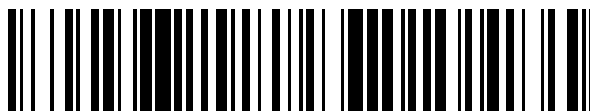


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 408 699**

51 Int. Cl.:

**C07C 59/64** (2006.01)

**C07D 333/20** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

**A61K 31/381** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.05.2009 E 09749634 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.03.2013 EP 2291345**

54 Título: **Co-cristales de duloxetina y naproxeno**

30 Prioridad:

**21.05.2008 EP 08384009**

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

**21.06.2013**

73 Titular/es:

**LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A. (100.0%)  
Avda Mare de Déu de Montserrat 221  
08041 Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

**BUSCHMANN, HELMUT, HEINRICH;  
SOLÀ CARANDELL, LLUIS;  
BENET BUCHHOLZ, JORDI;  
CERÓN BERTRAN, JORDI CARLES y  
RAMIREZ ARTERO, JESÚS**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 408 699 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

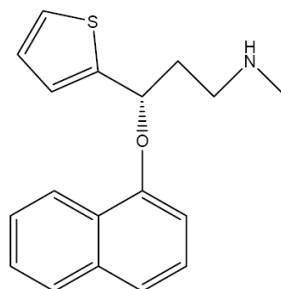
Co-cristales de duloxetina y naproxeno

La presente invención se refiere a co-cristales de duloxetina y formadores de co-cristales seleccionados entre INHIBIDORES DE COX, a procedimientos para preparar los mismos y a sus usos como medicamentos o en formulaciones farmacéuticas, más en particular para el tratamiento del dolor.

El dolor es una respuesta compleja que se ha clasificado funcionalmente en los componentes sensorial, autónomo, motor y afectivo. El aspecto sensorial incluye información sobre el lugar y la intensidad del estímulo, mientras que el componente de adaptación se puede considerar que es la activación de la modulación del dolor endógeno y la planificación motora para las respuestas de escape. Parece que el componente afectivo incluye la evaluación del carácter desagradable del dolor y la amenaza de estímulo, así como de las emociones negativas provocadas por la memoria y el contexto de los estímulos dolorosos.

En general, los estados de dolor se pueden dividir en crónico y agudo. El dolor crónico incluye dolor neuropático y dolor inflamatorio crónico, por ejemplo, artritis, o dolor de origen desconocido, tal como fibromialgia. El dolor agudo normalmente viene después de lesión tisular no neural, por ejemplo, daño tisular de cirugía o inflamación, o migraña.

Se sabe que la (+)-(S)-N-metil-N-[3-(naftalen-1-iloxi)-3-(2-tienil)-propil]amina, que tiene el nombre INN de duloxetina y que también se describe como (+)-(S)-duloxetina o (S)-duloxetina, es un potente inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN). La duloxetina se comercializa para el tratamiento de una variedad de enfermedades tales como ansiedad y depresión, pero también incluye dolor, especialmente neuropatía periférica diabética.



Duloxetina/(S)-Duloxetina

La duloxetina es un fármaco de uso habitual. La vía de aplicación habitual es la vía oral con cápsulas que contienen hidrocloreto de duloxetina en gránulos con recubrimiento entérico, que se aplican con dosis de 20, 30 y 60 mg de duloxetina activa. El recubrimiento entérico es necesario puesto que la duloxetina es lábil frente a ácidos y por lo tanto correría el peligro de degradarse en el entorno ácido del estómago. Los efectos secundarios principales, náuseas, somnolencia, insomnio y mareo, se producen en 10 a 20% de los pacientes. Además se han descrito una serie de efectos secundarios graves. Siendo, como se ha dicho antes, un fármaco ampliamente usado, hay una necesidad continua de mejorar sus propiedades para lograr una serie de efectos tales como formulaciones mejoradas, mayor eficacia, reducción de los efectos secundarios, p. ej. por reducción de la dosis necesaria, etc. Por lo tanto, el objetivo de la presente invención era proporcionar nuevos medios para mejorar las propiedades de la duloxetina, especialmente en relación con el tratamiento del dolor, proporcionando nuevas formas de duloxetina convertibles en fármacos.

El documento WO2007/134168 A2 divulga una sal de duloxetina naproxeno, sintetizada durante el procedimiento para preparar duloxetina.

El documento WO2004/078163, por otro lado, divulga varias composiciones farmacéuticas co-cristalinas.

Las mejoras/ventajas especialmente convenientes de la nueva forma convertible en fármaco, incluirían:

- mejora de las propiedades fisicoquímicas con el fin de facilitar la formulación, la fabricación o para potenciar la absorción y/o la biodisponibilidad:

por lo tanto

- siendo más activo comparado con la duloxetina base o su sal de clorhidrato; o
- proporcionando una forma de duloxetina con otro agente activo que tenga un efecto farmacológico beneficioso por sí mismo, permitiendo así una relación de dosis/peso del principio activo final muy eficaz, o incluso

- permitiendo el uso de una dosis terapéutica menor de cada duloxetina y del otro agente activo o de ambos;
- teniendo un efecto sinérgico mediante la combinación de la duloxetina y el otro agente activo en la misma nueva forma que se puede convertir en fármaco; o

además,

- 5 • pudiendo obtenerse fácilmente, siendo fácil de fabricar o
- permitiendo una mayor flexibilidad en la formulación, o facilitando su formulación,
- siendo muy soluble, permitiendo así mejores velocidades de disolución, especialmente si se disuelve en un entorno fisiológico acuoso, o
- reduciendo la higroscopicidad;
- 10 • mejorando la estabilidad;
- permitiendo nuevas rutas de administración;

también,

- 15 • permitiendo combinar la duloxetina con un agente activo químico normalmente no compatible en la misma formulación o incluso en contacto directo, sin tener que aislar la duloxetina; los ejemplos incluirían un agente activo ácido y la duloxetina lábil frente a ácidos;
- o finalmente,
- minimizando/reduciendo los efectos secundarios, especialmente los efectos secundarios graves, atribuidos a la duloxetina.

20 De forma más conveniente, las nuevas formas convertibles en fármacos combinarían más de una, o incluso la mayoría de estas ventajas.

Este objetivo se ha logrado proporcionando nuevos co-cristales de duloxetina. Se encontró que la duloxetina podía formar co-cristales con INHIBIDORES DE COX. Estos co-cristales muestran mejores propiedades si se comparan con la duloxetina sola, y también muestran una buena actividad analgésica. Los co-cristales así obtenidos tienen una estequiometría específica que depende de la estructura de cada formador de co-cristal. En las circunstancias adecuadas esto también es otra ventaja de estas nuevas formas sólidas convertibles en fármacos, al lograr posiblemente alguna modulación de los efectos farmacológicos. Aunque se ha reconocido en general durante una serie de años que los API (principios activos farmacéuticos) como la duloxetina forman polimorfos cristalinos, solvatos, hidratos y formas amorfas, se sabe poco sobre que API formarán co-cristales. Los co-cristales son un tipo específico de forma cristalina que proporciona una nueva manera de modular la forma del API y así modular las propiedades del API. Los co-cristales contienen un API y al menos otro componente con el que cristalizan juntos. La selección del otro componente ayuda a determinar si se formará un co-cristal y que propiedades tendrá el co-cristal. Al igual que un polimorfo, solvato, hidrato o forma amorfa de un API puede modular la estabilidad, la solubilidad e higroscopicidad, un co-cristal puede modular estas mismas propiedades.

35 Por lo tanto, el objetivo principal de la presente invención es un co-cristal que comprende duloxetina y al menos un formador de co-cristal seleccionado entre INHIBIDORES DE COX, siendo S-naproxeno el INHIBIDOR DE COX seleccionado. El grupo de INHIBIDORES DE COX, incluye NSAID (fármacos antiinflamatorios no esteroideos).

40 Los "INHIBIDORES DE COX" se definen por la base de su actividad, siendo la inhibición de ciclooxigenasa (COX) una de las dos actividades de prostaglandina endoperoxido sintasa (PGHS). La PGHS es una enzima clave en la ruta de la prostaglandina. Algunos formadores de co-cristalinas preferentes en el sentido de esta solicitud, son aquellos (INHIBIDORES DE COX-NSAID) con una función de ácido carboxílico, con ejemplos que incluyen salicilatos, antranilatos, ácidos arilacéticos/ácidos arilalcanoicos y ácidos arilpropiónicos, pero también incluyendo coxibs.

45 "Forma (de duloxetina) convertible en fármaco", tal como se usa en el presente documento, se define como cualquier forma (sal, cristal amorfo, solución, dispersión, mezcla, etc.) que puede tener la duloxetina que no obstante se puede formular en una formulación farmacéutica que se puede usar como un medicamento para tratar una enfermedad o un síntoma, especialmente el dolor.

"Co-cristal", tal como se usa en el presente documento, se define como un material cristalino que comprende dos o más compuestos, de los cuales al menos dos se mantienen unidos por interacción débil, en el que al menos uno de los compuestos es un formador de co-cristal. La interacción débil se define como una interacción que no es ni iónica ni

covalente, e incluye por ejemplo: enlaces por puentes de hidrógeno, fuerzas de Van der Waals e interacciones  $\pi$ - $\pi$ . Los solvatos de duloxetina que no comprenden además un formador de co-cristal no son co-cristales de acuerdo con la presente invención. Sin embargo, los co-cristales pueden incluir una o más moléculas de solvato en la red cristalina. Sólo para una mayor claridad, debe señalarse aquí la diferencia entre sal cristalina y un co-cristal. Un API unido a otro compuesto formando una sal mediante interacción iónica se puede considerar como un "compuesto" de acuerdo con la invención, pero no se puede considerar como dos compuestos.

