

DESCRIPCION
PCT/KR2023/019699
1 JULIO 2025

**NUEVA FORMA CRISTALINA DE MAGNESIO-SERINATO Y MÉTODO PARA
PRODUCIR LA MISMA**

Campo de la Invención

5 La presente invención se refiere a una nueva forma
cristalina de magnesio-serinato y a un método de
preparación de la misma.

Antecedentes de la Invención

10 La serina (L-serina) se ha considerado
tradicionalmente un aminoácido no esencial y se puede usar
en la síntesis de glutathione como precursor de la glicina y
la cisteína. Se conoce que la serina media efectos
neuroprotectores en el sistema nervioso central de los
mamíferos y reduce el estrés oxidativo relacionado con la
15 edad y las respuestas inflamatorias en el hipotálamo cuando
se ingiere en una concentración adecuada durante un período
de tiempo prolongado. Adicionalmente, recientemente se ha
reportado que los alimentos funcionales que contienen una
alta concentración de serina tienen un efecto antioxidante.

20 El magnesio (Mg) es un mineral esencial que se
utiliza como cofactor en el cuerpo humano se involucra en
más de 300 reacciones bioquímicas necesarias para mantener
la homeostasis. Adicionalmente, no solo induce la
producción de ácidos nucleicos y participa en la reacción
25 del ATP, pero también tiene un amplio rango de funciones

DESCRIPCION
PCT/KR2023/019699
1 JULIO 2025

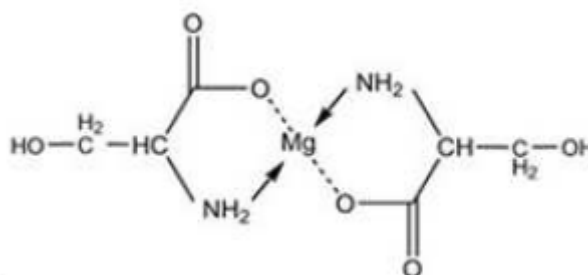
fisiológicas diversas, tal como la secreción de insulina, la contracción muscular y la regulación de la concentración intracelular de calcio.

Se ha reportado que la ingesta de magnesio en la población occidental es insuficiente, y se conoce que la ingesta insuficiente de magnesio se conoce por estar asociada con la inducción de hipertensión, enfermedades cardiovasculares y diabetes tipo 2. Adicionalmente, se conoce que la ingesta de magnesio es efectiva para la depresión leve y moderada en adultos. Se han reportado resultados clínicos que indican que tomar 4 tabletas de 500 mg de cloruro de magnesio al día resulta en una ingesta de 248 mg de magnesio elemental, lo que reduce significativamente los síntomas de depresión y ansiedad, independientemente de la edad, la severidad de depresión y si se toman o no antidepresivos.

Mientras tanto, la patente coreana No. 10-1952443 (documento de patente 1) reporta un compuesto representado por la fórmula 2 a continuación en el que un átomo de magnesio está quelado a L-serina.

[Fórmula 2]

DESCRIPCION
PCT/KR2023/019699
1 JULIO 2025



El compuesto de Fórmula 2 anterior tiene una estructura en la cual dos moléculas de serina están unidas a un solo átomo de magnesio mediante un enlace iónico y un
5 enlace coordinado y cada grupo ácido carboxílico (COO^-) de dos moléculas de serina forma un enlace iónico con el átomo de magnesio, y los dos grupos amina ($-\text{NH}_2$) forman enlaces coordinados. El compuesto de Fórmula 2 anterior se puede obtener mediante haciendo reaccionar de L-serina con óxido
10 de magnesio (MgO) o hidruro de magnesio (MgH_2), generando agua (H_2O) o hidrógeno (H_2) como subproducto, respectivamente.

Debido a una tasa de absorción de agua muy alta, el compuesto de Fórmula 2 anterior exhibe degradación de la
15 estabilidad, incluida decoloración y desnaturalización, cuando se almacena a temperatura ambiente. Estas cuestiones necesitan requisitos estrictos de almacenamiento y formulación, como la refrigeración, lo que hace que su aplicación en la producción farmacéutica en masa sea
20 desfavorable.

[Documentos de la Técnica Anterior]

DESCRIPCION
PCT/KR2023/019699
1 JULIO 2025

[Documentos de Patente]

(Documento de Patente 0001) Patente Coreana No. 10-1952443

[Documentos no Patentes]

5 (Documento No Patente 0001) Zhou X, Zhang H, He L, Wu X and Yin Y (2018) Long-Term L-Serine Administration Reduces Food Intake and Improves Oxidative Stress and Sirt1/NFkB Signaling in the Hypothalamus of Aging Mice. Front. Endocrinol. 9:476.

10 (Documento No Patente 0002) Zhou X, He L, Zuo S, Zhang Y, Wan D, Long C, et al. Serine prevented high-fat diet-induced oxidative stress by activating AMPK and epigenetically modulating the expression of glutathione synthesis-related genes. Biochim Biophys Acta (2018) 15 1864:488-98.

(Documento No Patente 0003) Metcalf JS, Dunlop RA, Powell JT, Banack SA, Cox PA. L-Serine: a naturally-occurring amino acid with therapeutic potential. Neurotox Res. (2018) 33:213-21.

20 (Documento No Patente 0004) Dunlop RA, Powell JT, Metcalf JS, Guillemin GJ, Cox PA. L-serine-mediated neuroprotection includes the upregulation of the ER stress chaperone protein disulfide isomerase (PDI). Neurotox Res. (2018) 33:113-22.

25 (Documento No Patente 0005) Tarleton EK, Littenberg B,

DESCRIPCION
PCT/KR2023/019699
1 JULIO 2025

MacLean CD, Kennedy AG, Daley C (2017) Role of magnesium supplementation in the treatment of depression: A randomized clinical trial. PLoS ONE 12(6): e0180067.

(Documento No Patente 0006) Swaminathan R. Magnesium
5 metabolism and its disorders. Clin. Biochem. Rev. 2003;
242:47-66.

(Documento No Patente 0007) Topf J.M., Murray P.T.
Hypomagnesemia and hypermagnesemia. Rev. Endocr. Metab.
Disord. 2003; 42:195-206.

10 (Documento No Patente 0008) King D.E., Mainous A.G.,
3rd, Geesey M.E., Woolson R.F. Dietary magnesium and C-
reactive protein levels. J. Am. Coll. Nutr. 2005; 243:166-
171.

(Documento No Patente 0009) Song Y., Sesso H.D.,
15 Manson J.E., Cook N.R., Buring J.E., Liu S. Dietary
magnesium intake and risk of incident hypertension among
middle-aged and older US women in a 10-year follow-up study.
Am. J. Cardiol. 2006; 98:1616-1621.

