SÓLIDO DE PTEROESTILBENO



**FIG. 17** ESPECTRO POR RMN <sup>13</sup>C EN ESTADO SÓLIDO DE ÁCIDO GLUTÁRICO

FIG. 18

PATRÓN DE XRPD DEL COCRISTAL 4 PTEROESTILBENO:CARBAMAZEPINA

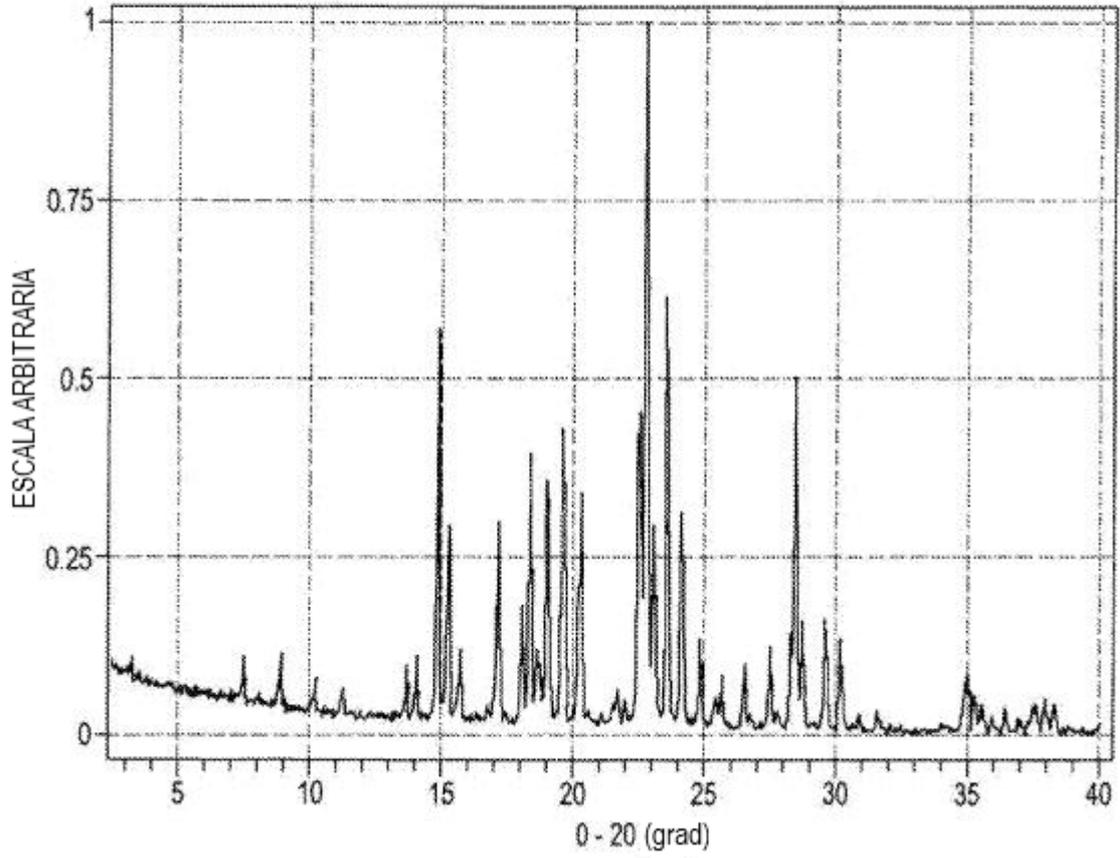


FIG. 19

Vestigios por DSC y ATG del cocrystal 4 pterostilbeno:piperazina.

