

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 910 003**

51 Int. Cl.:

C07F 1/02 (2006.01)

A61K 33/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.04.2014** **PCT/US2014/034670**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.10.2014** **WO14172650**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.04.2014** **E 14786024 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.12.2021** **EP 2986618**

54 Título: **Compuestos y composiciones de cocrystal iónico de litio de anión orgánico**

30 Prioridad:

19.04.2013 US 201361813901 P

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

11.05.2022

73 Titular/es:

**UNIVERSITY OF SOUTH FLORIDA (100.0%)
Division of Patents and Licensing 3802 Spectrum
Blvd., Suite 100
Tampa, FL 33612, US**

72 Inventor/es:

**ZAWOROTKO, MICHAEL JOHN;
DUGGIRALA, NAGA;
SMITH, ADAM JOHN y
SHYTLE, ROLAND DOUGLAS**

74 Agente/Representante:

SÁNCHEZ SILVA, Jesús Eladio

ES 2 910 003 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

Compuestos y composiciones de cocrystal iónico de litio de anión orgánico

5 Campo de la invención

La presente invención generalmente se refiere a compuestos de cocrystal iónicos y composiciones que contienen una sal de litio y un compuesto zwitteriónico neutro, una xantina, un polifenol o un flavonoide o un aminoácido, en una relación estequiométrica en donde la sal de litio comprende una sal de anión orgánico de litio. Tales composiciones pueden usarse en la preparación de (o incluso como) productos farmacéuticos que contienen litio, o para usos comerciales/industriales como la química verde (síntesis de polímeros y productos químicos especiales), sostenibilidad energética (materiales porosos de baja densidad), pesticidas/herbicidas, explosivos/propelentes y/o materiales electrónicos.

15 Antecedentes de la invención

En 1800, el litio, en particular LiCO_3 , se usó por primera vez para disolver cálculos en la vejiga para el tratamiento de desequilibrios de urato. En 1871, marcó el primer uso registrado de litio para el tratamiento de la manía. En 1886, se registró el uso de carbonato de litio (el ingrediente activo en la forma de píldora actual de litio) para prevenir la depresión. En 1929, el citrato de litio se usó en "Bib-Label Lithiated Lemon-Lime Soda", una bebida comercializada como una cura para la resaca. En 1948, los psiquiatras usaron por primera vez el litio para tratar a pacientes con manía, y ese mismo año, el citrato de litio se eliminó de la bebida 7UP®. El año siguiente marcó la primera aplicación médica legítima del litio, y en 1970 la FDA aprobó el litio para el tratamiento de la manía. (<http://www.psycheducation.org/depression/-meds/LithiumHistory.htm>; Gielen, Marcel, Edward RT Tiekink (2005). Metallotherapeutic drugs and metal-based diagnostic agents: The use of metals in medicine. John Wiley e hijos. págs. 3. ISBN 0-470-86403-6; y Gerhard N. Schrauzer. Journal of the American College of Nutrition, vol. 21, núm. 1, 14-21 (2002)).

Las sales de litio tienen una larga historia de consumo humano que comienza en el siglo XIX. En psiquiatría, se han usado para tratar la manía y como profiláctico para la depresión desde mediados del siglo XX (Shorter E. The history of lithium therapy. Bipolar Disord. 2009; 11no Suplemento 2:4-9). Hoy en día, las sales de litio se usan como estabilizadores del estado de ánimo para el tratamiento del trastorno bipolar. Aunque la FDA no ha aprobado ningún medicamento como tratamiento seguro y eficaz para las tendencias suicidas, el litio también ha demostrado ser el único fármaco que reduce de manera constante las tendencias suicidas en pacientes con trastornos neuropsiquiátricos (Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J. Treating the suicidal patient with bipolar disorder. Reducing suicide risk with lithium. Ann NY Acad Sci. 2001; 932:24-38; discusión 9-43; Goodwin FK, Fireman B, Simon GE, Hunkeler EM, Lee J, Revicki D. Suicide risk in bipolar disorder during treatment with lithium and divalproex. JAMA. 2003; 290:1467-73). El documento WO2012129568 describe sales similares que tienen un anión inorgánico en lugar de orgánico.

Aunque el suicidio y las tendencias suicidas son problemas importantes y crecientes de salud pública y el suicidio ahora se clasifica como la undécima causa principal de muerte en Estados Unidos, la relación entre la medicación psiquiátrica y las tendencias suicidas no ha sido bien estudiada. Esto es en un momento en que existe una creciente evidencia de que la vulnerabilidad a las tendencias suicidas puede heredarse independientemente de la vulnerabilidad a los trastornos del estado de ánimo. Estas consideraciones han llevado a un aumento de los pedidos de una categoría separada para "Trastornos suicidas" en el DSM V. Sin embargo, existe una creciente evidencia de que los tratamientos que son efectivos para los trastornos del estado de ánimo no siempre son efectivos para las tendencias suicidas y viceversa. Paradójicamente, los antidepresivos, aunque mejoran la depresión durante 4 a 8 semanas, no se cree que reduzcan las tendencias suicidas. Por el contrario, el litio parece reducir la tendencia al suicidio tanto en el trastorno depresivo mayor unipolar recurrente como en la depresión bipolar, pero no es un buen tratamiento a corto plazo de la depresión. Hasta la fecha, ningún medicamento se ha aprobado específicamente por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) ni por ninguna de las agencias reguladoras del mundo. Además, en el contexto de la creciente preocupación por el suicidio en Estados Unidos, la FDA ha expresado recientemente interés en revisar cualquier medicamento que pueda demostrar eficacia contra las tendencias suicidas si las tendencias suicidas son la medida de resultado primaria a priori. El litio es el único medicamento que reduce consistentemente las tendencias suicidas en el trastorno depresivo mayor unipolar recurrente y en el trastorno bipolar. Sin embargo, los fármacos de litio existentes, como el cloruro de litio y el carbonato de litio, sufren toxicidad crónica, propiedades fisicoquímicas deficientes y biodisponibilidad cerebral deficiente.

A pesar de estos usos medicinales efectivos, los productos farmacéuticos de litio actuales (carbonato de litio y citrato de litio) están plagados de una ventana terapéutica estrecha que requiere extracciones de sangre constantes para el paciente y el control de los niveles de litio en plasma y hormonas tiroideas por parte de un médico. Muchos pacientes que se someten a la terapia con litio encuentran que los efectos secundarios son insoportables, lo que afecta negativamente el cumplimiento y desalienta a los médicos a utilizar litio. Estos problemas surgen porque el sitio de acción para el tratamiento de enfermedades psiquiátricas y neurodegenerativas es el cerebro y las sales de

litio atraviesan la barrera hematoencefálica lentamente (Davenport VD. Distribution of parenterally administered lithium in plasma, brain and muscle of rats. *Am J Physiol.* 1950; 163:633-41; Ebadi MS, Simmons VJ, Hendrickson MJ, Lacy PS. Pharmacokinetics of lithium and its regional distribution in rat brain. *Eur J Pharmacol.* 1974; 27:324-9). Esto frecuentemente requiere múltiples administraciones a lo largo del día para alcanzar concentraciones terapéuticas. Desafortunadamente, esto conduce a la acumulación periférica de litio que produce efectos adversos metabólicos como hipotiroidismo, hiperparatiroidismo, aumento de peso y diabetes insípida nefrogénica (Livingstone C, Rampes H. Lithium: a review of its metabolic adverse effects. *J Psychopharmacol.* 2006; 20:347-55).

Debido a que el litio es tan efectivo para reducir los episodios maníacos en pacientes con trastorno bipolar, todavía se usa clínicamente a pesar de su estrecho índice terapéutico. Esto ha llevado a los investigadores a comenzar a buscar alternativas al litio con bioactividades similares. El problema con este enfoque es que el mecanismo de acción sigue siendo muy debatido. Sin embargo, estudios recientes han identificado muchas bioactividades importantes del litio que pueden ser responsables de su eficacia terapéutica en sus indicaciones actuales aprobadas por la FDA y más allá. El litio ejerce efectos neuroprotectores al aumentar la fosforilación de ERK (Pardo R, Andreolotti AG, Ramos B, Picatoste F, Claro E. Opposed effects of lithium on the MEK-ERK pathway in neural cells: inhibition in astrocytes and stimulation in neurons by GSK3 independent mechanisms. *J Neurochem.* 2003; 87:417-26). La vía de la quinasa regulada por señales extracelulares (ERK) es importante para mediar la neurogénesis y la plasticidad sináptica y se ha implicado como un objetivo importante para los estabilizadores del estado de ánimo. Chen G, Manji HK. The extracellular signal-regulated kinase pathway: an emerging promising target for mood stabilizers. *Current opinion in psychiatry.* 2006; 19:313-23). También se ha descubierto que el litio inhibe las enzimas que requieren iones metálicos para la catálisis de una manera no competitiva al desplazar un catión divalente. Phiel CJ, Klein PD. Molecular targets of lithium action. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2001; 41:789-813). Dos de estas enzimas que tienen implicaciones importantes en el trastorno bipolar son la glucógeno sintasa quinasa-3 (GSK-3) y la inositol monofosfatasa. La GSK-3 beta fue identificada por primera vez como el objetivo molecular del litio por Klein y otros (Klein PS, Melton DA. A molecular mechanism for the effect of lithium on development. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996; 93:8455-9). Funciona fosforilando la glucógeno sintasa, la enzima limitante de la biosíntesis de glucógeno (Alon LT, Pietrovski S, Barkan S, Avrahami L, Kaidanovich-Beilin O, Woodgett JR, y otros. Selective loss of glycogen synthase kinase-3alpha in birds reveals distinct roles for GSK-3 isozymes in tau phosphorylation. *FEBS Lett.* 2011; 585:1158-62). Los inhibidores de GSK-3 como el litio generalmente producen un efecto antidepresivo débil y un fuerte efecto antimaniaco, lo que explica su utilidad en el trastorno bipolar (Rowe MK, Wiest C, Chuang DM. GSK-3 is a viable potential target for therapeutic intervention in bipolar disorder. *Neurosci Biobehav Rev.* 2007; 31:920-31). La GSK-3 se expresa en todos los tejidos, con niveles particularmente abundantes en el cerebro (Yao HB, Shaw PC, Wong CC, Wan DC. Expression of glycogen synthase kinase-3 isoforms in mouse tissues and their transcription in the brain. *J Chem Neuroanat.* 2002; 23:291-7). Por lo tanto, esta enzima tiene un enorme potencial como diana terapéutica para el tratamiento de enfermedades neurológicas que se caracterizan por una GSK-3 desregulada, como la enfermedad de Alzheimer (EA) y los trastornos neurocognitivos asociados con el VIH (Anthony IC, Norrby KE, Dingwall T, Carnie FW, Millar T, Aintervalo JC, y otros. Predisposition to accelerated Alzheimer-related changes in the brains of human immunodeficiency virus negative opiate abusers. *Brain.* 2010; 133:3685-98; Avila J, Hernandez F. GSK-3 inhibitors for Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother.* 2007; 7:1527-33; Martínez A, Pérez DI. GSK-3 inhibitors: a ray of hope for the treatment of Alzheimer's disease? *J Alzheimer Dis.* 2008; 15:181-91; Dewhurst S, Maggirwar SB, Schifitto G, Gendelman HE, Gelbard HA. Glycogen synthase kinase 3 beta (GSK-3 beta) as a therapeutic target in neuroAIDS. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2007; 2:93-6).

Además de inhibir la GSK-3, el litio también inhibe la inositol monofosfatasa (IMPasa), lo que conduce a la depleción cerebral de inositol (Allison JH, Stewart MA. Reduced brain inositol in lithium-treated rats. *Nature: New biology.* 1971; 233:267-8). Esto ha ido ganando el favor de algunos como el objetivo putativo de la terapia con litio desde que Pollack y otros aclararon su mecanismo (Pollack SJ, Atack JR, Knowles MR, McAllister G, Ragan CI, Baker R, y otros. Mechanism of inositol monophosphatase, the putative target of lithium therapy. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1994; 91:5766-70). Además, se ha demostrado que el litio, el ácido valproico y la carbamazepina, que se utilizan para estabilizar el estado de ánimo, conducen al agotamiento del inositol (Harwood AJ. Lithium and bipolar mood disorder: the inositol-depletion hypothesis revisited. *Mol Psychiatry.* 2005; 10:117-26). Esto ha reforzado el apoyo a la hipótesis del agotamiento del inositol en la terapia con litio y ha resaltado este objetivo molecular en la búsqueda de "miméticos de litio" (Singh N, Halliday AC, Thomas JM, Kuznetsova OV, Baldwin R, Woon EC, y otros. A safe lithium mimetic for bipolar disorder. *Nature communications.* 2013; 4:1332). Sin embargo, dada la frecuencia de la tendencia suicida como comorbilidad en pacientes con trastorno bipolar (Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-depressive illness.* New York: Oxford University Press; 1990; Kilbane EJ, Gokbayrak NS, Galynker I, Cohen L, Tross S. A review of panic and suicide in bipolar disorder: does comorbidity increase risk? *Journal of affective disorders.* 2009; 115:1-10) y que solo el litio reduce consistentemente las tendencias suicidas en estos pacientes, es dudoso que los inhibidores alternativos de la IMPasa produzcan el resultado clínico deseado que puede lograrse con el litio.

La ingeniería de cristales es la comprensión de las interacciones intermoleculares en el contexto del empaquetamiento de cristales y la utilización de dicha comprensión en el diseño de nuevos sólidos con las propiedades físicas y químicas deseadas. Los cocristales son sólidos que son materiales monofásicos cristalinos compuestos de dos o más compuestos iónicos y/o moleculares diferentes (es decir, formadores de cocristales) generalmente en una relación estequiométrica. Cuando uno o ambos formadores de cocristales son iónicos (es decir, sales), el cocrystal resultante es un cocrystal iónico; cuando ambos formadores de cocristales son moleculares

(es decir, moléculas que incluyen moléculas zwitteriónicas), el cocrystal resultante es un cocrystal molecular. Un cocrystal farmacéutico es un cocrystal en el que un formador de cocrystal farmacéuticamente aceptable forma un sintón supramolecular con un ingrediente farmacéutico activo ("API") (Visweshwar, P; McMahon, JA; Bis, JA; Zaworotko, MJ "Pharmaceutical CoCrystals." J. Pharmaceutical Sciences, vol. 95, núm. 3, 499-516, 2006). Por ejemplo, el cocrystal de Hoogsteen es la combinación de 1-metilimidina (MTH) y 9-metiladenina (MAD) para formar MTHMAD (Schmidt, J.; Snipes, W. Int. J. Radiat. Biol., 1967, 13, 101-109; K. Hoogsteen, 1963, Acta Crystallogr., 16, 907). Las formas cristalinas son importantes para la ciencia farmacéutica por su pureza, procesabilidad, propiedades fisicoquímicas, estabilidad, reproducibilidad y costo de suministro. Pueden existir cientos de formas de cocrystal para un ingrediente farmacéutico activo y, por lo tanto, puede ser posible ejercer control sobre la solubilidad para 5 atenuar la concentración sérica y aumentar la biodisponibilidad. Smith, AJ; Kavuru, P.; Wojtas, L.; Zaworotko, MJ; Shytte, RD "Cocrystals of Quercetin with Improved Solubility and Oral Bioavailability." Molecular Pharmaceutics, 8, 1867-1876, 2011).

El litio sigue prescribiéndose ampliamente por los médicos debido a su eficacia y efectos secundarios limitados a pesar de su estrecho índice terapéutico (Halford, Betania. "Limits of Lithium." Chemical and Engineering News, vol. 91, Número 12, 15-20, 2013). Los niveles plasmáticos de litio duran de 12 a 24 horas según la dosis y, por lo general, no hay rastros de LiCl en el plasma a las 48 horas. La entrada de litio en el cerebro es lenta, con niveles cerebrales que alcanzan su punto máximo a las 24 horas después de una dosis oral única. Se requieren niveles plasmáticos constantes durante más de 24 horas para equilibrarse con el plasma. Se ha descrito el mecanismo de acción propuesto del litio y el mecanismo de regulación inhibitoria de la actividad de la GSK-3 por el litio. (Chiu y Chuang (2010) Molecular actions and therapeutic potential of lithium in preclinical and clinical studies of CNS disorders. Pharmacol Ther.; 128(2): 281-304). La regulación inhibitoria de la actividad de GSK-3 por parte del litio se ve afectada por el magnesio (Ryves, Jonathan, y otros, Lithium Inhibits Glycogen Synthase Kinase-3 by Competition for Magnesium, Biochemical and Biophysical Research Communications 280, 720-725 (2001)).

Los cocrystal iónicos de sales de litio con compuestos que se sabe que se transportan activamente al compartimento cerebroespinal podrían distribuir preferentemente litio al cerebro. Los cocrystal iónicos de NaCl y sacarosa se aislaron a fines de la década de 1940 (Beevers, CA, Cochran, W. Nature. 1946, 157, 872). Sin embargo, el campo está relativamente inexplorado y los usos medicinales no se han abordado en la técnica anterior. La técnica anterior también ha visto cocrystal iónicos formados a partir de bromuros de metales alcalinos con ácido barbitúrico (D. Braga y otros, Chem. Commun., 2010, 46, 7715-7717; Cryst. Growth Des., 2011, 11, 5621-5627; Chem. Comun., 2012, 48, 8219-8221). Además, cuando una definición o el uso de un término en una referencia sea inconsistente o contrario a la definición de ese término provista en la presente descripción, se aplica la definición de ese término provista en la presente descripción y la definición de ese término en la referencia no se aplica.

Base de datos CA [En línea], Chemical Abstract Service, Columbus, Ohio, Estados Unidos; Ismailova, GM y otros: "Lithium complexes" describe una molécula que tiene la fórmula $LiL_2.nH_2O$ (L = ácido 3-piridincarboxílico; X = I, Cl, NCS, OAc) y una molécula que tiene la fórmula $Li_1X.nH_2O$ (L1 - 3-piridincarboxamida).

Debasis Baneree y otros, "Synthesis and structural characterization of a 3-D lithium based metal-organic framework showing dynamic structural behavior", Crystal Growth & Design., vol 10, no 6, 14 de mayo de 2010, páginas 2801 - 2805, describe un marco orgánico de metal basado en litio tridimensional de fórmula $Li_2(C_7H_3NO_4) \cdot (C_3H_7NO)[Li_2(2,5-PDC) \cdot (DMF)]$, donde ULMOF -5, se dice que UL representa ultraligero y PDC se dice que representa piridindicarboxilato.

Resumen de la invención

El alcance de la invención está definido por las reivindicaciones. Cualquier tema que quede fuera del alcance de las reivindicaciones se presenta únicamente con fines comparativos.

En un primer aspecto de la invención, se proporciona un cocrystal que tiene la fórmula $LiX \cdot aM$, o un solvato o hidrato del mismo; en donde X es una base conjugada de un ácido orgánico, seleccionado de acetato, adipato, diacetato, alginato, aminosalicilato, anhidrometilencitrato, arecolina, arginina, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato (benceno), benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, bromuro de butilo, butirato, edentado de calcio, edentado de calcio, alcanforato, camsilato (alcanforsulfonato), citrato, diclorhidrato, edentado, edisilato (1,2-etanodisulfonato), estolato (laurilsulfato), esilato (etanosulfonato), fumarato, gluceptato (glucoheptonato), gluconato, digluconato, glucuronato, glutamato, glicerofosfato, glucolilarsanilato (p-glicolamidofenilarsonato), hexilresorcinato, hidrabamina (N,N'-di(dehidroabietil)etilendiamina), hidroxinaftoato, isetionato (2-hidroxi-etanosulfonato), lactato, lactobionato, lisina, malato, maleato, mandelato, mesilato, bromuro de metilo, metilénbis (salicilato), nitrato de metilo, sulfato de metilo, mucato, napsilato (1,5-naftalenodisulfonato), napsilato, oxalato, palmitato, pamoato (embonato), pantotenato, pectinato, feniletilbarbiturato, picrato, poligalacturonato, propionato, sacarinato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, disuccinato, tanato, tartrato, tereftalato, teoclato (8-cloroteofilinato), tiocianato, trietyoduro, undecanoato o xinafoato (1-hidroxi-2-naftalenocarboxilato); M es un compuesto zwitteriónico neutro, una xantina o sus derivados, un polifenol, un flavonoide o un aminoácido; y a es de 0,5 a 4.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un cocrystal que tiene la fórmula $LiX \cdot aM \cdot bS$, en donde X es una base conjugada de un ácido orgánico, seleccionado entre acetato, adipato, diacetato, alginato, aminosalicilato, anhidrometilencitrato, arecolina, arginina, ascorbato, asparateto, bencenosulfonato (benceno), benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, bromuro de butilo, butirato, edentado de calcio, edentado de calcio, alcanforato, camsilato (alcanforsulfonato), citrato, diclorhidrato, edentado, edisilato (1,2-etanodisulfonato), estolato (laurilsulfato), esilato (etanosulfonato), fumarato, gluceptato (glucoheptonato), gluconato, digluconato, glucuronato, glutamato, glicerofosfato, glucolilarsanilato (p-glicolamidofenilarsonato), hexilresorcinato, hidrabamina (N,N'-di(dehidroabietil)etilendiamina), hidroxinaftoato, isetionato (2-hidroxietanosulfonato), lactato, lactobionato, lisina, malato, maleato, mandelato, mesilato, bromuro de metilo, metilenbis (salicilato), nitrato de metilo, sulfato de metilo, mucato, napdisilato (1,5-naftalenodisulfonato), napsilato, oxalato, palmitato, pamoato (embonato), pantotenato, pectinato, feniletilbarbiturato, picrato, poligalacturonato, propionato, sacarinato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, disuccinato, tanato, tartrato, tereftalato, teoclato (8-cloroteofilinato), tiocianato, trietyoduro, undecanoato o xinafoato (1-hidroxi-2-naftalenocarboxilato), M es un compuesto zwitteriónico neutro, una xantina o sus derivados, un polifenol o un flavonoide, o un aminoácido; a es de 0,5 a 4, b es 0, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5 o 3, y S es solvente o agua.

En otro aspecto más de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cocrystal iónico o un solvato o hidrato del mismo, el compuesto de cocrystal iónico comprende una sal de litio y una molécula orgánica neutra en una relación estequiométrica en donde la sal de litio comprende un conjugado base de un ácido orgánico, seleccionado de acetato, adipato, diacetato, alginato, aminosalicilato, anhidrometilencitrato, arecolina, arginina, ascorbato, asparateto, bencenosulfonato (benceno), benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, bromuro de butilo, butirato, edentado de calcio, edentado de calcio, alcanforato, camsilato (alcanforsulfonato), citrato, diclorhidrato, edentado, edisilato (1,2-etanodisulfonato), estolato (laurilsulfato), esilato (etanosulfonato), fumarato, gluceptato (glucoheptonato), gluconato, digluconato, glucuronato, glutamato, glicerofosfato, glucolilarsanilato (p-glicolamidofenilarsonato), hexilresorcinato, hidrabamina (N,N'-di(dehidroabietil)etilo nediamina), hidroxinaftoato, isetionato (2-hidroxietanosulfonato), lactato, lactobionato, lisina, malato, maleato, mandelato, mesilato, bromuro de metilo, metilenbis (salicilato), nitrato de metilo, sulfato de metilo, mucato, napdisilato (1,5-naftalenodisulfonato), napsilato, oxalato, palmitato, pamoato (embonato), pantotenato, pectinato, feniletilbarbiturato, picrato, poligalacturonato, propionato, sacarinato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, disuccinato, tanato, tartrato, tereftalato, teoclato (8-cloroteofilinato), tiocianato, trietyoduro, undecanoato o xinafoato (1-hidroxi-2-naftalenocarboxilato); y en donde la molécula orgánica neutra se selecciona de un compuesto zwitteriónico neutro, una xantina o sus derivados, un polifenol, un flavonoide o un aminoácido.

En otro aspecto más de la invención, un cocrystal, solvato o hidrato que tiene la fórmula $LiX \cdot aM$, o un cocrystal que tiene la fórmula $LiX \cdot aM \cdot bS$, o una composición farmacéutica en donde el compuesto de cocrystal iónico o el solvato o hidrato del mismo tiene la fórmula LiX^*aM o $LiX^*aM \cdot bS$, en donde X es la base conjugada del ácido acetilaminoacético; N-acetil-1-asparagina, N-acetilcistina, ácido adamantóico, ácido adípico, N-alquilulfamatos, ácido antraquinona-1,5-disulfónico, sulfato de arabogalactano (arabino), arginina, aspartato, betaína, bis-2-carboxychromon-5-iloxi)alcanos, carnitina, ácido 4-cloro-m-toluenosulfónico, decanoato, sulfato de diacetilo, dibenciletilendiamina, dietilamina, fosfato de diguiacilo, sulfosuccinato de diocitilo, ácido embónico (pamoico), ácido 1,6-difosfórico de fructosa, ácido 1-fosfórico de glucosa, glucosa ácido 6-fosfórico, 1-glutamina, hidroxinaftoato, 2-(4-imidazolil)etilamina, isobutanolamina, laurilsulfato, lisina, ácido metanosulfónico, N-metilglucamina, N-metilpiperazina, morfonina, ácido 2-naftalenosulfónico, octanoato, probenecid, ácido tánico, ácido acético de teobromina o 3,4,5-trimetoxibenzoato, trometamina, M es un compuesto zwitteriónico neutro, una xantina o sus derivados, un polifenol, un flavonoide o un aminoácido, a es de 0,5 a 4, b es 0, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5 o 3, y S es solvente o agua.