(Documento No Patente 0010) Song Y.Q., Manson J.E.,
20 Cook N.R., Albert C.M., Buring J.E., Liu S. Dietary
magnesium intake and risk of cardiovascular disease among
women. Am. J. Cardiol. 2005; 96:1135-1141.

(Documento No Patente 0011) Song Y.Q., Manson J.E.,
Buring J.E., Liu S. Dietary magnesium intake in relation to
25 plasma insulin levels and risk of type 2 diabetes in women.

Diabetes Care. 2004; 271:59-65

Descripción de la Invención

Problema Técnico

Un objetivo de la presente invención es
5 proporcionar una nueva forma cristalina de un compuesto de
magnesio-serinato y un método para preparar la misma.

Un objetivo de la presente invención es proporcionar
una composición farmacéutica para prevenir o tratar
trastornos del desarrollo y/o enfermedades
10 neurodegenerativas que comprende una forma cristalina de un
compuesto de magnesio-serinato.

Un objetivo de la presente invención es proporcionar
un alimento funcional saludable para prevenir o mejorar
trastornos del desarrollo y/o enfermedades
15 neurodegenerativas, que comprende una forma cristalina de
un compuesto de magnesio-serinato.

Un objetivo de la presente invención es proporcionar
un uso de una forma cristalina de un compuesto de magnesio-
serinato para la prevención y/o tratamiento de trastornos
20 del desarrollo y/o enfermedades neurodegenerativas.

Un objetivo de la presente invención es proporcionar
un método para prevenir o tratar trastornos del desarrollo
y/o enfermedades neurodegenerativas, que comprende
administrar una forma cristalina de un compuesto de
25 magnesio-serinato a un individuo.

Un objetivo de la presente invención es proporcionar un uso de una forma cristalina de un compuesto de magnesio-serinato para la preparación de un medicamento para prevenir o tratar trastornos del desarrollo y/o
5 enfermedades neurológicas degenerativas.

Solución al Problema

Los presentes inventores han encontrado que la nueva forma cristalina del compuesto de magnesio-serinato no solo exhibe excelentes propiedades físicas, estabilidad y baja
10 higroscopicidad, sino que también es termodinámicamente estable y, por lo tanto, adecuada para su uso como materia prima farmacéutica porque no sufre decoloración, desnaturalización o transición polimórfica causada por el envejecimiento durante el almacenamiento, completando así
15 la presente invención.

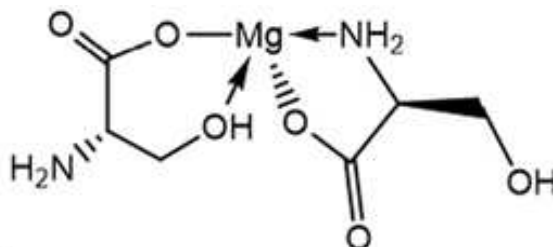
A continuación, se describirá la presente invención con más detalle. En la presente especificación, cuando se dice que una parte "comprende" un cierto componente determinado, significa que puede incluir otros componentes
20 adicionales, en lugar de excluir otros componentes a menos que se indique lo contrario.

Forma Cristalina

La presente invención proporciona una forma cristalina de un compuesto de magnesio-serinato
25 representado por la Fórmula 1 a continuación:

DESCRIPCION
PCT/KR2023/019699
1 JULIO 2025

[Fórmula 1]

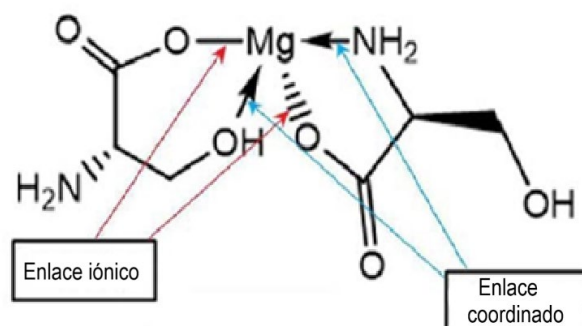


El compuesto de Fórmula 1 tiene como nombre químico di-(2S)-2-amino-3-hidroxipropanoato de magnesio, y en la
5 presente invención se denomina "L-magnesio-serinato" o "magnesio-serinato".

El compuesto de magnesio-serinato representado por la Fórmula 1 de la presente invención tiene una estructura en la cual dos moléculas de L-serina forman un enlace iónico y
10 un enlace coordinado con un átomo de magnesio (Mg). Específicamente, en el compuesto de magnesio-serinato representado por la Fórmula 1, el grupo carboxilo de dos moléculas de L-serina y el átomo de magnesio están unidos iónicamente, mientras que el grupo hidroxilo de una molécula
15 de L-serina y el grupo amina de la otra molécula de L-serina forman un enlace coordinado con el átomo de magnesio.

Es decir, la forma cristalina del compuesto representado por la Fórmula 1 es un compuesto sólido cristalino compuesto por una estructura en la cual dos
20 moléculas de L-serina forman un enlace iónico y un enlace coordinado con un átomo de magnesio, como se muestra en la siguiente fórmula estructural.

DESCRIPCION
PCT/KR2023/019699
1 JULIO 2025



La forma cristalina del compuesto de magnesio-serinato representada por la Fórmula 1 de la presente invención es un nuevo compuesto cristalino, que es una forma cristalina suficientemente segura que es estable
5 contra al calor y la humedad, y tiene estabilidad en que el ingrediente activo no se descompone ni ocurre una transición polimórfica durante la producción, formulación, almacenamiento y distribución, siendo así ventajoso para la producción de fármacos.
10

En una modalidad de la presente invención, la forma cristalina del compuesto de magnesio-serinato representada por la Fórmula 1 puede incluir, en el patrón de difracción de rayos X en polvo, picos de difracción en ángulos de difracción ($2\theta \pm 0.2^\circ$) de 13.53° , 16.00° y 22.05° ; y tres o
15 más picos de difracción en ángulos de difracción ($2\theta \pm 0.2^\circ$) seleccionados a partir del grupo que consiste en 18.36° , 19.75° , 20.00° , 20.95° , 24.39° y 28.37° .

Adicionalmente, en una modalidad de la presente invención, la forma cristalina del compuesto de magnesio-serinato representado por la Fórmula 1 puede incluir además,
20

DESCRIPCION
PCT/KR2023/019699
1 JULIO 2025

en el patrón de difracción de rayos X en polvo, uno o más
picos de difracción en ángulos de difracción ($2\theta \pm 0.2^\circ$)
seleccionados a partir del grupo que consiste en 18.89° ,
 25.73° , 26.39° , 29.55° , 30.07° , 32.39° , 33.51° , 33.99° ,
5 34.42° y 40.36° , además de los picos de difracción
descritos anteriormente.

Adicionalmente, la forma cristalina del compuesto de
magnesio-serinato representada por la Fórmula 1 de la
presente invención puede incluir además en el patrón de
10 difracción de rayos X de polvo el pico de difracción que se
muestra en la Fig. 4.

