(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 603 962**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/135 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
C07C 59/64 (2006.01)
C07C 217/74 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.10.2009 PCT/EP2009/007451**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **22.04.2010 WO10043412**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.10.2009 E 09736862 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.08.2016 EP 2349238**

(54) Título: **Co-cristales de tramadol y AINE**

(30) Prioridad:

17.10.2008 EP 08384012

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.03.2017

(73) Titular/es:

LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A. (100.0%)
Av. 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;
PLATA SALAMAN, CARLOS RAMON y
TESSON, NICOLAS

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 603 962 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 tramadol y AINE

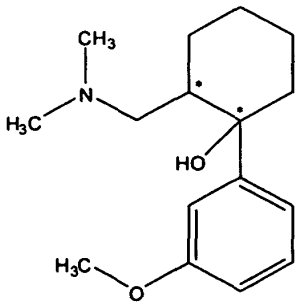
La presente invención se refiere a co-cristales de tramadol y naproxeno, a los procedimientos para la preparación de los mismos y sus usos como medicamentos o en formulaciones farmacéuticas, más particularmente para el tratamiento del dolor.

El dolor es una respuesta compleja que se ha categorizado funcionalmente en componentes sensoriales, autonómicos, motrices y emocionales. El aspecto sensorial incluye información acerca de la ubicación del estímulo e intensidad mientras que el componente de adaptación puede considerarse que es la activación de la modulación de dolor endógena y la planificación motriz para las respuestas de escape. El componente emocional parece incluir la evaluación de lo desagradable del dolor y la amenaza del estímulo así como también las emociones negativas activadas por la memoria y el contexto del estímulo doloroso.

En general, las condiciones de dolor pueden dividirse en crónico y agudo. El dolor crónico incluye dolor neuropático y dolor inflamatorio crónico, por ejemplo artritis, o dolor de origen desconocido, como fibromialgia. El dolor agudo generalmente sigue una lesión del tejido no-neuronal, por ejemplo daño del tejido por cirugía o inflamación, o migraña.

Existen muchos fármacos que se conocen por su utilidad en el tratamiento o manejo del dolor. Los opioides se usan con frecuencia como analgésicos en dolor. Los derivados de la morfina están indicados para el tratamiento del dolor moderado a agudo en seres humanos. El efecto analgésico se obtiene a través de su acción en los receptores morfínicos, preferentemente los receptores μ. Entre estos derivados de morfina, pueden mencionarse morfina, codeína, petidina, dextropropoxifenometadona, lenefopan y otros.

Uno de los derivados morfínicos que ha mostrado muy buenos resultados cuando se administra por vía oral y que se encuentra ampliamente comercializado, es Tramadol, también disponible como una sal fisiológicamente aceptable, particularmente como un clorhidrato. El tramadol, cuyo nombre químico es 2-(dimetilaminometil)-1-(3-metoxifenil)ciclohexanol, tiene la siguiente fórmula:



Tramadol

Esta estructura muestra dos centros quirales diferentes y de esta manera puede existir en diferentes diastereoisómeros entre los cuales el tramadol es el diastereoisómero *cis*: (1*R*,2*R*), o (1*S*,2*S*), ambos también conocidos como (+)-tramadol y (-)-tramadol y ambos de los cuales contribuyen en diferentes formas a su actividad.

A partir de la técnica parece que este compuesto no es ni completamente de tipo opioide, ni de tipo no-opioide. Algunos estudios han demostrado que tramadol es un agonista opioide, mientras que las experiencias clínicas señalan que carece de muchos de los efectos secundarios típicos de los agonistas opioides, por ejemplo depresión respiratoria, constipación o tolerancia.

Debido a sus desventajas, los opioides no pueden siempre darse repetidamente o a dosis más altas como analgésicos para tratar el dolor. Los efectos secundarios de los opioides se conocen en la técnica incluyendo por ejemplo J. Jaffe en “Goodman and Gilman’s, The Pharmacological Basis of Therapeutics”, 8ª edición; Gilman y col.; Pergamon Press, Nueva York, 1990, Capítulo 22, páginas 522-573.

En consecuencia se ha propuesto combinar los opioides con otros fármacos que no son agentes analgésicos opioides, a fin de disminuir la cantidad de opioides necesaria para producir un grado equivalente de analgesia. Entre estas combinaciones, la asociación de tramadol con fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE) se ha informado ser de particular interés (documento EP-0 546 676).

Por lo tanto fue el objeto de la presente invención proporcionar medios nuevos para mejorar las propiedades del tramadol, especialmente con respecto al tratamiento del dolor, proporcionando nuevas formas de tramadol.

Las mejoras/ventajas especialmente deseables de la nueva forma que pueda volverse un fármaco incluirían:

- mejora de las propiedades fisicoquímicas para facilitar la formulación, la elaboración, o para mejorar la absorción y/o la biodisponibilidad:
  de esta manera
- siendo más activo en comparación con tramadol base o sal de clorhidrato; o
- proporcionando una forma de tramadol con un principio activo adicional que tiene un efecto farmacológico beneficioso en sí mismo, permitiendo de esta forma una relación dosis/peso altamente eficaz del principio activo final o incluso
- permitiendo el uso de una dosis terapéutica más baja bien de tramadol como de principio activo adicional, y AINE, o de ambos;
- teniendo un efecto sinérgico a través de la combinación de tramadol y el principio activo adicional, y un AINE, en la misma nueva forma susceptible de ser modulada por un fármaco; o
  además
- retirando o mejorando el sabor amargo de tramadol;
- siendo de fácil obtención, de fácil elaboración o
- permitiendo más flexibilidad en la formulación, o facilitando su formulación,
- siendo altamente soluble, permitiendo de este modo mejores tasas de disolución, especialmente si se disuelve en un entorno fisiológico acuoso, o
- mejorando la estabilidad del co-cristal en comparación con la mezcla física de Tramadol/Principio Activo (un AINE) en la misma proporción;
- permitiendo nuevas vías de administración;
  también
- permitiendo - si es necesario - combinar tramadol con un principio activo químico normalmente no compatible en la misma formulación o incluso en contacto inmediato, sin tener que aislar el tramadol;
  o finalmente
- minimizar/reducir los efectos secundarios, especialmente los efectos secundarios graves, asignados al tramadol.