En otro aspecto más de la invención, se proporciona un método de preparación de una composición farmacéutica que contiene una composición de cocrystal de litio, que comprende el método combinar una sal de litio y una molécula orgánica neutra complementaria en un solvente, la sal de litio comprende una base conjugada de un ácido orgánico, seleccionado de acetato, adipato, diacetato, alginato, aminosalicilato, anhidrometilencitrato, arecolina, arginina, ascorbato, asparateto, bencenosulfonato (benceno), benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, bromuro de butilo, butirato, edentado de calcio, edentado de calcio, alcanforato, camsilato (alcanforsulfonato), citrato, diclorhidrato, edentado, edisilato (1,2-etanodisulfonato), estolato (laurilsulfato), esilato (etanosulfonato), fumarato, gluceptato (glucoheptonato), gluconato, digluconato, glucuronato, glutamato, glicerofosfato, glucolilarsanilato (p-glicolamidofenilarsonato), hexilresorcinato, hidrabamina (N,N'-di(dehidroabietil)etilendiamina), hidroxi naftoato, isetionato (2-hidroxietanosulfonato), lactato, lactobionato, lisina, malato, maleato, mandelato, mesilato, bromuro de metilo, metilenbis (salicilato), nitrato de metilo, sulfato de metilo, mucato, napdisilato (1,5-naftalenodisulfonato), napsilato, oxalato, palmitato, pamoato (embonato), pantotenato, pectinato, feniletilbarbiturato, picrato, poligalacturonato, propionato, sacarinato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, disuccinato, tanato, tartrato, tereftalato, teoclato (8-cloroteofilinato), tiocianato, trietyoduro, undecanoato, o xinafoato (1-hidroxi-2-naftalenocarboxilato), seleccionándose la molécula orgánica neutra complementaria de un compuesto zwitteriónico neutro, una xantina o sus derivados, un polifenol, un flavonoide o un aminoácido, y evaporando o enfriando el solvente para formar un composición de cocrystal iónico de litio orgánico, tal como un solvato o un hidrato, que comprende la sal de litio y la molécula orgánica neutra en forma estequiométrica y combinando la composición de cocrystal de litio con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, opcionalmente en donde la relación estequiométrica del compuesto orgánico neutro complementario a la sal de litio es:

- i) 0,5:1 a 4:1, respectivamente; o
- ii) 0,5:1, respectivamente; o
- iii) 1:1, respectivamente; o
- iv) 2:1, respectivamente.

5

También se describen composiciones que comprenden un cocrystal iónico de litio de un anión orgánico y una molécula orgánica neutra en una relación estequiométrica, y un método para generar cocrisales iónicos que involucran enlaces Li-carboxilato-Li que pueden formarse cuando los formadores de cocrisales, tales como los iones dipolares de aminoácidos formar cocrisales con litio. Las composiciones resultantes pueden usarse, por ejemplo, en la preparación de (o incluso como) productos farmacéuticos que contienen litio, o para usos comerciales/industriales como la química verde (síntesis de polímeros y productos químicos especiales), sostenibilidad energética (materiales porosos de baja densidad), pesticidas/herbicidas, explosivos/propelentes y/o materiales electrónicos. En una de tales modalidades, los compuestos de litio y las composiciones de la presente invención requieren dosis más bajas para lograr niveles cerebrales terapéuticos de litio para trastornos psiquiátricos, que amplía así el índice terapéutico del litio.

10

15

Otro aspecto de la presente descripción es que los compuestos y composiciones de cocrisales iónicos de litio de anión orgánico descritos en el presente documento ofrecen mejores propiedades fisicoquímicas en comparación con las formas existentes de litio y, por lo tanto, tienen el potencial de desarrollarse como productos farmacéuticos (como fármacos antisuicidas o para su uso contra otros trastornos del estado de ánimo).

20

Brevemente, por lo tanto, un aspecto de la presente descripción es un cocrystal iónico que tiene la fórmula $\text{LiX} \cdot a\text{M}$, en donde X es una base conjugada de un ácido orgánico, M es una molécula orgánica neutra y a es de 0,5 a 4.

25

La presente descripción se refiere además a un cocrystal iónico que tiene la fórmula $\text{LiX} \cdot a\text{M}$, o un solvato o hidrato del mismo, en donde X es una base conjugada de un ácido orgánico, M es una molécula orgánica neutra y a es de 0,5 a 4.

30

La presente descripción se refiere además a una composición farmacéutica que comprende un compuesto que tiene la fórmula $\text{LiX} \cdot a\text{M}$ o un solvato o hidrato del mismo, en donde X es una base conjugada farmacéuticamente aceptable de un ácido orgánico, M es una molécula orgánica neutra y a es de 0,5 a 4.

35

La presente divulgación se dirige además a una forma de unidad de dosificación de una composición farmacéutica, la forma de unidad de dosificación que comprende un compuesto que tiene la fórmula $\text{LiX} \cdot a\text{M}$ o un solvato o hidrato del mismo, en donde X es una base conjugada farmacéuticamente aceptable de un ácido orgánico, M es una molécula orgánica neutra, y a es de 0,5 a 4.

40

La presente descripción se refiere además a un método para preparar un compuesto cocrystalino iónico de litio de anión orgánico que comprende una sal de litio y un compuesto orgánico neutro complementario en una relación estequiométrica en donde la sal de litio comprende una sal de litio de anión orgánico. El método comprende combinar una sal de litio y un compuesto orgánico neutro complementario en un solvente, la sal de litio comprende una base conjugada de un ácido orgánico, y evaporar o enfriar el solvente para formar el anión orgánico del cocrystal iónico de litio. La relación estequiométrica del compuesto orgánico neutro complementario a la sal de litio en el cocrystal iónico de litio de anión orgánico es preferentemente de 0,5:1 a 4:1, respectivamente.

45

Otros aspectos y objetos de la invención serán en parte evidentes y en parte señalados a continuación.

Breve descripción de los dibujos

50

La Figura 1 es el patrón de difracción de rayos X de polvo calculado y experimental de LBEPRO, como se describe más adelante en el Ejemplo 1.

La Figura 2 es una comparación de los patrones de difracción de rayos X de polvo calculados y experimentales de LBEPRO, como se describe más adelante en el Ejemplo 1.

55

La Figura 3 es una imagen de microscopio digital de LBEPRO, como se describe más adelante en el Ejemplo 1.

La Figura 4 es un diagrama de empaquetamiento de cristal de LBEPRO, como se describe más adelante en el Ejemplo 1.

60

La Figura 5 es el patrón de difracción de rayos X de polvo calculado y experimental de LIS4HPR, como se describe más adelante en el Ejemplo 2.

La Figura 6 es una comparación de los patrones de difracción de rayos X de polvo calculados y experimentales de LIS4HPR, como se describe más adelante en el Ejemplo 2.

65

La Figura 7 es una imagen de microscopio digital de LIS4HPR, como se describe más adelante en el Ejemplo 2.

5 La Figura 8 es un diagrama de empaquetado de cristal de LIS4HPR, como se describe más adelante en el Ejemplo 2.

La Figura 9 es el patrón de difracción de rayos X de polvo calculado y experimental de LISBAL, como se describe más adelante en el Ejemplo 3.

10 La Figura 10 es una comparación de los patrones de difracción de rayos X de polvo calculados y experimentales de LISBAL, como se describe más adelante en el Ejemplo 3.

La Figura 11 es una imagen de microscopio digital de LISBAL, como se describe más adelante en el Ejemplo 3.

15 La Figura 12 es un diagrama de empaquetamiento de cristales de LISBAL, como se describe más adelante en el Ejemplo 3.

La Figura 13 es el patrón de difracción de rayos X calculado de LOXBAL•H₂O, como se describe más adelante en el Ejemplo 4.

20 La Figura 14 es una imagen de microscopio digital de LOXBAL•H₂O, como se describe más adelante en el Ejemplo 4.

25 La Figura 15 es un diagrama de empaquetamiento de cristales de LOXBAL•H₂O, como se describe más adelante en el Ejemplo 4.

La Figura 16 es el patrón de difracción de rayos X de polvo calculado y experimental de LSCBTN•2H₂O, como se describe más adelante en el Ejemplo 5.

30 La Figura 17 es una comparación de los patrones de difracción de rayos X de polvo calculados y experimentales de LSCBTN•2H₂O, como se describe más adelante en el Ejemplo 5.

La Figura 18 es una imagen de microscopio digital de cristales LSCBTN•2H₂O, como se describe más adelante en el Ejemplo 5.

35 La Figura 19 es un diagrama de empaquetamiento de cristal de LSCBTN•2H₂O, como se describe más adelante en el Ejemplo 5.

40 La Figura 20 son los patrones de difracción de rayos X de polvo calculados y experimentales de LSCSAR, como se describe más adelante en el Ejemplo 6.

La Figura 21 es una comparación de los patrones de difracción de rayos X de polvo experimentales y calculados de LSCSAR, como se describe más adelante en el Ejemplo 6.

45 La Figura 22 es una imagen de microscopio digital de cristales LSCSAR, como se describe más adelante en el Ejemplo 6.

La Figura 23 es un diagrama de empaquetamiento de cristal de LSCSAR, como se describe más adelante en el Ejemplo 6.

50 La Figura 24 es un diagrama FT-IR de LISPRO, como se describe más adelante en el Ejemplo 7.

La Figura 25 es un diagrama DSC de LISPRO, como se describe más adelante en el Ejemplo 7.

55 La Figura 26 es el patrón de difracción de rayos X de polvo calculado de LISPRO, como se describe más adelante en el Ejemplo 7.

La Figura 27 es un generador de imágenes de microscopio digital de cristales LISPRO, como se describe más adelante en el Ejemplo 7.

60 La Figura 28 es un diagrama de empaquetamiento de cristal de LISPRO, como se describe más adelante en el Ejemplo 7.

65 La Figura 29 es un gráfico que representa los resultados de un ensayo en el que se demostró que los cocrisales iónicos (ICC) de sacarinato de litio (LSC) superan a las sales de litio en la supresión de la producción de NO por la microglía activada por LPS. La significación estadística del control sin tratamiento (0

mM) con LPS se evaluó mediante pruebas t (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$) como se describe más adelante en el Ejemplo 8.

Abreviaturas y definiciones

5 Las siguientes definiciones y métodos se proporcionan para definir mejor la presente invención y para guiar a los expertos en la técnica en la práctica de la presente invención. A menos que se indique de cualquier otra manera, los términos deben entenderse de acuerdo con el uso convencional por parte de los expertos en la técnica relevante.

10 Un "aminoácido", como se usa en la presente descripción, se refiere a una molécula que contiene un grupo amino, un grupo ácido carboxílico y una cadena lateral que varía entre los diferentes aminoácidos.

Un "cocrystal", como se usa en la presente descripción, se refiere a un cristal de componentes múltiples que contiene dos o más compuestos no idénticos (formadores de cocristales) en una relación estequiométrica, cada uno de los cuales es sólido en condiciones ambientales (*es decir*, 22 °C, 1 atmósfera de presión) cuando en su forma pura.

15 Una composición "neutra", como se usa en la presente descripción, se refiere a una composición, o resto, que posee opcionalmente grupos tanto catiónicos como aniónicos, que tiene una carga eléctrica neta cero.

20 Un "ácido orgánico" como se usa en la presente descripción es un ácido orgánico de Bronsted.

Un "anión orgánico" como se usa en la presente descripción es una base conjugada de un ácido orgánico.

25 Un "ácido orgánico débil" como se usa en la presente descripción se refiere a un ácido de Bronsted orgánico que tiene un pKa de alrededor de 0 a alrededor de 10.

Un "compuesto de zwitterión" o "composición zwitteriónica" como se usa en la presente descripción se refiere a una macromolécula, material o resto que posee grupos catiónicos y aniónicos, o centros ácidos y básicos que se tautomerizan en los grupos catiónicos y aniónicos correspondientes. Típicamente, y preferentemente en el contexto de la presente invención, estos grupos cargados están equilibrados, dando como resultado un material con carga eléctrica neta cero.

Descripción detallada de la invención

35 La presente invención se dirige generalmente a compuestos y composiciones que comprenden un cocrystal iónico de litio de una sal de litio y al menos un formador de cocrystal neutro complementario (*es decir*, capaz de coordinar el litio) en una relación estequiométrica en donde la sal de litio comprende una base conjugada de un ácido orgánico. Dichos compuestos y composiciones pueden usarse como ingrediente farmacéutico activo en composiciones farmacéuticas (que incluyen también opcionalmente otros componentes tales como excipientes, diluyentes, suplementos nutricionales y otros aditivos farmacéuticamente aceptables como se describe en otra parte en la presente descripción), o en otras composiciones que tienen utilidad en aplicaciones en qué litio se desea.

45 En general, los compuestos y composiciones de cocrystal iónico de litio de anión orgánico son materiales cristalinos formados por dos o más compuestos únicos (no idénticos), cada uno de los cuales es sólido a temperatura ambiente (*es decir*, 22 °C), en una relación generalmente estequiométrica cada uno que coexisten en el cocrystal iónico a nivel molecular dentro del cocrystal iónico y que contiene cada uno características físicas distintivas, tales como estructura, punto de fusión y calores de fusión. Los cocristales iónicos también pueden incluir moléculas de agua, o una o más moléculas de solvato, en la red cristalina. Dicho de otra manera, los solvatos o hidratos de cocristales iónicos o un cocrystal iónico que comprende además un solvente, o agua, o un compuesto que es líquido a temperatura ambiente, puede incluirse en la composición de la presente invención. Las moléculas de agua o solvato pueden incluirse en la red cristalina de varias formas. Por ejemplo, las moléculas de agua o solvente pueden estar coordinadas con el litio en una relación estequiométrica o pueden encontrarse en huecos en la red cristalina y ser de estequiometría variable, o ambas cosas. En una modalidad, por ejemplo, un compuesto o composición de cocrystal iónico de litio de anión orgánico de la presente invención, o un solvato o hidrato del mismo, tiene la fórmula

50 $\text{LiX} \cdot a\text{M} \cdot b\text{S}$ en donde X es una base conjugada de un ácido orgánico seleccionado, M es un compuesto de ion híbrido neutro, una xantina, un polifenol, un flavonoide o un aminoácido, a es de 0,5 a 4, b es de 0 a 3 y S es solvente o agua.

60 En una modalidad ilustrativa, el compuesto cocrystalino iónico de litio de anión orgánico tiene la fórmula $\text{LiX} \cdot a\text{M}$ en donde X es una base conjugada de un ácido orgánico seleccionado, M es un compuesto de ion híbrido neutro, una xantina, un polifenol o un flavonoide o un aminoácido, y a es de 0,5 a 4. Por ejemplo, en una modalidad de este tipo, a es 0,5. A modo de ejemplo adicional, en una de tales modalidades a es 1. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad de este tipo, a es 1,5. A modo de ejemplo adicional, en una de tales modalidades, a es 2. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad de este tipo, a es 2,5. A modo de ejemplo adicional, en una de tales modalidades, a es 3. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad de este tipo, a es 3,5. A modo de ejemplo adicional, en una de tales modalidades, a es 4.

En otra modalidad ejemplar, el compuesto cocrystalino iónico de litio de anión orgánico tiene la fórmula $\text{LiX} \cdot a\text{M} \cdot b\text{S}$ en donde X es una base conjugada de un ácido orgánico seleccionado, M es un compuesto de ion híbrido neutro, una xantina, un polifenol o un flavonoide, o un aminoácido, a es de 0,5 a 4 y b es mayor que 0. Por ejemplo, en una modalidad de este tipo, b es 0,5. A modo de ejemplo adicional, en una de tales modalidades b es 1. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad de este tipo, b es 1,5. A modo de ejemplo adicional, en una de tales modalidades b es 2. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad de este tipo, b es 2,5. A modo de ejemplo adicional, en una de tales modalidades b es 3.

En otra modalidad ilustrativa, el compuesto o composición de cocrystal iónico de litio de anión orgánico tiene la fórmula $\text{LiX} \cdot a\text{M} \cdot b\text{S}$ en donde X es una base conjugada de un ácido orgánico seleccionado, M es un compuesto zwitteriónico neutro, una xantina, un polifenol o un flavonoide o un aminoácido, a es 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5 o 4, b es de 0, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3 y S es solvente o agua.

Para aplicaciones farmacéuticas, generalmente se prefiere que los cocrystalos iónicos de la presente invención comprendan una sal de litio farmacéuticamente aceptable y una cantidad estequiométrica de una segunda molécula farmacéuticamente aceptable (la molécula orgánica neutra/formadora de cocrystalos) que es un sólido en condiciones ambientales (es decir, 22 °C, 1 atmósfera de presión) en donde la sal de litio farmacéuticamente aceptable comprende una base conjugada farmacéuticamente aceptable de un ácido orgánico. Aunque varios cocrystalos están dentro del ámbito de esta invención, los ejemplos de cocrystalos incluyen cocrystalos iónicos de litio de anión orgánico y compuestos zwitteriónicos, flavonoides, xantinas, azúcares y/o polifenoles neutrales farmacéuticamente aceptables.

Para aplicaciones no farmacéuticas, las estructuras y propiedades de algunos compuestos o composiciones de cocrystalos iónicos de litio de anión orgánico significan que son ajustables en términos de su composición y características de reconocimiento molecular. Por lo tanto, pueden usarse para el intercambio de aniones o el secuestro (almacenamiento) de moléculas pequeñas como hidrógeno, metano y dióxido de carbono. En particular, el litio es el metal más ligero y los compuestos y composiciones de cocrystalos iónicos de litio de anión orgánico descritos en la presente descripción son inherentemente estables al aire y al agua. También pueden prepararse mediante el uso de compuestos orgánicos homocíclicos como los aminoácidos. Por lo tanto, ofrecen un conjunto único de propiedades que, en conjunto, brindan ventajas significativas sobre las clases anteriores de material poroso, como las zeolitas y los materiales orgánicos metálicos.

En una modalidad, pueden estar presentes impurezas no acuosas, no solventes, en el compuesto o composición de cocrystal iónico de litio de ácido orgánico. En general, se prefiere que el compuesto o composición de cocrystalos iónicos contenga menos del 1 % en peso de impurezas (es decir, composiciones distintas de solvente y/o agua que sean sólidas a temperatura ambiente, como sales de aniones de litio inorgánicos), pero en algunas modalidades las impurezas pueden constituir hasta el 5 % en peso del compuesto o composición de cocrystal iónico si están presentes como moléculas huésped unidas de forma flexible. En determinadas modalidades, se puede desear un mayor grado de pureza; en tales casos, puede preferirse que el compuesto o composición de cocrystal iónico contenga menos del 0,5 % en peso de impurezas (no acuosas, no solventes). En algunas modalidades, puede preferirse que el compuesto o composición de cocrystal iónico contenga menos del 0,1 % en peso de impurezas (no acuosas, no solventes). En otras modalidades, puede preferirse que el compuesto o composición de cocrystal iónico contenga menos del 0,01 % en peso de impurezas (no acuosas, no solventes).

Sales de Litio

En general, la sal de litio comprendida por una composición iónica de cocrystalos de la presente invención corresponde a la fórmula LiX en donde X es una base conjugada de un ácido orgánico seleccionado. En una de tales modalidades, X es una base conjugada de un ácido orgánico débil seleccionado. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad de este tipo, X es una base conjugada farmacéuticamente aceptable de un ácido orgánico débil que tiene un pKa en el intervalo de aproximadamente 0 a aproximadamente 10. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad de este tipo, X es una base conjugada farmacéuticamente aceptable de un ácido orgánico débil que tiene un pKa en el intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 7. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad de este tipo, X es una base conjugada farmacéuticamente aceptable de un ácido orgánico débil que tiene un pKa en el intervalo de aproximadamente 3 a aproximadamente 6. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad de este tipo, X es una base conjugada farmacéuticamente aceptable de un ácido orgánico débil que tiene un pKa en el intervalo de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 5,5.

La sal de litio comprendida por una composición iónica de cocrystalos de la presente invención corresponde a la fórmula LiX donde X es acetato, adipato, diacetato, alginato, aminosalicilato, anhidrometilencitrato, arecolina, arginina, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato (benceno), benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, bromuro de butilo, butirato, edentado de calcio, edentado de calcio, alcanforato, camsilato (alcanforsulfonato), citrato, diclorhidrato, edentado, edisilato (1,2-etanodisulfonato), estolato (laurilsulfato), esilato (etanosulfonato), fumarato, gluceptato (glucoheptonato), gluconato, digluconato, glucuronato, glutamato, glicerofosfato, glucolilarsanilato (p-glicolamidofenilarsonato), hexilresorcinato, hidrabamina (N,N'-di(dehidroabietil)etilendiamina), hidroxinaftoato, isetionato (2-hidroxietanosulfonato), lactato, lactobionato, lisina, malato, maleato, mandelato, mesilato, bromuro de

metilo, metilenbis (salicilato), nitrato de metilo, sulfato de metilo, mucato, napdisilato (1,5-naftalenodisulfonato), napsilato, oxalato, palmitato, pamoato (embonato), pantotenato, pectinato, feniletilbarbiturato, picrato, poligalacturonato, propionato, sacarinato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, disuccinato, disuccinato, tanato, tartrato, tereftalato, teocato (8-cloroteofilinato), undecanoato o xinafoato (1-hidroxi-2-naftalenocarboxilato).

En otra modalidad ilustrativa, la sal de litio comprendida por una composición de cocristales de la presente invención corresponde a la fórmula LiX en donde X es la base conjugada del ácido acetilaminoacético; N-acetil-1-asparagina, N-acetilcistina, ácido adamantóico, ácido adípico, N-alquilsulfamatos, ácido antraquinona-1,5-disulfónico, sulfato de arabogalactano (arabino), arginina, aspartato, bis-2-carboxicromona-5-iloxi) alcanos, ácido 4-cloro-m-toluenosulfónico, decanoato, sulfato de diacetilo, dibenciletilendiamina, dietilamina, fosfato de diguiacilo, sulfosuccinato de diocitilo, ácido embónico (pamoico), ácido 1,6-difosfórico de fructosa, ácido 1-fosfórico de glucosa, glucosa 6- ácido fosfórico, 1-glutamina, hidroxinaftoato, laurilsulfato, lisina, ácido metanosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, octanoato, probenecid, ácido tánico, ácido acético de teobromina o 3,4,5-trimetoxibenzoato.

Formadores de cocristales

El formador de cocrystal/molécula orgánica neutra será un compuesto zwitteriónico neutro farmacéuticamente aceptable, un aminoácido, un compuesto polifenólico, una vitamina, una xantina o un flavonoide.

En una modalidad, el formador de cocristales es un compuesto zwitteriónico neutro. Los compuestos zwitteriónicos ilustrativos incluyen ácidos nicotínicos o aminoácidos naturales o sintéticos. Por ejemplo, en una modalidad de este tipo, el formador de cocristales comprende al menos uno de los 21 aminoácidos que están codificados directamente para la síntesis de proteínas por el código genético de los eucariotas, es decir, al menos uno de alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, isoleucina, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, selenocisteína, serina, taurina, treonina, triptófano, tirosina y valina. Por ejemplo, en una modalidad, el formador de cocristales es fenilalanina, leucina, tirosina u otros aminoácidos que se transportan preferentemente al cerebro en comparación con otros aminoácidos. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad el aminoácido es un L-aminoácido tal como L-fenilalanina, L-leucina o L-tirosina. En una modalidad alternativa, el aminoácido es un D-aminoácido tal como D-fenilalanina, D-leucina o D-tirosina. En una modalidad alternativa, el formador de cocristales comprende un aminoácido no proteínogénico tal como la betaína.

En una modalidad, el formador de cocristales puede comprender un aminoácido distinto de los 21 aminoácidos naturales que están codificados directamente para la síntesis de proteínas, tales como aminoácidos no estándar y aminoácidos sintéticos. Los aminoácidos sintéticos pueden incluir los grupos funcionales de cadena lateral naturales o los grupos funcionales de cadena lateral sintéticos que modifican o amplían los aminoácidos naturales con alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, heterocíclico, heterocíclico sustituido, arilalquilo, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y restos similares como armazón y con grupos funcionales carboxilo, amina, hidroxilo, fenol, carbonilo o tiol; los ejemplos de aminoácidos sintéticos incluyen β -aminoácidos y homo o β -análogos de aminoácidos naturales (estándar). Otros ejemplos de aminoácidos incluyen pirrolisina, betaína y carnitina.

En una modalidad, el formador de cocristales es xantina o un derivado de la misma (conocidos colectivamente como xantinas). Las xantinas ilustrativas incluyen cafeína, paraxantina, teofilina y treobromina.

En una modalidad, el formador de cocristales es un polifenol. Los polifenoles ilustrativos que pueden usarse en las composiciones de la presente invención pueden clasificarse en las siguientes categorías: (1) ácidos fenólicos, (2) flavonoides, (3) estilbenoides; (4) taninos, (5) monofenol como hidroxitirosol o p-tirosol, (6) capsacina y otros capsaicinoides y (7) curcumina. Los ácidos fenólicos forman un grupo diverso que incluye, por ejemplo, (a) ácidos hidroxicinámicos, por ejemplo, ácido p-cumárico, ácido cafeico y ácido ferúlico; (b) ácidos hidroxibenzoicos, por ejemplo, ácido p-hidroxibenzoico, ácido gálico y ácido elágico; y (c) ácido rosmarínico. Los taninos son moléculas grandes que se encuentran en el vino tinto, el té y las nueces; el término se aplica a cualquier compuesto polifenólico grande que contenga suficientes hidroxilos y otros grupos adecuados (como carboxilos) para formar complejos fuertes con proteínas y otras macromoléculas y generalmente se dividen en taninos hidrolizables y taninos condensados (proantocianidinas). En el centro de una molécula de tanino hidrolizable, hay un carbohidrato de poliol (generalmente D-glucosa); los grupos hidroxilo del carbohidrato están parcial o totalmente esterificados con grupos fenólicos como el ácido gálico (en los galotaninos) o el ácido elágico (en los elagitaninos).

Los flavonoides son una clase larga y bien conocida de productos naturales que atraen cada vez más atención como nutracéuticos y farmacéuticos. Los flavonoides se basan en un grupo de compuestos llamados chalconas y típicamente contienen una estructura de 3 anillos llamada flavona. La ruta metabólica en las plantas produce muchos derivados, que incluyen flavonoles, flavan-3-oles, taninos y otros polifenoles. Los flavonoides se sintetizan y distribuyen ampliamente en las plantas y cumplen muchas funciones, que incluyen la pigmentación de las flores y la protección contra el ataque de microbios e insectos. La amplia distribución de los flavonoides significa que los animales los ingieren en cantidades significativas. Además, su variedad, su toxicidad relativamente baja en comparación con, por ejemplo, los alcaloides y su actividad biológica (pueden ser antialérgicos, antiinflamatorios, antimicrobianos, anticancerígenos y pueden mejorar las funciones cognitivas) hacen que los consumidores, los fabricantes de alimentos y las compañías farmacéuticas se han interesado en los flavonoides por sus propiedades

medicinales. De hecho, los efectos beneficiosos de las frutas, las verduras y el té o incluso el vino tinto se han atribuido a los compuestos flavonoides. Aunque muchos flavonoides son abundantes y están disponibles comercialmente, pueden ser difíciles de purificar y cristalizar y su solubilidad puede ser baja.