En una modalidad de la presente invención, la forma
cristalina del compuesto de magnesio-serinato representada
por la Fórmula 1 puede tener un pico endotérmico máximo a
15 $283 \pm 3^\circ\text{C}$ cuando se analiza por la calorimetría de barrido
diferencial (DSC).

Es decir, la forma cristalina de la presente
invención tiene una excelente estabilidad térmica con una
temperatura de descomposición térmica de $283 \pm 3^\circ\text{C}$ y puede
20 mantenerse de forma estable sin descomposición del
ingrediente activo incluso durante un almacenamiento a
largo plazo.

La presente invención proporciona un compuesto de
magnesio-serinato, que es una forma cristalina del
25 compuesto de magnesio-serinato en el cual dos moléculas de

serina están unidas a un átomo de magnesio, y el cual incluye en el picos de difracción del patrón de difracción de rayos X en polvo de difracción en ángulos de difracción ($2\theta \pm 0.2^\circ$) de 13.53° , 16.00° y 22.05° .

5 Adicionalmente, en una modalidad de la presente invención, la forma cristalina del compuesto de magnesio-serinato, en el cual dos moléculas de serina están unidas a un átomo de magnesio, puede incluir además tres o más picos del patrón de difracción de rayos X en polvo en ángulos de
10 difracción ($2\theta \pm 0.2^\circ$) seleccionados a partir del grupo que consiste en 18.36° , 19.75° , 20.00° , 20.95° , 24.39° y 28.37° .

 Adicionalmente, en una modalidad de la presente invención, la forma cristalina del compuesto de magnesio-serinato, en el cual dos moléculas de serina están unidas a
15 un átomo de magnesio, puede incluir además uno o más picos del patrón de difracción de rayos X en polvo en ángulos de difracción ($2\theta \pm 0.2^\circ$) seleccionados a partir del grupo que consiste en 18.89° , 25.73° , 26.39° , 29.55° , 30.07° , 32.39° , 33.51° , 33.99° , 34.42° y 40.36° .

20 En este caso, la forma cristalina del compuesto de magnesio-serinato de conformidad con la presente invención puede tener un pico endotérmico máximo a $283 \pm 3^\circ\text{C}$ cuando se analiza mediante calorimetría de barrido diferencial (DSC).

25 En la presente invención, el compuesto de magnesio-

serinato, el cual es una forma cristalina del compuesto de magnesio-serinato en la cual dos moléculas de serina están unidas a un átomo de magnesio, y las cuales incluyen en el picos de difracción del patrón de difracción de rayos X en polvo en ángulos de difracción (2 θ ±0.2°) de 13.53°, 16.00° y 22.05°, puede referirse a la misma forma cristalina como la del compuesto de magnesio-serinato representado por la Fórmula 1.

Método para preparar la forma cristalina del compuesto representado por la Fórmula 1

Como un método para preparar una forma cristalina del compuesto representado por la Fórmula 1, la presente invención proporciona un método para preparar una forma cristalina del compuesto de magnesio-serinato, que comprende:

a) mezclar L-serina, magnesio (Mg) u óxido de magnesio y un solvente y agitar la mezcla; y

b) filtrar los cristales producidos después de la agitación.

En el paso a), el magnesio (Mg) puede ser magnesio en polvo o forma granulado. El óxido de magnesio puede ser un óxido divalente el cual es una forma estable de magnesio, y específicamente, puede ser uno o más seleccionado a partir del grupo que consiste en metóxido de magnesio (Mg(OCH₃)₂), etóxido de magnesio (Mg(OC₂H₃)₂), cloruro de magnesio

(MgCl₂), bromuro de magnesio (MgBr₂), carbonato de magnesio (MgCO₃) y citrato de magnesio (C₆H₆O₃Mg). Más específicamente, el óxido de magnesio puede ser metóxido de magnesio o etóxido de magnesio. Se pueden utilizar
5 productos comerciales como magnesio u óxido de magnesio.

El solvente puede ser solvente polar y, específicamente, como un solvente de alcohol que tiene de 1 a 9 átomos de carbono, puede ser al menos uno del grupo que consiste en metanol, etanol, isopropanol y *terc*-butanol.
10 Más específicamente, puede ser metanol o etanol.

La agitación del paso a) puede realizarse a temperatura ambiente (1 °C a 30 °C) o puede ser reflujo a una temperatura que varía de ± 20 °C respecto al punto de ebullición del solvente utilizado. Adicionalmente, la
15 agitación del paso a) puede realizarse vigorosamente hasta que la L-serina y magnesio u óxido de magnesio se disuelven completamente en el solvente, y puede continuar durante 1 a 120 horas.

En el paso b), la filtración se puede realizar a
20 temperatura ambiente usando un embudo Büchner pero no está limitada a eso.

El método de preparación de la presente invención puede incluir además los pasos de lavado y secado de los cristales producidos en el paso b) después del paso de
25 filtración de los mismos.

El lavado puede realizarse usando un solvente de reacción enfriado a temperatura ambiente. En particular, como solvente de reacción, se puede utilizar al menos uno seleccionado a partir del grupo que consiste de metanol, 5 etanol, isopropanol y se puede usar *terc-butanol*, y *específicamente se pueden usar, metanol o etanol*.

El secado puede realizarse en un rango de temperatura desde temperatura ambiente (1°C a 30°C) hasta 120°C.

10 **Una composición farmacéutica o alimento funcional saludable que comprende una forma cristalina del compuesto representado por la Fórmula 1**

En aún otra modalidad, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una 15 forma cristalina del compuesto representado por la Fórmula 1 anterior.

En aún otra modalidad, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para prevenir o tratar trastornos del desarrollo o enfermedades 20 neurodegenerativas, que comprende la forma cristalina del compuesto representado por la Fórmula 1 como ingrediente activo.

En la presente invención, el trastorno del desarrollo puede ser una o más enfermedades seleccionadas a partir del 25 grupo que consiste en trastorno del espectro autista (TEA),

trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), discapacidad intelectual, trastorno del lenguaje, trastorno motor incluido el retraso del desarrollo motor, trastorno de tics y síndrome de Tourette.

5 En la presente invención, la enfermedad neurodegenerativa puede ser una o más enfermedades seleccionadas a partir del grupo que consiste de enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, deterioro cognitivo leve, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington,
10 esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple y enfermedades degenerativas cerebelosas.

 En la presente invención, la composición farmacéutica puede ser formulada en una o más formulaciones seleccionadas a partir del grupo que consiste en polvos,
15 gránulos, tabletas, cápsulas, suspensiones, emulsiones, jarabes, aerosoles, supositorios, gotas para los ojos e inyecciones.