Otras mejoras/ventajas deseables de la nueva forma susceptible de ser modulada por un fármaco incluirían ser activo en enfermedades o síntomas en los cuales el tratamiento actual es insuficiente como ciática u hombro congelado.

Más deseablemente las nuevas formas susceptibles de ser moduladas por un fármaco deben combinar más de una, o la mayoría de estas ventajas.

Este objeto se logró proporcionando nuevos co-cristales de tramadol. Se descubrió que el tramadol era capaz de formar co-cristales con AINE. Estos co-cristales muestran propiedades mejoradas si se las compara con tramadol solo, y también buena actividad analgésica. Los co-cristales obtenidos de este modo tienen una estequiometria específica que depende de la estructura de cada AINE. Bajo la circunstancia apropiada es también otra ventaja de estas nuevas formas sólidas susceptibles de ser moduladas por un fármaco lograr posiblemente alguna modulación de los efectos farmacológicos. Mientras que los API (siglas en inglés para Ingredientes Farmacéuticos Activos) como tramadol en general se han reconocido por formar polimorfos cristalinos, solvatos, hidratos y formas amorfas durante un número de años, existe poco conocimiento acerca de qué API formarán co-cristales. Los co-cristales son un tipo específico de forma cristalina que proporciona una nueva ruta para modular la forma API y de este modo modular las propiedades API. Los co-cristales contienen un API y al menos un otro componente que cristalizan juntos. La selección del otro componente ayuda a determinar si bien un co-cristal se formará y qué propiedades tendrá el co-cristal. Al igual que un polimorfo, solvato, hidrato o forma amorfa de un API puede modular estabilidad, solubilidad, e higroscopicidad, un co-cristal puede modular esas mismas propiedades.

De este modo el objeto principal de la presente invención es un co-cristal que comprende tramadol ya sea como una base libre o como una sal fisiológicamente aceptable y al menos un AINE.

“La forma susceptible de ser modificada por un fármaco (de tramadol)” como se usa en el presente documento se define como cualquier forma (sal, cristal amorfo, solución, dispersión, mezcla etc.,) que podría tomar tramadol que todavía puede formularse en una formulación farmacéutica que se utilice como un medicamento para tratar una enfermedad o un síntoma, en especial dolor.

“Co-Cristal” como se usa en el presente documento se define como un material cristalino que comprende dos o más compuestos a temperatura ambiente (20 a 25 °C, preferentemente 20 °C), de los cuales al menos dos se mantienen juntos por una 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 iónica ni covalente e incluye por ejemplo: puentes de hidrógeno, fuerzas de van der Waals, e interacciones π-π. Los solvatos de tramadol que no comprenden adicionalmente un formador de co-cristal no son co-cristales de acuerdo con la presente invención. Los co-cristales pueden sin embargo, incluir una o más moléculas de solvato en la red cristalina. Simplemente por razones de claridad la distinción entre sal cristalina y un co-cristal debe ser acentuada aquí. Un enlace API a otro compuesto que forma una sal por medio de interacción iónica puede considerarse como un “compuesto” de acuerdo con la presente invención, pero no puede considerarse como dos compuestos por sí mismo.

En la bibliografía científica existe actualmente debate respecto al uso correcto 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 por Zawarotko (Zwarotko, Cristal Growth & Design, Vol. 7, N.º 1, 2007, 4-9) da una definición de co-cristal que se encuentra en línea con la definición que se da con anterioridad 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 componente múltiple en el que todos los componentes son sólidos en condiciones ambientales cuando se encuentran en su forma pura. Estos componentes consisten en una molécula o ion diana y un formador o formadores de co-cristales moleculares; cuando están en un co-cristal, coexisten a un nivel molecular dentro de un único cristal*".

"Formador de co-cristal" como se usa en el presente documento se define como una molécula que es un principio activo seleccionado de AINE, y con el cual tramadol es capaz de formar co-cristales.

"Principios activos" son API que muestran un efecto farmacéutico y de este modo pueden identificarse siendo farmacéuticamente activos. En un sentido más estrecho esta definición abarca todos los API que se comercializan o en ensayo clínico para el tratamiento de enfermedades. "Los principios activos con actividad analgésica" son API (Ingredientes Farmacéuticos Activos) que muestran eficiencia en modelos de dolor en animales bien conocidos y por lo tanto pueden identificarse como analgésicos. En un sentido más estrecho esta definición abarca todos los API que se comercializan o en ensayo clínico para etiquetarse incluyendo una indicación que está dentro de la definición de dolor, incluyendo también migraña. Estas indicaciones podrían incluir dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, hiperalgesia, alodinia o dolor por cáncer, incluyendo neuropatía diabética o neuropatía diabética periférica, osteoartritis o fibromialgia y todas sus subformas. Los ejemplos de "principios activos con actividad analgésica" incluyen AINE como naproxeno o ibuprofeno, pregabalina o tramadol y sus N-desmetil-metabolitos.