En una modalidad, por lo tanto, la presente invención se refiere a cocristales que comprenden un flavonoide como formador de cocristales. En esta modalidad, por ejemplo, el cocrystal puede comprender un flavonoide seleccionado del grupo que consiste en resveratrol, epigallocatequina-3-galato (EGCG), quercetina, ácido ferúlico, ácido elágico, hespereten y ácido protocatechuico. A modo de ejemplo adicional, el formador de cocristales puede ser un flavonoide seleccionado del grupo que consiste en EGCG, ácido ferúlico, ácido elágico, hespereten y ácido protocatechuico.

Formación de cocristales

En general, las composiciones de cocristales iónicos de litio de anión orgánico de la presente invención pueden prepararse al combinar la sal de litio y el compuesto orgánico neutro complementario (*es decir*, el formador de cocristales) en un solvente y mediante el uso de un método comúnmente usado para promover la cristalización tal como evaporar o enfriar el solvente.

En una modalidad, la sal de litio y el compuesto orgánico neutro complementario se combinan en un sistema acuoso. Aunque no se prefiere necesariamente, la sal de litio y el compuesto orgánico neutro complementario pueden disolverse en solventes orgánicos polares tales como acetona, acetonitrilo, DMSO y alcoholes.

En una modalidad, las composiciones de cocristales iónicos de litio de anión orgánico de la presente invención pueden prepararse al combinar un compuesto que contiene litio, un ácido orgánico y un compuesto orgánico neutro complementario, en un solvente, tal como agua, y mediante el uso de un método comúnmente usado para promover la cristalización tal como evaporar o enfriar el solvente.

Una vez formada, la solución preferentemente se enfría lentamente o el solvente se evapora lentamente hasta que se forma el cocrystal. La estructura cocrystalina de la composición resultante puede caracterizarse por al menos dos técnicas seleccionadas del grupo que consiste en difracción de rayos X de polvo, cristalografía de rayos X de cristal único, calorimetría diferencial de barrido, espectroscopía infrarroja transformada de Fourier y análisis termogravimétrico.

Formas farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden comprender el agente activo, *es decir*, un compuesto o composición que comprende el anión orgánico cocrystal iónico de litio y un compuesto orgánico neutro en una relación estequiométrica, solos o pueden incluir el agente activo y cualquier componente adicional adecuado, tal como uno o más portadores, diluyentes, adyuvantes, excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables, tales como agentes conservantes, rellenos, agentes desintegrantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes lubricantes y agentes dosificadores, dependiendo de la naturaleza del modo de administración y formas de dosificación. Cada portador es preferentemente aceptable en el sentido de que es compatible con los otros ingredientes de la formulación y no es perjudicial para el paciente.

Las formas de unidad de dosificación de una composición farmacéutica de la presente invención comprenden una cantidad deseada del agente activo por unidad de dosis y, si se destinan a la administración oral, pueden estar en forma, por ejemplo, de una tableta, una cápsula comprimida, una píldora, una cápsula dura o blanda, pastilla, sello, polvo dispensable, gránulos, suspensión, elixir, dispersión o cualquier otra forma razonablemente adaptada para dicha administración. Si está destinado a la administración parenteral, puede estar en forma, por ejemplo, de una suspensión o parche transdérmico. Si está destinado a la administración rectal, puede estar en forma, por ejemplo, de un supositorio. En una modalidad, la forma de unidad de dosificación es una forma de dosis discreta tal como una tableta o una cápsula adecuada para la administración oral, cada una de las cuales contiene una cantidad predeterminada del agente activo.

Los excipientes empleados en las composiciones de la presente invención pueden ser sólidos, semisólidos, líquidos o sus combinaciones. En una modalidad, el o los excipientes son sólidos. Las composiciones de la invención que contienen excipientes pueden prepararse mediante cualquier técnica conocida que comprenda, por ejemplo, mezclar un excipiente con el cocrystal.

Las composiciones de la invención comprenden opcionalmente uno o más portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables como excipientes. Los portadores o diluyentes adecuados incluyen ilustrativamente, pero no se limitan a, ya sea individualmente o en combinación, lactosa, que incluye lactosa anhidra y lactosa monohidratada; almidones, incluyendo almidón directamente comprimible y almidones hidrolizados (por ejemplo, Celutab™ y Emdex™); manitol; sorbitol; xilitol; dextrosa (por ejemplo, Cerelose™ 2000) y monohidrato de dextrosa; fosfato de calcio dibásico dihidrato; diluyentes a base de sacarosa; azúcar de repostería; monohidrato de sulfato de

- calcio monobásico; sulfato de calcio dihidrato; trihidrato de lactato de calcio granular; dextratos; inositol; sólidos de cereales hidrolizados; amilosa; celulosas que incluyen celulosa microcristalina, fuentes de calidad alimentaria de celulosa alfa y amorfa (por ejemplo, RexcelJ), celulosa en polvo, hidroxipropilcelulosa (HPC) e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC); carbonato de calcio; glicina; bentonita; copolímeros en bloque; polivinilpirrolidona; y similares. Dichos portadores o diluyentes, si están presentes, pueden constituir en total de aproximadamente 5 % a aproximadamente 99 %, de aproximadamente 10 % a aproximadamente 85 %, o incluso de aproximadamente 20 % a aproximadamente 80 %, del peso total de la composición. El portador, los portadores, diluyente o diluyentes seleccionados pueden mostrar propiedades de flujo adecuadas y, cuando se deseen tabletas, compresibilidad.
- Las composiciones de la invención comprenden opcionalmente uno o más desintegrantes farmacéuticamente aceptables como excipientes, particularmente para formulaciones de tabletas. Los desintegrantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, ya sea individualmente o en combinación, almidones, que incluye el glicolato de almidón sódico (por ejemplo, Explotab™ de PenWest) y almidones de maíz pregelatinizados (por ejemplo, National™ 1551 de National Starch and Chemical Company, National™ 1550, y Colorcon™ 1500), arcillas (por ejemplo, Veegum™ HV de RT Vanderbilt), celulosas como celulosa purificada, celulosa microcristalina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica, croscarmelosa sódica (por ejemplo, Ac-Di-Sol™ de FMC), alginatos, crospovidona, y gomas tales como agar, guar, algarrobo, karaya, pectina y gomas tragacanto.
- Pueden añadirse disgregantes en cualquier paso adecuado durante la preparación de la composición, particularmente antes de la granulación o durante un paso de lubricación antes de la compresión. Dichos desintegrantes, si están presentes, pueden constituir en total de aproximadamente 0,2 % a aproximadamente 30 %, de aproximadamente 0,2 % a aproximadamente 10 %, o incluso de aproximadamente 0,2 % a aproximadamente 5 % del peso total de la composición.
- Las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden opcionalmente uno o más agentes aglutinantes o adhesivos farmacéuticamente aceptables como excipientes, particularmente para formulaciones de tabletas. Dichos agentes aglutinantes y adhesivos preferentemente imparten suficiente cohesión al polvo que se está comprimiendo para permitir operaciones de procesamiento normales tales como dimensionamiento, lubricación, compresión y envasado, pero aún permiten que la tableta se desintegre y la composición se absorba tras la ingestión. Tales agentes aglutinantes también pueden prevenir o inhibir la cristalización o recristalización de un cocrystal de la presente invención una vez que la sal se ha disuelto en una solución. Los ejemplos de agentes aglutinantes y adhesivos incluyen, pero no se limitan a, individualmente o en combinación, acacia; tragacanto; sacarosa; gelatina; glucosa; almidones tales como, pero sin limitación, almidones pregelatinizados (por ejemplo, National™ 151 1 y National™ 1500); celulosas tales como, pero sin limitación, metilcelulosa y carmelosa sódica (por ejemplo, Tylose™); ácido alginico y sales de ácido alginico; silicato de magnesio y aluminio; PEG; goma de guar; ácidos polisacáridos; bentonitas; povidona, por ejemplo, povidona K-15, K-30 y K-29/32; polimetacrilatos; HPMC; hidroxipropilcelulosa (por ejemplo, Klucel™ de Aqualon); y etilcelulosa (por ejemplo, Ethocel™ de Dow Chemical Company). Dichos agentes aglutinantes y/o adhesivos, si están presentes, pueden constituir en total de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 25 %, de aproximadamente 0,75 % a aproximadamente 15 %, o incluso de aproximadamente 1 % a aproximadamente 10 %, del peso total de la composición farmacéutica.
- Muchos de los agentes aglutinantes son polímeros que comprenden grupos amida, éster, éter, alcohol o cetona y, como tales, se incluyen opcionalmente en las composiciones farmacéuticas de la presente invención. Los ejemplos de agentes de unión incluyen polivinilpirrolidonas tales como povidona K-30. Los agentes aglutinantes poliméricos pueden tener pesos moleculares, grados de reticulación y calidades de polímero variables. Los aglutinantes poliméricos también pueden ser copolímeros, tales como copolímeros en bloque que contienen mezclas de unidades de óxido de etileno y óxido de propileno. La variación en las proporciones de estas unidades en un polímero determinado afecta las propiedades y el rendimiento. Los ejemplos de copolímeros de bloque con composiciones variables de unidades de bloque son Poloxamer 188 y Poloxamer 237 (Corporación BASF).
- Las composiciones de la invención comprenden opcionalmente uno o más agentes humectantes farmacéuticamente aceptables como excipientes. Dichos agentes humectantes pueden seleccionarse para mantener el cocrystal en estrecha asociación con el agua, una condición que puede mejorar la biodisponibilidad de la composición. Dichos agentes humectantes también pueden ser útiles para solubilizar o aumentar la solubilidad de los cristales.
- Los ejemplos no limitantes de tensioactivos que pueden usarse como agentes humectantes en las composiciones de la invención incluyen compuestos de amonio cuaternario, por ejemplo, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio y cloruro de cetilpiridinio, sulfosuccinato de dioctilo y sodio, éteres de polioxietilenaquilfenilo, por ejemplo, nonoxinol 9, nonoxinol 10, y grados Ctoxinol 9, poloxámeros (copolímeros en bloque de polioxietileno y polioxipropileno), glicéridos y aceites de ácidos grasos de polioxietileno, por ejemplo polioxietileno (8) monoglicéridos caprílico/cáprico y diglicéridos (por ejemplo, Labrasol™ de Gattefosse), polioxietileno (35) aceite de ricino y aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno (40); éteres alquílicos de polioxietileno, por ejemplo, éter cetoestearílico de polioxietileno (20), ésteres de ácidos grasos de polioxietileno, por ejemplo, estearato de polioxietileno (40), ésteres de sorbitán de polioxietileno, por ejemplo, polisorbato 20 y polisorbato 80 (por ejemplo, Tween™ 80 de ICI), propilenglicol graso ésteres de ácidos, por ejemplo, laurato de propilenglicol (por ejemplo, Lauroglicol™ de Gattefosse), laurilsulfato de sodio, ácidos grasos y sus sales, por ejemplo, ácido oleico, oleato de sodio y oleato de

trietanolamina, ésteres de ácidos grasos de glicerilo, por ejemplo, monoestearato de glicerilo, ésteres de sorbitán, por ejemplo, monolaurato de sorbitán, monooleato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán y monoestearato de sorbitán, tiloxapol y sus mezclas. Dichos agentes humectantes, si están presentes, pueden constituir en total de aproximadamente 0,25 % a aproximadamente 15 %, de aproximadamente 0,4 % a aproximadamente 10 %, o incluso de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 5 % del peso total de la composición farmacéutica.

Las composiciones de la invención comprenden opcionalmente uno o más lubricantes farmacéuticamente aceptables (que incluyen antiadherentes y/o deslizantes) como excipientes. Los lubricantes ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, individualmente o en combinación, behapato de glicerilo (por ejemplo, Compritol™ 888 de Gattefosse); ácido esteárico y sales del mismo, que incluye estearatos de magnesio, calcio y sodio; aceites vegetales hidrogenados (por ejemplo, Sterotex™ de Abitec); sílice coloidal; talco; ceras; ácido bórico; benzonato de sodio; acetato de sodio; fumarato de sodio; cloruro de sodio; DL-leucina; PEG (por ejemplo, Carbowax™ 4000 y Carbowax™ 6000 de Dow Chemical Company); oleato de sodio; Lauril Sulfato de Sodio; y laurilsulfato de magnesio. Dichos lubricantes, si están presentes, pueden constituir en total de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 10 %, de aproximadamente 0,2 % a aproximadamente 8 %, o incluso de aproximadamente 0,25 % a aproximadamente 5 %, del peso total de la composición farmacéutica.

La composición puede ser, por ejemplo, una composición farmacéutica (medicamento), un producto alimenticio, un complemento alimenticio o una bebida. Los términos "producto alimenticio", "complemento alimenticio" y "bebida" usados en la presente descripción tienen los significados normales para esos términos y no se limitan a las preparaciones farmacéuticas. Se usará el grado de ingredientes comestible o farmacéutico apropiado, de acuerdo con la forma de composición deseada.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención incluyen formulaciones adecuadas para administración oral, rectal, intranasal, tópica (que incluye transdérmica, bucal y sublingual), vaginal, parenteral (que incluye subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica) y pulmonar. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquier método bien conocido en el campo de la farmacia. Dichos métodos incluyen la etapa de asociar el ingrediente activo con el portador que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan al asociar uniforme e íntimamente el ingrediente activo con un portador adecuado, como portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos o ambos, y luego, si es necesario, moldeando el producto. Las formulaciones de la presente invención adecuadas para la administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, sellos o tabletas, cada uno de los cuales contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo; o como emulsión líquida de aceite en agua, emulsión líquida de agua en aceite, o como suplemento dentro de una solución acuosa, por ejemplo, un té. El principio activo también puede presentarse en forma de bolo, electuario o pasta.

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca incluyen pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base aromatizada, normalmente sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia; enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en un portador líquido adecuado; y chocolate que comprende los ingredientes activos.

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica de acuerdo con el objeto de la invención pueden formularse como pomada, crema, suspensión, loción, polvo, solución, pasta, gel, spray, aerosol o aceite. Alternativamente, una formulación puede comprender un parche o un apósito tal como un vendaje o emplastro adhesivo impregnado con ingredientes activos, y opcionalmente uno o más excipientes o diluyentes. Las formulaciones tópicas comprenden preferentemente compuestos que facilitan la absorción de los ingredientes activos a través de la piel y hacia el torrente sanguíneo.

Las formulaciones adecuadas para la administración intranasal, en donde el portador es un sólido, incluyen un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 500 micras, que se administra de la misma manera que se toma el rapé, por ejemplo, por inhalación rápida a través de las fosas nasales desde un recipiente del polvo sostenido cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas en donde el portador es un líquido para administración mediante nebulizador incluyen soluciones acuosas u oleosas del agente. Las formulaciones pueden comprender opcionalmente compuestos que faciliten la absorción de los ingredientes activos a través de la piel y hacia el torrente sanguíneo.

Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles isotónicas acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes, y liposomas u otros sistemas de micropartículas que están diseñados para dirigir el compuesto a componentes sanguíneos o a uno o más órganos. Las formulaciones pueden presentarse en envases monodosis o multidosis o multidosis sellados, tales como, por ejemplo, ampollas y viales, y pueden almacenarse en estado liofilizado (liofilizado) que requiere únicamente la adición del líquido estéril. portador, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones para

inyección extemporánea pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y tabletas estériles del tipo descrito anteriormente.

Debe entenderse que además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones útiles en la presente invención pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica con respecto al tipo de formulación en cuestión. Por ejemplo, las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden incluir otros agentes tales como edulcorantes, espesantes y agentes aromatizantes. También se pretende que los agentes, composiciones y métodos de esta invención se combinen con otras composiciones y terapias adecuadas.

En la técnica se conocen varios sistemas de administración y pueden usarse para administrar un agente terapéutico o una composición de la invención, por ejemplo, encapsulación en liposomas, micropartículas, microcápsulas, endocitosis mediada por receptor y similares. Los métodos de administración incluyen, pero no se limitan a, las vías parenteral, intraarterial, intramuscular, intravenosa, intranasal y oral. Las composiciones farmacéuticas pueden proporcionarse en forma de tabletas, pastillas, gránulos, cápsulas, píldoras, ampollas, supositorios o en forma de aerosol. Las composiciones farmacéuticas también pueden proporcionarse en forma de suspensiones, soluciones y emulsiones del ingrediente activo en diluyentes acuosos o no acuosos, jarabes, granulados o polvos.

Las formulaciones farmacéuticas de la invención pueden administrarse simultánea o secuencialmente con otros fármacos o agentes biológicamente activos. Los ejemplos incluyen, entre otros, antioxidantes, agentes de eliminación de radicales libres, péptidos, factores de crecimiento, antibióticos, agentes bacteriostáticos, inmunosupresores, anticoagulantes, agentes amortiguadores, agentes antiinflamatorios, antipiréticos, aglutinantes de liberación prolongada, anestésicos, esteroides y corticosteroides.

Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o unidad, subdosis diaria, o una fracción apropiada de la misma, de un agente. Las cantidades terapéuticas pueden determinarse empíricamente y variarán con la condición que se está tratando, el sujeto que se está tratando y la eficacia y toxicidad del agente. De forma similar, las formulaciones de dosificación adecuadas y los métodos de administración de los agentes pueden determinarse fácilmente por los expertos habituales en la técnica.

Los siguientes ejemplos no limitantes se proporcionan para ilustrar adicionalmente la presente invención. Los expertos en la técnica deberían apreciar que las técnicas descritas en los ejemplos que siguen representan enfoques que los inventores han descubierto que funcionan bien en la práctica de la invención y, por lo tanto, pueden considerarse ejemplos de modos para su práctica. Sin embargo, los expertos en la técnica deberían, a la luz de la presente descripción, apreciar que pueden realizarse muchos cambios en las modalidades específicas que se divulgan y seguir obteniendo un resultado igual o similar sin apartarse del alcance de la invención.

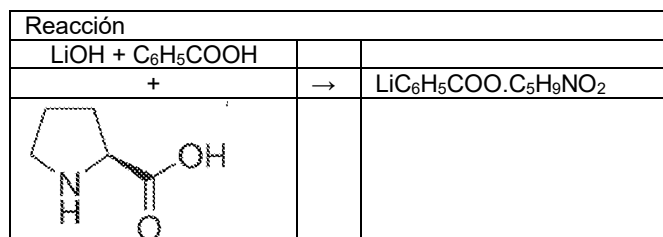
Ejemplos

Los siguientes ejemplos no limitantes se proporcionan para ilustrar adicionalmente la presente invención. Los expertos en la técnica deberían apreciar que las técnicas descritas en los ejemplos que siguen representan enfoques que los inventores han descubierto que funcionan bien en la práctica de la invención y, por lo tanto, pueden considerarse ejemplos de modos para su práctica. Sin embargo, los expertos en la técnica deberían, a la luz de la presente descripción, apreciar que pueden realizarse muchos cambios en las modalidades específicas que se divulgan y seguir obteniendo un resultado igual o similar sin apartarse del alcance de la invención.

Ejemplo 1

LBEPRO

1:1 cocrystal de benzoato de litio y L-prolina



Hidróxido de litio (>98 %, anhidro, usado tal como se recibió de Sigma Aldrich, 47,9 mg, 2,0 mmol), ácido benzoico (>99 % usado tal como se recibió de Sigma Aldrich, 244,2 mg, 2,0 mmol) y L-prolina (99+ % puro, usado como se recibió de Aldrich, 230,2 mg, 2,0 mmol) se disolvieron en 2,0 ml de agua desionizada. La solución se evaporó en una placa caliente hasta que emergieron cristales de la solución. Se recogieron placas incoloras (150,5 mg) de la solución caliente.

Los cristales de LBEPRO se caracterizaron mediante cristalografía de rayos X de cristal único (Tabla 1) y difracción de rayos X de polvo (Bruker D8 advance, radiación de Cu) (Figura 1; calculado (arriba) y experimental (abajo)). Como puede verse en la Figura 1, los picos principales se encuentran en las siguientes posiciones: 7,5, 11,6, 16,7, 19,4, 20,4, 20,9, 22,6, 23,2 y 24,7.

La Figura 2 muestra una comparación de los patrones de difracción de rayos X de polvo experimentales y calculados de LBEPRO.

La Figura 3 muestra una imagen de microscopio digital de cristales LBEPRO.

La estructura de rayos X del cristal único revela que LBEPRO es un cocrystal 1:1 de benzoato de litio y L-prolina. Hay cuatro benzoatos, cuatro L-prolinas y cuatro cationes de litio en la celda unitaria. Cada catión de litio está unido por cuatro restos de carboxilato (de dos L-prolinas y dos aniones de benzoato) para formar rejillas cuadradas.

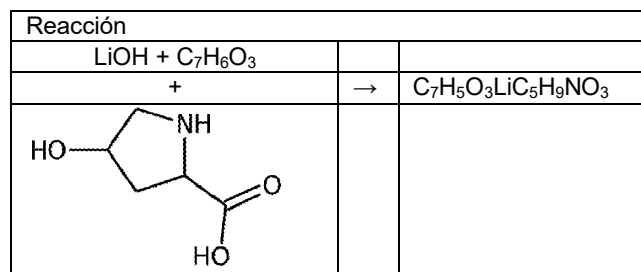
La Figura 4 muestra el diagrama de empaquetamiento de cristal de LBEPRO.

Tabla 1: Datos de difracción de rayos X de un solo cristal para LBEPRO (difractorémetro Bruker-AXS APEX2 CCD)		
Datos cristalográficos		
Formula empírica	$C_{12}H_{14}LiNO_4$	
Peso de la fórmula	243,18	
Temperatura	228 (2) K	
Longitud de onda	1,54178 Å	
Sistema de cristal	Ortorrómbico	
Grupo espacial	$P2_12_12_1$	
Dimensiones de la celda unitaria	$a = 10,1024 (2) \text{ Å}$	$A = 90^\circ$
	$b = 10,5639 (2) \text{ Å}$	$B = 90^\circ$
	$c = 11,7158 (2) \text{ Å}$	$\gamma = 90^\circ$
Volumen	$1250,32 (4) \text{ Å}^3$	
Z	4	
Densidad (calculada)	$1,292 \text{ mg/m}^3$	
Reflexiones recogidas	11172	
Reflexiones independientes	2250 [$R(\text{int}) = 0,0393$]	
Índices R finales [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0,0329$. $wR2 = 0,0824$	
Índices R (todos los datos)	$R1 = 0,0343$, $wR2 = 0,0835$	

Ejemplo 2

LIS4HPR

1:1 cocrystal de salicilato de litio y 4-hidroxi prolina



Hidróxido de litio (>98 %, anhidro, usado tal como se recibió de Sigma Aldrich, 23,9 mg, 1,0 mmol), ácido salicílico (>99 % usado tal como se recibió de Sigma Acros Organics, 138,1 mg, 1,0 mmol) y 4-hidroxi prolina (99+ % puro, usado tal como se recibió de Aldrich, 131,1 mg, 1,0 mmol)) se disolvieron en 3,0 ml de agua desionizada. La solución se evaporó en una placa caliente hasta que emergieron cristales de la solución. Se recogieron placas incoloras (226,0 mg) de la solución caliente.

Los cristales de LIS4HPR se caracterizaron mediante cristalografía de rayos X de cristal único (Tabla 2) y difracción de rayos X de polvo (Bruker D8 advance, radiación Cu) (Figura 5; calculado (arriba) y experimental (abajo)). Como

puede verse en la Figura 5, los picos principales se encuentran en las siguientes posiciones: 6,9, 16,6, 18,6, 21,8, 22,8, 24,4 y 27,9.

La Figura 6 muestra una comparación de los patrones de difracción de rayos X de polvo calculados y experimentales de LIS4HPR.

La Figura 7 muestra una imagen de microscopio digital de cristales LIS4HPR.

La estructura de rayos X del cristal único revela que LIS4HPR es un cocrystal 1:1 de salicilato de litio y 4-hidroxiprolina. Cada celda unitaria contiene ocho aniones de salicilato, ocho hidroxiprolinas y ocho cationes de litio. Cada catión de litio está unido por cuatro restos de carboxilato (dos 4-hidroxiprolinas y dos aniones de salicilato) para formar rejillas cuadradas.

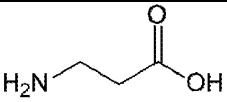
La Figura 8 muestra el diagrama de empaquetamiento de cristales de LIS4HPR.

Tabla 2: Datos de difracción de rayos X de cristal único para LIS4HPR (difractómetro de fotones de riesgo Bruker-D8)			
Datos cristalográficos			
Formula empírica	$C_{12}H_{14}LiNO_6$		
Peso de la fórmula	275,18		
Temperatura	100 (2) K		
Longitud de onda	1,54178 Å		
Sistema de cristal	Ortorrómbico		
Grupo espacial	$P2_12_12_1$		
Dimensiones de la celda unitaria	$a = 9,7805 (5) \text{ Å}$	$\alpha = 90^\circ$	
	$b = 10,4758 (5) \text{ Å}$	$\beta = 90^\circ$	
	$c = 24,8959 (12) \text{ Å}$	$\gamma = 90^\circ$	
Volumen	$2550,8 (2) \text{ Å}^3$		
Z	8		
Densidad (calculada)	$1,433 \text{ mg/m}^3$		
Reflexiones recogidas	40970		
Reflexiones independientes	4351 [$R(\text{int}) = 0,0546$]		
Índices R finales [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0,0385, wR2 = 0,0809$		
Índices R (todos los datos)	$R1 = 0,0455, wR2 = 0,083$		

Ejemplo 3

LISBAL

1:1 cocrystal de salicilato de litio y beta alanina

Reacción		
$LiOH + C_7H_5O_3$		
+	$\rightarrow$	$Li C_7H_5O_3 \cdot C_3H_7NO_2$
		

Hidróxido de litio (>98 %, anhidro, usado tal como se recibió de Sigma Aldrich, 23,9 mg, 1,0 mmol), ácido salicílico (>99 % usado tal como se recibió de Sigma Acros Organics, 138,1 mg, 1,0 mmol) y beta alanina (99+ % puro, usado como se recibió de Aldrich, 178,1 mg, 2,0 mmol)) se disolvieron en 5,0 ml de agua desionizada. La solución se evaporó en una placa caliente hasta que emergieron cristales de la solución. Se recogieron placas incoloras (85,0 mg) de la solución caliente.