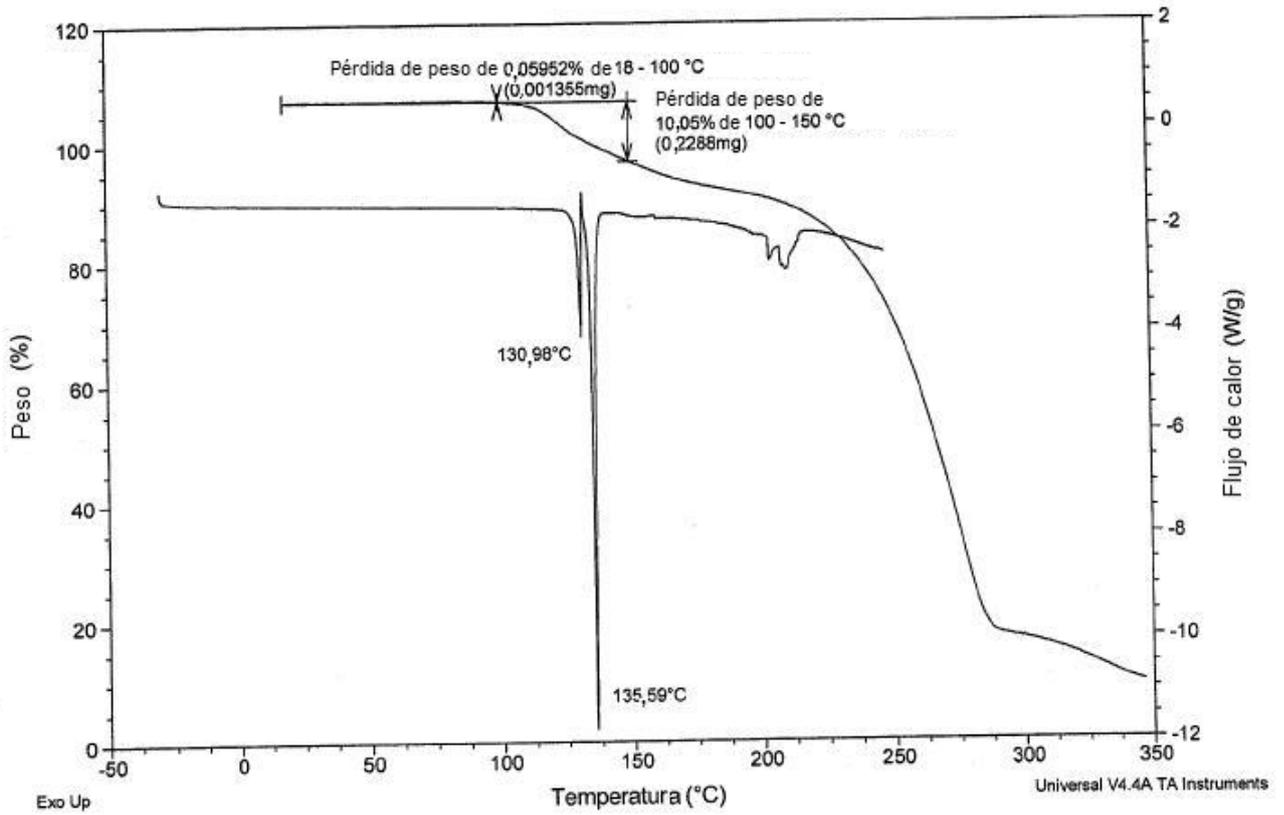


FIG. 20

Dibujo por ORTEP de la estructura monocristalina por rayos X del cocrystal 4 pteroestilbeno: piperazina