"Dolor" se define por la International Association for the Study of Pain (IASP) como "una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada al daño tisular real o posible, o descrita en términos de tal daño (IASP, Classification of chronic pain, 2ª Edición, IASP Press (2002), 210). Incluso cuando el dolor es siempre subjetivo sus causas o síndromes pueden clasificarse.

De acuerdo con la IASP "alodinia" se define como "un dolor debido a un estímulo que normalmente no provoca dolor" (IASP, Classification of chronic pain, 2ª Edición, IASP Press (2002), 210). Incluso cuando los síntomas de alodinia se asocian más probablemente como síntomas de dolor neuropático este no es necesariamente el caso de modo que hay síntomas de alodinia no conectados al dolor neuropático aunque lo convierten en alodinia en algunas áreas más amplias que el dolor neuropático.

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

Alodinia	Umbral disminuido	El modo de respuesta y el estímulo difieren
Hiperalgesia	Respuesta aumentada	El índice de respuesta y el estímulo son iguales
Hiperpatía	Umbral elevado; Respuesta aumentada	El índice de respuesta y el estímulo pueden ser iguales o diferentes

De acuerdo con la IASP "neuropatía" se define 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.

La "Ciática" o la "neuritis ciática" se definen en el presente documento como un conjunto de síntomas incluyendo dolor que derivan de la irritación del nervio ciático o sus raíces.

"Hombro congelado" o "capsulitis adhesiva" se definen en el presente documento como un síntoma en el que el tejido conectivo que rodea la articulación del hombro o la cápsula del hombro en sí, provoca dolor crónico, tornándose inflamado y rígido.

"Espondilitis anquilosante" o "Morbus Bechterew" es una artritis crónica, inflamatoria y una enfermedad autoinmune. Principalmente afecta las articulaciones en la columna vertebral y el sacroilium en la pelvis, ocasionando la fusión eventual de la columna vertebral.

El co-cristal de acuerdo con la presente invención, el AINE o los AINE se elige o eligen de tal manera que si se comparan tanto con tramadol solo, como con una mezcla de tramadol y el principio o principios activos correspondientes:

- la solubilidad del co-cristal se aumenta; y/o
- la respuesta de dosis del co-cristal se aumenta; y/o
- la eficiencia del co-cristal se aumenta; y/o
- la disolución del co-cristal se aumenta; y/o

- la biodisponibilidad del co-cristal se aumenta; y/o
- la estabilidad del co-cristal se aumenta; y/o
- la higroscopicidad del co-cristal se aumenta; y/o
- la diversidad de formas del co-cristal se aumenta; y/o
- la morfología del co-cristal se modula.

La “mezcla de tramadol y correspondiente principio o principios activos” se define como una mezcla del principio o principios activos en cuestión (el o los AINE) con tramadol que es solamente una mezcla física sin fuerzas de apareamiento entre los compuestos y por lo tanto tampoco incluye sales ni otro co-cristal.

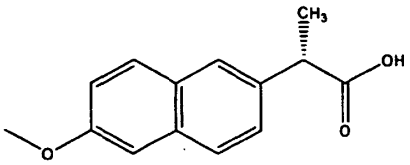
Los AINE tienen actividad analgésica en un número de síntomas de dolor, el ácido acetil salicílico conocido en su marca comercial aspirina - a pesar de tener más de 100 años - siendo un producto farmacéutico notablemente utilizado. Además de la aspirina otros AINE (e inhibidores de COX) cuyo uso se centra generalmente en la acción antiinflamatoria como ibuprofeno, naproxeno o diclofenaco están entre los compuestos farmacéuticos más frecuentemente aplicados en el mundo. La base de su actividad es la inhibición de la ciclooxigenasa (COX), una de las dos actividades de la prostaglandina endoperóxido sintasa (PGHS). Es una enzima clave en la ruta de la prostaglandina. Los AINE preferidos son aquellos con una función de ácido carboxílico. Los ejemplos preferidos incluyen salicilatos, antranilatos, ácidos arilacéticos/ácidos arilalcanoicos y ácidos arilpropiónicos.

En la bibliografía se debate si el paracetamol/acetaminofeno ha de considerarse un AINE. Por lo tanto - en una realización de la presente invención - el paracetamol/acetaminofeno no se considera un AINE y por lo tanto se excluye de (la lista de) los AINE (formadores de co-cristales) de acuerdo con la presente invención.

El término “sal” deberá entenderse como que significa cualquier forma de tramadol o el AINE de acuerdo con la presente invención en la que asuma una forma iónica o esté cargado y esté acoplado a un contraión (un catión o anión) o esté en solución. Por esto deberá también entenderse complejos de tramadol o el AINE con otras moléculas e iones, en particular complejos que complejan a través de interacciones iónicas. Esto incluye también la sal fisiológicamente aceptable.

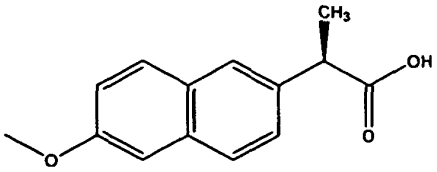
El término “solvato” de acuerdo con la presente invención deberá entenderse como que significa cualquier forma del tramadol o AINE en la que el compuesto se ha unido al mismo a través de un enlace no covalente a otra molécula (más probablemente un disolvente polar) especialmente incluyendo hidratos y solvatos de alcohol, por ejemplo solvato de metanol.

Un AINE altamente interesante para ser el formador del co-cristal con tramadol es el fármaco comercializado naproxeno. El nombre químico de su (S)-enantiómero, el comercializado (S)-naproxeno, es ácido (*S*)-(6-metoxi-2-naftilpropiónico y que también se describe como una sal fisiológicamente aceptable. Tiene una fórmula empírica de $C_{14}H_{14}O_3$, un Pf de 153 °C y un pKa de 4,2.