Los cristales de LISBAL se caracterizaron mediante cristalografía de rayos X de cristal único (Tabla 3) y difracción de rayos X de polvo (Bricker D8 advance, radiación de Cu) (Figura 9; calculado (arriba) y experimental (abajo)). Como puede verse en la Figura 9, los picos principales se encuentran en las siguientes posiciones: 7,4, 12,0, 15,0, 19,8, 22,3, 24,5 y 25,8.

La Figura 10 muestra una comparación de patrones de difracción de rayos X de polvo experimentales y calculados de LISBAL.

La Figura 11 muestra una imagen de microscopio digital de cristales LISBAL.

La estructura de rayos X del cristal único revela que LISBAL es un cocrystal 1:1 de salicilato de litio y beta alanina. Cada catión de litio está unido por cuatro restos de carboxilato, dos de beta alanina (distancias de enlace Li-O: 1,920 Å, 1,923 Å) y dos de aniones de salicilato (distancias de enlace Li-O: 1,921 Å, 1,939 Å) para formar una cuadrícula.

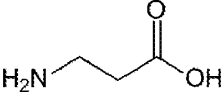
La Figura 12 muestra el diagrama de empaquetamiento de cristales de LISBAL.

Tabla 3: Datos de difracción de rayos X de cristal único para LISBAL (difractómetro de fotones de riesgo Bruker-D8)		
Datos cristalográficos		
Formula empírica	$C_{20}H_{24}Li_2N_2O_{10}$	
Peso de la fórmula	466,29	
Temperatura	120(2) K	
Longitud de onda	1,54178 Å	
Sistema de cristal	Ortorrómbico	
Grupo espacial	$P2_12_12_1$	
Dimensiones de la celda unitaria	$a = 9,3574(6)$ Å	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 9,95296$ Å	$= 90^\circ$
	$c = 23,598515$ Å	$\gamma = 90^\circ$
Volumen	2197,8(2) Å³	
Z	4	
Densidad (calculada)	1,409 mg/m ³	
Reflexiones recogidas	30531	
Reflexiones independientes	3692 [R(int) = 0.0543]	
Índices R finales [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0,0261, wR2 = 0,0607	
Índices R (todos los datos)	R1 = 0,0286, wR2 = 0,0620	

Ejemplo 4

LOXBAL·H₂O

Monohidrato del cocrystal 1:2 de oxalato de litio y beta alanina

Reacción		
$2LiOH + C_2H_2O_4$		
+	→	$C_2O_4Li_2(H_2O)(C_3H_7NO_2)_2$
		

Hidróxido de litio (>98 %, anhidro, usado tal como se recibe de Sigma Aldrich, 47,9 mg, 2,0 mmol), ácido oxálico (>99 % usado tal como se recibe de Sigma Aldrich, 90,0 mg, 1,0 mmol) y beta alanina (99+ % pura, utilizado tal como se recibió de Aldrich, 178,1 mg, 2,0 mmol)) se disolvieron en 3,0 ml de agua desionizada. La solución se evaporó en una placa caliente hasta que emergieron cristales de la solución. Se recogieron agujas incoloras (140,0 mg) de la solución caliente.

Los cristales de LOXBAL·H₂O se caracterizaron mediante cristalografía de rayos X de cristal único (Tabla 4).

La Figura 13 muestra los patrones de difracción de rayos X calculados de LOXBAL·H₂O. Como puede verse en la Figura 13, se observaron picos principales en el patrón de difracción de rayos X de polvo calculado en aproximadamente las siguientes posiciones: 7,0, 18,3, 21,2, 22,3, 24,4, 28,4 y 29,0.

La Figura 14 muestra una imagen de microscopio digital de cristales de LOXBAL·H₂O.

La estructura de rayos X del cristal único revela que LOXBAL·H₂O es un cocrystal iónico 1:2 de oxalato de litio y beta alanina con una molécula de agua en la red cristalina. Cada catión de litio se coordina con tres carboxilatos puente de oxalato, un carboxilato de beta alanina y una molécula de agua que se coordina como un ligando acuático. La

estructura resultante es la de una red bidimensional (Figura 15) que se conecta aún más a través de enlaces de hidrógeno de moléculas de agua para formar una red tridimensional de enlaces de hidrógeno.

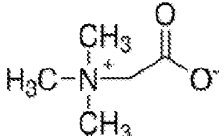
La Figura 15 muestra el diagrama de empaquetamiento de cristales de LOXBAL·H₂O.

Tabla 4: Datos de difracción de rayos X de cristal único para LOXBAL·H ₂ O (difractómetro de fotones de riesgo Bruker-D8)			
Datos cristalográficos			
Formula empírica	C ₈ H ₁₆ Li ₂ N ₂ O ₉		
Peso de la fórmula	149,05		
Temperatura	100 (2) K		
Longitud de onda	1,54178 Å		
Sistema de cristal	Monoclínico		
Grupo espacial	C2/c		
Dimensiones de la celda unitaria	a = 25,2895 (15) Å	α = 90°	
	b = 5,3066 (3) Å	β = 97,360(2)°	
	c = 10,0243 (6) Å	γ = 90°	
Volumen	1334,19 (14) Å ³		
Z	4		
Densidad (calculada)	1,484 mg/m ³		
Reflexiones recogidas	9904		
Reflexiones independientes	1106 [R(int) = 0,0455]		
Índices R finales [I>2sigma(I)]	R1 = 0,0307, wR2 = 0,0777		
Índices R (todos los datos)	R1 = 0,0325, wR2 = 0,0799		

Ejemplo 5

LSCBTN·2H₂O

El dihidrato del cocrystal 1:1 de sacarinato de litio y betaína

Reacción		
LiOH + C ₇ H ₅ NO ₃ S		
+	→	C ₇ H ₄ SO ₃ NLi(H ₂ O) ₂ -C ₅ H ₁₁ NO ₂
		

Hidróxido de litio (>98 %, anhidro, usado tal como se recibe de Sigma Aldrich, 23,9 mg, 1,0 mmol), sacarina (>99 % usado tal como se recibe de Sigma Aldrich, 183,1 mg, 1,0 mmol) y betaína (99+ % pura, usada tal como se recibió de Aldrich, 117,1 mg, 1,0 mmol) se disolvieron en 4,0 ml de agua desionizada. La solución se evaporó en una placa caliente hasta que emergieron cristales de la solución. Se recogieron placas incoloras (127,0 mg) de la solución caliente.

Los cristales de LSCBTN·2H₂O se caracterizaron mediante cristalografía de rayos X de cristal único (Tabla 5) y difracción de rayos X de polvo (Bruker D8 advance, radiación de Cu) (Figura 16; calculado (arriba) y experimental (abajo)). Como puede verse en la Figura 16, los picos principales se encuentran en las siguientes posiciones: 5,2, 14,7, 15,2, 18,5, 21,6, 22,7, 24,3, 25,0 y 26,4.

La Figura 17 muestra una comparación de los patrones de difracción de rayos X de polvo calculados y experimentales de LSCBTN·2H₂O.

La Figura 18 muestra una imagen de microscopio digital de cristales LSCBTN·2H₂O.

La estructura de rayos X del cristal único revela que LSCBTN·2H₂O es un cocrystal 1:1 de sacarinato de litio y betaína con dos moléculas de agua en la red cristalina. Cada catión de litio está unido por dos restos de carboxilato de betaína (distancias de enlace Li-O: 1,921 Å, 1,940 Å) para formar una cadena de recubrimiento y también está

coordinada por dos moléculas de agua (distancias de enlace Li-O: 1,955 Å y 1,893 Å). Estas moléculas de agua forman enlaces de hidrógeno con el carbonilo y el nitrógeno básico de los aniones sacarínatos.

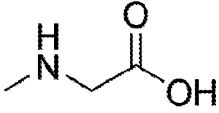
La Figura 19 muestra el diagrama de empaquetamiento de cristales de LSCBTN·2H₂O.

Tabla 5: Datos de difracción de rayos X de un solo cristal para LSCBTN·2H ₂ O (difractómetro Bruker-AXS APEX2 CCD)		
Datos cristalográficos		
Formula empírica	C ₁₂ H ₁₉ LiN ₂ O ₇ S	
Peso de la fórmula	342,29	
Temperatura	296 (2) K	
Longitud de onda	1,54178 Å	
Sistema de cristal	Ortorrómbico	
Grupo espacial	P b c a	
Dimensiones de la celda unitaria	a = 11,9004 (2) Å	α = 90°
	b = 8,1845 (10) Å	β = 90°
	c = 33,2368 (2) Å	γ = 90°
Volumen	3237,22 (8) Å ³	
Z	8	
Densidad (calculada)	1,405 mg/m ³	
Reflexiones recogidas	26918	
Reflexiones independientes	2941 [R(int) = 0.0524]	
Índices R finales [I>2σ(I)]	R1 = 0,0358, wR2 = 0,0925	
Índices R (todos los datos)	R1 = 0,0440, wR2 = 0,0978	

Ejemplo 6

LSCSAR

Monohidrato de cocrystal de sacarinato de litio y sarcosina 1:1

Reacción		
LiOH + C ₇ H ₅ NO ₃ S		
+	→	C ₇ H ₄ NO ₃ SLi(H ₂ O)(C ₃ H ₇ NO ₂)
		

Hidróxido de litio (>98 %, anhidro, usado tal como se recibe de Sigma Aldrich, 23,9 mg, 1,0 mmol), sacarina (>99 % usado tal como se recibe de Sigma Aldrich, 183,1 mg, 1,0 mmol) y sarcosina (99+ % pura, usada como se recibió de Aldrich, 178,1 mg, 2,0 mmol) se disolvieron en 4,0 ml de agua desionizada. La solución se evaporó en una placa caliente hasta que emergieron cristales de la solución. Se recogieron agujas incoloras (190,0 mg) de la solución caliente.

Los cristales de LSCSAR se caracterizaron mediante cristalografía de rayos X de cristal único (Tabla 6) y difracción de rayos X de polvo (Bruker D8 advance, radiación Cu) (Figura 20; calculado (arriba) y experimental (abajo)). Como puede verse en la Figura 20, los picos principales se encuentran en las siguientes posiciones: 12,7, 15,0, 16,5, 20,5, 23,1, 25,6 y 26,6.

La Figura 21 muestra una comparación de los patrones de difracción de rayos X de polvo experimentales y calculados de LSCSAR.

La Figura 22 muestra una imagen de microscopio digital de cristales LSCSAR.

La estructura de rayos X de cristal único revela que LSCSAR es un cocrystal 1:1 de sacarinato de litio y sarcosina con una molécula de agua coordinada con litio como ligando acuático. Cada catión de litio está coordinado por dos carboxilatos de sarcosina, un grupo funcional carbonilo de sacarinato y una molécula de agua para lograr una coordinación tetraédrica distorsionada. Los cationes de litio están unidos por fracciones de carboxilato de sarcosina para formar cadenas lineales y los ligandos de agua forman enlaces de hidrógeno con cadenas adyacentes a través del átomo de nitrógeno básico de sacarinato.

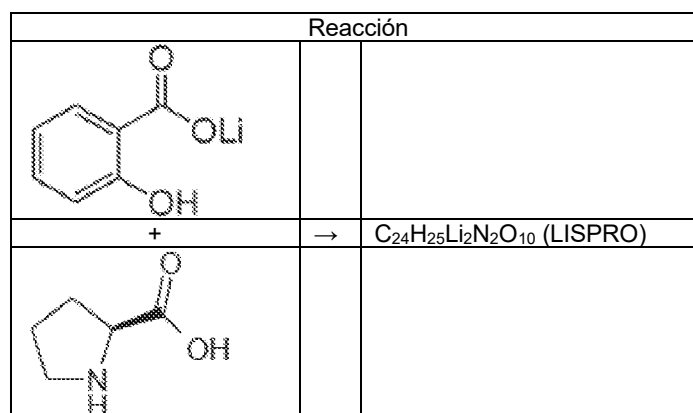
La Figura 23 muestra el diagrama de empaquetamiento de cristales de LSCSAR.

Tabla 6: Datos de difracción de rayos X de cristal único para LSCSAR (difractor de fotones de riesgo Bruker-D8)			
Datos cristalográficos			
Formula empírica	C ₁₀ H ₁₃ LiN ₂ O ₆ S		
Peso de la fórmula	296,22		
Temperatura	111 (2) K		
Longitud de onda	1,54178 Å		
Sistema de cristal	Ortorrómbico		
Grupo espacial	Pbca		
Dimensiones de la celda unitaria	a = 7,8188 (2) Å	α = 90°	
	b = 10,9548 (3) Å	β = 90°	
	c = 29,2415 (7) Å	γ = 90°	
Volumen	2504,63 (11) Å ³		
Z	8		
Densidad (calculada)	1,571 mg/m ³		
Reflexiones recogidas	12748		
Reflexiones independientes	2180 [R(int) = 0,1089]		
Índices R finales [I>2sigma(I)]	R1 = 0,0399, wR2 = 0,0863		
Índices R (todos los datos)	R1 = 0,0536, wR2 = 0,0910		

Ejemplo 7

LISPRO

1:1 cocrystal de salicilato de litio y L-prolina



Se disolvieron salicilato de litio (99+ %, anhidro, usado tal como se recibió de Sigma Aldrich, 1 mmol) y L-prolina (99+ % pura, utilizada tal como se recibió de Sigma Aldrich, 1 mmol) en 2,0 ml de agua desionizada caliente. Se mantuvo en la placa caliente (75-90 °C) hasta la formación de cristales. Se recogieron cristales incoloros (aproximadamente 218 mg).

Los cristales de LISPRO se caracterizaron por espectroscopía FT-IR (Nicolet Avatar 320 FTIR, estado sólido) (Figura 24), DSC (instrumento TA 2920) (Figura 25), difracción de rayos X en polvo (Bruker AXS D8, radiación Cu) (Figura 26; calculado) y cristalografía de rayos X de cristal único (Tabla 7). Como puede verse en la Figura 26, se observaron picos principales en el patrón de difracción de rayos X de polvo calculado en aproximadamente las siguientes posiciones: 7,2, 11,3, 17,1, 18,6, 19,4, 20,9, 22,8, 24,7, 28,2°.

La Figura 27 muestra una imagen de microscopio digital de cristales LISPRO.

El análisis estructural de rayos X de cristal único revela que LISPRO contiene cuatro cationes de litio, cuatro aniones de salicilato y cuatro moléculas de L-prolina en la celda unitaria. Cada catión de litio se estabiliza mediante coordinación tetraédrica en capas bidimensionales onduladas de tipo rejilla cuadrada extendidas en las direcciones a y b. En la dirección c, las capas se mantienen unidas a través de la interacción pi-pi y CH...pi de los anillos aromáticos, así como también interacciones débiles CH...O.

La Figura 28 muestra un diagrama de empaquetamiento de cristales de LISPRO.

Tabla 7: Datos de difracción de rayos X de un solo cristal para LISPRO (difractómetro Bruker-AXS APEX2 CCD)

Datos cristalográficos

Formula empírica	$C_{24}H_{25}Li_2N_2O_{10}$	
Peso de la fórmula	515,34	
Temperatura	293(2) K	
Longitud de onda	1,54178 Å	
Sistema de cristal	Monoclínico	
Grupo espacial	$P2_1$	
Dimensiones de la celda unitaria	$a = 10,3591 (16) \text{ Å}$	$\alpha = 90,00^\circ$
	$b = 10,1545(14) \text{ Å}$	$\beta = 93,460 (10)$
	$c = 12,173(2) \text{ Å}$	$\gamma = 90,00^\circ$
Volumen	$1278,2 (4) \text{ Å}^3$	
Z	2	
Densidad (calculada)	$1,339 \text{ mg/m}^3$	
Reflexiones recogidas	5567	
Reflexiones independientes	3498 [$R(\text{int}) = 0,0431$]	
Índices R finales [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0,0976$, $wR2 = 0,2651$	
Índices R (todos los datos)	$R1 = 0,1439$, $wR2 = 0,3124$	

Ejemplo 8

En este ejemplo, se utilizó sacarinato como contraión en la síntesis de nuevos cocrisales iónicos de litio (ICC) con aminoácidos: betaína (BTN) y sarcosina (SAR). La selección de la sacarina como contraión está justificada porque es un edulcorante artificial y puede usarse con seguridad como aditivo alimentario. El sacarinato de litio (LSC) se informa en la literatura abierta como 11/6 de hidrato (Ong, TT; Kavuru, P.; Nguyen, T.; Cantwell, R.; Wojtas, L.; Zaworotko, MJ J Am Chem Soc, 2011, 133, 9224-9227. (B) Zaworotko, MJ; Shytle, RD; Teng, AT; Kavuru, P.; Cantwell, RN; Nguyen, T.; Smith, AJ Preparation of lithium cocrystals for pharmaceuticals. WO 2012129568, 2012). Se sintetizaron nuevos ICC a partir de métodos de molienda mecánica y evaporación lenta de agua y los mecanismos de reacción son como se describió anteriormente en la presente descripción. Dos nuevos cocrisales iónicos, LSCBTN (betaína de sacarinato de litio) y LSCSAR (sarcosina de sacarinato de litio) se caracterizaron mediante difracción de rayos X de un solo cristal, difracción de rayos X de polvo, análisis termogravimétrico y espectroscopía infrarroja

Una actividad biológica prometedora del litio que tiene implicaciones para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas (KM Boje y PK Arora, Brain research, 1992, 587, 250-256) y depresión (M. Ghasemi, H. Sadeghipour, A. Mosleh, HR Sadeghipour, AR Mani y AR Dehpour, European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology, 2008, 18, 323-332) es la capacidad de atenuar el óxido nítrico producido por la microglía. Para determinar si estos nuevos ICC de LSC podrían ofrecer una bioactividad moduladora microglial más potente, se usó un modelo de neuroinflamación in vitro de microglía activado por lipopolisacárido (LPS). Smith y otros utilizaron este modelo e informó que otro ICC de litio atenuó la liberación de óxido nítrico (NO) de la microglía estimulada por LPS, una bioactividad conocida del litio (Smith, AJ; Kim, SH; Duggirala, NK; Jin, J.; Wojtas, L.; Ehrhart, J.; Giunta, B.; Tan, J.; Zaworotko, MJ; Shytle, DR, Mol. Pharm.). Las células de microglía BV2 se trataron con LIC (LiCl), LSC (sacarinato de litio), LSCBTN y LSCSAR a 12,5 y 25 mM en DMEM durante 1 hora antes de la activación de la microglía con 100 ng/ml de LPS. El nitrito (NO_2^-), un producto de degradación estable del NO, se midió en el medio 24 horas más tarde mediante el uso de un sistema de reactivos de Griess (Promega). Los resultados se muestran en la Figura 29.

Como se ilustra en la Figura 29, el LPS aumentó la producción de NO por la microglía BV2. Además, todos los tratamientos con litio atenuaron esta respuesta proinflamatoria en diferentes grados. A 25 mM, ambos LSC ICC inhibieron completamente la producción de NO ($*p > 0,05$ en comparación con el control sin LPS). Curiosamente, se encontró que LIC solo era parcialmente efectivo. El LSC superó a LIC en ambas concentraciones. Sin embargo, ambos LSC ICC superaron a las sales de litio (LIC y LSC) en todas las concentraciones probadas ($**p < 0,01$). Esto sugiere que el aumento de la bioactividad se debe a las acciones sinérgicas de los aminoácidos o que estos nuevos ICC de litio son más permeables a las células de la microglía BV2. Actualmente se cree que lo último es más probable y mejoró las actividades moduladoras microgliales que observamos. Estos hallazgos son importantes y aplicables a todos los esfuerzos de descubrimiento de fármacos basados en la ingeniería de cristales.

REIVINDICACIONES

1. Un cocrystal que tiene la fórmula $\text{LiX} \cdot a\text{M}$, o un solvato o hidrato del mismo, en donde

5 X es una base conjugada de un ácido orgánico, seleccionado de acetato, adipato, diacetato, alginato, aminosalicilato, anhidrometilencitrato, arecolina, arginina, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato (benceno), benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, bromuro de butilo, butirato, edentado de calcio, edentado de calcio, alcanforato, camsilato (alcanforsulfonato), citrato, diclorhidrato, edentado, edisilato (1,2-etanodisulfonato), estolato (lauril sulfato), esilato (etanosulfonato), fumarato, gluceptato (glucoheptonato), gluconato, digluconato, glucuronato, glutamato, glicerofosfato, glucolilarsanilato (p-glicolamidofenilarsonato), hexilresorcinato, hidrabamina (N,N'-di(dehidroabietil)etilendiamina), hidroxinaftoato, isetionato (2-hidroxietanosulfonato), lactato, lactobionato, lisina, malato, maleato, mandelato, mesilato, bromuro de metilo, metilenbis (salicilato), nitrato de metilo, sulfato de metilo, mucato, napdisilato (1,5-naftalenodisulfonato), napsilato, oxalato, palmitato, pamoato (embonato), pantotenato, pectinato, feniletilbarbiturato, picrato, poligalacturonato, propionato, sacarinato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, disuccinato, tanato, tartrato, tereftalato, teoclatos (8-cloroteofilinato), tiocianato, trietyoduro, undecanoato o xinafoato (1-hidroxi-2-naftalenocarboxilato),

10 M es un compuesto zwitteriónico neutro, una xantina o sus derivados, un polifenol, un flavonoide o un aminoácido; y

15 a es de 0,5 a 4.

20

2. Un cocrystal que tiene la fórmula $\text{LiX} \cdot a\text{M} \cdot b\text{S}$ en donde

25 X es una base conjugada de un ácido orgánico, seleccionado de acetato, adipato, diacetato, alginato, aminosalicilato, anhidrometilencitrato, arecolina, arginina, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato (benceno), benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, bromuro de butilo, butirato, edentado de calcio, edentado de calcio, alcanforato, camsilato (alcanforsulfonato), citrato, diclorhidrato, edentado, edisilato (1,2-etanodisulfonato), estolato (lauril sulfato), esilato (etanosulfonato), fumarato, gluceptato (glucoheptonato), gluconato, digluconato, glucuronato, glutamato, glicerofosfato, glucolilarsanilato (p-glicolamidofenilarsonato), hexilresorcinato, hidrabamina (N,N'-di(dehidroabietil)etilendiamina), hidroxinaftoato, isetionato (2-hidroxietanosulfonato), lactato, lactobionato, lisina, malato, maleato, mandelato, mesilato, bromuro de metilo, metilenbis (salicilato), nitrato de metilo, sulfato de metilo, mucato, napdisilato (1,5-naftalenodisulfonato), napsilato, oxalato, palmitato, pamoato (embonato), pantotenato, pectinato, feniletilbarbiturato, picrato, poligalacturonato, propionato, sacarinato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, disuccinato, tanato, tartrato, tereftalato, teoclatos (8-cloroteofilinato), tiocianato, trietyoduro, undecanoato o xinafoato (1-hidroxi-2-naftalenocarboxilato),

30 M es un compuesto zwitteriónico neutro, una xantina o sus derivados, un polifenol, o un flavonoide o un aminoácido;

35 a es de 0,5 a 4, b es 0, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5 o 3, y

40 S es solvente o agua.

3. El cocrystal, solvato o hidrato de acuerdo con la reivindicación 1 o el cocrystal de acuerdo con la reivindicación 2, en donde M es leucina.

- 45 4. El cocrystal, solvato o hidrato de acuerdo con la reivindicación 1 o el cocrystal de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la estructura cristalina de la estructura del cocrystal puede caracterizarse mediante al menos dos técnicas seleccionadas del grupo que consiste en difracción de rayos X de polvo, cristalografía de rayos X de cristal único, calorimetría diferencial de barrido, espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier y análisis termogravimétrico.

- 50 5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cocrystal iónico o un solvato o hidrato del mismo, el compuesto de cocrystal iónico comprende una sal de litio y una molécula orgánica neutra en una relación estequiométrica en donde la sal de litio comprende una base conjugada de un ácido orgánico, seleccionado de

55 acetato, adipato, diacetato, alginato, aminosalicilato, anhidrometilencitrato, arecolina, arginina, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato (benceno), benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, bromuro de butilo, butirato, edentado de calcio, edentado de calcio, alcanforato, camsilato (alcanforsulfonato), citrato, diclorhidrato, edentado, edisilato (1,2-etanodisulfonato), estolato (laurilsulfato), esilato (etanosulfonato), fumarato, gluceptato (glucoheptonato), gluconato, digluconato, glucuronato, glutamato, glicerofosfato, glucolilarsanilato (p-glicolamidofenilarsonato), hexilresorcinato, hidrabamina (N,N'-di(dehidroabietil)etilendiamina), hidroxinaftoato, isetionato (2-hidroxietanosulfonato), lactato, lactobionato, lisina, malato, maleato, mandelato, mesilato, bromuro de metilo, metilenbis (salicilato), nitrato de metilo, sulfato de metilo, mucato, napdisilato (1,5-naftalenodisulfonato), napsilato, oxalato, palmitato, pamoato (embonato), pantotenato, pectinato, feniletilbarbiturato, picrato, poligalacturonato, propionato, sacarinato,

60

65

salicilato, estearato, subacetato, succinato, disuccinato, tanato, tartrato, tereftalato, teocato (8-cloroteofilinato), tiocianato, trietyoduro, undecanoato o xinafoato (1-hidroxi-2-naftalenocarboxilato), y en donde la molécula orgánica neutra se selecciona de un compuesto zwitteriónico neutro, una xantina o sus derivados, un polifenol, un flavonoide o un aminoácido.

6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el compuesto de cocrystal iónico o el solvato o hidrato del mismo tiene la fórmula $\text{LiX} \cdot a\text{M}$ o $\text{LiX} \cdot a\text{M} \cdot b\text{S}$, en donde

X es una base conjugada de un ácido orgánico, seleccionado de acetato, adipato, diacetato, alginato, aminosalicilato, anhidrometilencitrato, arecolina, arginina, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato (benceno), benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, bromuro de butilo, butirato, edentado de calcio, edentado de calcio, alcanforato, camsilato (alcanforsulfonato), citrato, diclorhidrato, edentado, edisilato (1,2-etanodisulfonato), estolato (lauril sulfato), esilato (etanosulfonato), fumarato, gluceptato (glucoheptonato), gluconato, digluconato, glucuronato, glutamato, glicerofosfato, glucolilarsanilato (p-glicolamidofenilarsonato), hexilresorcinato, hidrabamina (N,N'-di(dehidroabietil)etilendiamina), hidroxinaftoato, isetonato (2-hidroxietanosulfonato), lactato, lactobionato, lisina, malato, maleato, mandelato, mesilato, bromuro de metilo, metilenbis (salicilato), nitrato de metilo, sulfato de metilo, mucato, napsilato (1,5-naftalenodisulfonato), napsilato, oxalato, palmitato, pamoato (embonato), pantotenato, pectinato, feniletilbarbiturato, picrato, poligalacturonato, propionato, sacarinato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, disuccinato, tanato, tartrato, tereftalato, teocato (8-cloroteofilinato), tiocianato, trietyoduro, undecanoato o xinafoato (1-hidroxi-2-naftalenocarboxilato),

M es un compuesto zwitteriónico neutro, una xantina o sus derivados de la misma, un polifenol, un flavonoide o un aminoácido;

a es de 0,5 a 4, b es 0, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5 o 3, y

S es solvente o agua, opcionalmente en donde X es:

i) la base conjugada de un ácido carboxílico; o

ii) la base conjugada de un ácido orgánico que tiene un pKa en el intervalo de 0 a 10.