En la bibliografía científica actualmente hay una discusión sobre el uso adecuado de la palabra co-cristal (véase, por ejemplo, Desiraju, *Cryst. Eng. Comm.*, 2003, 5(82), 466-467 y Dunitz, *Cryst. Eng. Comm.*, 2003, 5(91), 506). Un artículo reciente de Zawarotko (Zwarotko, *Crystal Growth & design*, Vol. 7, N.º 1, 2007, 4-9) da una definición de co-cristal que está conectada con la definición dada antes, y por lo tanto también es una definición de "co-cristal" de acuerdo con la presente invención. De acuerdo con este artículo "un co-cristal es un cristal de múltiples componentes en el que todos los componentes son sólidos en condiciones ambientales cuando están en su forma pura. Estos componentes consisten en una molécula o ion objetivo y un formador o formador/es de co-cristal/es molecular/es; cuando coexisten en un co-cristal a un nivel molecular dentro de un solo cristal".

El "dolor" está definido por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) como "una experiencia sensorial y emocional desagradable con daño tisular real o potencial, o descrito en términos de dicho daño (IASP, *Classification of chronic pain*, 2ª Edición, IASP Press (2002), 210). Aunque el dolor siempre es subjetivo, se pueden clasificar sus causas o síndromes.

De acuerdo con la IASP, la "alodinia" se define como "un dolor debido a un estímulo que normalmente no produce dolor" (IASP, *Classification of chronic pain*, 2ª Edición, IASP Press (2002), 210). Incluso aunque los síntomas de la alodinia están más probablemente asociados como síntomas de dolor neuropático, éste no es necesariamente el caso ya que hay síntomas de alodinia no conectados con el dolor neuropático, que hacen que la alodinia en algunas áreas sea más amplia que el dolor neuropático.

La IASP presenta además la siguiente diferencia entre "alodinia", "hiperalgesia" e "hiperpatía" (IASP, *Classification of chronic pain*, 2ª Edición, IASP Press (2002), 212):

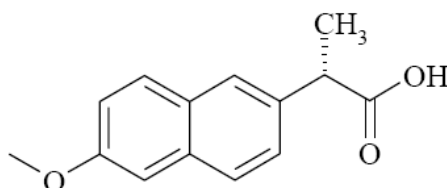
Alodinia	Umbral más bajo	El modo de estímulo y de respuesta difieren
Hiperalgnesia	Respuesta mayor	El modo de estímulo y respuesta es el mismo
Hiperpatía	Umbral elevado; respuesta mayor	El modo de estímulo y respuesta pueden ser iguales o diferentes

De acuerdo con la IASP se define "neuropatía" como "una lesión primaria o disfunción en el sistema nervioso" (IASP, *Classification of chronic pain*, 2ª Edición, IASP Press (2002), 211). El dolor neuropático puede tener origen central o periférico.

El término "sal" se entiende que significa cualquier forma de duloxetina o del formador de co-cristal de acuerdo con la invención, en la que éste adquiere una forma iónica o está cargado y está acoplado con un contraión (un catión o anión) o está en solución. También hay que entender por éste complejos de duloxetina o del formador de co-cristal con otras moléculas e iones, en particular complejos que están complejados por interacciones iónicas. Esto también incluye sal fisiológicamente aceptable.

El término "solvato" de acuerdo con la presente invención se debe entender que significa cualquier forma de la duloxetina o el formador de co-cristal, en la que el compuesto tiene unido al mismo por unión no covalente otra molécula (lo más probable un disolvente polar) especialmente incluyendo hidratos y solvatos de alcohol, p. ej. solvato de metanol.

Un INHIBIDOR DE COX muy interesante para ser el formador de co-cristal con la duloxetina es el fármaco comercializado naproxeno, cuyo nombre químico es el ácido (S)-(6-metoxi-naftil)propiónico, y que también se describe como una sal fisiológicamente aceptable. Tiene la fórmula empírica de  $C_{14}H_{14}O_3$ , un P.f. de 153 °C y un pKa de 4,2.



Naproxeno

El aspecto principal de la invención se refiere por tanto a un co-cristal que comprende duloxetina, ya sea como una base libre o como su sal fisiológicamente aceptable y siendo al menos el (S)-naproxeno un formador de co-cristal o sus sales, en el que la relación molecular entre la duloxetina y el (S)-naproxeno es 2 a 3.

5 En una forma de realización preferente, el co-cristal se caracteriza porque el máximo agudo endotérmico correspondiente al punto de fusión tiene un inicio a 124 °C.

En otra realización preferente, el co-cristal se caracteriza porque muestra un patrón de difracción de rayos X con máximos expresados en valor d en Å a 12,889, 10,733, 10,527, 9,194, 8,541, 7,594, 7,430, 6,656, 6,444, 6,082, 5,975, 5,754, 5,436, 5,346, 5,259, 5,182, 5,131, 4,953, 4,930, 4,817, 4,766, 4,739, 4,690, 4,654, 4,638, 4,597, 4,434, 4,293, 4,266, 4,174, 4,068, 4,005, 3,984, 3,940, 3,886, 3,795, 3,769, 3,735, 3,715, 3,641, 3,577 y 3,533.

10 En otra forma de realización preferente, el co-cristal se caracteriza porque tiene una celda unidad triclinica con las siguientes dimensiones

$$a = 10,9284(4) \text{ \AA}$$

$$b = 12,1480(6) \text{ \AA}$$

$$c = 13,5613(7) \text{ \AA}$$

15  $\alpha = 107,477(3)^\circ$

$$\beta = 99,792(3)^\circ$$

$$\gamma = 95,382(2)^\circ$$

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica caracterizada porque comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del co-cristal de la invención en un medio fisiológicamente aceptable.

20 Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un co-cristal de la invención para el tratamiento del dolor, preferentemente dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, hiperalgesia, alodinia o el dolor por cáncer, incluyendo la neuropatía diabética o la neuropatía diabética periférica y la osteoartritis o fibromialgia.

Otro aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para la producción de un co-cristal de la invención, que comprende las etapas de:

25 bien (alternativa I):

(a) disolver o suspender (S)-naproxeno, o sus sales en un disolvente; y

(b) calentar la solución o dispersión a una temperatura superior a la temperatura ambiente e inferior al punto de ebullición de la solución o dispersión;

30 (c) disolver junto con, o después de, o antes de la etapa (a) la duloxetina, ya sea en forma de una base libre o en forma de una sal en un disolvente,

(d) añadir la solución de (c) al disolvente calentado de (b) y mezclarlos;

o bien (alternativa II):

(a) disolver o suspender (S)-naproxeno, o sus sales en un disolvente; y

35 b) calentar la solución o dispersión a una temperatura superior a la temperatura ambiente e inferior al punto de ebullición de la solución o dispersión;

d) añadir un disolvente al disolvente calentado de (b) y mezclarlos;

seguido por (para ambas alternativas I y II)

(e) enfriar la solución/dispersión mezclada de la etapa (d) a temperatura ambiente;

(f) filtrar los co-cristales resultantes.

40 Otro aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para la producción de un co-cristal de la invención que comprende las etapas de:

a) disolver o suspender (S)-naproxeno, o sus sales en un disolvente; y

(b) calentar la solución o dispersión a una temperatura superior a la temperatura ambiente e inferior al punto de ebullición de la solución o dispersión;

(c) disolver junto con, o después de, o antes de la etapa (a) la duloxetina bien en forma de una base libre o bien en forma de una sal en un disolvente,

5 (d) añadir la solución de (c) al disolvente calentado de (b) y mezclarlos;

e) enfriar la solución/dispersión mezclada de la etapa (d) a temperatura ambiente;

(f) filtrar los co-cristales resultantes.

“Temperatura ambiente” en el presente documento se define como una temperatura entre 20 y 25 °C, siendo preferentemente 20 °C.

10 Los disolventes que se pueden usar en este procedimiento incluyen agua o disolventes orgánicos, preferentemente disolventes seleccionados entre acetona, acetato de isobutilo, acetonitrilo, acetato de etilo, 2-butanol, carbonato de dimetilo, clorobenceno, éter butílico, éter diisopropílico, dimetilformamida, etanol, agua, hexano, isopropanol, metil-etil-cetona, metanol, metil-t-butil-éter, 3-pentanona, tolueno y 1,1,1-tricloroetano, más preferentemente  
15 para la alternativa I sean iguales.

La relación molecular entre duloxetina y naproxeno está entre 10:1 a 1:10; preferentemente 5:1 a 1:5, más preferentemente de 3:1 a 1:3 y lo más preferentemente de 1:1 a 1:2.

Preferentemente la solución de duloxetina en la etapa (c) (alternativa I) o (a) (alternativa II) tiene una concentración de entre 3 y 0,01 mM.

20 Las partes del co-cristal de acuerdo con la invención son fármacos muy conocidos con propiedades analgésicas a veces usados desde hace tiempo en todo el mundo. Debido a esto, otro objetivo de la presente invención es un medicamento que comprende un co-cristal de acuerdo con la invención.

Por lo tanto, la invención también se refiere a un medicamento que comprende al menos un co-cristal de acuerdo con la invención, como se ha descrito antes, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente  
25 aceptables.

La invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del co-cristal de acuerdo con la invención en un medio fisiológicamente aceptable. Medio fisiológicamente aceptable se define como que comprende especialmente las sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables (aditivos/excipientes), especialmente aquellos adecuados para una formulación farmacéutica sólida, de los que uno  
30 o más pueden ser parte de la formulación farmacéutica.

La asociación de dos principios activos en el mismo cristal presenta varias ventajas. Al estar unidos, a menudo se comportan como una sola entidad química, facilitando así los tratamientos, la formulación, dosificación, etc. Además de esto, al ser tanto la duloxetina como los formadores de co-cristales analgésicos activos, estos co-cristales son muy útiles en el tratamiento del dolor, especialmente también al no perder ninguna actividad/peso por  
35 la adición de contraiones farmacológicamente inútiles como en las sales sin API. Además, los dos principios activos se complementan entre sí en el tratamiento, especialmente del dolor, pero posiblemente también de varias otras enfermedades o síntomas. Por lo tanto, los co-cristales de acuerdo con la invención combinan un número grande de ventajas frente al estado de la técnica.

Otra ventaja es que la asociación de dos principios activos en una única especie parece que permite una mejor farmacocinética/farmacodinámica (PKPD), incluyendo también una mejor penetración de la barrera  
40 hematoencefálica, lo cual ayuda en el tratamiento del dolor.