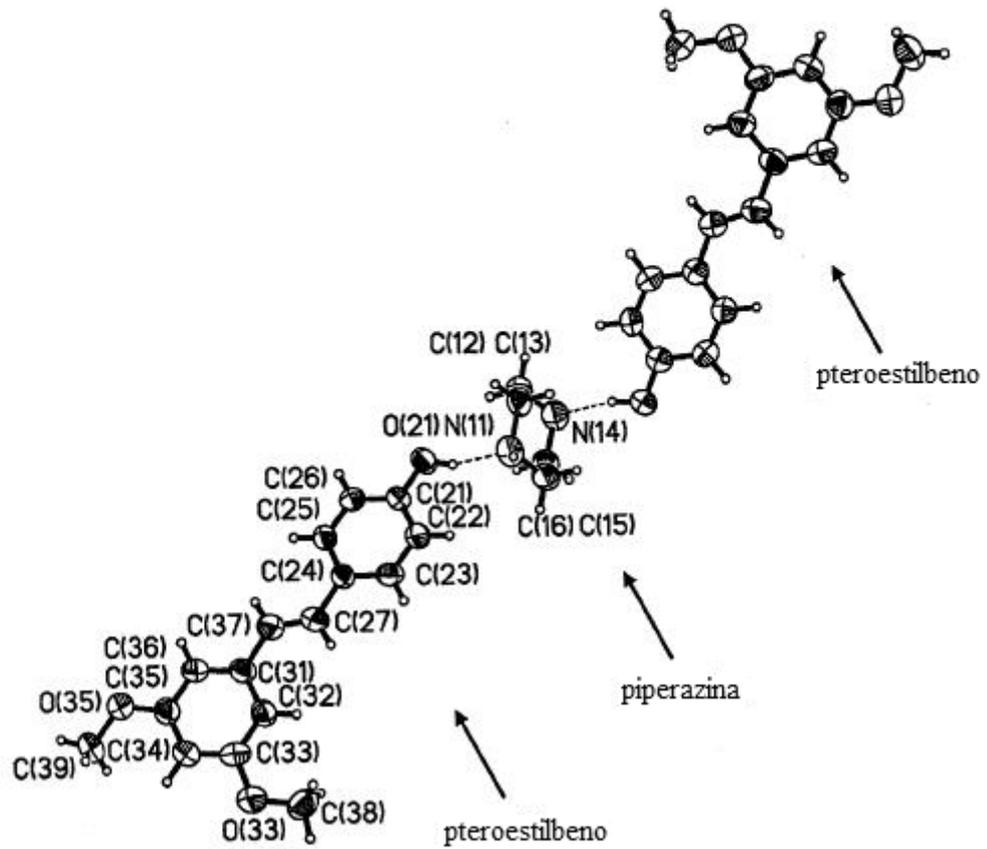


FIG. 21

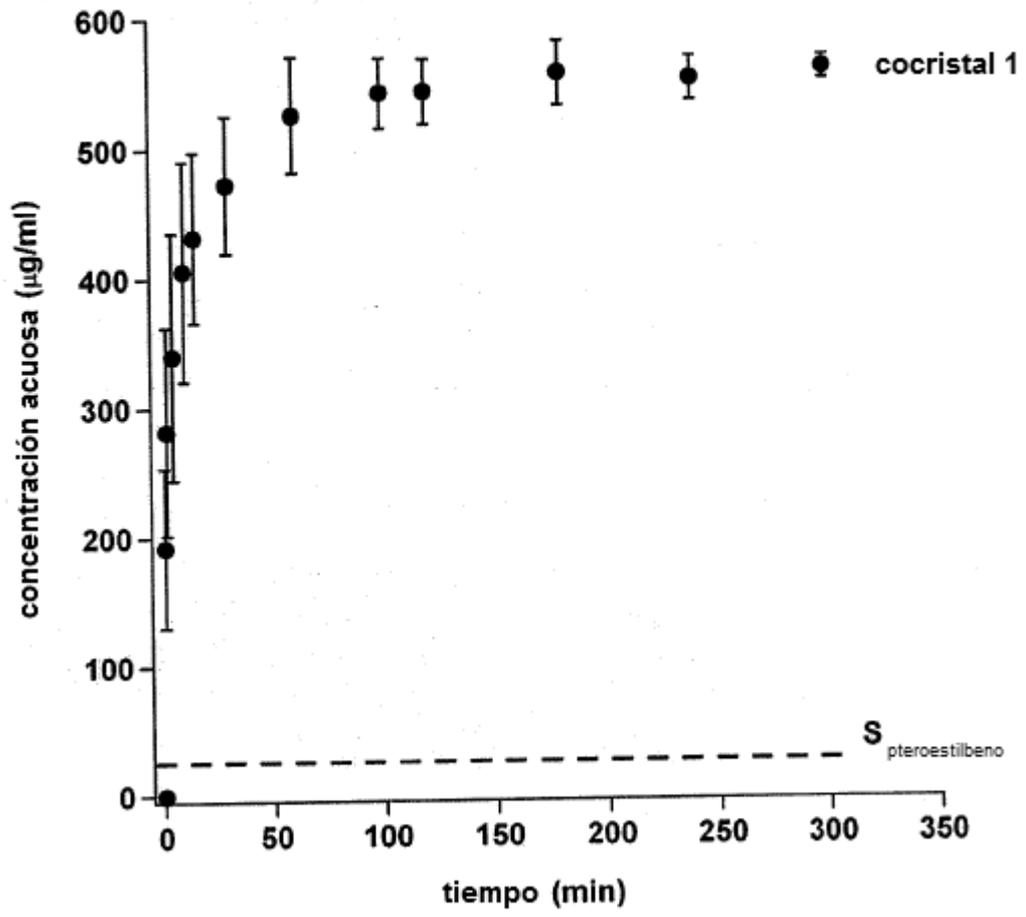


FIG. 22