7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la composición farmacéutica:

i) comprende un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable; o

ii) está en una forma de unidad de dosificación que comprende un polvo, una tableta, una cápsula o un líquido.

8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, en donde M es:

i) un ácido nicotínico; o

ii) alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, isoleucina, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, selenocisteína, serina, taurina, treonina, triptófano, tirosina o valina.

9. Un cocrystal, solvato o hidrato que tiene la fórmula $\text{LiX} \cdot a\text{M}$, o un cocrystal que tiene la fórmula $\text{LiX} \cdot a\text{M} \cdot b\text{S}$, o una composición farmacéutica en donde el compuesto de cocrystal iónico o el solvato o hidrato del mismo tiene la fórmula $\text{LiX} \cdot a\text{M}$ o $\text{LiX} \cdot a\text{M} \cdot b\text{S}$, en donde X es la base conjugada del ácido acetilaminoacético; N-acetil-1-asparagina, N-acetilcistina, ácido adamantóico, ácido adipico, N-alquilsulfamatos, ácido antraquinona-1,5-disulfónico, sulfato de arabogalactano (arabino), arginina, aspartato, betaína, bis-2-carboxicromon-5-iloalcanos, carnitina, ácido 4-cloro-m-toluenosulfónico, decanoato, sulfato de diacetilo, dibenciletilendiamina, dietilamina, fosfato de diguacilo, sulfosuccinato de diocitilo, ácido embónico (pamoico), ácido 1,6-difosfórico de fructosa, ácido 1-fosfórico de glucosa, ácido 6-fosfórico de glucosa, 1-glutamina, hidroxinaftoato, 2-(4-imidazolil)etilamina, isobutanolamina, laurilsulfato, lisina, ácido metanosulfónico, N-metilglucamina, N-metilpiperazina, morfonina, ácido 2-naftalenosulfónico, octanoato, probenecid, ácido tánico, ácido acético de teobromina o 3,4,5-trimetoxibenzoato, trometamina,

M es un compuesto zwitteriónico neutro, una xantina o sus derivados, un polifenol, un flavonoide o un aminoácido,

a es de 0,5 a 4,

b es 0, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5 o 3, y

S es solvente o agua.

10. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la xantina o sus derivados, o el polifenol es:

i) cafeína, paraxantina, teofilina o treobromina; o

ii) se selecciona del grupo que consiste en ácidos fenólicos, flavonoides, estilbenoides; taninos, monofenoles, capsaicinoides y curcumina.

11. Un método de preparación de una composición farmacéutica que contiene una composición de cocrystal de litio, el método que comprende combinar una sal de litio y una molécula orgánica neutra complementaria en un solvente, la sal de litio comprende una base conjugada de un ácido orgánico, seleccionado de acetato, adipato, diacetato, alginato, aminosalicilato, anhidrometilencitrato, arecolina, arginina, ascorbato, asparateto, bencenosulfonato (benceno), benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, bromuro de butilo, butirato, edentado de calcio, edentado de calcio, alcanforato, camsilato (alcanforsulfonato), citrato, diclorhidrato, edentado, edisilato (1,2-etanodisulfonato), estolato (laurilsulfato), esilato (etanosulfonato), fumarato, gluceptato (glucoheptonato), gluconato, digluconato, glucuronato, glutamato, glicerofosfato, glucolilarsanilato (p-glicolamidofenilarsonato), hexilresorcinato, hidrabamina (N,N'-di(deshidroabietil)etilendiamina), hidroxinaftoato, isetionato (2-hidroxietanosulfonato), lactato, lactobionato, lisina, malato, maleato, mandelato, mesilato, bromuro de metilo, metilenbis (salicilato), nitrato de metilo, sulfato de metilo, mucato, napdisilato (1,5-naftalenodisulfonato), napsilato, oxalato, palmitato, pamoato (embonato), pantotenato, pectinato, feniletilbarbiturato, picrato, poligalacturonato, propionato, sacarinato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, disuccinato, tanato, tartrato, tereftalato, teoclato (8-cloroteofilinato), tiocianato, trietyoduro, undecanoato o xinafoato (1-hidroxí-2-naftalenocarboxilato), la molécula orgánica neutra complementaria se selecciona de un compuesto zwitteriónico neutro, una xantina o sus derivados, un polifenol, un flavonoide o un aminoácido, y evaporar o enfriar el solvente para formar una composición de cocrystal iónico de litio orgánico, tal como un solvato o un hidrato, que comprende la sal de litio y la molécula orgánica neutra en una relación estequiométrica, y combinar la composición de cocrystal de litio con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, opcionalmente en donde la relación estequiométrica del compuesto orgánico neutro complementario a la sal de litio es:
- i) 0,5:1 a 4:1, respectivamente; o
 - ii) 0,5:1, respectivamente; o
 - iii) 1:1, respectivamente; o
 - iv) 2:1, respectivamente.
12. El método de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el método comprende:
- i) combinar un compuesto que contiene litio, un ácido orgánico y el compuesto orgánico neutro complementario en el solvente; o
 - ii) combinar hidróxido de litio, un ácido orgánico y el compuesto orgánico neutro complementario en el solvente; o
 - iii) introducir una sal de litio de anión orgánico y el compuesto orgánico neutro complementario en el solvente.
13. El cocrystal, solvato o hidrato de acuerdo con la reivindicación 1, el cocrystal de acuerdo con la reivindicación 2 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, en donde a es:
- i) 0,5; o
 - ii) 1; o
 - iii) 1,5; o
 - iv) 2; o
 - v) 2,5; o
 - vi) 3; o
 - vii) 3,5; o
 - viii) 4.

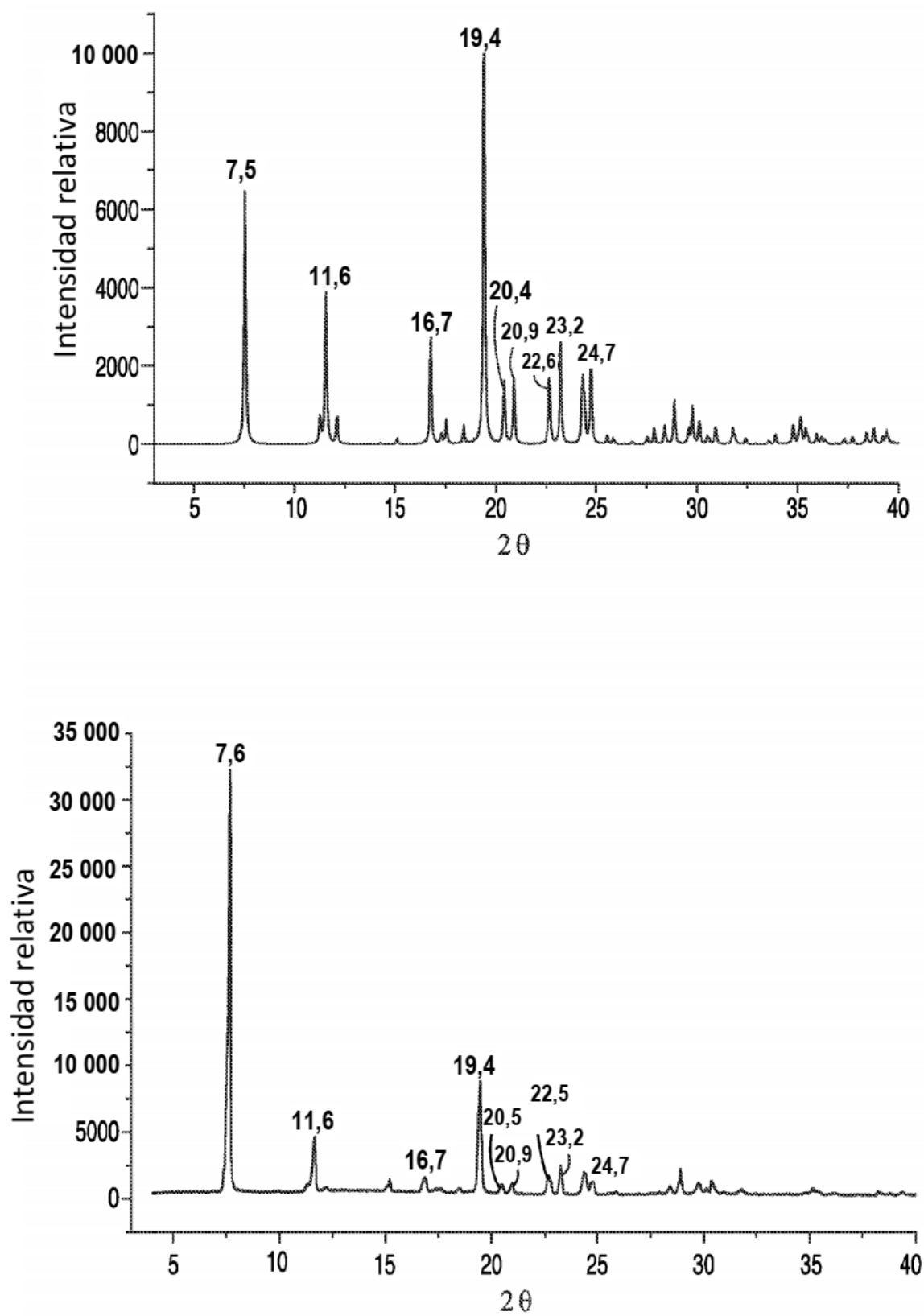


Figura 1

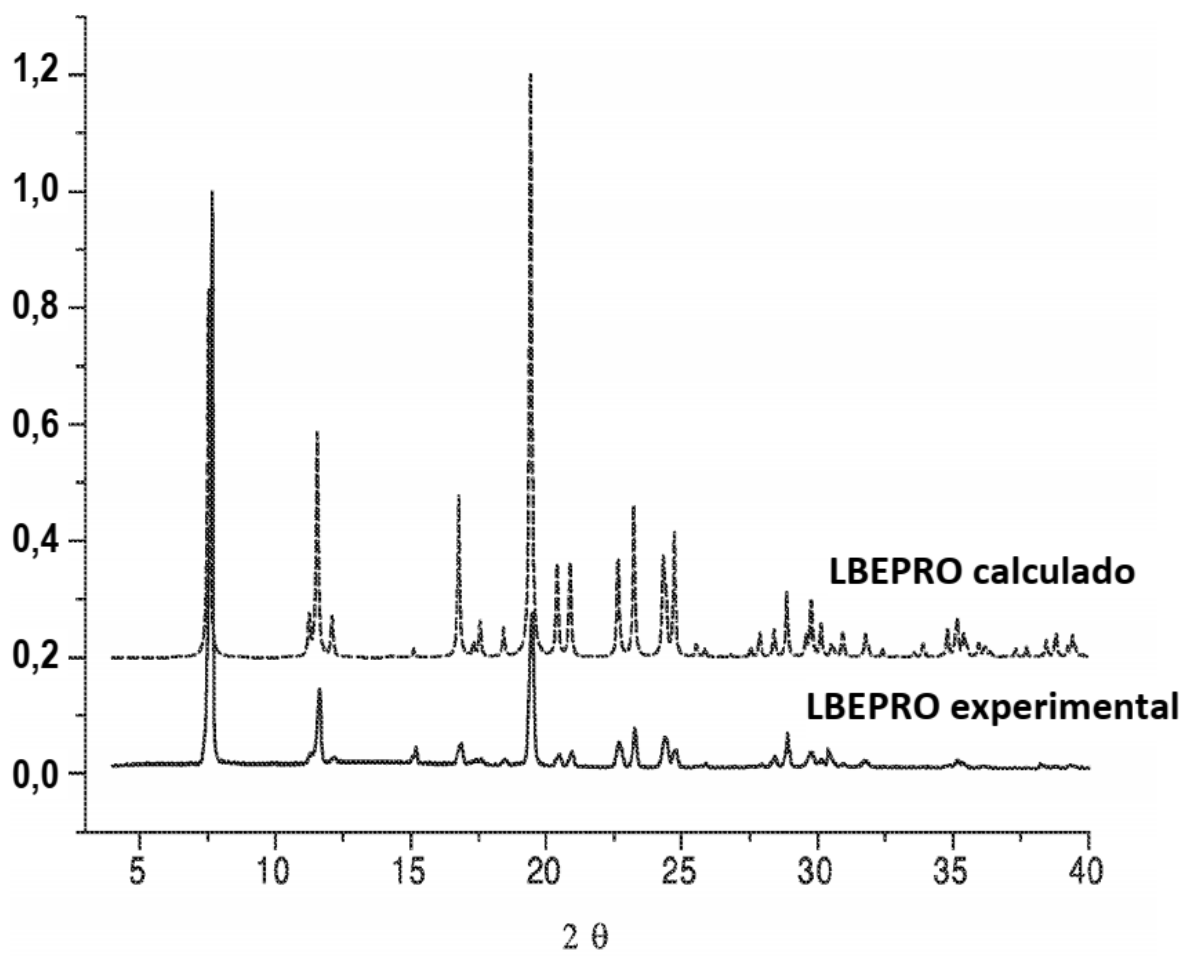


Figura 2

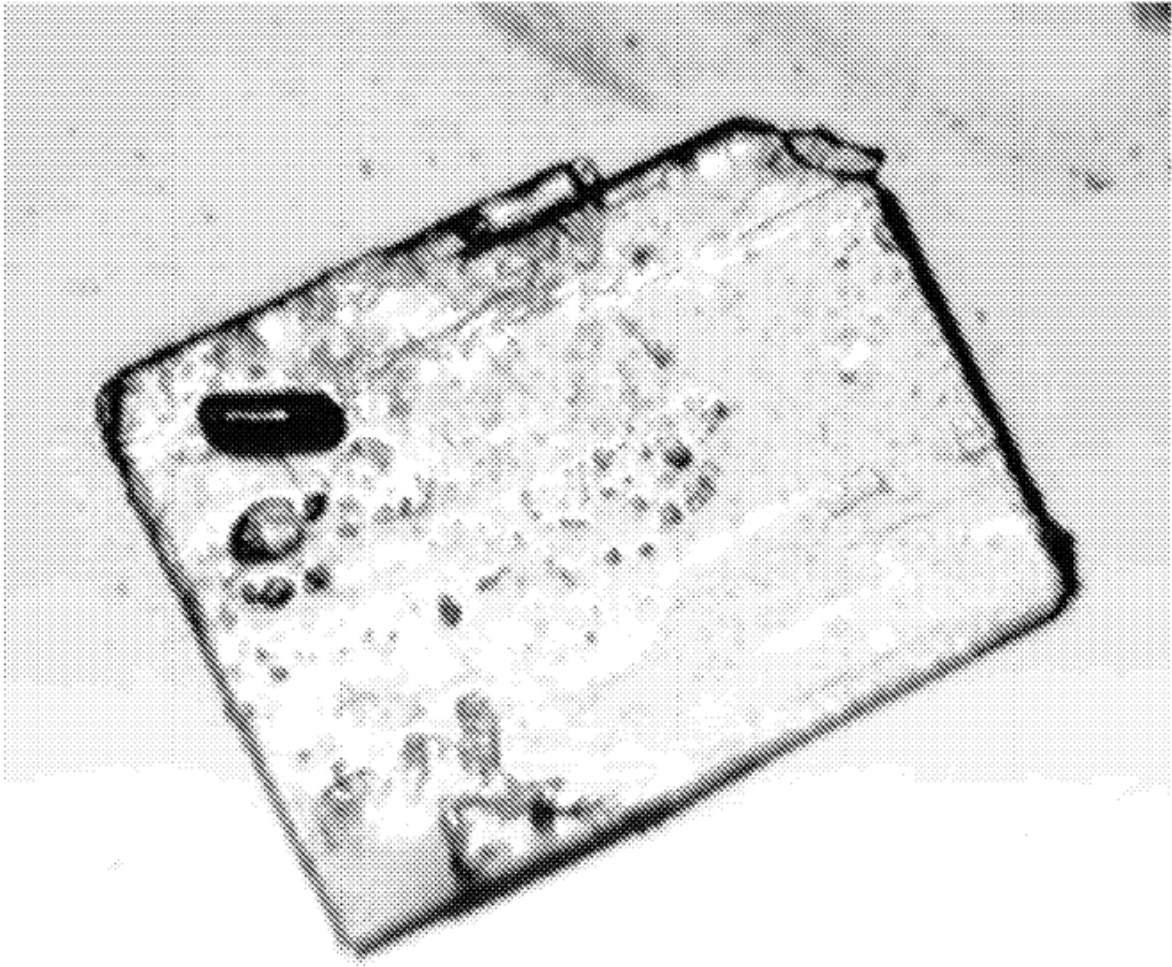


Figura 3

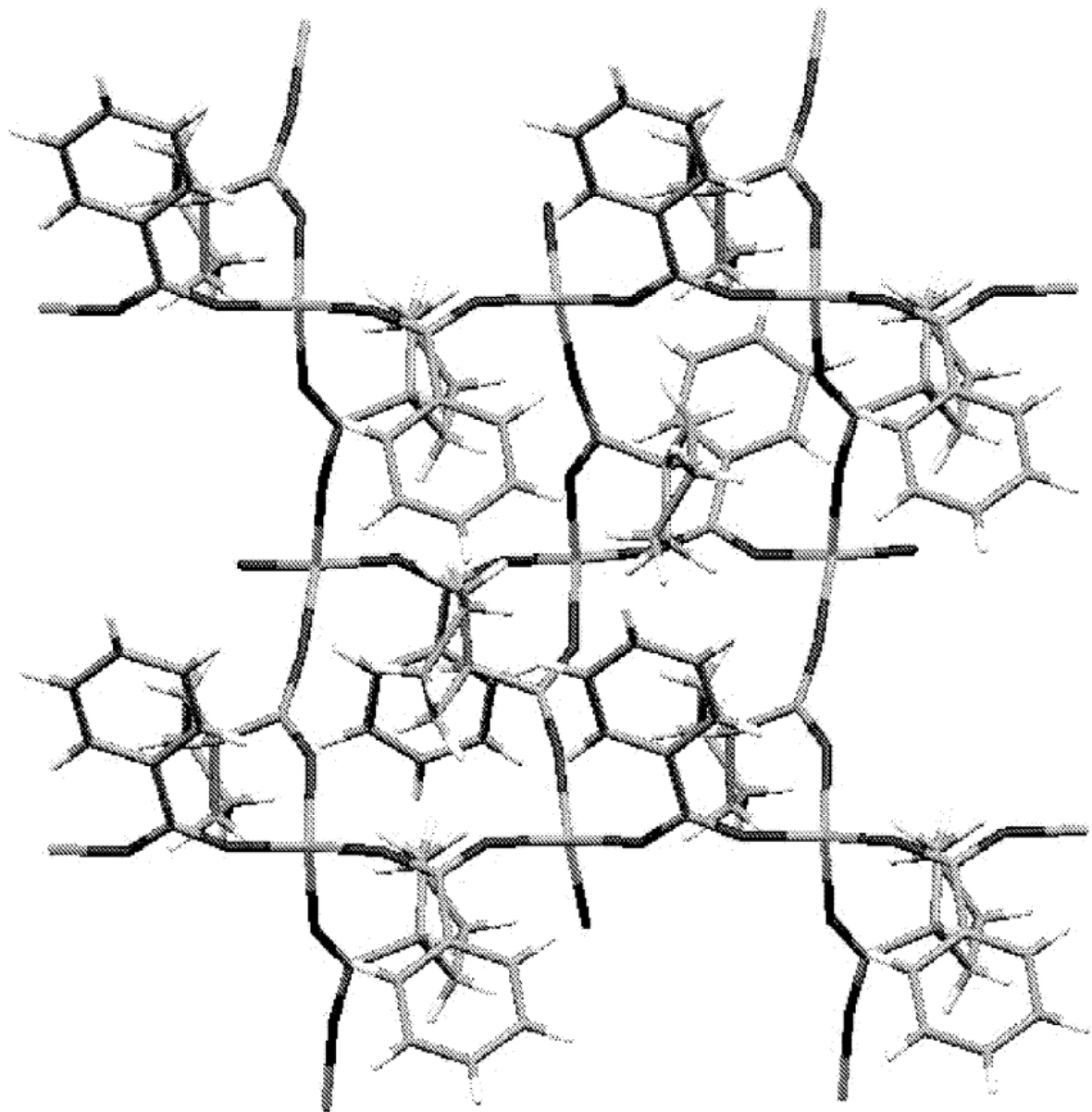


Figura 4

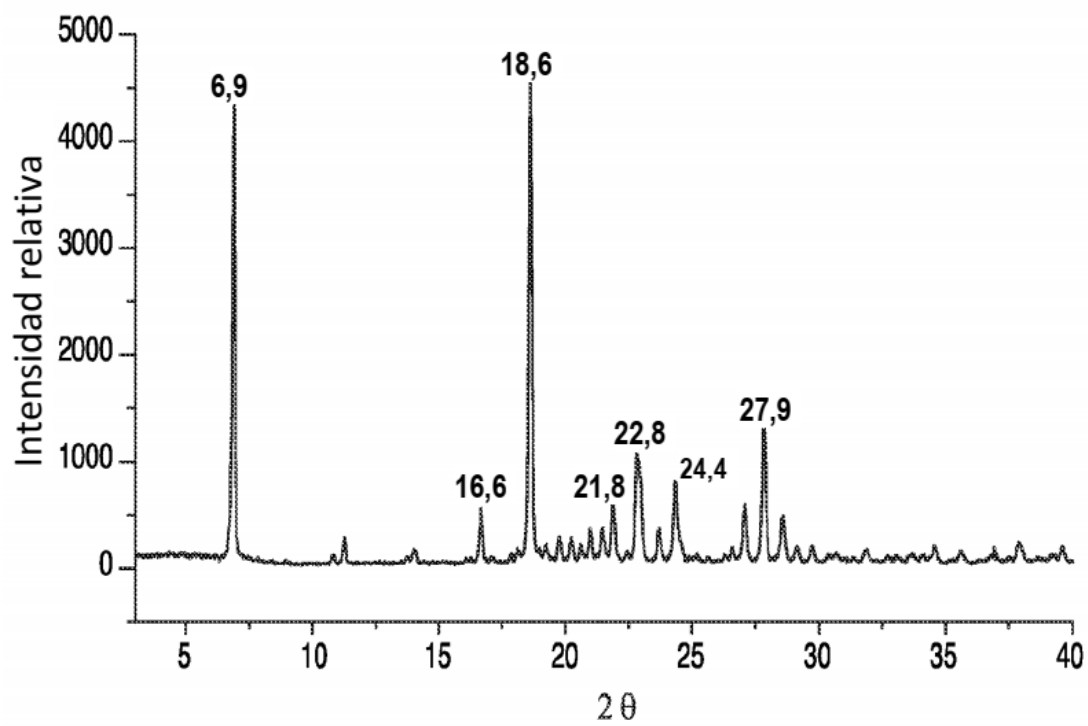
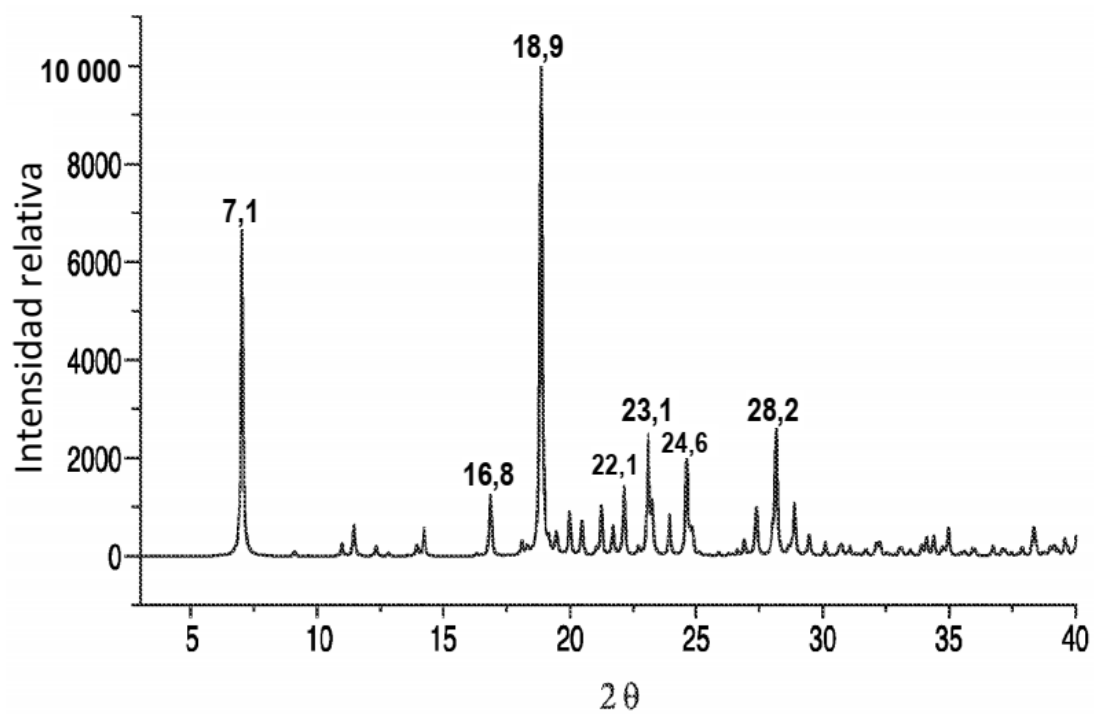