 El contenido de la forma cristalina como ingrediente activo en la composición farmacéutica de la presente
20 invención puede calcularse considerando la edad, el peso, etc. del paciente. En general, puede estar incluido entre el 0.1 % y el 80.0 % en base en el peso total de la composición farmacéutica.

 Adicionalmente, la composición farmacéutica de la
25 presente invención puede incluir aditivos farmacéuticamente

aceptables, como excipientes, diluyentes, aglutinantes, desintegrantes, deslizantes, ajustadores de pH, antioxidantes y agentes solubilizantes, dentro de un rango que no imparta los efectos de los ingredientes activos.

5 Ejemplos de aditivos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en la formulación de la composición farmacéutica de la presente invención se incluyen celulosa microcristalina, xilitol, eritritol, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, almidón, acacia, alginato, gelatina,
10 lactosa, dextrosa, sacarosa, propilhidroxibenzoato, celulosa, metilhidroxibenzoato, estearato de magnesio, talco, sorbitol, manitol, maltitol, fosfato de calcio, silicato de calcio, crospovidona, croscarmelosa sódica, hipromelosa, aceite mineral, etc., pero no se limitan a
15 estos.

Adicionalmente, la composición farmacéutica de la presente invención puede ser formulada en una o más formulaciones seleccionadas a partir del grupo que consiste de polvos, gránulos, tabletas, cápsulas, suspensiones,
20 emulsiones, jarabes, aerosoles, supositorios, gotas para el ojo e inyecciones, de conformidad con métodos de formulación convencionales, pero no se limitan a ellos. La presente invención no impone ninguna limitación particular a las formulaciones anteriores.

25 Adicionalmente, cuando se preparan gotas para el ojo

o inyecciones con la composición farmacéutica de conformidad con la presente invención, se pueden preparar usando agua para inyección. Opcionalmente, gotas para ojo o inyección puede incluir un agente isotónico, un amortiguador, un agente osmótico, etc., comúnmente usado en la técnica.

En una modalidad, la presente invención proporciona un alimento funcional saludable para prevenir o mejorar trastornos del desarrollo o enfermedades neurodegenerativas, que comprende una forma cristalina del compuesto de magnesio-serinato representado por la Fórmula 1. El alimento funcional para la salud puede usarse de manera útil para mejorar la utilización de energía, mantener la función nerviosa y muscular, mejorar la memoria y/o prevenir o mejorar el deterioro cognitivo debido al envejecimiento.

Los términos "trastorno del desarrollo" y "enfermedad neurológica degenerativa" pueden tener el mismo significado que el descrito anteriormente.

La presente invención proporciona un método para prevenir o tratar trastornos del desarrollo o enfermedades neurodegenerativas, que comprende administrar a un individuo una forma cristalina del compuesto de magnesio-serinato representado por la Fórmula 1 o una composición farmacéutica que comprende lo mismo.

El método para prevenir o tratar trastornos del desarrollo o enfermedades neurodegenerativas de la presente invención puede comprender administrar la forma cristalina de la presente invención en una cantidad terapéuticamente
5 efectiva.

En la presente invención, "administración" significa introducir un material predeterminado en un individuo mediante un método apropiado.

En la presente invención, "individuo" significa todos
10 los animales tales como ratas, ratones, ganado, etc., que incluye los humanos, y pueden ser específicamente mamíferos, que incluye los humanos, pero no se limita a ellos.

En la presente invención, "prevención" se refiere a todas las actividades que inhiben o retrasan el inicio de
15 una enfermedad mediante la administración de la forma cristalina de la presente invención.

En la presente invención, "tratamiento" se refiere a todas las actividades que mejoran o cambian benéficamente los síntomas de individuos sospechosos o afectados por la
20 administración de la forma cristalina de la presente invención.

En la presente invención, "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad que es suficiente para tratar una enfermedad con una relación beneficio-riesgo
25 razonable, aplicable a un tratamiento médico, y sin efectos

DESCRIPCION
PCT/KR2023/019699
1 JULIO 2025

secundarios, lo cual se puede determinar por los expertos en la técnica en base del sexo, la edad, el peso, el estado de salud, el tipo de enfermedad, la gravedad, la actividad del fármaco, la sensibilidad al fármaco, el método de
5 administración, el momento de administración, la vía de administración, la tasa de excreción, la duración del tratamiento, los fármacos utilizados en combinación o simultáneamente, y otros factores bien conocidos en el ámbito médico del paciente. Es preferible aplicar una
10 cantidad terapéuticamente efectiva específica para un paciente particular de conformidad con varios factores que incluyen el tipo y la extensión de la respuesta a ser lograda, la composición específica que incluye si otros agentes son usados como el caso puede ser, la edad, el peso,
15 el estado general de salud, el sexo y la dieta, el tiempo de administración, la ruta de administración y la tasa de secreción de la composición, la duración del tratamiento, los fármacos utilizados junto con la composición específica o simultáneamente, y otros factores similares del paciente
20 bien conocidos en el campo médico.

La composición farmacéutica y el alimento funcional saludable de la presente invención pueden prepararse a través de una composición farmacéutica convencional y un método de preparación de alimento funcional saludable
25 convencional en la técnica.

La presente invención proporciona el uso de una forma cristalina de un compuesto de magnesio-serinato para prevenir o tratar trastornos del desarrollo o enfermedades neurodegenerativas.

5 La presente invención proporciona el uso de una forma cristalina de un compuesto de magnesio-serinato para la preparación de un medicamento para prevenir o tratar trastornos del desarrollo o enfermedades neurodegenerativas.

Los asuntos mencionados en cada punto de la presente
10 invención, es decir, la forma cristalina, el método de preparación, la composición farmacéutica, el alimento funcional saludable, el método de tratamiento y el uso, se aplican igualmente a menos que se contradigan entre sí.

Efectos Ventajosos de la Invención

15 La forma cristalina de la presente invención, debido a su excelente estabilidad contra al calor y la humedad, no se descompone incluso cuando se almacena durante un largo período de tiempo, y la forma cristalina no sufre una transición polimórfica y se puede conservar de forma
20 estable; por lo tanto, su producción en masa es fácil y económica, y se puede utilizar de forma útil como materia prima farmacéutica para fármacos formulados en preparaciones orales, preparaciones inyectables o gotas para los ojos, etc.

25 La forma cristalina de la presente invención no sólo

tiene propiedades ventajosas para la producción de fármacos,
sino que también exhibe una biodisponibilidad igual a la de
la L-serina soluble en agua a pesar de su baja solubilidad;
por lo tanto, se puede utilizar efectivamente para la
5 prevención, mejora o tratamiento de trastornos del
desarrollo o enfermedades neurodegenerativas.

Breve Descripción de Las Figuras

La figura 1 es un dibujo que muestra (a) Picos de ^{13}C
RMN de la forma cristalina de magnesio-serinato del Ejemplo
10 1 y (b), (c) y (d) picos de ^{13}C RMN teóricos de conformidad
con tres estructuras del compuesto en el cual se unen
magnesio y serina.