(S)-naproxeno

El (*R*)-enantiómero, el (*R*)-naproxeno, cuyo nombre químico es ácido (*R*)-(6-metoxi-2-naftilpropiónico, que tiene la misma fórmula de $C_{14}H_{14}O_3$, un Pf de 153 °C y un pKa de 4,2, muestra la siguiente fórmula.



(*R*)-naproxeno

Por lo tanto, la presente invención se refiere a un co-cristal de acuerdo con la presente invención, en la que el AINE es naproxeno, sus enantiómeros o sales del mismo. Especialmente se refiere a un co-cristal de acuerdo con la presente invención, en la que el AINE es (*S*)-naproxeno o (*R*)-naproxeno.

Otra realización de la invención se refiere a un co-cristal de acuerdo con la presente invención, en la que el tramadol es (-)-tramadol o (+)-tramadol.

Como se ilustra en mayor detalle más adelante el tramadol y especialmente sus enantiómeros (+)-tramadol y (-)-tramadol forman co-cristales con naproxeno, especialmente con (*S*)-naproxeno y (*R*)-naproxeno. Generalmente los

co-cristales obtenidos tienen una estequiometria específica que depende de la estructura de cada co-cristal que forma el AINE. En este caso específico del co-cristal entre tramadol y naproxeno siendo el formador del co-cristal la relación molecular entre tramadol y naproxeno es 1 a 2.

En una realización adicional preferida de la invención, co-cristal de acuerdo con la presente invención, se selecciona de

- un co-cristal que comprende (-)-tramadol tanto como una base libre o como una sal fisiológicamente aceptable y (*S*)-naproxeno;
- un co-cristal que comprende (+)-tramadol tanto como una base libre o como una sal fisiológicamente aceptable y (*R*)-naproxeno;
- una mezcla de enantiómeros de co-cristales que comprenden (-)-tramadol tanto como una base libre o como una sal fisiológicamente aceptable y (*S*)-naproxeno y co-cristales que comprenden (+)-tramadol tanto como una base libre o como una sal fisiológicamente aceptable y (*R*)-naproxeno
- cualquiera de los co-cristales anteriormente mencionados siendo co-cristales de solvato, preferentemente siendo co-cristales de solvato de alcohol, más preferentemente siendo co-cristales de solvato de metanol.

La relación molecular entre el tramadol y naproxeno es 1:2.

En una realización preferida de un co-cristal con una relación molecular entre tramadol y naproxeno de 1:2 de acuerdo con la presente invención que comprende (-)-tramadol tanto como una base libre o como una sal fisiológicamente aceptable y (*S*)-naproxeno o que comprende (+)-tramadol tanto como una base libre o como una sal fisiológicamente aceptable y (*R*)-naproxeno, o mezcla de enantiómeros de estos co-cristales, el co-cristal muestra un patrón de Difracción de Polvo de Rayos X con picos [2θ] en 4,3; 8,7; 9,5; 10,2; 10,6; 11,3; 12,1; 12,7; 13,2; 13,7; 14,3; 14,6; 14,8; 15,5; 15,7; 16,0; 16,2; 17,0; 17,4; 17,9; 18,1; 18,7; 19,1; 19,4; 19,7; 20,1; 20,5; 20,8; 21,1; 21,4; 21,6 y 21,8 [°].

Los valores 2θ se obtuvieron usando radiación de cobre ($Cu_{K\alpha 1}$ 1,54060Å).

En una realización preferida de un co-cristal con una relación molecular entre tramadol y naproxeno de 1:2 de acuerdo con la presente invención que comprende (-)-tramadol tanto como una base libre o como una sal fisiológicamente aceptable y (S)-naproxeno o que comprende (+)-tramadol tanto como una base libre o como una sal fisiológicamente aceptable y (R)-naproxeno, o mezcla de enantiómeros de estos co-cristales, el co-cristal muestra un patrón infrarrojo por Transformada de Fourier con bandas de absorción en 3247, 2942, 1699, 1633, 1605, 1583, 1485, 1380, 1271, 1223, 1160, 1029, 851, 789 y 704 cm^{-1}.

En una realización preferida de un co-cristal con una relación molecular entre el tramadol y naproxeno de 1:2 de acuerdo con la presente invención que comprende (-)-tramadol tanto como una base libre o como una sal fisiológicamente aceptable y (S)-naproxeno o que comprende (+)-tramadol tanto como una base libre o como una sal fisiológicamente aceptable y (R)-naproxeno, o mezcla de enantiómeros de estos co-cristales, el co-cristal tiene una celda unitaria ortorrómbica con las siguientes dimensiones:

a = 9,512(2) Å
b = 40,5736(11) Å
c = 10,323(4) Å
α = 90°
β = 96,29(1)°
γ = 90°

En una realización preferida de un co-cristal con una relación molecular entre tramadol y naproxeno de 1:2 de acuerdo con la presente invención que comprende (-)-tramadol tanto como una base libre o como una sal fisiológicamente aceptable y (S)-naproxeno o que comprende (+)-tramadol tanto como una base libre o como una sal aceptable fisiológicamente y (R)-naproxeno, o mezcla de enantiómeros de estos co-cristales, el pico endotérmico agudo del co-cristal que corresponde al punto de fusión tiene un inicio a 82 ºC.

En otra realización preferida de un co-cristal con una relación molecular entre tramadol y naproxeno de 1:2 de acuerdo con la presente invención que comprende (-)-tramadol tanto como una base libre o como una sal fisiológicamente aceptable y (S)-naproxeno o que comprende (+)-tramadol tanto como una base libre o como una sal fisiológicamente aceptable y (R)-naproxeno, o mezcla de enantiómeros de estos co-cristales, el pico endotérmico agudo del co-cristal que corresponde al punto de fusión tiene un inicio de 82 ºC a 84 ºC.