Figura 5

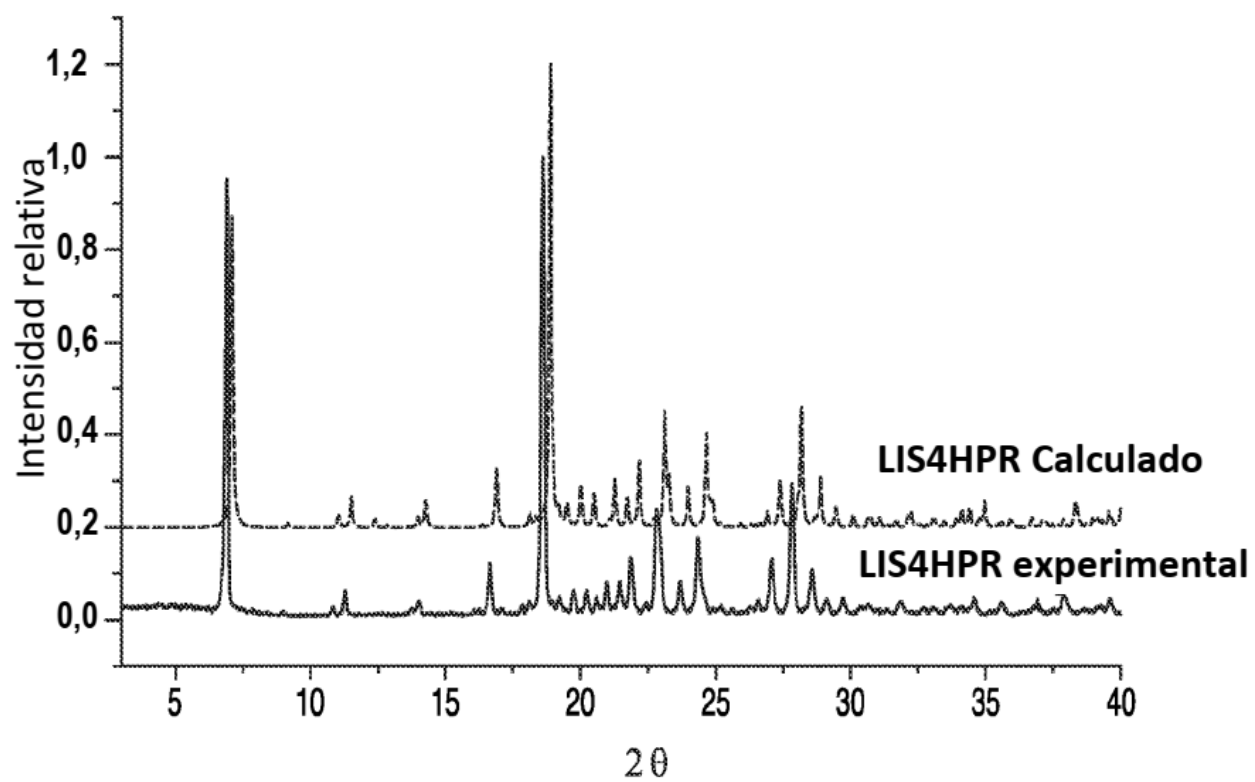


Figura 6

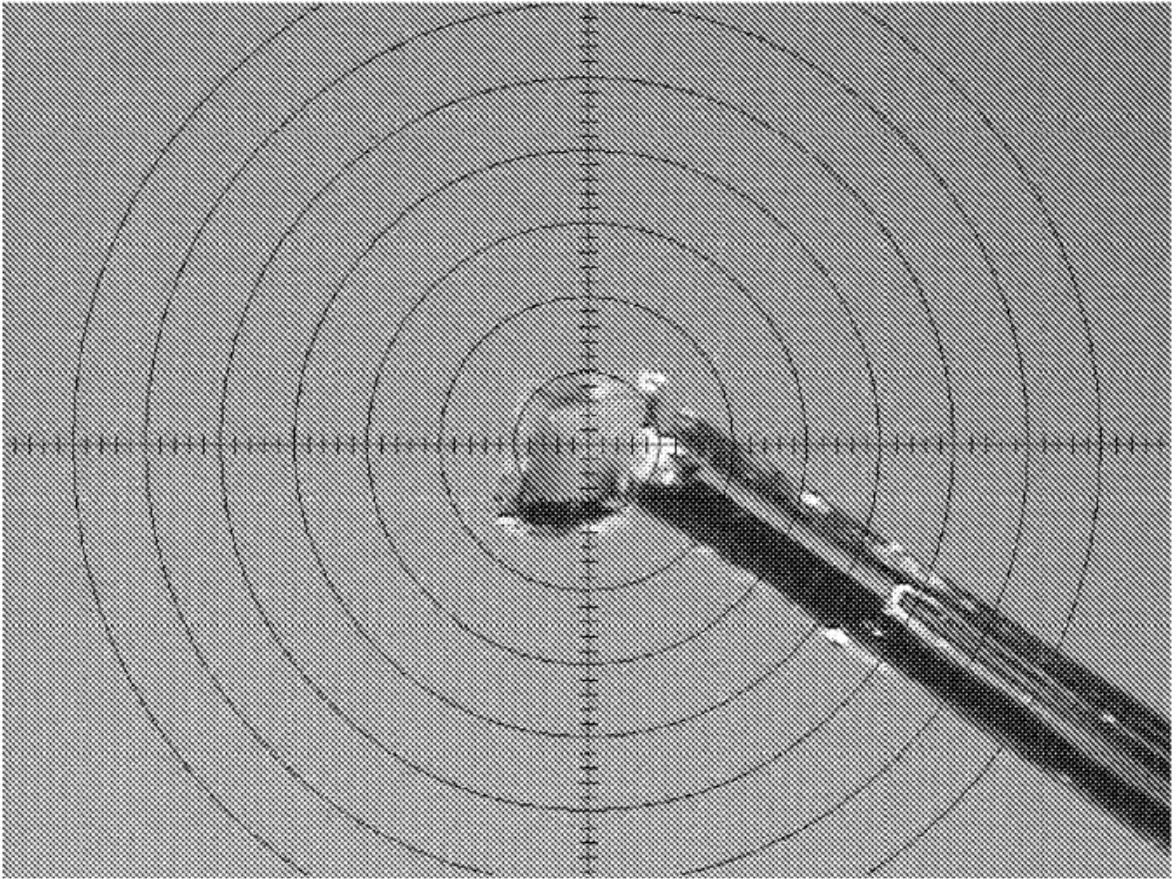


Figura 7

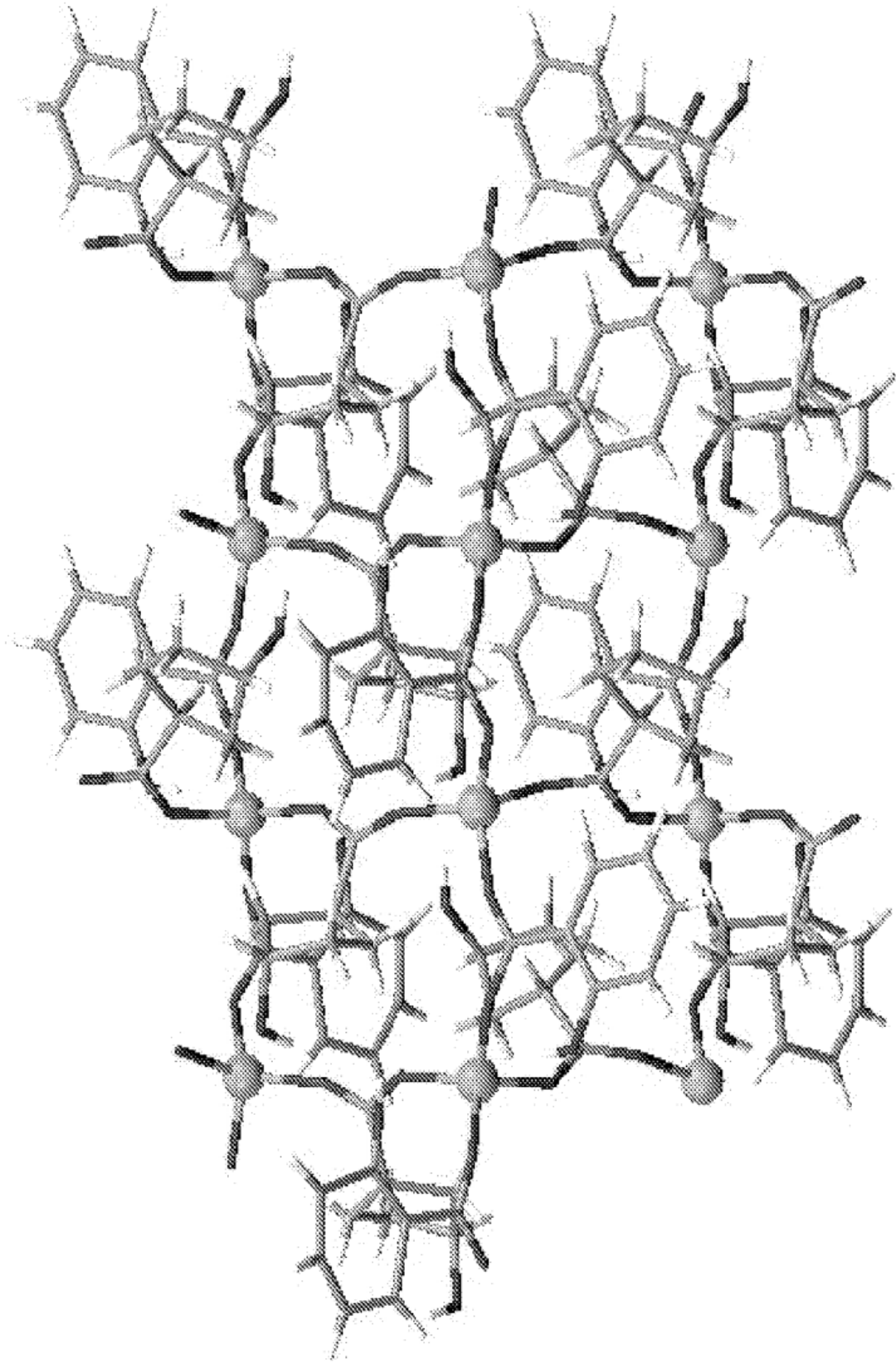


Figura 8

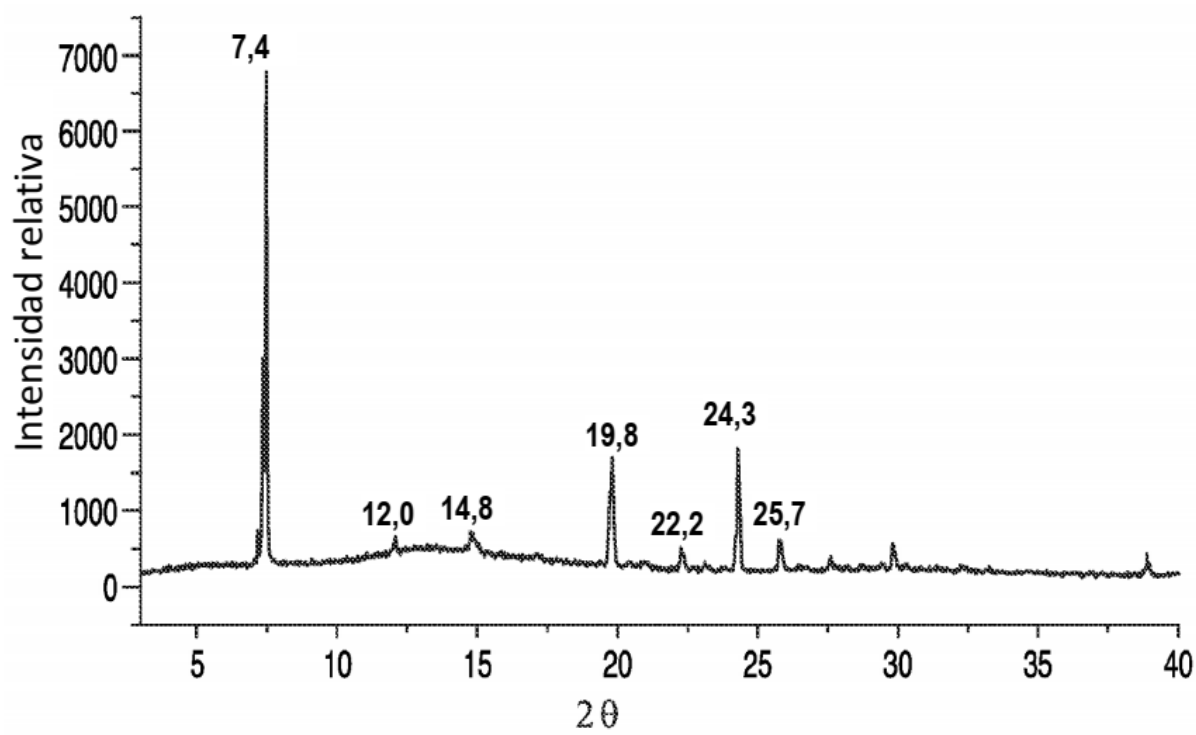
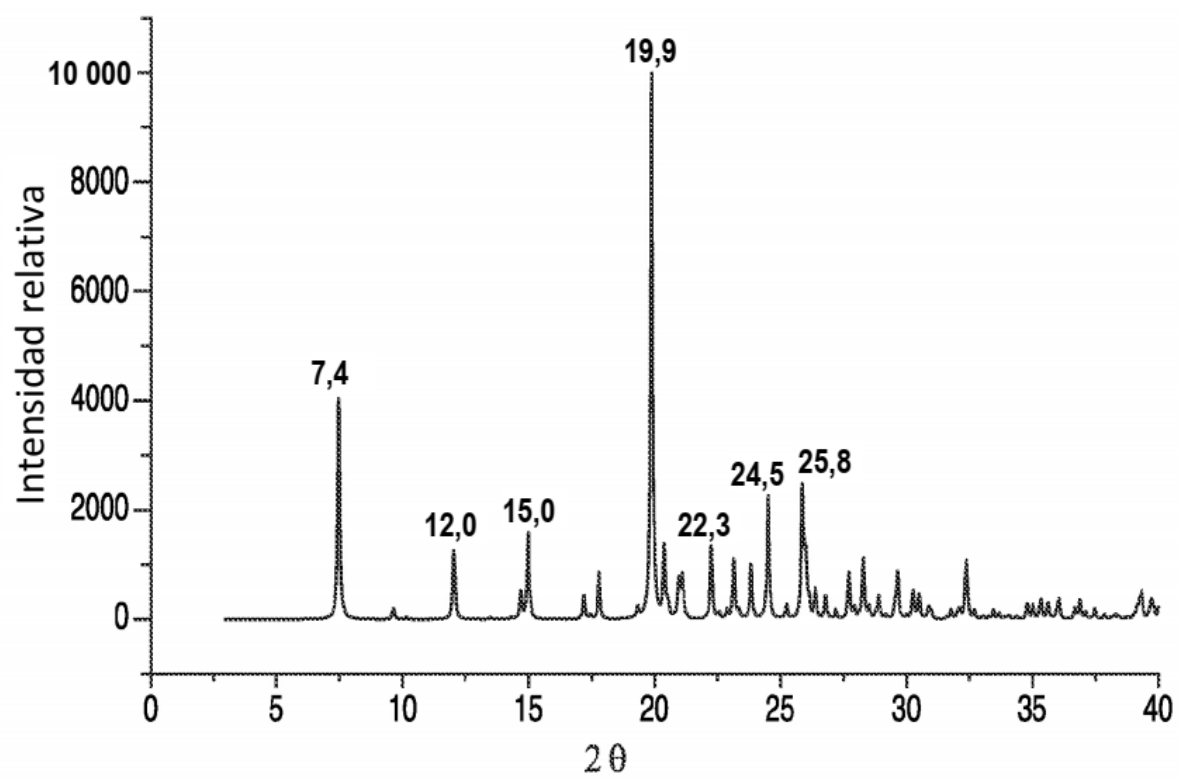