La figura 2 es un diagrama que muestra las seis
estructuras de un compuesto en el cual se unen seis
15 magnesios y serina teóricamente posibles.

La figura 3 es una estructura de cristal en polvo del
archivo de información cristalográfica (CIF) de la forma
cristalina de magnesio-serinato del Ejemplo 1 analizado
usando el programa CIF/PLATÓN de conformidad con el Ejemplo
20 Experimental 1.

La figura 4 es un dibujo que muestra un patrón de
difracción de rayos X de polvo de la forma cristalina del
magnesio-serinato del Ejemplo 1.

La figura 5 es un dibujo que muestra el análisis
25 térmico TG/DSC-MS del magnesio-serinato cristalino del

Ejemplo 1.

Las figuras 6A-6B son un dibujo que muestra los espectros de (figura 6A) ^1H -RMN y (figura 6B) ^{13}C -RMN medidos disolviendo la forma cristalina de magnesio-
5 serinato del Ejemplo 1 en un solvente D_2O .

Las figuras 7A-7B muestran imágenes que ilustran (figura 7A) las propiedades del compuesto de Fórmula 2 y (figura 7B) la forma cristalina de la presente solicitud de conformidad con el Ejemplo Experimental 7.

10 La figura 8 es un gráfico que evalúa los efectos farmacológicos del Ejemplo Comparativo 1 y el Ejemplo Comparativo 2 de conformidad con el Ejemplo Experimental 8, y la forma cristalina de la presente solicitud.

15 **Modo de la Invención**

A continuación, se describirán con más detalle ejemplos de la presente invención. Sin embargo, los siguientes ejemplos tienen como objetivo ilustrar la presente invención, y el alcance de la presente invención
20 no se limita por estos ejemplos, los cuales serán aparentes a aquellos expertos en la técnica.

< Ejemplos >

Ejemplo 1. Preparación de la forma cristalina de magnesio-serinato.

25 Se agregaron (10.53 g) de L-serina y (50 ml) de

DESCRIPCION
PCT/KR2023/019699
1 JULIO 2025

metanol a un matraz redondo y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos en atmósfera de nitrógeno. Mientras se agitaba la solución de reacción a temperatura ambiente, se agregó (1.21 g) de magnesio (virutas/astillas) a ésta y la solución de reacción se agitó vigorosamente durante 90 horas. Después del filtrado a través de un embudo Büchner, el lavado con (10 ml) de metanol y secado a 110 °C por 8 horas, se obtuvo una forma cristalina del compuesto de magnesio-serinato representado por la Fórmula 1 como un sólido cristalino blanco (11.5 g, rendimiento del 99 %). Los resultados del análisis de la forma cristalina preparada en el Ejemplo 1 son los siguientes.

15

[Tabla 1]

Elemento de prueba	Resultado
Metal pesado	20 ppm o menos
Contenido	98.6%

Se realizó una prueba de metales pesados de conformidad con el Método 1 de los Métodos de Ensayo de Metales Pesados, un método de ensayo general de la 12th revision of the Korean Pharmacopeia. En la prueba de contenido, aproximadamente 200 mg de la muestra preparada en el Ejemplo 1 se cuantificaron precisamente y se

disolvieron en 50 mL de agua y se agregaron aproximadamente 2 mL de amortiguador de amoníaco/cloruro de amonio (pH 10.7) y de 3 a 4 gotas de indicador Negro de Eriocromo T, y después se tituló con EDTA·2Na 0.05 M. El punto final de la
5 titulación se determinó como el tiempo cuando el color rojo cambió a azul y persiste por al menos 30 segundos. De igual manera, se realizó una prueba en blanco, se corrigió y, a continuación, se calculó el contenido.

Ejemplo 2. Preparación de la forma cristalina de magnesio-
10 **serinato.**

Se agregó 85 g de solución de metóxido de magnesio (con un contenido de Mg del 8 % al 9 % en peso) a un matraz redondo, se agregaron a éste (10 g) de L-serina y la mezcla se mantuvo a reflujo y se agitó durante 4 horas. Después,
15 la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un embudo Büchner, se lavó con aproximadamente 30 g de metanol y se secó bajo vacío a 60 °C durante 12 horas o más para obtener la forma cristalina del compuesto de magnesio-serinato representado
20 por la Fórmula 1 como un sólido cristalino blanco (10.92 g, rendimiento del 99 %). La forma cristalina preparada se identificó a través de PXRD, DSC y RMN, para confirmar sustancialmente los mismos resultados que en el Ejemplo 1. Los resultados del análisis del Ejemplo 2 preparado son los
25 siguientes.

[Tabla 2]

Elemento de prueba	Resultado
pH	10.3
Metal pesado	20 ppm o menos
Humedad	0.1%
Contenido	100.0%

Las evaluaciones de humedad y pH se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo Experimental 7, y la prueba de metal pesado y la prueba de contenido se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1.

Ejemplo Experimental 3. Preparación de la forma cristalina de magnesio-serinato

Después de agregar metanol (150 mL) en un matraz redondo, se agregaron a éste L-serina (10 g) y etóxido de magnesio (5.44 g), y la mezcla se sometió a reflujo y se agitó durante aproximadamente 5 horas. Después, la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un embudo Büchner, se lavó con aproximadamente 30 g de metanol y se secó al vacío a 60 °C por 12 horas o más para obtener la forma cristalina del compuesto de magnesio-serinato representado por la Fórmula 1 como un sólido cristalino blanco (11.03 g, rendimiento del 100 %). La forma cristalina preparada se identificó a través de PXRD, DSC y RMN, para confirmar sustancialmente los mismos resultados que en el Ejemplo 1.

<Ejemplos Experimentales>

DESCRIPCION
PCT/KR2023/019699
1 JULIO 2025

A continuación, AST-011 (Ejemplo Comparativo 2) se preparó de la misma manera que se describe en el Ejemplo 1.1 de la Patente Coreana No. 10-1952443.

Ejemplo Experimental 1. Análisis de la forma cristalina

5 El método de determinación de la estructura por difracción de polvos (SDPD) se usó para identificar la estructura cristalina del compuesto de magnesio-serinato representado por la Fórmula 1 de la presente invención. El método SDPD requiere datos de XRD en polvo de alta calidad.

10 Los candidatos iniciales a estructura se identificaron a través de varios pasos de manipulación, tal como la corrección de la línea base, la búsqueda de picos y la indexación de los datos y las estructuras se redefinieron a través del refinamiento de Rietveld y finalmente, la

15 estructura cristalina se confirmó por la validación de la estructura refinada. El método SDPD incluye tres métodos: un método directo, un método de espacio real y un método de inversión de carga y en la presente invención, el análisis estructural se realizó usando el método de espacio real,

20 que utiliza datos de PXRD actualmente medidos. El método del espacio real involucra confirmación si la estructura resultante se alinea con valores teóricos fisicoquímicos haciendo coincidir los valores medidos y los valores teóricos derivados de valores de simulación de PXRD usando

25 el método mínimos cuadrados, mientras se comparan los datos

DESCRIPCION
PCT/KR2023/019699
1 JULIO 2025

de PXRD medidos actualmente con los datos de PXRD teóricos con respecto a la estructura del valor basal.