En general, en la mayoría de las realizaciones en las que se usan los co-cristales de duloxetina (p. ej. para el tratamiento del dolor, etc.) estos co-cristales serían formulados en una formulación farmacéutica conveniente o un medicamento. Por consiguiente, una ventaja deseable de un co-cristal de duloxetina mostraría mejores  
45 propiedades y características farmacéuticas, especialmente comparado con la base libre o el hidrocloreuro de duloxetina. Por lo tanto, el co-cristal de duloxetina de acuerdo con la invención debería mostrar convenientemente al menos una, preferentemente varias, de las siguientes características:

- tener un tamaño de partículas muy pequeño, p. ej. de 300 µm o menor; o
- estar y/o permanecer esencialmente sin aglomerados; o

- ser menos o no ser muy higroscópico; o
- ayudar en la formulación de formulaciones de liberación controlada o inmediata; o
- tener una estabilidad química alta; o

si se da a un paciente

- 5
- disminuir la variabilidad inter e intrasujetos en los niveles sanguíneos; o
  - mostrar una buena tasa de absorción (p. ej., aumentos en los niveles plasmáticos o AUC); o
  - mostrar una alta concentración máxima en plasma (p. ej.  $C_{m\acute{a}x}$ ); o
  - mostrar menor tiempo para las concentraciones máximas de fármaco en el plasma ( $t_{m\acute{a}x}$ ); o
- 10
- mostrar cambios en la vida media del compuesto ( $t_{1/2}$ ), en cualquier dirección en la que se dirija preferentemente este cambio.

El medicamento o las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención pueden estar en cualquier forma adecuada para tratar a seres humanos y/o animales, preferentemente seres humanos incluyendo bebés, niños y adultos, y se pueden producir por procedimientos estándar conocidos para los expertos en la técnica. El medicamento de la presente invención se puede administrar, por ejemplo, por vía parenteral, incluyendo

15

inyección intramuscular, intraperitoneal o intravenosa, aplicación transmucosa o sublingual; o por vía oral, incluyendo la administración de comprimidos, píldoras, gránulos, cápsulas, pastillas, soluciones acuosas u oleosas, suspensiones, emulsiones, pulverizadores o en forma de polvo seco reconstituido con un medio líquido.

Normalmente, los medicamentos de acuerdo con la presente invención pueden contener 1-60% en peso de uno o más de los co-cristales, como se define en el presente documento, y 40-99% en peso de una o más sustancias

20

auxiliares (aditivos/excipientes).

Las composiciones de la presente invención también se pueden administrar por vía tópica o mediante un supositorio.

La dosificación diaria para seres humanos y animales puede variar dependiendo de factores que se basan en las respectivas especies u otros factores, tales como la edad, sexo, peso o grado de enfermedad y otros. La dosis

25

diaria para seres humanos preferentemente está en el intervalo de 5 a 500 miligramos de duloxetina para administrar en una o varias ingestiones diarias.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso del co-cristal de acuerdo con la invención como se ha descrito antes, para el tratamiento del dolor, preferentemente dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, hiperalgesia, alodinia o dolor por cáncer, incluyendo neuropatía diabética u osteoartritis o fibromialgia. Preferentemente, este uso se

30

hace en forma de un medicamento o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención, como se ha descrito antes. También otro aspecto de la invención se refiere al uso del co-cristal de acuerdo con la invención, como se ha descrito antes, para fabricar un medicamento o una composición farmacéutica para el tratamiento del dolor, preferentemente el dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, hiperalgesia, alodinia o dolor por cáncer, incluyendo neuropatía diabética u osteoartritis o fibromialgia.

Otro objetivo de la presente invención es un procedimiento de tratamiento del dolor, preferentemente el dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, hiperalgesia, alodinia o dolor por cáncer, incluyendo neuropatía diabética u osteoartritis o fibromialgia, proporcionando a un paciente que lo necesite una cantidad suficiente de un co-cristal de acuerdo con la invención, como se ha descrito antes (o en aspectos preferentes como se describirá a

35

continuación). Preferentemente, el co-cristal de acuerdo con la invención se proporciona en forma fisiológicamente adecuada como por ejemplo en forma de un medicamento o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención, como se ha descrito antes.

40

La presente invención se ilustra a continuación con la ayuda de las siguientes figuras y ejemplos. Estas ilustraciones se dan solo a modo de ejemplo y no limitan la invención.

#### Breve descripción de las figuras:

#### 45 Figura 1:

Estructura del co-cristal de (S)-duloxetina-(S)-naproxeno (2:3), obtenida por análisis de SCXRD. Los átomos de hidrógeno (excepto los unidos a heteroátomos) se han omitido para una mayor claridad.

La figura 1 muestra la estructura formada por 3 moléculas de (S)-naproxeno y 2 moléculas de (S)-duloxetina. El cristal medido se seleccionó usando un estereomicroscopio Zeiss usando luz polarizada y se preparó en condiciones inertes sumergido en perfluoropoliéter como aceite protector para la manipulación. La determinación de la estructura del cristal se llevó a cabo usando un difractor Bruker-Nonius equipado con un detector de área CCD APPEX 2 4K, un ánodo rotatorio FR591 con radiación de  $\text{MoK}_{\alpha}$ , espejos Montel como monocromador y un dispositivo de temperatura baja Kryoflex ( $T = 100 \text{ K}$ ). Barridos omega y fi de recolección de datos de la espera completa. Programas usados: Recolección de datos Apex2 V. 1.0-22 (Bruker-Nonius 2004), reducción de datos Saint + Version 6.22 (Bruker-Nonius 2001) y corrección de absorción SADABS V. 2.10 (2003). La solución de la estructura del cristal se logró usando procedimientos directos implementados en el programa SHELXTL Versión 6.10 (Sheldrick, Universität Göttingen (Alemania), 2000) y visualizados usando el programa XP. Los átomos que faltaban se localizaron posteriormente a partir de la síntesis de diferencias de Fourier y se añadieron a la lista de átomos. El refinamiento por mínimos cuadrados en  $F_0^2$  usando todas las intensidades medidas se llevó a cabo usando el programa SHELXTL Versión 6.10 (Sheldrick, Universität Göttingen (Alemania), 2000). Se refinaron todos los átomos que no eran hidrógeno, incluyendo los parámetros de desplazamiento anisotrópico.

### 15 **Figura 2:**

Patrón de difracción de Rayos X de un co-cristal de (S)-duloxetina-(S)-naproxeno (2:3).

Se prepararon aproximadamente 20 mg de las muestras en soportes de muestra estándar usando dos láminas de poliacetato. Los patrones de difracción de polvo se adquirieron en un sistema de difracción de polvo 2Theta/Theta D8 Advance Series usando radiación de  $\text{CuK}_{\alpha}$  en geometría de transmisión. El sistema está equipado con un PSD de recuento de fotón único VANTEC-1, un monocromador de germanio, una platina de muestra autocambiable de noventa posiciones, rendijas de divergencia fijas y rendija de Soller radial. Programas usados: recolección de datos con DIFFRAC plus XRD Commander V.2.4.1 y evaluación con EVA V.12.0.

### Figura 3:

RMN  $^1\text{H}$  del co-cristal de (S)-duloxetina-(S)-naproxeno (2:3).

La figura 3 representa un análisis de RMN  $^1\text{H}$  del co-cristal de (S)-duloxetina y (S)-naproxeno que muestra una relación 2:3. Los análisis de resonancia magnética nuclear de protón se registraron en metanol deuterado ( $\text{MeOH-}d_4$ ) en un espectrómetro de RMN Bruker Avance 400 Ultrashield, equipado con una sonda BBO (banda ancha) con gradiente en el eje z de 5 mm. Los espectros se adquirieron disolviendo 2-10 mg de muestra en 0,6 ml de disolvente deuterado.

### 30 **Figura 4:**

Espectro de FTIR del co-cristal de (S)-duloxetina-(S)-naproxeno (2:3).

La figura 4 muestra el espectro de infrarrojo del co-cristal obtenido.

Los espectros de FTIR se registraron usando un Bruker Tensor 27, equipado con un sistema ATR de reflexión simple Golden Gate MKII, una fuente de infrarrojo medio como fuente de excitación y un detector DTGS. Los espectros se adquirieron en 32 barridos con una resolución de  $4 \text{ cm}^{-1}$ .

### Figura 5:

Análisis de DSC del co-cristal de (S)-duloxetina-(S)-naproxeno (2:3).

La figura 5 muestra el análisis térmico con un punto de fusión de  $124 \text{ }^\circ\text{C}$  en el DSC.

Los análisis de DSC se registraron en un Mettler Toledo DSC822e. Se pesaron muestras de 1-2 mg en crisoles de aluminio de  $40 \mu\text{l}$  con una tapa con pequeños agujeros, y se calentaron en atmósfera de nitrógeno ( $50 \text{ mUmin}$ ), a  $10 \text{ }^\circ\text{C/min}$  de  $30$  a  $300 \text{ }^\circ\text{C}$ .

### Figura 6:

Análisis termogravimétrico (TGA) del co-cristal de (S)-duloxetina-(S)-naproxeno (2:3).

La figura 6 muestra el análisis termogravimétrico sin pérdida de peso a temperaturas inferiores a la descomposición.

Los análisis termogravimétricos se registraron en un Mettler Toledo SDTA851e. Se pesaron muestras de 3 - 4 mg en crisoles de aluminio de  $40 \mu\text{l}$  con una tapa con pequeños agujeros, y se calentaron a  $10 \text{ }^\circ\text{C/min}$  de  $30$  a  $500 \text{ }^\circ\text{C}$ , en atmósfera de nitrógeno ( $80 \text{ ml/min}$ ).

### Figura 7:

Estudio de la estabilidad del clorhidrato de (S)-duloxetina, como se describe en el Ejemplo 1d)

La figura 7 muestra el cromatograma de HPLC obtenido del clorhidrato de (S)-duloxetina en el momento inicial (línea de puntos) y después de 5 días (línea continua).