En otra realización preferida un co-cristal con una relación molecular entre tramadol y naproxeno de 1:2 de acuerdo con la presente invención que comprende (+)-tramadol tanto como una base libre o como una sal fisiológicamente aceptable y (R)-naproxeno está en forma de solvato de metanol.

En una realización preferida de un co-cristal con una relación molecular entre tramadol y naproxeno de 1:2 de acuerdo con la presente invención en forma de solvato de metanol que comprende (+)-tramadol tanto como una base libre o como una sal fisiológicamente aceptable y (R)-naproxeno, el co-cristal muestra un patrón de Difracción

de Polvo de Rayos X con picos [2θ] en 4,1; 6,6; 9,0; 9,2; 10,4; 11,0; 11,5; 12,3; 12,5; 12,7; 13,0; 13,2; 13,8; 14,9; 15,4; 16,2; 17,2; 17,6; 18,1; 18,5; 19,1; 19,3; 19,6; 19,9; 20,1; 20,4; 20,9; 21,0; 21,5; 22,0; 22,3 y 22,6 [°].
Los valores 2θ se obtuvieron usando radiación de cobre ($Cu_{K\alpha 1}$ 1,54060Å).

En otra realización preferida de un co-cristal con una relación molecular entre tramadol y naproxeno de 1:2 de acuerdo con la presente invención en forma de solvato de metanol que comprende (+)-tramadol tanto como una base libre o como una sal fisiológicamente aceptable y (R)-naproxeno, el co-cristal muestra un patrón infrarrojo por Transformada de Fourier con bandas de absorción en 3523, 3151, 2928, 2861, 2465, 1706, 1632, 1603, 1567, 1485, 1461, 1445, 1417, 1388 y 1362 cm^{-1}.

Como se ilustra en mayor detalle a continuación el tramadol forma co-cristales con (S)-naproxeno. En general los co-cristales obtenidos tienen una estequiometria específica que depende de la estructura de cada formador de co-cristal. En este caso específico del co-cristal con (S)-naproxeno siendo el AINE la relación molecular entre tramadol y (S)-naproxeno es 1 a 2.

Otra realización de la presente invención se refiere a un procedimiento para la producción de un co-cristal de acuerdo con la presente invención según se describió anteriormente que comprende las etapas de:

(a) disolver o suspender naproxeno en un disolvente; opcionalmente calentar la solución o dispersión a una temperatura por encima de temperatura ambiente y por debajo del punto de ebullición de la solución o dispersión;
(b) disolver junto con, o después de, o antes de la etapa (a) tramadol ya sea como una base libre o como una sal en un disolvente,
(c) añadir la solución de (b) a la solución de (a) y mezclarlas;
(d) enfriar la solución/dispersión mezclada de la etapa (c) a temperatura ambiente;
(e) opcionalmente evaporar parte o todo el disolvente; y
(f) recoger por filtración los co-cristales resultantes.

Otra realización de la presente invención se refiere a un procedimiento para la producción de un co-cristal de acuerdo con la presente invención según se describió anteriormente que comprende las etapas de:

(a) disolver o suspender naproxeno en un disolvente; opcionalmente calentar la solución o dispersión a una temperatura por encima de temperatura ambiente y por debajo del punto de ebullición de la solución o dispersión;
(b) disolver junto con, o después de, o antes de la etapa (a) tramadol ya sea como una base libre o como una sal en un disolvente, opcionalmente combinado con la etapa (a) disolviendo tramadol ya junto con el AINE de la etapa (a)
(c) opcionalmente añadir la solución de (b) a la solución de (a) y mezclarlas;
(d) opcionalmente añadir un disolvente a la solución de (a), (b) o (c) y mezclarlas;
(e) enfriar la solución/dispersión mezclada del paso (a), (b), (c) o (d) a temperatura ambiente o por debajo;
(f) opcionalmente evaporar parte o todo el solvente; y
(g) recoger por filtración los co-cristales resultantes.

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

Los disolventes utilizables en estos procedimientos incluyen agua o disolventes orgánicos, preferentemente disolventes seleccionados de acetona, acetato de isobutilo, acetonitrilo, acetato de etilo, 2-butanol, dimetilcarbonato, clorobenceno, butil éter, diisopropil éter, dimetilformamida, etanol, agua, hexano (también ciclohexano), isopropanol, metil etil cetona (también metil isobutil-cetona), metanol, metil t-butil éter, 3-pentanona, tolueno y 1,1,1-tricloroetano, más preferentemente incluyendo alcoholes, como etanol. Es preferible - pero no necesario - que los disolventes en las etapas (a) y (c) sean idénticos.

La relación molecular entre tramadol y el AINE es 1:2.

Preferentemente la solución de tramadol en la etapa (b) tiene una concentración de entre 3 M y 0,01 M.

Las partes del co-cristal de acuerdo con la presente invención son fármacos bien conocidos con propiedades analgésicas a veces usadas durante mucho tiempo mundialmente. Debido a esto un objeto adicional de la presente invención es un medicamento que comprende un co-cristal de acuerdo con la presente invención.

Por lo tanto la presente invención también se refiere a un medicamento que comprende al menos un co-cristal de acuerdo con la presente invención como se describió anteriormente y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

La invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del co-cristal de acuerdo con la presente invención en un medio fisiológicamente aceptable.