Para obtener la estructura del material candidato en estado basal, la información sobre cómo el átomo Mg y dos
5 coordinados de moléculas de L-serina de conformidad con la estructura cristalina se analizaron a través de RMN en estado sólido. Como se muestra en la figura 1, los picos teóricos de ^{13}C RMN de los tres tipos de compuestos en los cuales el magnesio y serina están unidos de conformidad con
10 la estructura de unión difieren. Este modelo parece similar al de RMN de estado sólido porque es un espectro esperado cuando el nitrógeno o el oxígeno están coordinados. En general, las simulaciones para muestras líquidas no se distinguen porque no se utilizan a menos que sean modelos
15 de coordinación fuerte debido a su alto grado de libertad.

Cuando se midió SS ^{13}C -RMN (estado sólido) (figura 1a) de la forma cristalina del magnesio-serinato de la presente invención, se confirmó que se obtuvo un resultado similar al del compuesto de coordinación pentagonal-hexagonal
20 (figura 1b). Considerando que la misma cantidad de compuestos hexagonal-hexagonal (figura 1c) y pentagonal-pentagonal (figura 1d) presentes al mismo tiempo, pueden aparecer tres picos alrededor de 60 ppm.

A partir de estos resultados experimentales, se
25 pueden seleccionar compuestos pentagonales-hexagonales como

materiales candidatos en estado basal, y el número de tales compuestos puede ser de seis estructuras, como se muestra en la Fig. 2.

Para confirmar el magnesio-serinato de la presente
5 invención entre las seis estructuras cristalinas candidatas, la estructura se estableció secuencialmente por el método SDPD y se realizó el análisis en consecuencia.

Los datos de PXRD se procesaron a través del ajuste de fondo y la búsqueda de picos usando el programa EXPO2014,
10 seguido de la indexación y la determinación del grupo espacial usando el algoritmo integrado N-TREOR90. Las intensidades integradas se obtuvieron usando el método de Le Bail, y se derivó una estructura cristalina aproximada usando un método de espacio recíproco (recocido simulado),
15 y finalmente, la estructura cristalina definitiva, representada como Fórmula 1, se obtuvo mediante refinamiento de Rietveld.

La figura 3 muestra la confirmación de la estructura cristalina de la forma cristalina de magnesio-serinato
20 representada por la Fórmula 1 de la presente invención, lo cual se logró usando el programa PLATON mediante la carga en el sitio web CheckCIF (<http://checkcif.iucr.org>) proporcionado por la IUCr, usando el Archivo de Información Cristalográfica (CIF), que es un formato de datos
25 estandarizado de información cristalográfica desarrollado

DESCRIPCION
PCT/KR2023/019699
1 JULIO 2025

bajo el liderazgo del Grupo de Trabajo en Información
Cristalográfica (WPCI) de la Unión Internacional de
Cristalografía (IUCr).

**Ejemplo Experimental 2. Análisis de difracción de rayos X
en polvo (PXRD)**

Se realizó el análisis de difracción de rayos X en
polvo (PXRD) de la forma cristalina de magnesio-serinato
preparada en el Ejemplo 1 de la presente invención de
conformidad con las condiciones de análisis y las
especificaciones del instrumento de medición que se
muestran en la Tabla 3 a continuación. Los ángulos de
difracción del patrón de difracción de rayos X principales
($2\theta \pm 0.2^\circ$) y las intensidades relativas se muestran en la
Tabla 4 y Fig. 4 a continuación. En la Fig. 4, el eje x es
 2θ (ángulo de Bragg, unidad: $^\circ$).

[Tabla 3]

Instrumento	Difractómetro Rigaku SmartLab Bragg-Brentano		
	generador de rayos X	Potencia máxima de 9 kW o superior	
	Monocromador óptico de incidente K-alfa-1	Ópticas	Cristal curvo simétrico Johansson Ge(111)
		longitud de onda	Cu K-alfa-1

DESCRIPCION
PCT/KR2023/019699
1 JULIO 2025

		de rayos X	
	Goniómetro de alta precisión	Geometría	Geometría vertical θ/θ con montaje de muestra horizontal
		Tamaño de paso mínimo	0.0001° o menor
		Reproducibilidad	0.0001° o mejor
		rango 2theta	-3 a 160°
		Radio del goniómetro	300 mm o más largo
	Detectores	Detector 2D (Hypix-3000) y detector 1D de alta velocidad (D/ teX Ultra 250)	
	Anexos	Separador de atmósfera	
	Fuerza	45 200 kV mA	
Condición	velocidad de barrido rango 2 θ - θ	5° - 65° 0.4°/min	

[Tabla 4]

Ángulo 2 θ (°)	valor d (Å)	Intensidad (conteo)	Intensidad (%)
9.122	9.68655	685	9.3
13.534	6.53735	7352	100
15.996	5.53612	5184	70.5
18.361	4.82822	1468	20
18.892	4.69351	757	10.3

DESCRIPCION
PCT/KR2023/019699
1 JULIO 2025

19.747	4.4922	1936	26.3
19.995	4.43716	1121	15.2
20.951	4.23681	1728	23.5
22.048	4.02828	6019	81.9
24.387	3.64706	1168	15.9
25.732	3.4593	953	13
26.39	3.37458	860	11.7
27.302	3.26387	641	8.7
28.372	3.14322	1317	17.9
29.549	3.02063	923	12.6
30.067	2.96975	723	9.8
31.306	2.85499	569	7.7
32.387	2.76213	916	12.5
33.51	2.67203	839	11.4
33.985	2.63578	792	10.8
34.417	2.60367	995	13.5
36.101	2.48602	563	7.7
36.768	2.4424	474	6.4
38.372	2.34395	502	6.8
40.362	2.23286	724	9.8
40.925	2.20343	605	8.2
42.734	2.11423	436	5.9
43.295	2.08814	454	6.2
44.285	2.04373	473	6.4
44.722	2.02477	462	6.3
46.494	1.95161	360	4.9
47.092	1.92821	342	4.7
48.301	1.88277	311	4.2
50.61	1.80212	285	3.9
52.906	1.7292	270	3.7

53.839	1.70142	297	4
55.842	1.64505	250	3.4
58.753	1.5703	205	2.8
62.417	1.48663	209	2.8

Haciendo referencia a la Tabla 4 anterior y figura 4, se puede confirmar que la forma cristalina de la presente invención es un compuesto cristalino nuevo y es un compuesto cristalino diferente del AST-011 amorfo (Ejemplo Comparativo 2).