### Figura 8:



Estudio de la estabilidad del co-cristal de (S)-duloxetina-(S)-naproxeno (2:3), como se describe en el Ejemplo 1d)  
La figura 8 muestra el cromatograma de HPLC obtenido del co-cristal de (S)-duloxetina-(S)-naproxeno (2:3) en el momento inicial (línea de puntos) y después de 5 días (línea continua).

### Ejemplos

#### 5 **Ejemplo 1a:** Procedimiento para obtener el co-cristal de (S)-duloxetina-(S)-naproxeno (2:3)

Se añadió una solución de (S)-duloxetina (472 mg, 1,59 mmol) en 0,4 ml de etanol a una suspensión en agitación de (S)-naproxeno (707 mg, 3,07 mmol, 1,9 eq.) en 0,8 ml de etanol a 70 °C. La solución resultante se dejó reposar a temperatura ambiente y cristalizó un sólido blanco. La suspensión se filtró y el sólido obtenido se lavó con etanol y se secó a vacío (10 mm de Hg) a 60 °C durante 18 horas dando el co-cristal de (S)-duloxetina-(S)-naproxeno en una relación 2:3, en forma de un sólido blanco cristalino (710 mg, 69% de rendimiento).

#### 15 **Ejemplo 1b:** Procedimiento para obtener el co-cristal de (S)-duloxetina-(S)-naproxeno (2:3)

Se añadió una solución de (S)-duloxetina (26,8 g, 0,09 mol) en 30 ml de etanol a una suspensión en agitación de (S)-naproxeno (31,1 g, 0,135 mol, 1,5 eq.) en 50 ml de etanol a 70 °C. La solución resultante se dejó reposar a temperatura ambiente y cristalizó un sólido blanco. La suspensión se filtró y el sólido obtenido se lavó con etanol y se secó a vacío (10 mm de Hg) a 50 °C durante 7 horas para dar el co-cristal de (S)-duloxetina-(S)-naproxeno en una relación 2:3, en forma de un sólido blanco cristalino (55,6 g, 96% de rendimiento). El co-cristal era el mismo que el obtenido en el ejemplo 1a.

#### **Ejemplo 1c:**

El co-cristal de (S)-duloxetina-(S)-naproxeno de acuerdo con los ejemplos **1a** y **1b** se ha obtenido partiendo de mezclas de duloxetina ((S)-duloxetina) y (S)-naproxeno de 1:1 a 1:2. Además de lo ejemplificado en los ejemplos 1a y 1b, se investigaron diferentes disolventes con el fin de determinar los más eficaces para obtener un co-cristal. Los siguientes disolventes dieron como resultado un co-cristal con duloxetina: acetona, acetato de isobutilo, acetonitrilo, acetato de etilo, 2-butanol, carbonato de dimetilo, clorobenceno, éter butílico, éter diisopropílico, etanol, agua, hexano, isopropanol, metil-etil-cetona, metanol, metil-isobutil-cetona, metil-t-butil-éter, 3-pentanona, tolueno, DMF, ciclohexano y 1,1,1-tricloroetano. El co-cristal formado en cada caso era el mismo que el encontrado en los ejemplos 1a y 1b.

#### **Caracterización del co-cristal:**

El co-cristal de (S)-duloxetina-(S)-naproxeno (2:3), obtenido de acuerdo con el ejemplo 1, se caracterizó de forma completa por RMN de <sup>1</sup>H, FITR, difracción de rayos X, DSC y TG (véanse las figuras 1 a 6).

El valor de la rotación óptica es  $[\alpha]_D^{26} = +74,5^\circ$  (c = 1,00, MeOH)

30 La estructura se determinó completamente por análisis de difracción de rayos X de monocristal (SCXRD): en la figura 1 se muestra la estructura formada por 3 moléculas de (S)-naproxeno y 2 moléculas de (S)-duloxetina. Se han omitido los átomos de hidrógeno (excepto los unidos a heteroátomos) para mayor claridad.

La figura 2 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD) del co-cristal de (S)-duloxetina y (S)-naproxeno. En la tabla 2 se describen con detalle los máximos expresados en valores d:

35 **Tabla 1: PXRD de un co-cristal de (S)-duloxetina y (S)-naproxeno**

Ángulo 2θ <sup>1</sup>	Valor d (Å)	Intensidad relativa %	Ángulo 2θ <sup>1</sup>	Valor d (Å)	Intensidad relativa %
6,852	12,88933	43,1	18,708	4,73939	17,4
8,231	10,73330	19,4	18,907	4,68987	27,7
8,392	10,52725	17,8	19,053	4,65420	49,6
9,612	9,19432	10,0	19,120	4,63815	50,6
10,349	8,54082	12,5	19,291	4,59746	19,5
11,644	7,59375	20,00	20,009	4,43406	10,2
11,902	7,42988	11,0	20,671	4,29348	99,6

(continuación)

Ángulo 2θ <sup>1</sup>	Valor d (Å)	Intensidad relativa %	Ángulo 2θ <sup>1</sup>	Valor d (Å)	Intensidad relativa %
13,291	6,65638	19,8	20,807	4,26574	15,8
13,730	6,44449	15,9	21,269	4,17406	41,0
14,551	6,08241	45,3	21,831	4,06785	14,5
14,815	5,97467	20,4	22,180	4,00458	14,4
15,387	5,75386	16,2	22,294	3,98442	13,0
16,294	5,43552	21,2	22,549	3,94002	43,7
16,568	5,34631	100,0	22,867	3,88582	12,9
16,845	5,25900	73,6	23,422	3,79497	24,2
17,099	5,18151	15,0	23,585	3,76910	39,0
17,269	5,13078	12,4	23,807	3,73455	39,0
17,894	4,95297	11,4	23,935	3,71479	20,5
17,979	4,92982	9,3	24,427	3,64119	20,5
18,405	4,81673	12,4	24,871	3,57708	21,9
18,601	4,76623	19,6	25,187	3,53293	9,3

<sup>1</sup> Los valores 2θ se obtuvieron usando radiación de cobre (Cu<sub>Kα</sub> 1,54060Å)

La figura 3 representa un análisis de RMN de <sup>1</sup>H del co-cristal de (S)-duloxetina y (S)-naproxeno que muestra una relación 2:3.

5 **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, *metanol-d4*) δ: 1,50 (d, *J* = 7 Hz, 9H), 2,38 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 2,66 (s, 6H), 3,13 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 3,75 (c, *J* = 7 Hz, 3H), 3,88 (s, 9H), 5,88 (dd, *J* = 5 Hz, *J* = 8 Hz, 2H), 6,92 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 6,94 (dd, *J* = 3 Hz, *J* = 5 Hz, 2H), 7,07 (dd, *J* = 3 Hz, *J* = 9 Hz, 3H), 7,12 (d, *J* = 3 Hz, 2H), 7,16 (d, *J* = 3 Hz, 3H), 7,27 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 7,32 (dd, *J* = 1 Hz, *J* = 5 Hz, 2H), 7,41 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,44-7,51 (m, 7H), 7,67 (m, 9H), 7,79 (m, 2H), 8,28 (m, 2H).

La figura 4 muestra el espectro de infrarrojo del co-cristal así obtenido.

10 El análisis térmico muestra un punto de fusión a 124 °C en la DSC (Figura 5) y no se detecta pérdida de peso en el TGA a temperaturas por debajo de la descomposición (Figura 6).

Los datos del cristal y la resolución del refinamiento del co-cristal de (S)-duloxetina-(S)-naproxeno (2:3) se dan en la siguiente tabla 3:

15 **Tabla 2:** Datos del cristal y resolución del refinamiento de la estructura del co-cristal de (S)-duloxetina-(S)-naproxeno (2:3)

Código de identificación	p01210napeoh_0m	
Fórmula empírica	C78 H80 N2 O11 S2	
Peso de fórmula	1285,56	
Temperatura	100(2) K	
Longitud de onda	0,71073 Å	
Sistema cristalino	Triclínico	

(continuación)

Grupo espacial	$P1$	
Dimensiones de la celda unidad	$a = 10,9284(4) \text{ \AA}$	$\alpha = 107,477(3)^\circ$
	$b = 12,1480(6) \text{ \AA}$	$\beta = 99,792(3)^\circ$
	$c = 13,5613(7) \text{ \AA}$	$\gamma = 95,382(2)^\circ$
Volumen	$1672,03(13) \text{ \AA}^3$	
Z	1	
Densidad (calculada)	$1,277 \text{ Mg/m}^3$	
Coefficiente de absorción	$0,144 \text{ mm}^{-1}$	
F(000)	682	
Tamaño del cristal	$0,50 \times 0,40 \times 0,40 \text{ mm}^3$	
Intervalo Theta para la recolección de datos	$2,71 \text{ a } 39,67^\circ$	
Intervalos de índices	$-19 \leq h \leq 19, -20 \leq k \leq 10, -24 \leq l \leq 23$	
Reflexiones recogidas	39877	
Reflexiones independientes	23908 [R(int) = 0,0303]	
Amplitud hasta theta = $39,67^\circ$	83,2%	
Corrección de absorción	SADABS (Bruker-Nonius)	
Transmisión máx. y mín.	0,9446 y 0,9315	
Procedimiento de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa en $F^2$	
Datos/restricciones/parámetros	23908/3/847	
Bondad de ajuste en $F^2$	1,028	
Índices R finales [ $ I  > 2\sigma(I)$ ]	$R1 = 0,0465, wR2 = 0,1115$	
Índices R (todos los datos)	$R1 = 0,0650, wR2 = 0,1245$	
Parámetro de estructura absoluta	0,04(4)	
Máximo y hueco de difracción mayores	$0,583 \text{ y } -0,427 \text{ e. \AA}^{-3}$	

**Ejemplo 1d: Determinación de la estabilidad de los co-cristales de acuerdo con la invención:**

El objetivo era medir la estabilidad de los co-cristales de la presente invención, y compararla con la del clorhidrato de duloxetina. En la bibliografía se describe (documento WO 2007105021 que durante las pruebas de estabilidad de comprimidos que contienen duloxetina, un producto de degradación se produce en un procedimiento de reordenamiento de la molécula. Este procedimiento se incrementa con la presencia de ácidos minerales fuertes tales como ácido clorhídrico y ácido bromhídrico. El propósito del estudio es realizar una prueba de esfuerzo comparativa del co-cristal de (S)-duloxetina-(S)-naproxeno (2:3) a  $60^\circ\text{C}/75\%$  de humedad relativa.