Figura 9

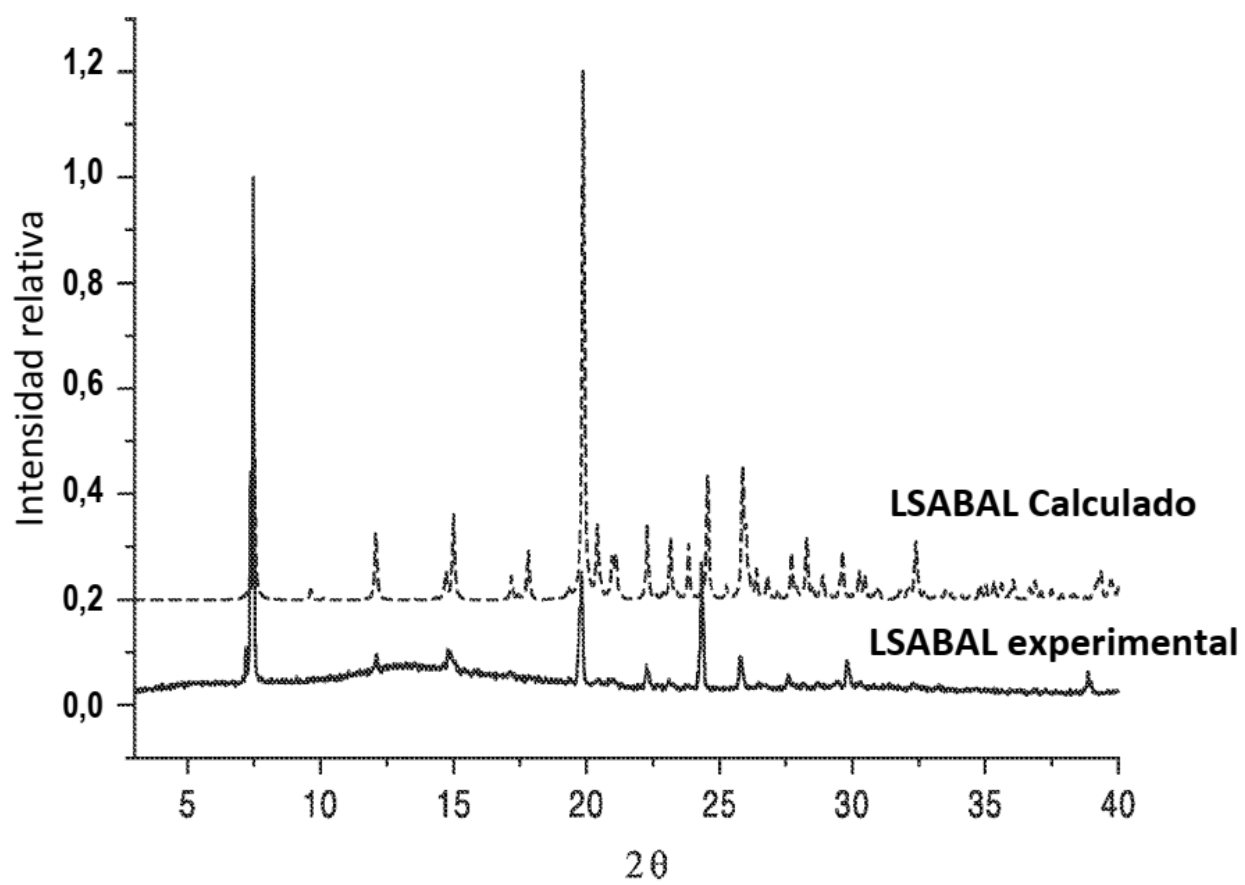


Figura 10

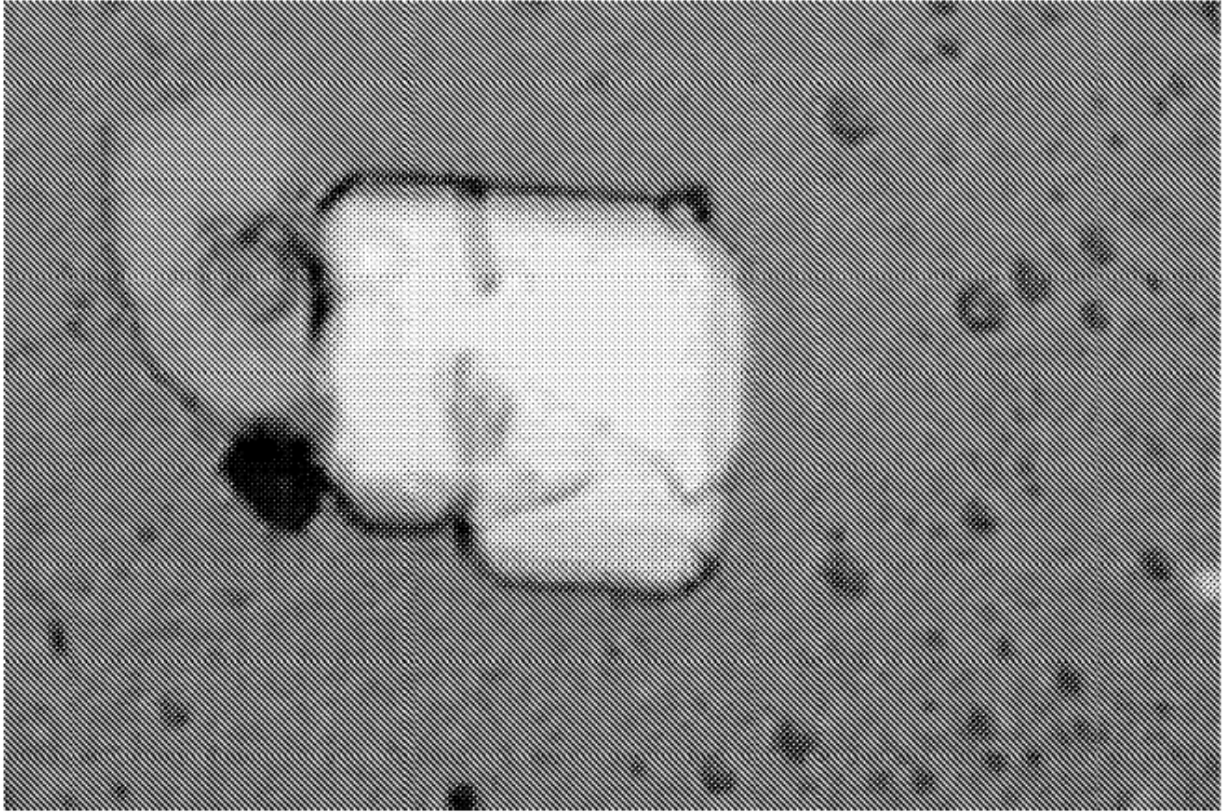


Figura 11

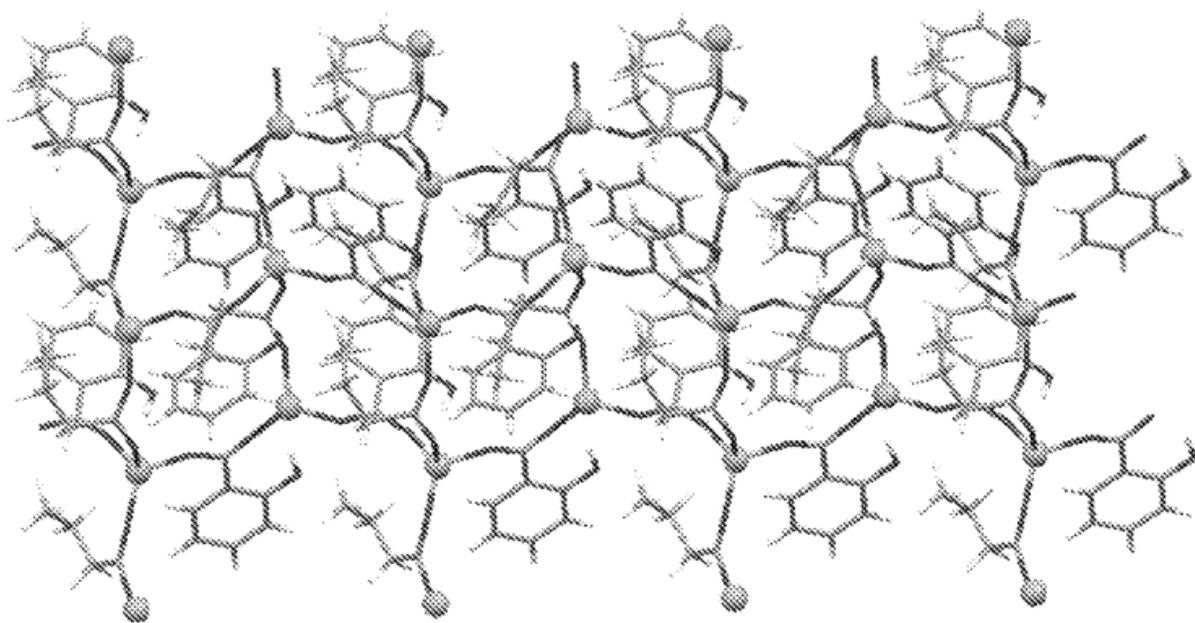


Figura 12

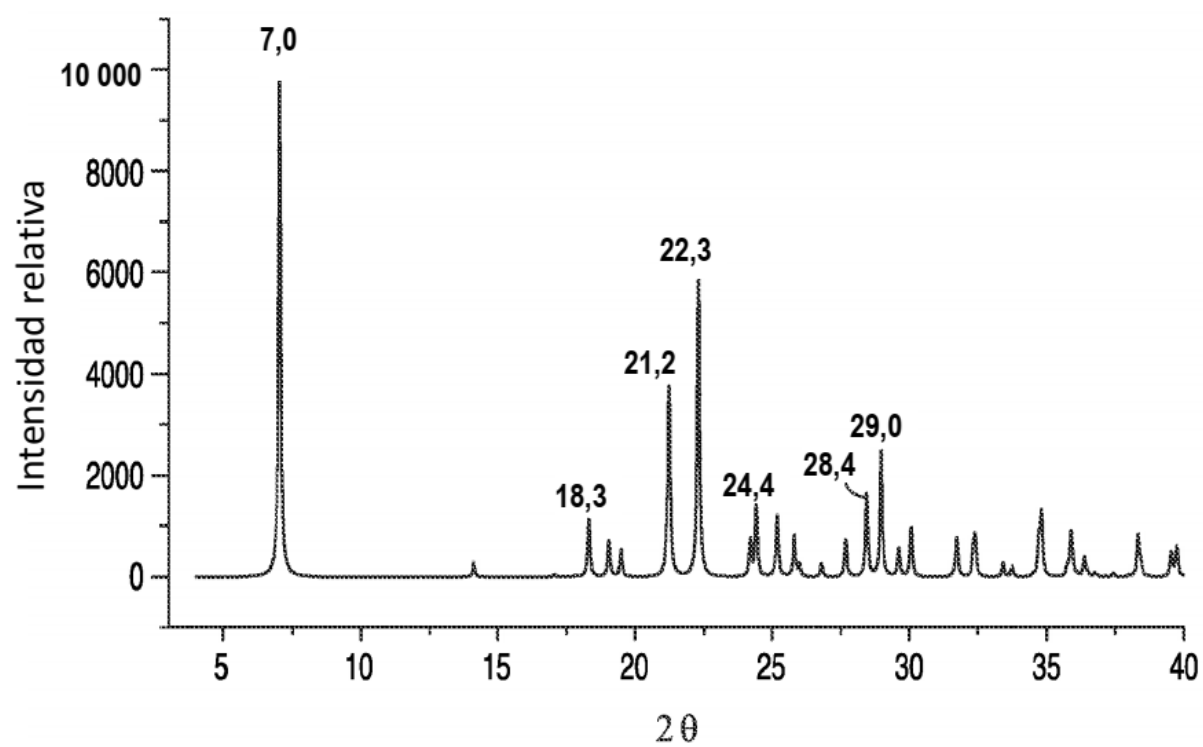


Figura 13



Figura 14

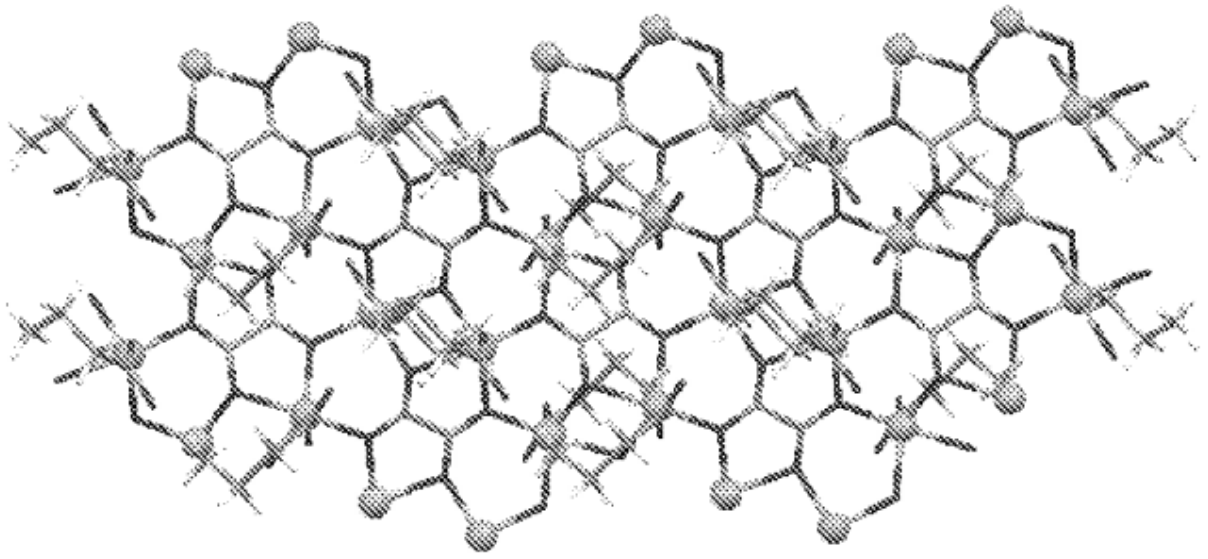


Figura 15

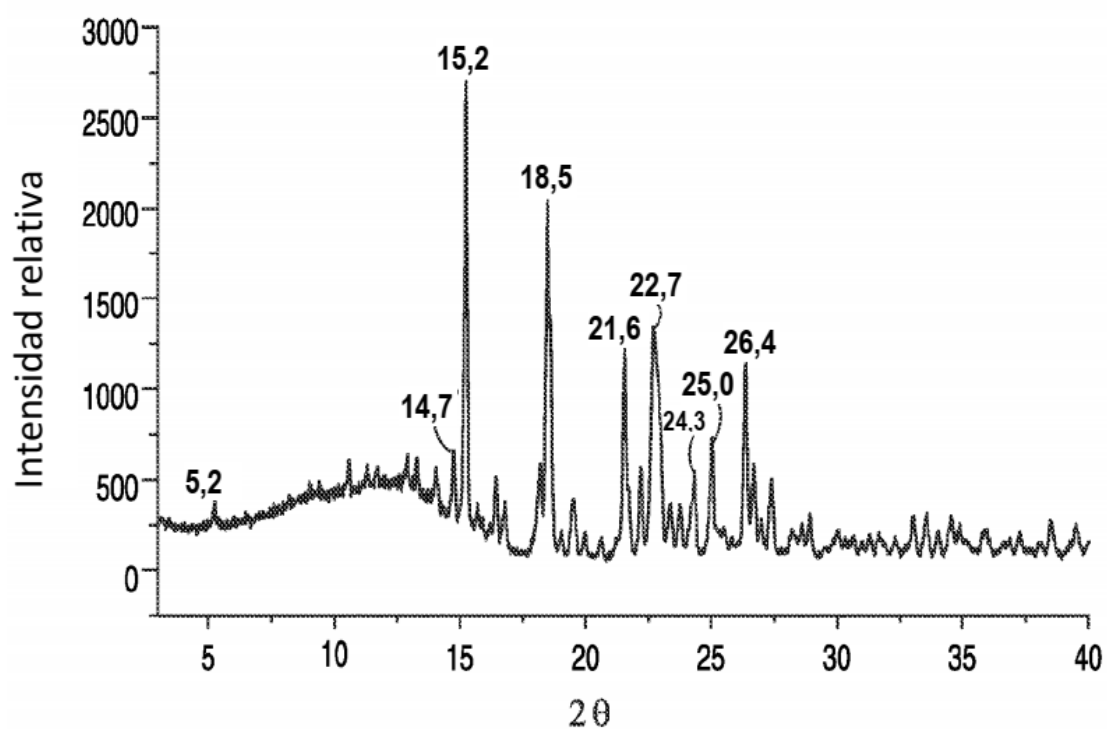
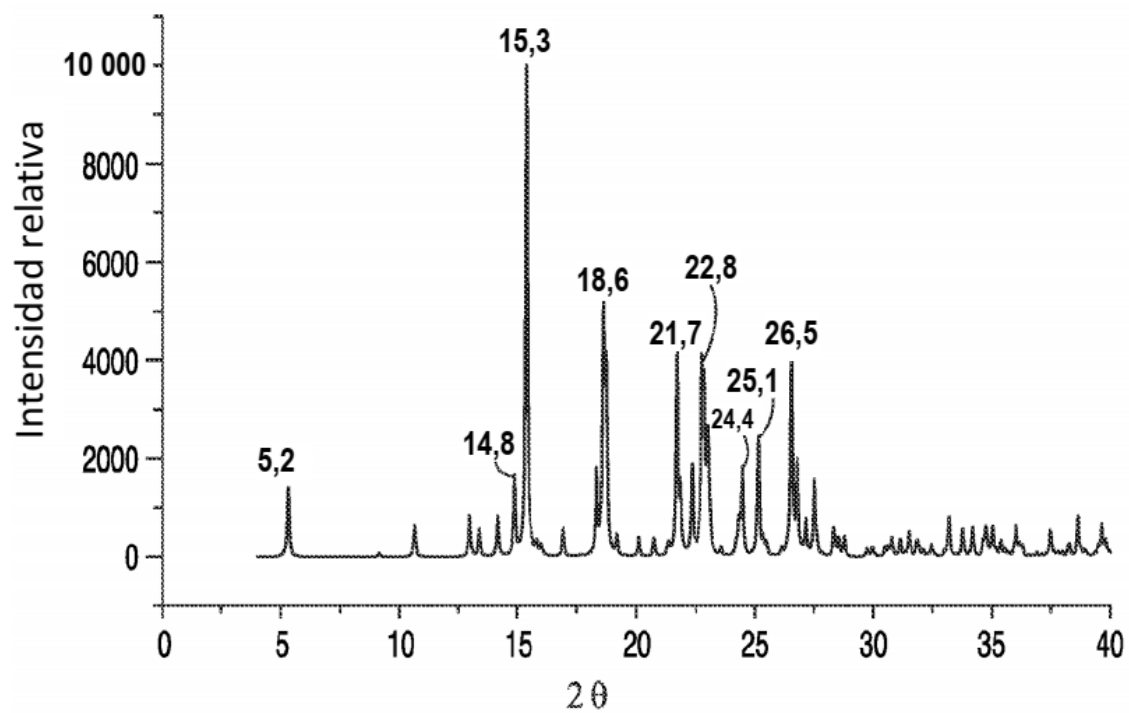