Ejemplo Experimental 3. Análisis de calorimetría de barrido diferencial (DSC)

Para el análisis de la forma cristalina de la presente solicitud (Ejemplo 1) por calorimetría de barrido diferencial, la medición se realizó mientras se eleva la temperatura de 0 °C a 500 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min usando un analizador DSC-N650 (SCINCO, Corea). La temperatura pico endotérmica máxima de la forma cristalina, obtenida a través calorimetría de barrido diferencial (DSC), se muestra en la Fig. 5.

En la figura 5, se puede observar que la forma cristalina de la presente solicitud exhibe el pico endotérmico máximo a 283 ± 3 °C. Esto se puede confirmar que la forma cristalina de la presente invención exhibe diferentes propiedades termodinámicas nueva del AST-011 (Ejemplo Comparativo 2), lo cual no se muestra en un pico

DESCRIPCION
PCT/KR2023/019699
1 JULIO 2025

endotérmico principal, y es un nuevo cristal termodinámicamente estable.

Ejemplo Experimental 4. Análisis de resonancia magnética nuclear (RMN)

5 Se realizaron análisis de 1^H RMN y ^{13}C RMN de la forma cristalina de la presente solicitud preparada en el Ejemplo 1. Se disolvieron 20 mg de la muestra cristalina de la presente solicitud en 0.7 mL de D_2O y lo resultante se sometió a análisis de resonancia magnética nuclear usando
10 JEOL/400YH (JEOL, USA) a 25 °C, y los resultados se muestran en la Fig. 6.

Ejemplo Experimental 5. Prueba de estabilidad bajo condiciones adversas

 Para confirmar la estabilidad de la forma cristalina
15 de la presente invención dependiendo de las condiciones, se conduce una prueba de estabilidad en condiciones adversas.

 La forma cristalina de magnesio-serinato preparada en el Ejemplo 2 se almacenó en un estado sólido a 70 °C y en una solución acuosa que tiene una concentración de 0.5
20 mg/mL a 25°C (60.0 % de humedad relativa) durante 21 días, respectivamente, y después el ácido maleico se ajustó como sustancia estándar y se confirmó la estabilidad (medición del contenido y materiales relacionados) a través del análisis de RMNq.

25 Para el método de análisis RMNq, las condiciones de

DESCRIPCION
PCT/KR2023/019699
1 JULIO 2025

análisis se establecieron midiendo el tiempo de relajación de espín-red T1 del nucleido. ^1H de magnesio-serinato en la muestra obtenida a través de la prueba de esfuerzo preliminar. El valor T1 se ajustó a 4.708 segundos, y el
5 tiempo de espera de la medición (d1: tiempo de retardo) y el tiempo de medición (at: tiempo de adquisición) se ajustaron en base de este valor. El tiempo de espera de la medición (d1) se ajustó a 30 segundos, y el tiempo de medición (at) se ajustó para ser igual a o mayor que el
10 valor T1.

Para la medición de ^1H -RMN para el análisis RMNq, se usó el equipo de RMN JNM-ECX400I (400 MHz) de JEOL y el ancho espectral (sw) se ajustó a 6000 Hz para reflejar suficientemente el rango de frecuencia de 0 ppm a 10 ppm.

15 Los resultados del análisis se muestran en la Tabla 5 a continuación.

20 [Tabla 5]

Condición	Pureza del magnesio-serinato (%)		Concentración de materiales relacionados totales (%)	
	estado inicial	9 días	estado inicial	21 días
70°C, Estado	100.12	100.15	0.00	0.00

DESCRIPCION
PCT/KR2023/019699
1 JULIO 2025

sólido				
25°C, estado de solución acuosa	100.12	100.07	0.00	0.00

Como se puede observar en los resultados de la Tabla 5 anterior, se confirmó que la forma cristalina de magnesio-serinato de la presente invención fue muy estable tanto en soluciones sólidas como acuosas, aún en condiciones adversas, y no se generaron productos de descomposición ni materiales relacionados. Por lo tanto, se confirmó que la forma cristalina de la presente invención se puede usar de forma muy útil como materia prima farmacéutica.

Ejemplo Experimental 6. Evaluación de la aparición de la transición polimórfica

Para confirmar si la transición polimórfica de la forma cristalina de magnesio-serinato de la presente invención ocurre con el tiempo, se realizaron análisis de PXRD y DSC en el estado inicial y después de 4 semanas para confirmar si ocurrió o no la transición polimórfica.

Específicamente, se agregó la forma cristalina preparada en el Ejemplo 2 en una bolsa de polietileno, se colocó en una cámara de estabilidad bajo condiciones de una temperatura de 40 °C y una humedad relativa del 75 %, y se almacenó durante 4 semanas. Los resultados de PXRD y DSC

DESCRIPCION
PCT/KR2023/019699
1 JULIO 2025

medidos al inicio y después de 4 semanas, respectivamente, se muestran en la Tabla 6 a continuación. Los análisis de PXRD y DSC se realizaron prácticamente de la misma manera que en los Ejemplos Experimentales 2 y 3.

5 [Tabla 6]

Categoría	Forma cristalina del magnesio-serinato de la presente solicitud	
	inicial	después de 4 semanas
Temperatura endotérmica DSC	283.0°C (dec.)	282.5°C (dec.)
Resultado del análisis PXRD	misma forma cristalina	
Resultado del análisis comparativo	sin aparición de transición polimórfica	

Como se puede observar en los resultados de los análisis de PXRD y DSC de la Tabla 6 a continuación, la forma cristalina de magnesio-serinato de la presente invención no experimentó transición polimórfica aún después de 4 semanas de almacenamiento. Es decir, se confirmó que la forma cristalina de magnesio-serinato de la presente invención es una forma cristalina muy estable, en la cual la transición polimórfica no ha ocurrido debido al envejecimiento, y se puede usar de forma muy útil como materia prima farmacéutica.

Ejemplo Experimental 7. Comparación de la forma cristalina de la presente solicitud y amorfa de AST-011 (Ejemplo Comparativo 2)

DESCRIPCION
PCT/KR2023/019699
1 JULIO 2025

La forma cristalina de la presente solicitud preparada en el Ejemplo 1 y la forma amorfa de AST-011 (Ejemplo Comparativo 2) se evaluaron comparativamente para los siguientes elementos de prueba por los siguientes
5 métodos, y los resultados se muestran en la Tabla 7 a continuación.

- Evaluación de la apariencia: Observación visual

- Medición de humedad: De conformidad con el método de medición de humedad (método de Karl Fischer) del método
10 de prueba general de la 12th edition of the Korean Pharmacopoeia, medido agregando 0.5 g de la muestra a un medidor de humedad (Mettler Toledo, V10-S, Switzerland).