5

10

**Condiciones de exposición**

Las muestras de 25 mg de cada producto se preparan y distribuyen homogéneamente en una placa de Petri de 5 cm y se almacenan cerradas con película de papel perforado, dentro de una cámara climática Heraeus HC033, durante 5 días.

5

**Productos de degradación por HPLC**

Condiciones cromatográficas: Columna: Sunfire C18, 3,5 µm, 100 \* 4,6 mm, detección: UV 230 nm; de flujo: 1 ml/min. Fase móvil: A) (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,02 M a pH de 2,5) 63%, metanol 28,8%, THF 8,2%. B) (KH<sub>2</sub> PO<sub>4</sub> 0,02 M a pH de 2,5) 20% CAN 80%. Gradiente: A) al 100% 10 min; A) al 100% a A) al 25 % 40 min. Solvente: H<sub>2</sub>O/ACN, v/v. Concentración: 0,5 mg/ml.

10

**Preparación de los estándares**

Entre 5-5,5 mg del co-cristal de (S)-duloxetina-(S)-naproxeno (2:3) y los estándares de clorhidrato de (S)-duloxetina, respectivamente, se pesaron con exactitud y se disolvieron con agua, nivelando a 10 ml con H<sub>2</sub>O/ACN, v/v

15

**Preparación de las muestras de ensayo**

Entre 5-5,5 mg del co-cristal de (S)-duloxetina-(S)-naproxeno (2:3) y las muestras de ensayo del clorhidrato de (S)-duloxetina, respectivamente, se pesaron con exactitud y se disolvieron con agua, nivelando a 10 ml con H<sub>2</sub>O/ACN, v/v

Las soluciones se inyectaron por duplicado por encima de las condiciones cromatográficas.

20

El ensayo de cada producto se calcula como se indica a continuación:

$$\% \text{ ensayo (muestra del área * concentración estándar *100)/(área estándar * muestra de la concentración)}$$

Resultados: Los resultados obtenidos se muestran en la figura 7 y 8, donde los perfiles HPLC de cada muestra se muestran al inicio y después de 5 días. Los resultados obtenidos se resumen en la siguiente tabla 3:

25

**Tabla 3:**

	Ensayo %	Las impurezas y productos de degradación			
		Relación temporal	Relación temporal	Relación temporal	Relación temporal
		5 min	8 min	12,5 min	23 min
Muestra del ensayo del clorhidrato de duloxetina (control inicial)	-	0,01%	0,01%	0,15%	0,03%
Muestra del ensayo del clorhidrato de duloxetina (5 días de control)	100,9	0,05%	0,05%	0,15%	0,07%
Muestra del ensayo del co-cristal de (S)-duloxetina-(S)-naproxeno (2:3) (control inicial)	-	-	-	0,03%	-
Muestra del ensayo del co-cristal de (S)-duloxetina-(S)-naproxeno (2:3) (5 días de control)	98,2	-	-	0,03%	-

**Conclusiones**

- 5 El co-cristal de (S)-duloxetina-(S)-naproxeno (2:3) es más estable que el clorhidrato de (S)-duloxetina en las condiciones estudiadas. Como se puede observar en el cromatograma de HPLC en la figura 7 y 8, mientras que el perfil del co-cristal de (S)-duloxetina-(S)-naproxeno (2:3) no cambia después de 5 días, en el perfil del clorhidrato de (S)-duloxetina aumentaron algunas de las impurezas.

**Ejemplo 1e: Determinación de la higroscopicidad de los co-cristales de acuerdo con la invención:**

El objetivo era medir la higroscopicidad de las sales de la presente invención, y compararla con la de la sal conocida de cada contrapartida de las sales. El aumento del peso se medirá con el fin de evaluar la incorporación de agua en las muestras, junto con el factor de Karl Fischer.

- 10 Según la "Technical guide for the elaboration of monographs" PharmaEuropa número especial, 3ª ed., diciembre de 1999, la higroscopicidad se define en base al aumento de peso después de 24 horas de exposición al 80% de humedad relativa a 25 °C. La escala es la siguiente:

% de incorporación de agua	
$\Delta < 0,2\%$	No higroscópico
$0,2\% < \Delta < 2\%$	Ligeramente higroscópico
$2\% < \Delta < 15\%$	Higroscópico
$15\% < \Delta$	Muy higroscópico
Disuelto en agua	Delicuescente

**Procedimientos:**

- 15 Preparación de la cámara de humedad: Una solución sobresaturada de nitrito de sodio (45g/50 ml) se prepara y se introduce en una cámara de humidificación (samplaterecord). La cámara se mantiene a una temperatura de  $22 \pm 2$  °C durante 24 horas antes de su uso y la humedad se controla cada día. Acondicionado de este modo, la cámara dispone de  $64 \pm 5\%$  de humedad relativa a una temperatura de  $22 \pm 2$  °C.

- Se prepararon tres muestras:

- 20 Muestra 1: 250 mg del co-cristal de (S)-duloxetina-(S)-naproxeno (2:3) del ejemplo 1,

Muestra 2: 115 mg de clorhidrato de duloxetina,

Muestra 3: 102 mg de naproxeno de sodio.

- 25 - Las muestras se introducen en la cámara de humedad acondicionada y se controla el peso después de 24 horas, 48 horas y 7 días, hasta que se alcanza un equilibrio (2 de control sucesivo con una variación de peso de menos de 0,2 mg).

- El valor de Karl Fischer también se determina (utilizando un Methrom 756 KF) al principio y al final del estudio.

**Resultados:**

La variación del peso se controla y se calcula el siguiente porcentaje:

30 
$$\Delta \% \text{ en peso} = (P_n - P_1)/P_1 \times 100$$

en la que:  $P_1$  es el peso inicial,  $P_n$  es el peso medido de la muestra.

Los resultados se resumen en la siguiente tabla 4:

Tabla 4:% de variación del peso y valor de Karl Fischer

Muestra	KF (t = 0)	$\Delta\%$ en peso 24 h	$\Delta\%$ en peso 48 h	$\Delta\%$ en peso 6 días
Muestra 1	0,36	0	0,09	0,13
Muestra 2	0,33	0,19	0,26	0,18
Muestra 3	1,04	14,39	14,39	14,3

De acuerdo con la escala mencionada anteriormente, mientras que el naproxeno de sodio es higroscópico, el clorhidrato de duloxetina y la sal del co-cristal de (S)-duloxetina-(S)-naproxeno (2:3) del ejemplo 1 no son higroscópicos.

5

## REIVINDICACIONES

1. Un co-cristal que comprende duloxetina, bien como una base libre o como su sal fisiológicamente aceptable, y al menos un formador de co-cristal, que es (S)-naproxeno, o sus sales, en el que la relación molecular entre la duloxetina y el (S)-naproxeno es 2:3.
- 5 2. Un co-cristal según la reivindicación 1, **caracterizado porque** el pico endotérmico agudo, correspondiente al punto de fusión, tiene un inicio a 124 °C.
3. El co-cristal según la reivindicación 1, **caracterizado porque** muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos expresados en valor de d en Å, de 12,889, 10,733, 10,527, 9,194, 8,541, 7,594, 7,430, 6,656, 6,444, 6,082, 5,975, 5,754, 5,436, 5,346, 5,259, 5,182, 5,131, 4,953, 4,930, 4,817, 4,766, 4,739, 4,690, 4,654, 4,638, 4,597, 4,434, 4,293, 4,266, 4,174, 4,068, 4,005, 3,984, 3,940, 3,886, 3,795, 3,769, 3,735, 3,715, 3,641, 3,577 y 3,533.
- 10 4. El co-cristal según la reivindicación 1, **caracterizado porque** tiene una celda unidad triclinica con las siguientes dimensiones
- a = 10,9284(4) Å
- 15 b = 12,1480(6) Å
- c = 13,5613(7) Å
- $\alpha = 107,477(3)^\circ$
- $\beta = 99,792(3)^\circ$
- $\gamma = 95,382(2)^\circ$
- 20 5. Composición farmacéutica **caracterizada porque** comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del co-cristal, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en un medio fisiológicamente aceptable.
6. Uso de un co-cristal, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para el tratamiento del dolor, preferentemente el dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, hiperalgesia, alodinia o dolor por cáncer, incluyendo neuropatía diabética o neuropatía periférica diabética y osteoartritis o fibromialgia.
- 25 7. Procedimiento para la producción de un co-cristal según la reivindicación 1 a 4, que comprende las etapas de:
- bien (alternativa I):
- (a) disolver o suspender (S)-naproxeno, o sus sales en un disolvente; y
- (b) calentar la solución o dispersión a una temperatura superior a la temperatura ambiente e inferior al punto de ebullición de la solución o dispersión;
- 30 (c) disolver junto con, o después de, o antes de la etapa (a) la duloxetina, ya sea en forma de una base libre o en forma de una sal en un disolvente,
- (d) añadir la solución de (c) al disolvente calentado de (b) y mezclarlos;
- o bien (alternativa II):
- (a) disolver o suspender (S)-naproxeno, o sus sales en un disolvente; y
- 35 b) calentar la solución o dispersión a una temperatura superior a la temperatura ambiente e inferior al punto de ebullición de la solución o dispersión;
- d) añadir un disolvente al disolvente calentado de (b) y mezclarlos;
- seguido por (para ambas alternativas I y II)
- (e) enfriar la solución/dispersión mezclada de la etapa (d) a temperatura ambiente;
- 40 (f) filtrar los co-cristales resultantes.
8. Procedimiento según la reivindicación 7 para la producción de un co-cristal según una cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 4, que comprende las etapas de:

(a) disolver o suspender (S)-naproxeno, o sus sales en un disolvente; y

(b) calentar la solución o dispersión a una temperatura superior a la temperatura ambiente e inferior al punto de ebullición de la solución o dispersión;

5 (c) disolver junto con, o después de, o antes de la etapa (a) la duloxetina, ya sea en forma de base libre o en forma de una sal en un disolvente,

(d) añadir la solución de (c) al disolvente calentado de (b) y mezclarlos;

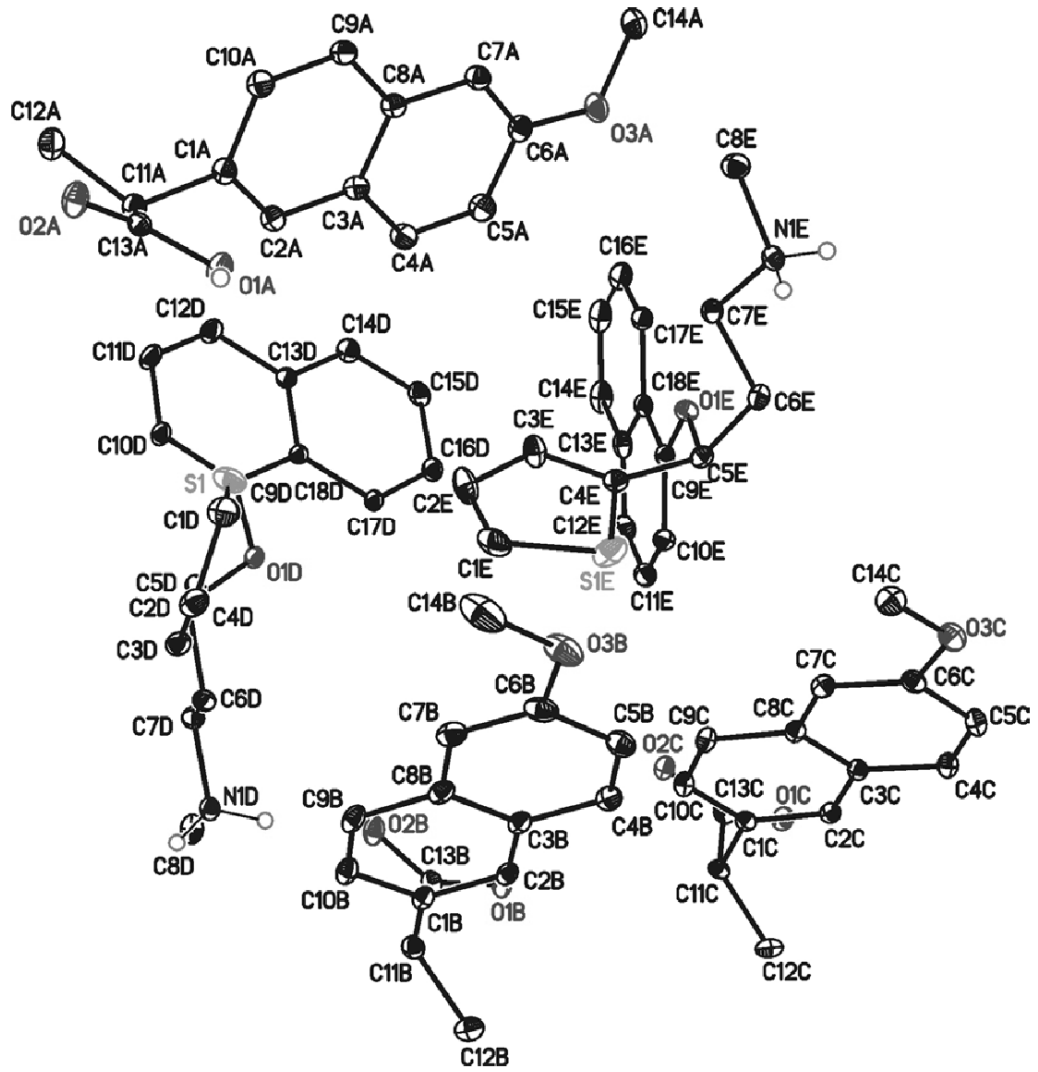
(e) enfriar la solución/dispersión mezclada de la etapa (d) a temperatura ambiente;

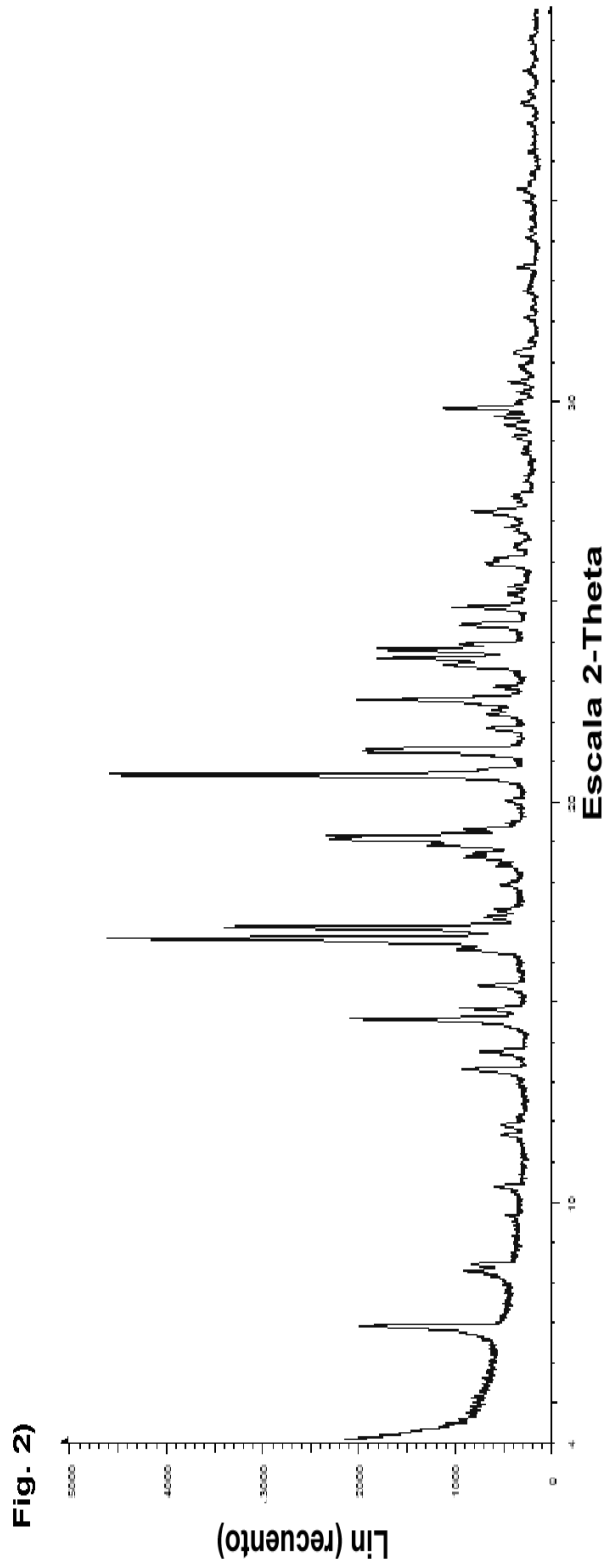
(f) filtrar los co-cristales resultantes.

10



Fig. 1)





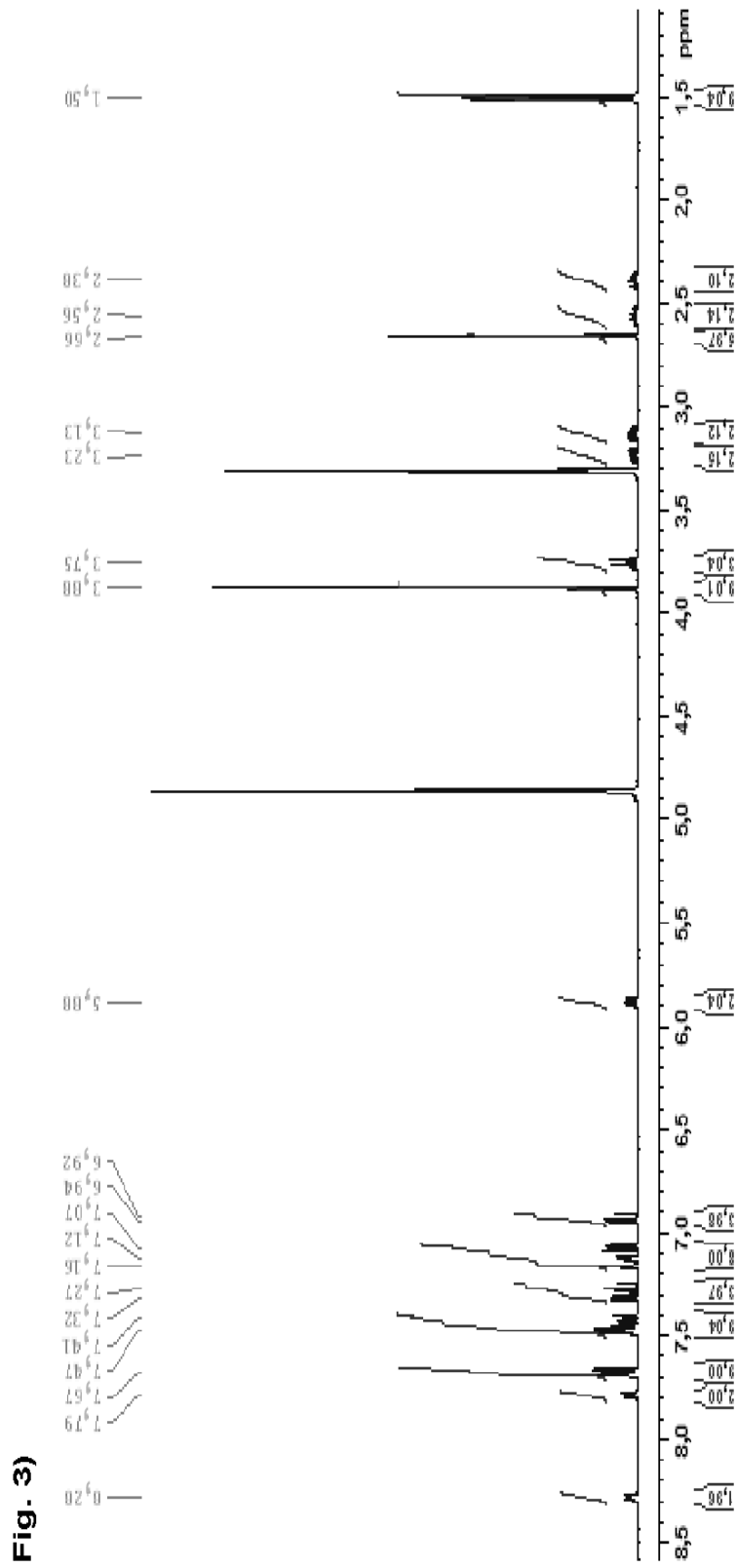


Fig. 3)