La asociación de dos principios activos en el mismo cristal presenta varias ventajas. Estando ligado, se comportan con frecuencia como una entidad química única, facilitando de este modo los tratamientos, formulación, dosificación etc. Además de eso, con ambos tramadol y los AINE siendo analgésicos activos estos co-cristales son sumamente útiles en el tratamiento del dolor, en especial también sin perder ninguna actividad/peso mediante el agregado de contraiones sin utilidad farmacológica como en sales sin API. Además los dos principios activos se complementan entre sí en el tratamiento en especial del dolor, pero posiblemente también de diversas otras enfermedades o síntomas. Por lo tanto, los co-cristales de acuerdo con la presente invención combinan un alto número de ventajas sobre el estado de la técnica.

Otra ventaja es que la asociación de dos principios activos en una especie única permite la posibilidad de una mejor Farmacocinética/Farmacodinámica (FCFD) incluyendo también una mejor penetración de la barrera hematoencefálica, que ayuda en el tratamiento del dolor.

En general, en la mayoría de las realizaciones en las que se usan los co-cristales de tramadol (por ejemplo para el tratamiento del dolor etc.), estos co-cristales se formularían en una formulación farmacéutica conveniente o un medicamento. En consecuencia, una ventaja deseable de un co-cristal de tramadol, mostraría propiedades y características farmacéuticas mejoradas, en especial cuando se compara con la base libre o clorhidrato de tramadol. Por lo tanto, el co-cristal de tramadol de acuerdo con la presente invención debe mostrar deseablemente al menos una, preferentemente más, de las siguientes características:

- tener un tamaño de partícula muy pequeño, por ejemplo desde 300 µm o menor; o
- estar y/o permanecer esencialmente libre de aglomerados; o
- ser menos o no muy higroscópico; o
- ayudar en la formulación de formulaciones de liberación controlada o liberación inmediata; o
- tener una estabilidad química alta; o
  si se da a un paciente
- disminuir la variabilidad inter- e intra-sujeto en los niveles sanguíneos; o
- mostrar una buena tasa de absorción (por ejemplo aumentos en niveles en plasma o AUC); o
- mostrar una concentración máxima de plasma alta (por ejemplo $C_{máx}$); o
- mostrar un tiempo disminuido para concentraciones pico de fármaco en plasma ($t_{máx}$); o
- mostrar cambios en la vida media del compuesto ($t_{1/2}$), en cualquier dirección que se dirija preferentemente este cambio.

El medicamento o composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención puede estar en cualquier forma adecuada para la aplicación a seres humanos y/o animales, preferentemente seres humanos incluyendo bebés, niños y adultos y puede producirse mediante procedimientos convencionales conocidos por aquellos expertos en la materia. El medicamento de la presente invención puede por ejemplo administrarse parenteralmente, incluyendo aplicación intramuscular, intraperitoneal, o inyección intravenosa, transmucosa o sublingual; u oralmente, incluyendo la administración como comprimidos, bolitas, gránulos, cápsulas, pastillas, soluciones acuosas u oleaginosas, suspensiones, emulsiones, pulverizadores o en forma de polvo seco reconstituido con un medio líquido.

Típicamente, los medicamentos de acuerdo con la presente invención pueden contener del 1-60 % en peso de uno o más de los co-cristales como se definen en el presente documento y del 40-99 % en peso de una o más sustancias adicionales (aditivos/excipientes).

Las composiciones de la presente invención también pueden administrarse por vía tópica o a través de un supositorio.

La dosificación diaria para seres humanos y animales puede variar dependiendo de los factores que tienen sus bases en la especie respectiva u otros factores, tales como edad, sexo, peso o grado de enfermedad y así sucesivamente. La dosificación diaria para seres humanos está preferentemente en el intervalo de 5 a 500 miligramos de tramadol a administrarse durante una a varias ingestas al día.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere al uso de un co-cristal de acuerdo con la presente invención como se describe anteriormente 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. La invención por lo tanto se refiere también al uso de un co-cristal de acuerdo con la invención como se describe anteriormente para el tratamiento del dolor, preferentemente dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor grave a moderado, hiperalgesia, alodinia o dolor por cáncer, incluyendo neuropatía diabética, osteoartritis, fibromialgia; artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, hombro congelado o ciática. Preferentemente estos usos se proporcionan en forma de un medicamento o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención como se describe anteriormente.

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

Breve descripción de las figuras

Figura 1: Patrón de difracción de polvo de rayos X del co-cristal de (-)-tramadol-(S)-naproxeno 1:2.

Figura 2: Análisis DSC del co-cristal de (-)-tramadol-(S)-naproxeno 1:2.

Figura 3: Análisis TG del co-cristal de (-)-tramadol-(S)-naproxeno 1:2.

Figura 4: Estructura de la celda unitaria del co-cristal de (-)-tramadol-(S)-naproxeno 1:2 obtenido mediante análisis SCXRD mostrando cuatro moléculas de (S)-naproxeno y dos moléculas de (-)-tramadol.

Figura 5: Patrón de difracción de polvo de rayos X del solvato de metanol del co-cristal de (+)-tramadol-(R)-naproxeno 1:2.

Figura 6: Análisis DSC del solvato de metanol del co-cristal de (+)-tramadol-(R)-naproxeno 1:2.

Figura 7: Análisis TG del solvato de metanol del co-cristal de (+)-tramadol-(R)-naproxeno 1:2.

Figura 8: Patrón de difracción de polvo de rayos X del co-cristal de (*rac*)-tramadol·HCl-celecoxib 1:1.

Figura 9: Análisis DSC del co-cristal de (*rac*)-tramadol·HCl-celecoxib 1:1.

Figura 10: Análisis TG del co-cristal de (*rac*)-tramadol·HCl-celecoxib 1:1.