- Método de medición del espectro infrarrojo (IR): La medición se realizó con un equipo FT-IR (PerkinElmer,
15 Spectrum 2, USA) de conformidad con el método de medición ATR del método de prueba general de la 12th revision of the Korean Pharmacopoeia.

- Medición de pH: se agregó 0.5 g de la muestra a un matraz volumétrico de 10 mL, se agregó agua hasta un
20 volumen final de 10 mL y la medición se realizó con un medidor de pH (Mettler Toledo, FP-20 Switzerland).

- Análisis XRD y DSC: Los análisis se realizaron de la misma manera que en los Ejemplos Experimentales 2 y 3.

[Tabla 7]

Artículo	AST-011	Forma cristalina de
----------	---------	---------------------

DESCRIPCION
PCT/KR2023/019699
1 JULIO 2025

de prueba	(Ejemplo Comparativo 2)	la presente solicitud
Contenido de humedad	8.6%	0.2%
IR	mismo grupo funcional que la serina	mismo grupo funcional que la serina
pH	9.5	10.3
DSC	sin pico endotérmico	pico endotérmico a 283.7°C
XRD	sin cristalinidad	serina exhibe una cristalinidad diferente a la del hidróxido de magnesio.
Apariencia	figura 7(A) un material con viscosidad blanca (cuando se almacena, cambios en apariencia dentro de 7 días)	figura 7(B) polvo gris claro o blanco (estabilidad: sin cambios después de 3 meses)

Como se puede observar en la Tabla 7 anterior, se confirmó que el AST-011 (Ejemplo Comparativo 2) es un compuesto amorfo con un alto contenido de humedad y sin
5 pico endotérmico principal, y es un compuesto inestable que muestra cambios en su apariencia cuando se almacena por 7 días. Por el contrario, se confirmó que la forma cristalina de la presente solicitud es un compuesto cristalino estable que tiene un bajo contenido de humedad y un pico
10 endotérmico a 283 ± 3 °C, y es un compuesto estable sin cambios en sus propiedades incluso después de un almacenamiento de 3 meses en las mismas condiciones que el

DESCRIPCION
PCT/KR2023/019699
1 JULIO 2025

AST-011.

Es decir, se confirmó que la forma cristalina de la presente invención puede ser utilizada de manera muy útil en un proceso de producción en masa, etc. como materia
5 prima farmacéutica.

Ejemplo Experimental 8. Prueba de efectos farmacológicos

Se removió el cerebro de un ratón de un día de edad, se recolectó el bulbo olfatorio y se le desprendieron las meninges. Tras recolectar el resultado en un tubo de 50 ml
10 con HBSS (solución salina balanceada de Hank) y se centrifugó a 250× g durante 1 minuto, se removió el sobrenadante. Se mezclaron 2 mL de tripsina/EDTA (0.5 %), 8 mL de amortiguador HBSS, y 0.2 ml de DNasa y se hicieron reaccionar en un baño de agua a temperatura constante de
15 37 °C durante 30 minutos. Después de agregar 18 ml del medio de cultivo y 2 ml de tripsina/EDTA, y pipetear 10 veces, lo resultante se filtró usando un colador celular de 40 µm. A continuación, se removió el sobrenadante después de centrifugar a 800 °C × g durante 2 minutos. Después de
20 agregar 5 ml de la solución de cultivo a éste, se confirmó el número de células usando un hemocitómetro y las células se cultivaron para obtener astrocitos primarios de ratón.

El efecto citoprotector de L-serina (AST-001, Ejemplo Comparativo 1), AST-011 (Ejemplo Comparativo 2) y se
25 confirmó la forma cristalina de la presente solicitud

DESCRIPCION
PCT/KR2023/019699
1 JULIO 2025

(Ejemplo 1) en el estrés oxidativo inducido a estas células por DMNQ (1,4-naftoquinona). Después de inocular células (astrocitos primarios, 1×10^5 células) por cavidad en una placa de 96 cavidades y cultivar al 5 % de CO₂ y 37 °C durante 24 horas para obtener una monocapa celular, la composición se diluyó con un medio de inoculación celular y la composición diluida cada una a una concentración de 0 mM, 1 mM, 2 mM y 5 mM se inoculó a 100 µL/cavidad y después se cultivó en un 5 % de CO₂ y se incubó a 37 °C durante 6 horas. Después de remover el medio de cultivo, 0 mM, 1 mM, 2 mM y 5 mM de DMNQ (30 µM), causante de citotoxicidad, cada uno de los compuestos del Ejemplo 1 de la presente solicitud se mezclaron e inocularon a 100 µL/cavidad, respectivamente, y después se cultivaron en una atmósfera de CO₂ al 5% y una incubadora a 37 °C durante 16 horas. Después de remover el medio de cultivo, se agregaron 0.5 mg/mL de solución de MTT a cada cavidad en una cantidad de 100 µL y se dejó reaccionar en una atmósfera de CO₂ al 5% y una incubadora a 37 °C durante 2 horas. Después de remover completamente la solución de MTT y secar la placa de cultivo, los cristales de formazán formados en las células se disolvieron con DMSO y se midió la absorbancia a 590 nm con un lector de placas ELISA para evaluar la viabilidad celular y la eficacia del fármaco. Los resultados se muestran en la figura 8.

DESCRIPCION
PCT/KR2023/019699
1 JULIO 2025

Como se puede observar a través de la Fig. 8, aproximadamente el 50 % de las células murieron por estrés oxidativo inducido por DMNQ. En contraste, en el grupo pretratado con el compuesto del Ejemplo Comparativo 1 (AST-001), el Ejemplo Comparativo 2 (AST-011) o la forma cristalina de la presente solicitud, seguido de un post-tratamiento con DMNQ, la viabilidad celular fue excelente debido al efecto protector celular del fármaco, así se confirma sus efectos farmacológicos. Se confirmó que el efecto protector citotóxico de la forma cristalina del magnesio-serinato de la presente invención en DMNQ fue similar al de la L-serina y el AST-011, lo que confirma que la forma cristalina de la presente invención tiene un efecto farmacológico sustancialmente equivalente al de la L-serina y el AST-011.

De conformidad con los resultados experimentales anteriores, se confirmó que la forma cristalina de magnesio-serinato de la presente invención tiene una excelente estabilidad, no sufre una transición polimórfica con el tiempo y tiene excelentes efectos farmacológicos y, por lo tanto, está optimizada como materia prima farmacéutica.

Mientras las partes específicas de la presente invención se han descrito en detalle anteriormente, es evidente para los expertos en la materia que tales

DESCRIPCION
PCT/KR2023/019699
1 JULIO 2025

descripciones específicas son simplemente modalidades
preferidas y que el alcance de la presente invención no se
limita a ellas. Por consiguiente, el alcance real de la
presente invención se definirá mediante las
5 reivindicaciones adjuntas y equivalentes de las mismas.

10

15

20