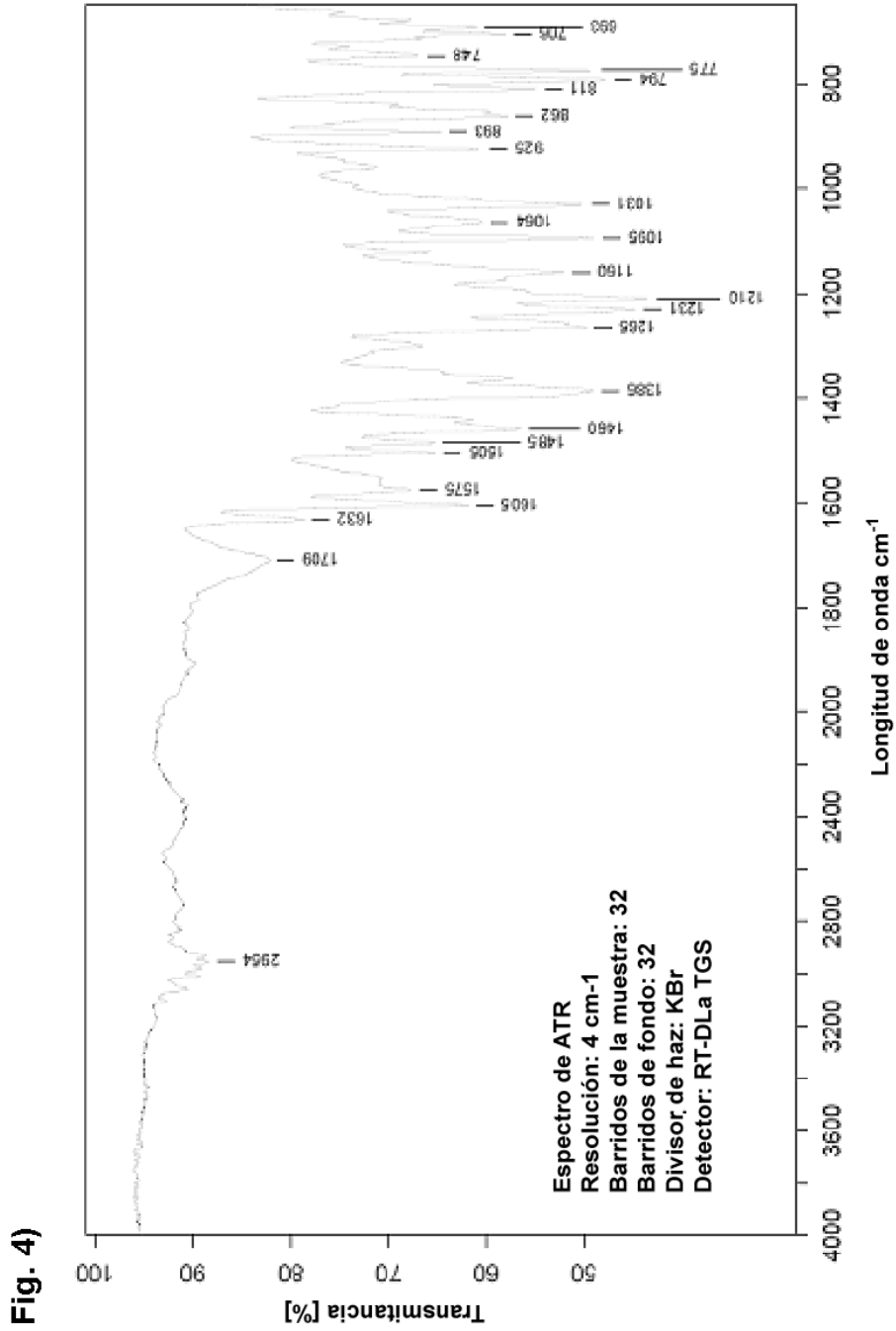


Fig. 5)

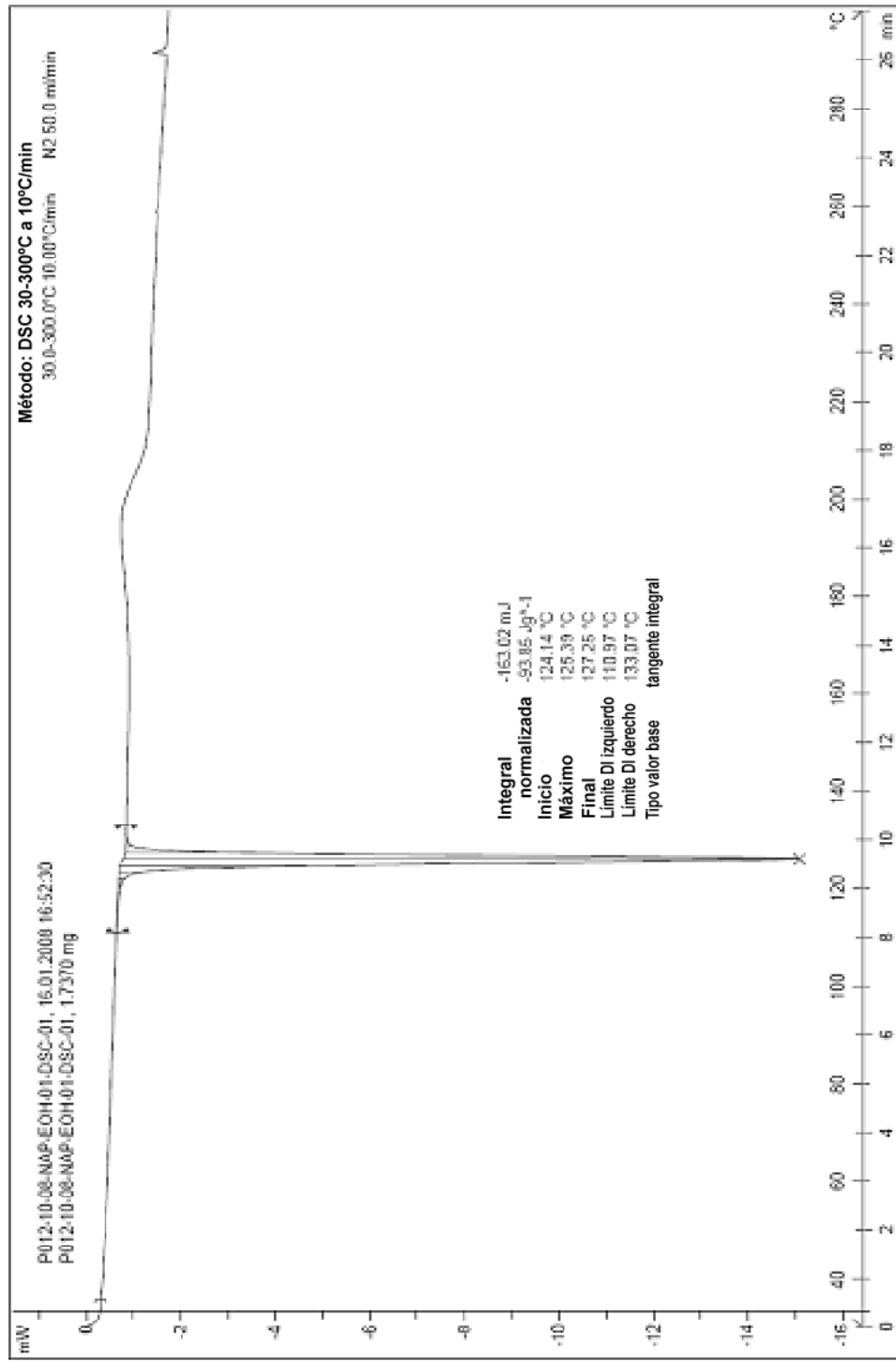
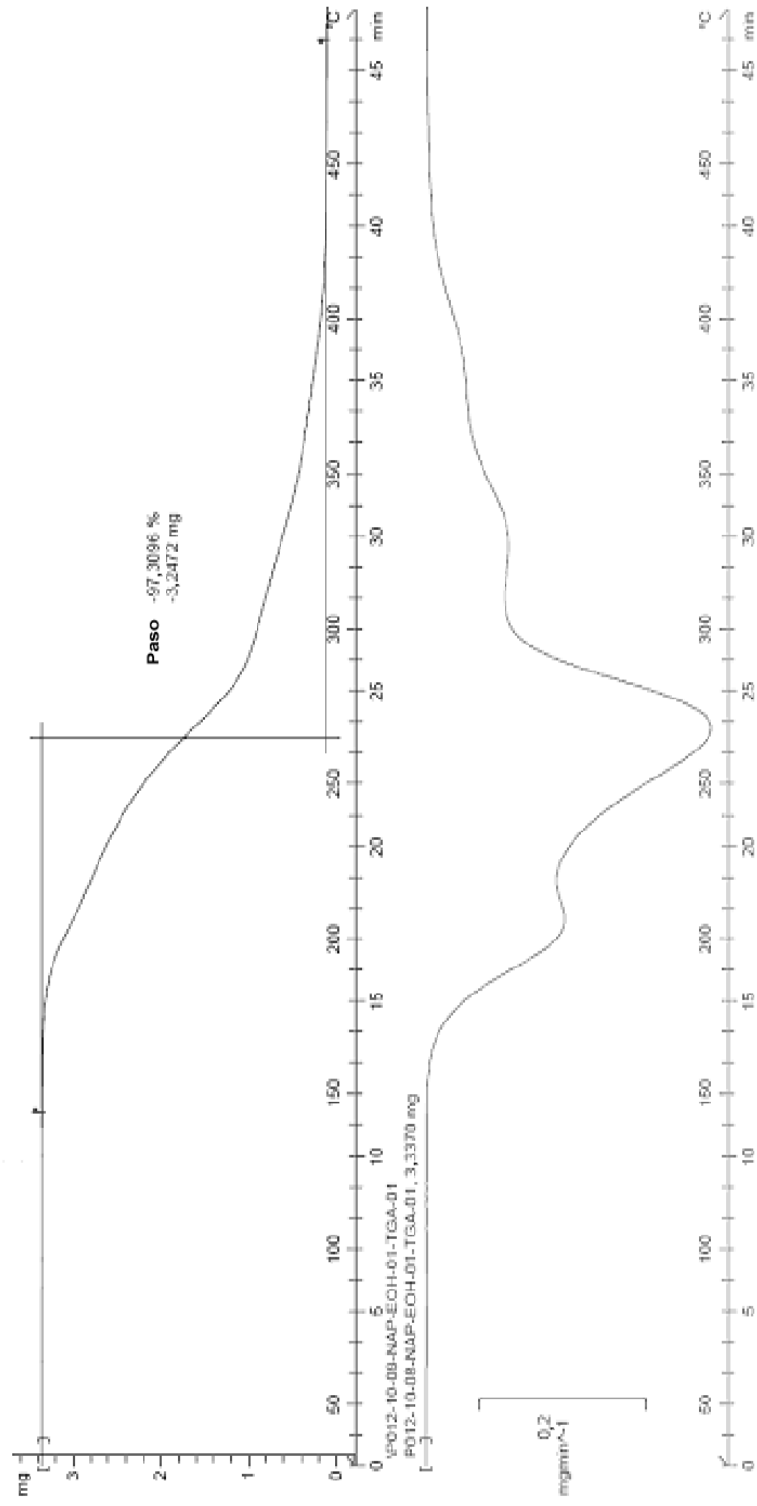