Figura 11: Estructura de la celda unitaria del co-cristal de (*rac*)-tramadol·HCl-celecoxib 1:1 obtenido mediante análisis SCXRD mostrando dos moléculas de celecoxib y dos moléculas de tramadol.

Ejemplos

Ejemplo 1a: Procedimiento para obtener co-cristal de (-)-tramadol-(S)-naproxeno (1:2).

Se añadió una solución de (S)-naproxeno (2,14 g, 9,3 mmol) en 20 ml de metanol en 10 minutos a una solución agitada de (-)-tramadol (2,45 g, 9,3 mmol) en 10 ml de metanol. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y el disolvente se evaporó al vacío produciendo un aceite amarillo claro. El aceite se enfrió a -197 °C y se dejó calentar a temperatura ambiente para dar la sal amorfa de (-)-tramadol-(S)-naproxeno como un sólido blanco (4,59 g, 100 %).

Procedimiento: La sal amorfa de (-)-tramadol-(S)-naproxeno (1:1) (2,2 g, 4,46 mmol) obtenida anteriormente se suspendió en 10 ml de éter de diisopropilo y se agitó durante 7 días a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró. El filtrado se lavó con ca. 2 ml de éter de diisopropilo y se secó al vacío a 40 °C (10 mm Hg) durante 24 horas para dar un co-cristal de (-)-tramadol-(S)-naproxeno en una proporción de 1:2 como un sólido blanco cristalino (1,37 g, 85 % de rendimiento se refiere al contenido de (S)-naproxeno de la mezcla inicial).

Ejemplo 1b: procedimiento para obtener co-cristal de (-)-tramadol-(S)-naproxeno (1:2):

Una solución de (-)-tramadol (0,58 g, 2,20 mmol) en 2 ml de isopropanol se añadió a una suspensión agitada de (S)-naproxeno (11,02 g, 4,43 mmol, 2 eq) en 2 ml de isopropanol a 60 °C. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó una tercera parte del disolvente. La solución se sembró con 5 - 10 mg de un co-cristal cristalino de (-)-tramadol-(S)-naproxeno (1:2) y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 48 horas sin agitación. La suspensión resultante se filtró, el filtrado se lavó con ca. 1 ml de isopropanol y se secó al vacío (10 mm Hg) a 60 °C durante 24 horas para dar el co-cristal de (-)-tramadol-(S)-naproxeno en una relación de 1:2 como un sólido blanco (1,31 g, 81 %).

CARACTERIZACIÓN DEL CO-CRISTAL:

El co-cristal (-)-tramadol-(S)-naproxeno (1:2) obtenido de acuerdo con el ejemplo 1 se caracterizó completamente por RMN ^{1}H, FTIR, difracción de polvo de rayos X, difracción de rayos X de un solo cristal, DSC y TG (véase figuras 1 a 4).

El valor de rotación óptica es $[\alpha]^{23}_{D}$ =+ 6 ° (*c=1,00, MeOH)*

Patrón de difracción de polvo de rayos X (PXRD) de un co-cristal de (-)-tramadol y (S)-naproxeno (1:2) (véase la Figura 1):

Los patrones de difracción de polvo se adquirieron en un sistema de difracción de polvo D8 Advance Series 2 Theta/Theta usando radiación $Cu_{K\alpha}$ en geometría de transmisión. El sistema se equipó con un PSD de conteo de fotones VÁNTEC-1, un monocromador Germanium, cambiador de muestras automático de noventa posiciones, ranuras de divergencia fijas y soller radial. Programas utilizados: recolección de datos con DIFFRAC más XRD Commander V.2.4.1 y evaluación con EVA V.12.0 (véase la figura 1). Los picos expresados en ángulos 2θ y valores d se describen en detalle en la tabla 1:

Tabla 1: Lista de picos seleccionados obtenidos por difracción de rayos X de un co-cristal (-)-tramadol y (S)-naproxeno (1:2).

Ángulo 2θ[1]	Valor d (Å)	Intensidad Relativa %		Ángulo 2θ[1]	Valor d (Å)	Intensidad Relativa %
4,296	20,55171	8,9		16,176	5,47506	4,0
8,659	10,20397	20,0		17,033	5,20140	9,1
9,458	9,34300	36,6		17,449	5,07826	4,2
10,209	8,65740	10,4		17,882	4,95625	3,1
10,634	8,31301	12,5		18,131	4,88881	7,3
11,302	7,82251	16,4		18,700	4,74132	100,0
12,118	7,29783	9,3		19,060	4,65259	29,6
12,693	6,96824	28,2		19,407	4,57012	15,7
13,241	6,68136	9,4		19,705	4,50167	32,7
13,754	6,43322	21,3		20,115	4,41077	41,6
14,278	6,19841	2,4		20,525	4,32376	11,6
14,626	6,05175	6,3		20,795	4,26805	12,1
14,790	5,98498	7,3		21,097	4,20773	16,5
15,551	5,69362	4,3		21,409	4,14714	13,2
15,711	5,63613	4,3		21,579	4,11476	13,8
16,015	5,52985	9,6		21,855	4,06355	8,4

[1]Los valores 2θ se obtuvieron usando radiación de cobre ($Cu_{K\alpha}$ 1,54060Å)

Espectro RMN ^{1}H de un co-cristal de (-)-tramadol y (S)-naproxeno (1:2):

Los análisis de resonancia magnética nuclear por protón fueron registrados en metanol deuterado (n) en un espectrómetro Bruker Avance 400 Ultrashield, equipado con una sonda de 5 mm de gradiente z BBO (Broadband Observe). Los espectros se adquirieron disolviendo 2-10 mg de muestra en 0,6 ml de disolvente deuterado.