Figura 16

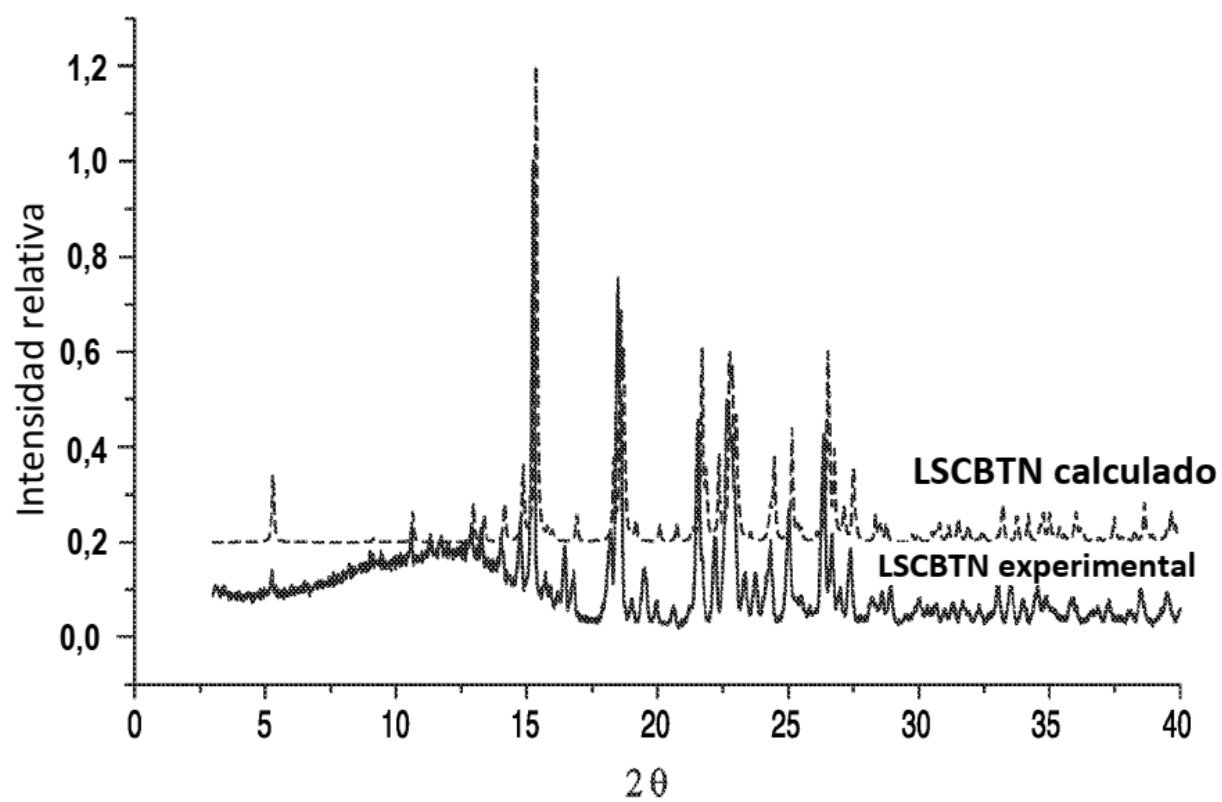


Figura 17

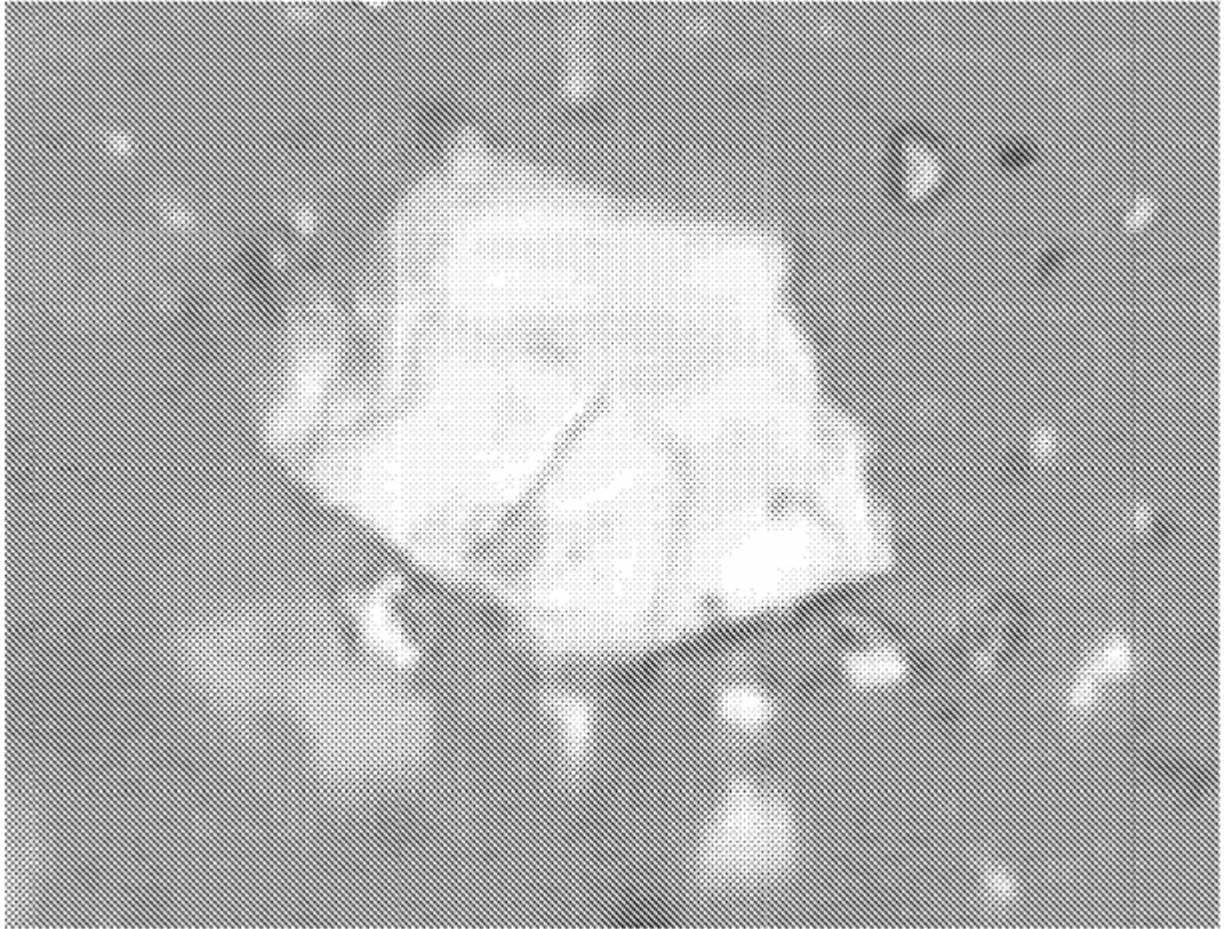


Figura 18

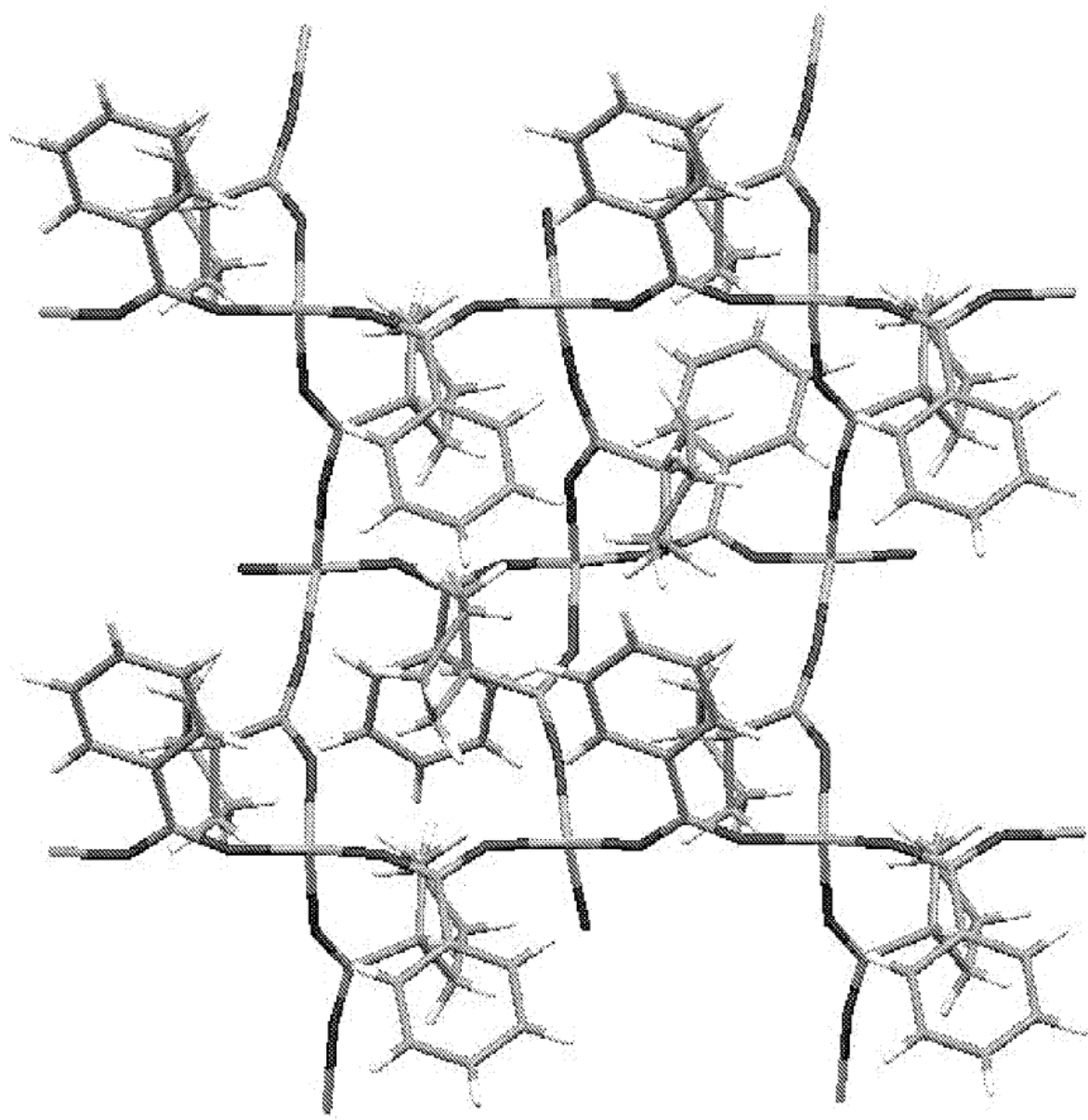


Figura 19

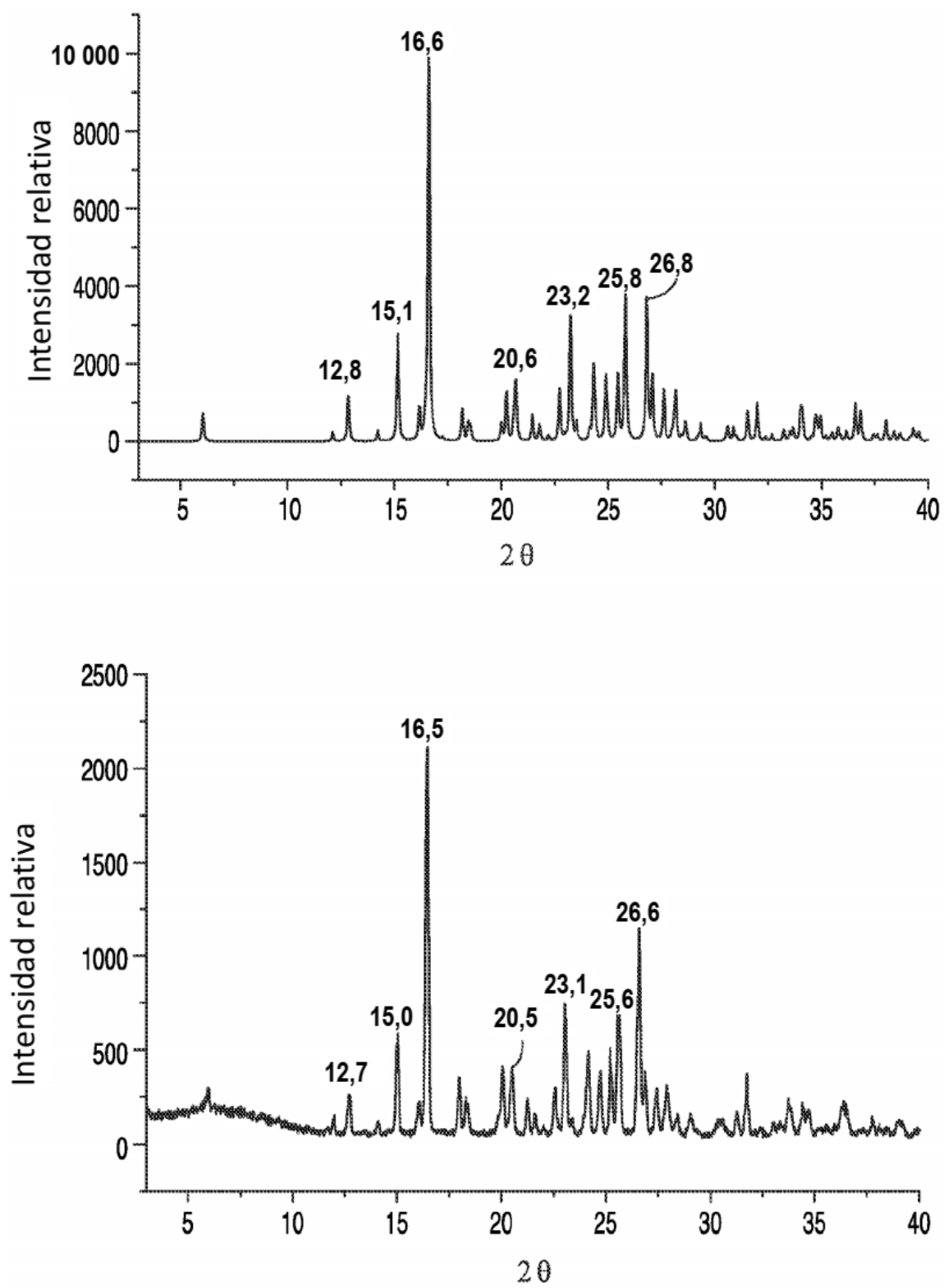


Figura 20

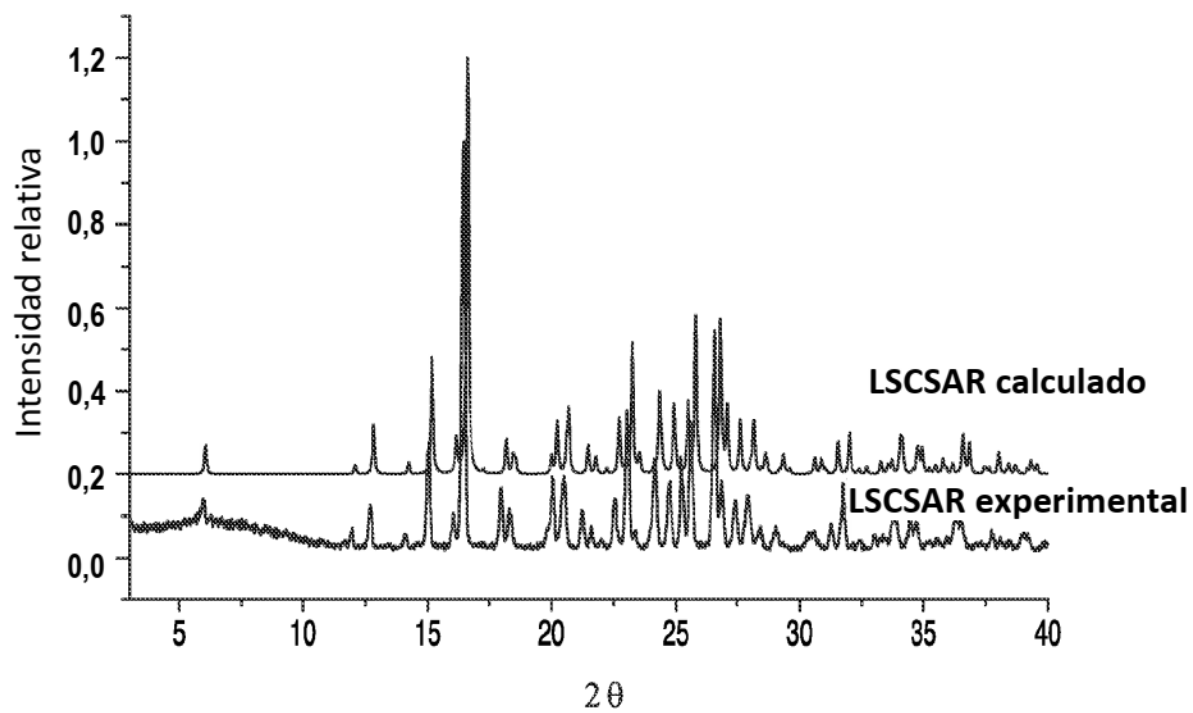


Figura 21

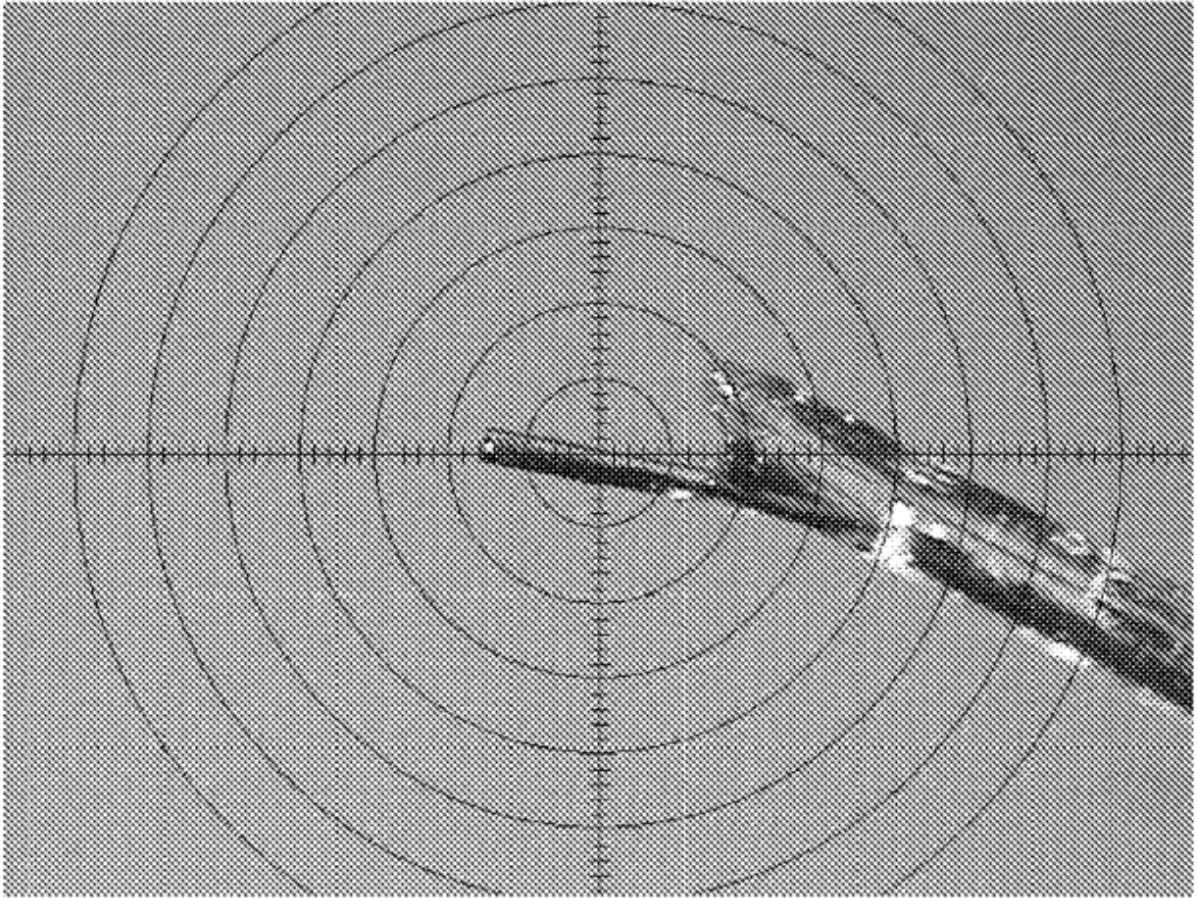


Figura 22

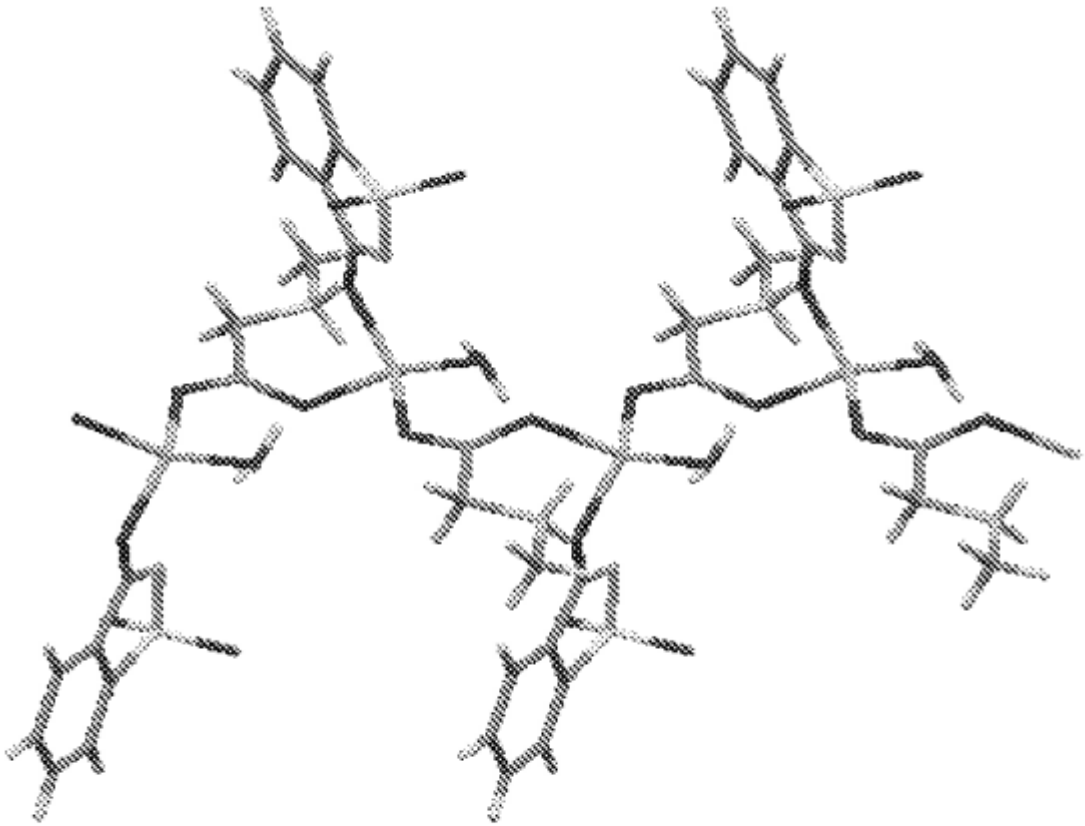


Figura 23

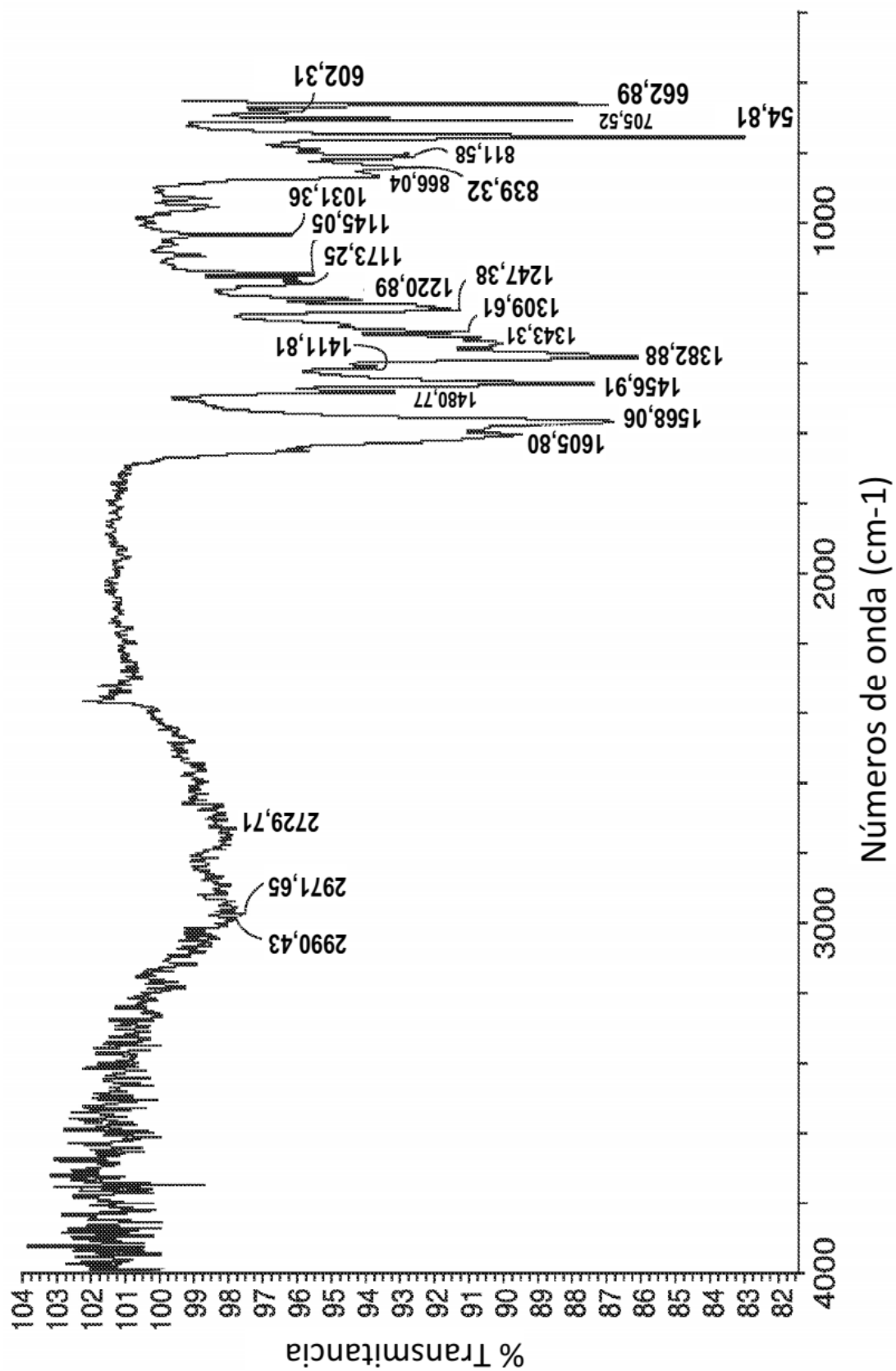


Figura 24

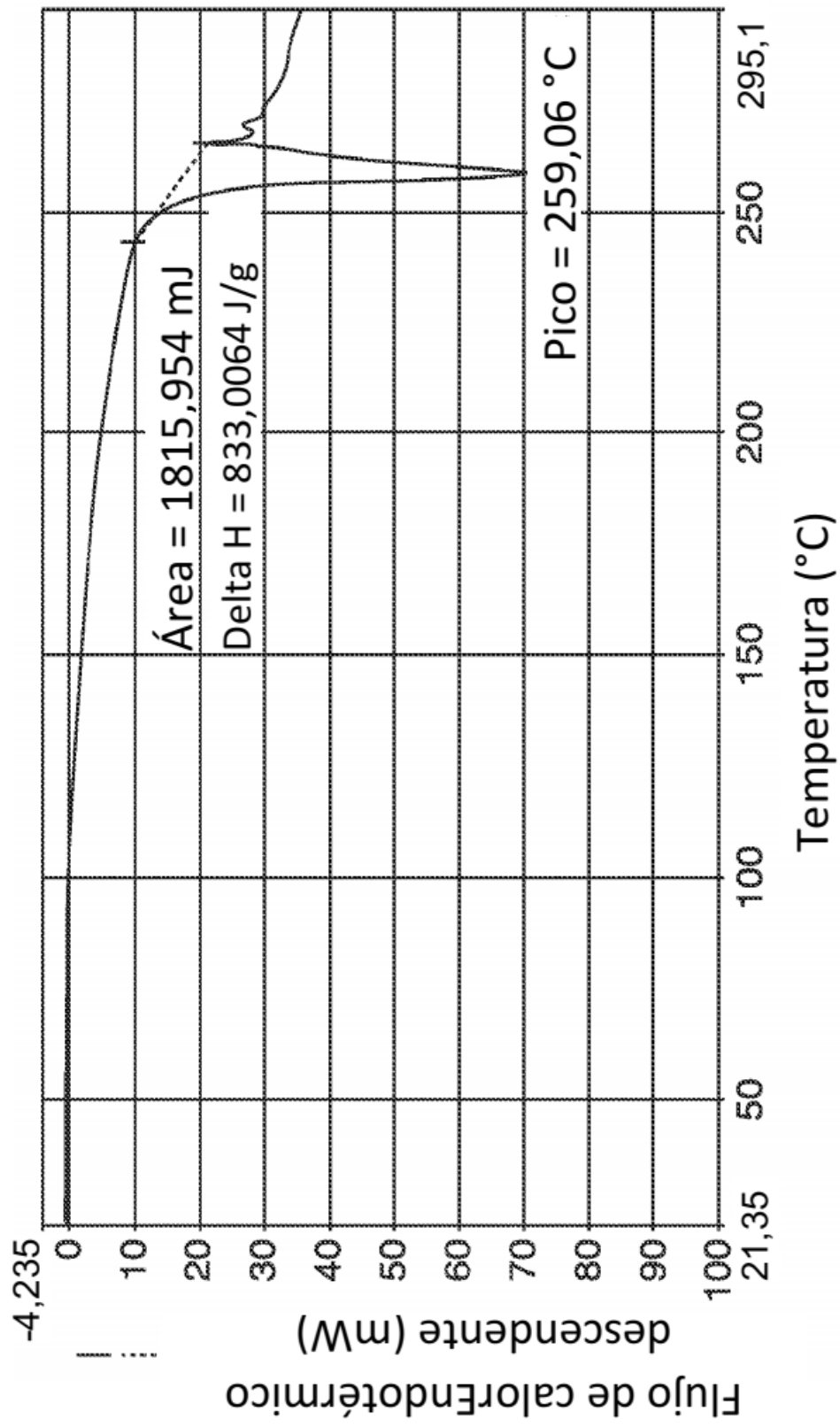


Figura 25

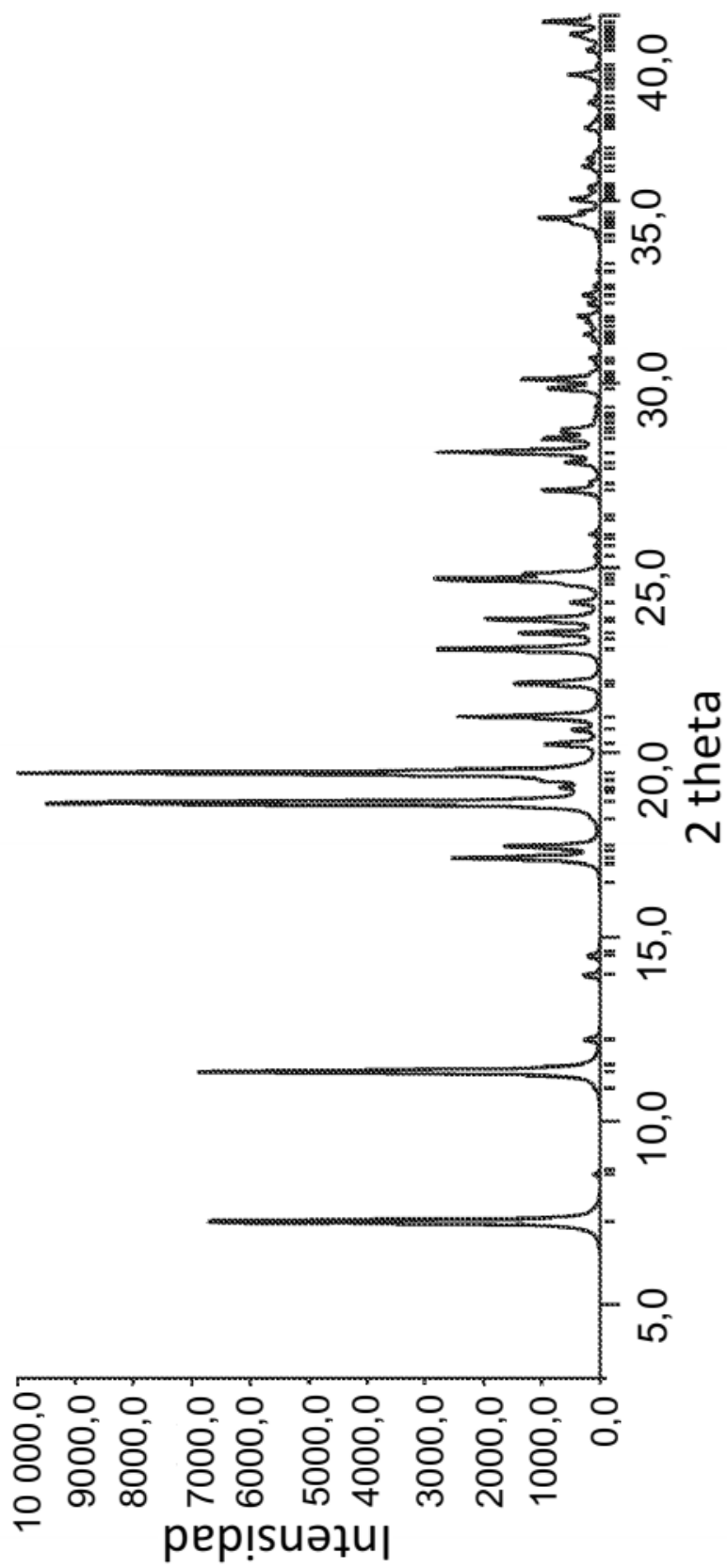


Figura 26

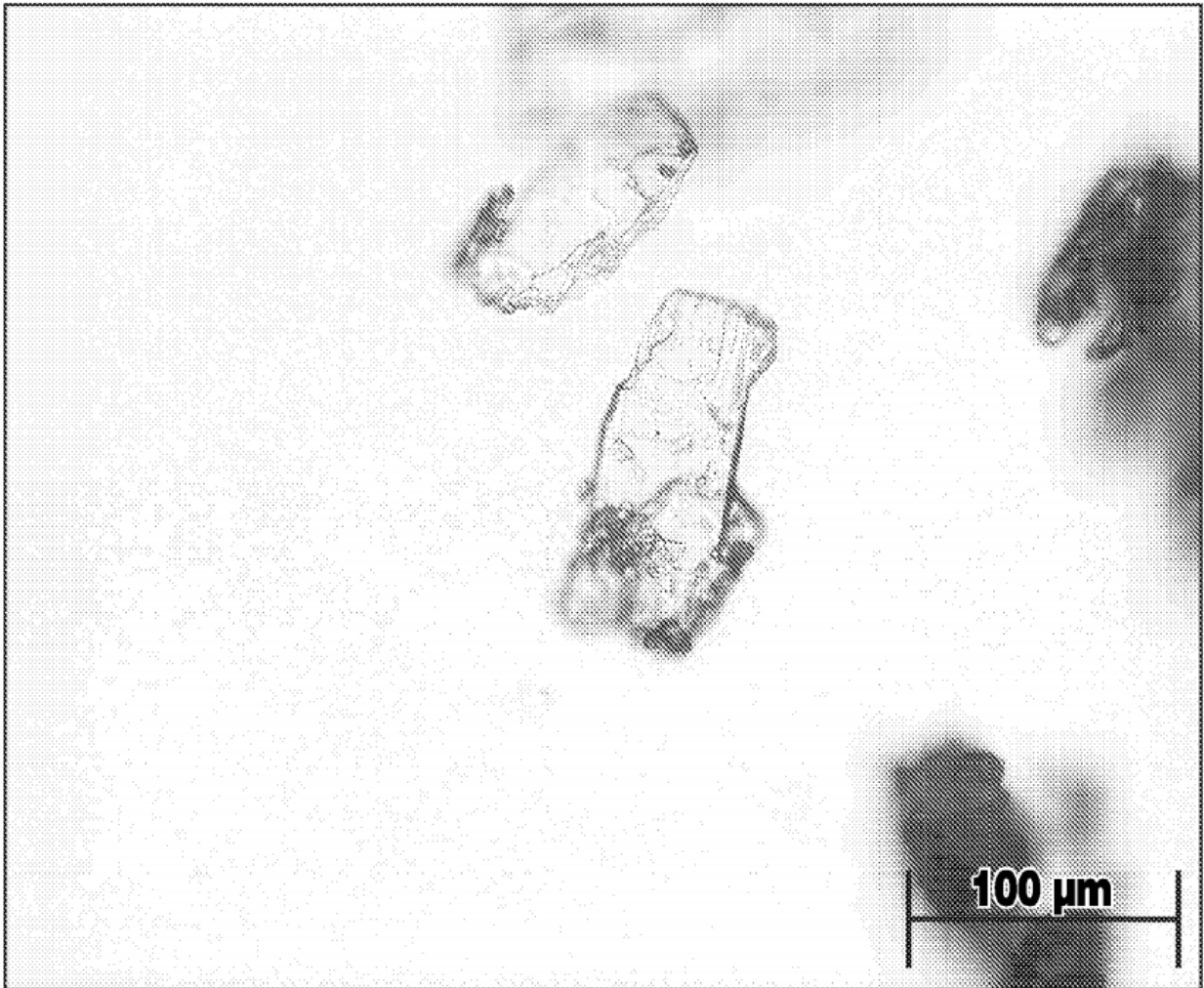


Figura 27

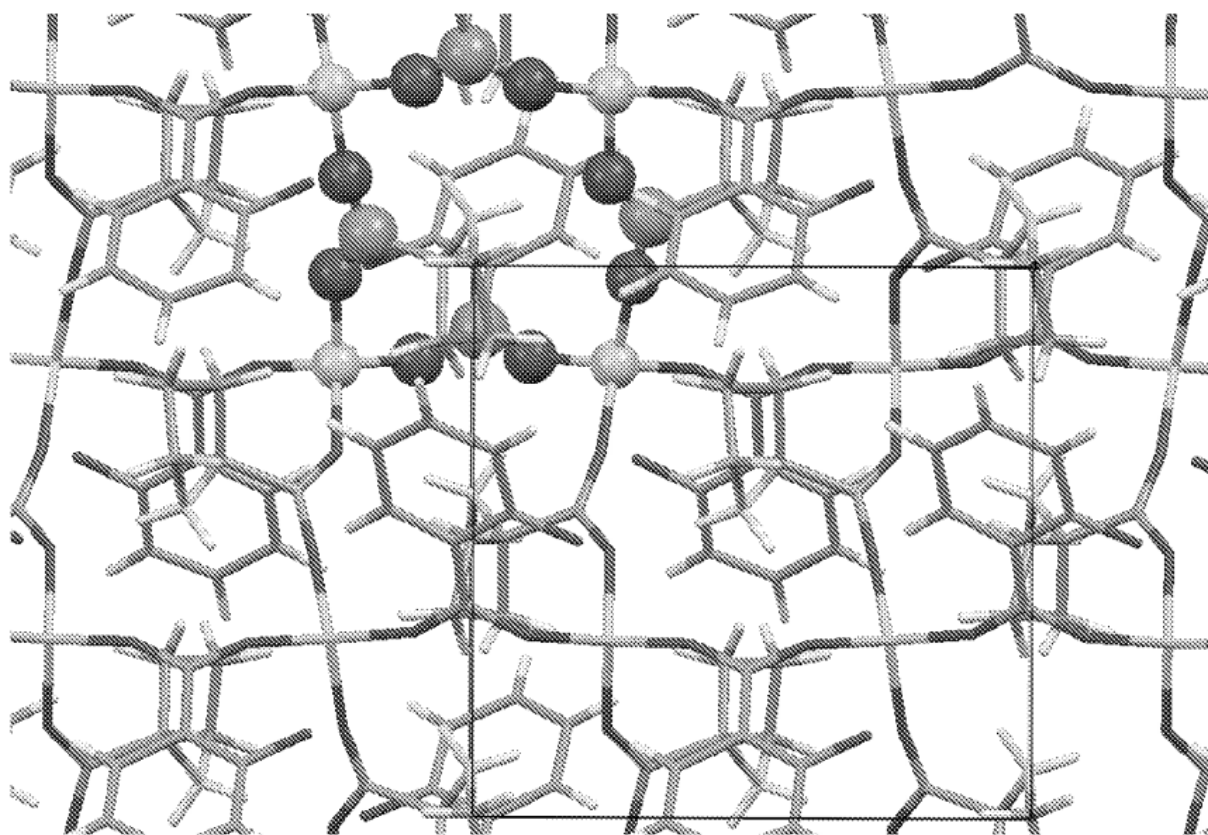


Figura 28

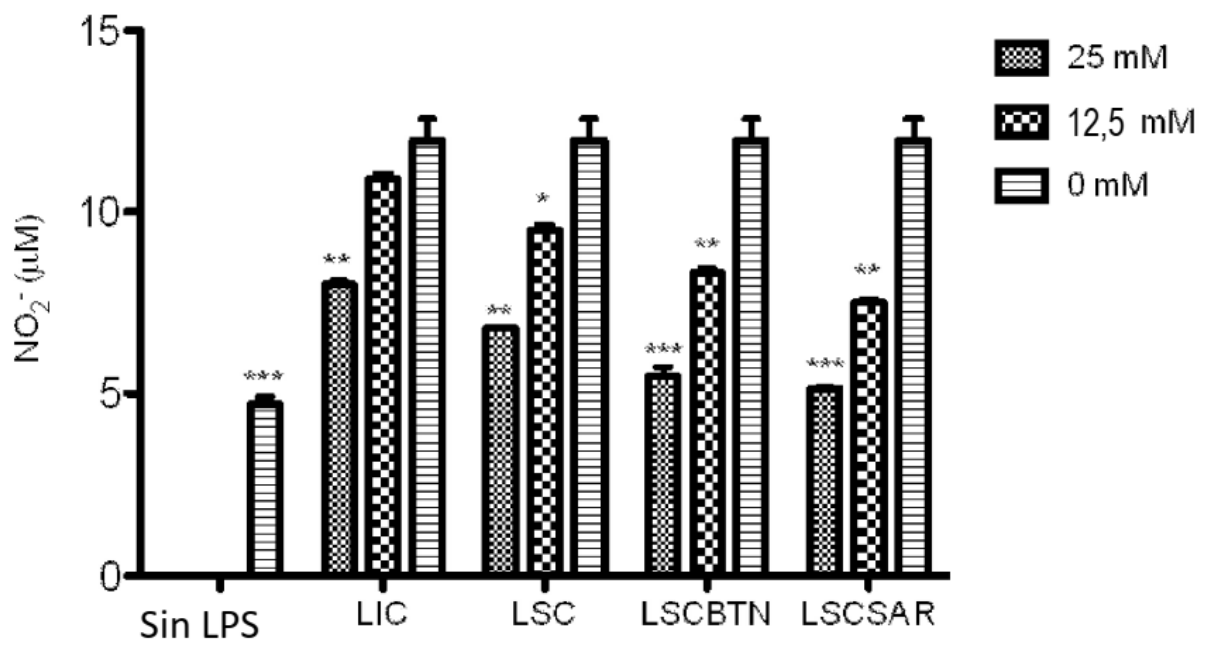


Figura 29