Fig. 6)



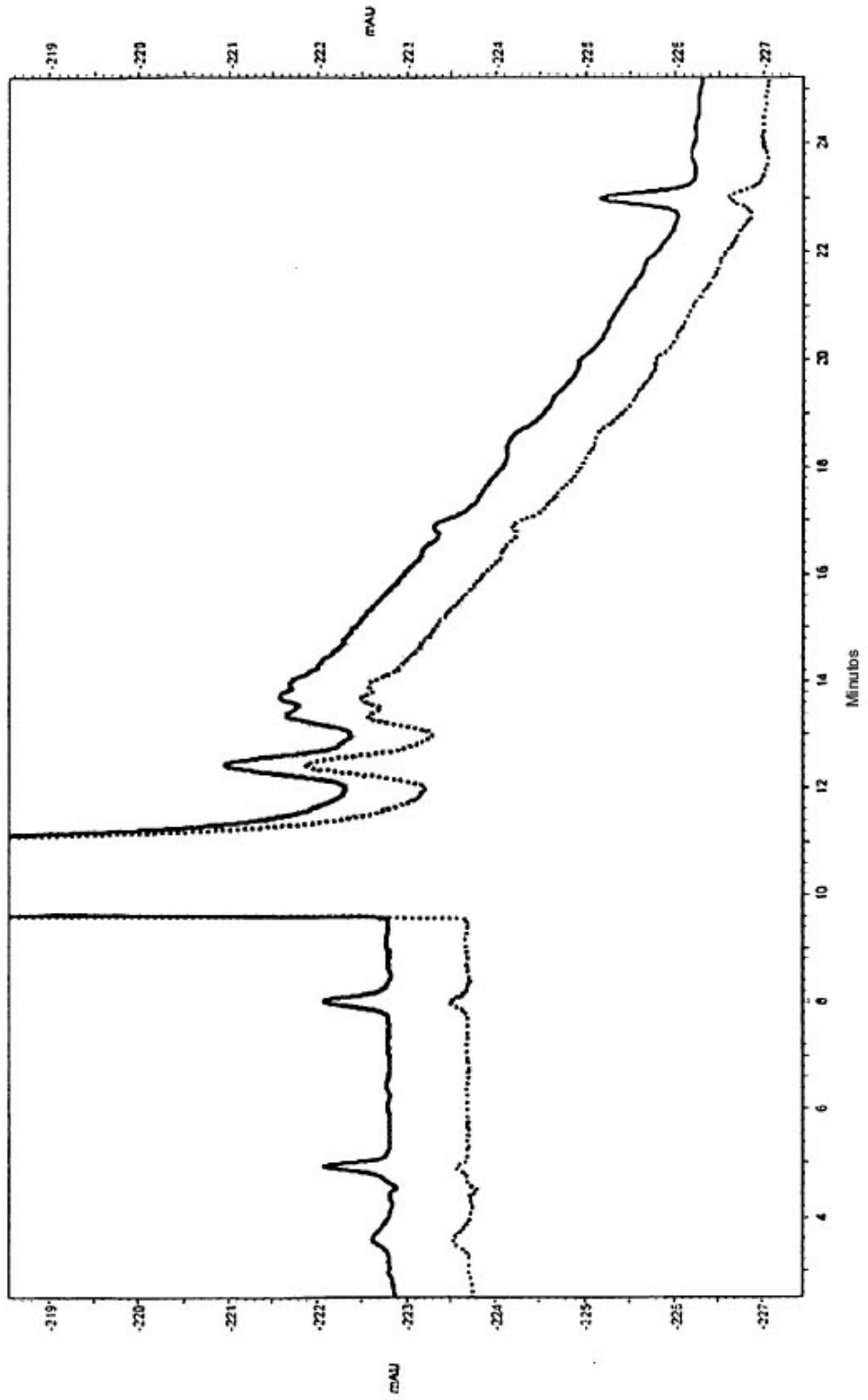


Fig. 7)

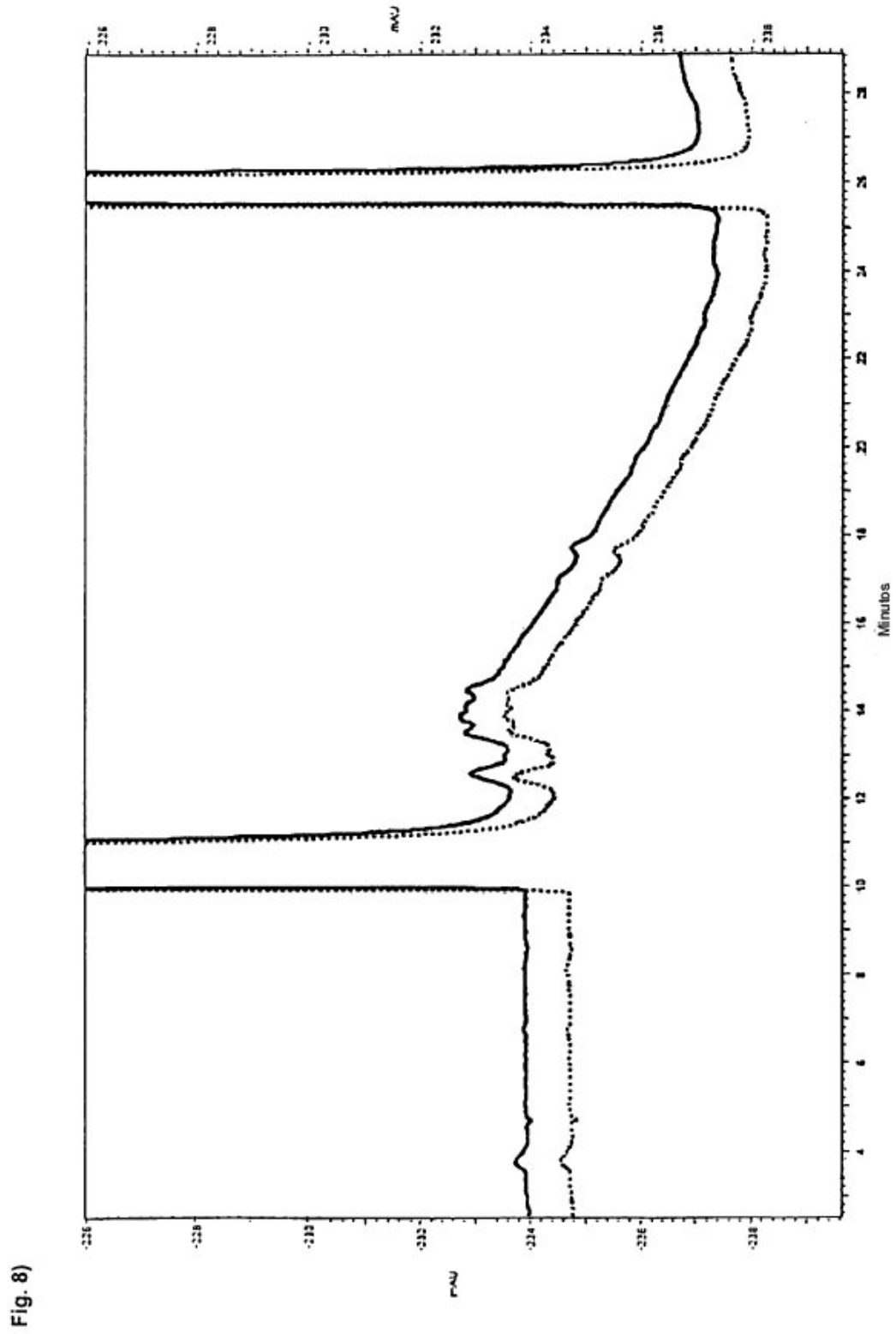


Fig. 8)