Espectro de RMN ^{1}H (en metanol *d4* a 400 MHz) δ muestra picos a 1,47-1,96 (m, 8H); 1,51 (d, J= 7 Hz, 6H), 2,17 (m, 1H), 2,55 (dd, J= 2 Hz, J = 13 Hz, 1H), 2,57 (s, 6H), 2,88 (dd, J= 9 Hz, J= 13 Hz, 1H), 3,78 (q, J= 7 Hz, 2H), 3,80 (s, 3 H) 3,89 (s, 6H), 6,82 (dd, J=2 Hz, J= 8Hz, 1H), 7,07 (m 4H), 7,19 (d, J= 2 Hz, 2H), 7,29 (t, J= 8Hz, 1 H), 7,45 (dd, J=2 Hz, J=8 Hz, 2H), 7,70 (m, 6H).

Espectro FT-IR de un co-cristal de (-)-tramadol y (S)-naproxeno (1:2):

Los espectros FTIR (ATR) del co-cristal de (-)-tramadol y (S)-naproxeno se registraron usando un bruker Tensor 27, equipado con un sistema ATR de reflejo simple MKII golden gate, una fuente de medio infrarrojo como fuente de excitación y un detector DTGS. Los espectros se adquirieron en 32 barridos a una resolución de 4 cm^{-1}.

La muestra co-cristal de (-)-tramadol y (S)-naproxeno muestra un espectro infrarrojo por Transformada de Fourier (ATR) con bandas de absorción $\nu_{máx}$ a 3247, 2942, 1699, 1633, 1605, 1583, 1485, 1380, 1271, 1223, 1160, 1029, 851, 789 y 704 cm^{-1}.

Análisis DSC de un co-cristal de (-)-tramadol y (S)-naproxeno (1:2) (véase la Figura 2):

Los análisis DSC se registraron con una Mettler Toledo DSC822e. Se pesaron muestras de 1-2 mg en un recipiente de aluminio de 40 µl con una tapa con perforación y se calentó, en nitrógeno (50 ml/min), a 10 ºC/min de 30 a 300 ºC.

El pico endotérmico del análisis del co-cristal de (-)-tramadol y (S)-naproxeno (1:2) corresponde al punto de fusión con un inicio a 82 ºC, véase la figura 2.

Análisis TG de un co-cristal de (-)-tramadol y (S)-naproxeno (1:2) (véase la Figura 3):

Los análisis termogravimétricos se registraron en un Mettler Toledo SDTA851e. Se pesaron muestras de 3-4 mg en un recipiente de aluminio de 40 µl con una tapa perforada y se calentó a 10 ºC/min de 30 a 500 ºC, en nitrógeno (80 ml/min).

El análisis TG de un co-cristal (-)-tramadol y (S)-naproxeno (1:2) de acuerdo con la presente invención muestra pérdida de peso a temperaturas por debajo del punto de fusión (véase la figura 3).

Análisis de Cristal Único XRD de un cristal único de un co-cristal de (-)-tramadol y (S)-naproxeno (1:2) (véase la Figura 4):

La estructura de cristal se determinó a partir de datos de difracción de rayos X de cristal único. El cristal medido obtenido de la preparación según el ejemplo 1 se seleccionó usando un estereomicroscopio Zeiss con luz polarizada y se preparó en condiciones inertes inmerso en perfluoropoliéter como aceite protector para la manipulación. La determinación de la estructura del cristal se realizó usando un difractrómetro Bruker-Nonius equipado con un detector de área APPEX 2 4K CCD, un ánodo giratorio FR591, con radiación $Mo_{K\alpha,}$ espejos Montel como monocromadores y un dispositivo de baja temperatura Kryoflex (T= -173,15 ºC). Barridos omega y phi de recolección de datos de esfera completa. Programas usados: recolección de datos Apex2 V. 1.0-22 (Bruker-Nonius 2004), reducción de datos Saint + Versión 6.22 (Bruker-Nonius 2004) y corrección de absorción SADABS V. 2.10 (2003). La solución de estructura del cristal se logró usando procedimientos directos como los implantados en SHELXTL Versión 6.10 (Sheldrick, Universitat Gottingen (Alemania), 2000) y se visualizó usando un programa XP. Los átomos faltantes se localizaron posteriormente por síntesis de Fourier diferencias y se agregaron a la lista de átomos. El refinamiento por mínimos cuadrados de F_o^2 usando todas las intensidades medidas se realizó usando el programa SHELXTL-Versión 6.10 (Sheldrick, Universitat Gottingen (Alemania), 2000)). Todos los átomos que no son hidrógeno se refinaron con parámetros de desplazamiento anisotrópico. En la figura 4 se muestra la estructura del co-cristal. Los datos de cristal y refinamiento de estructura para el co-cristal de (-)-tramadol y (S)-naproxeno (1:2) se da en la siguiente tabla 2.

Tabla 2: Los datos estructurales más relevantes del análisis SCXRD de un co-cristal de (-)-tramadol y (S)-naproxeno (1:2).

Sistema de cristal	Monoclínica
Grupo espacial.	$P2_1$
A (Å)	9,512 (2)
B (Å)	40,5736(11)
C (Å)	10,323 (4)
α (°)	90
β (°)	96,29 (1)
γ (°)	90
Z	2
Volumen ($Å^3$)	3959,9 (16)

Ejemplo 2: co-cristal de (+)-tramadol-(R)-naproxeno (1:2)

<u>Procedimiento para obtener co-cristal de (+)-tramadol-(R)-naproxeno (1:2)</u>

Se añadió una solución de (R)-naproxeno (751 g, 3,26 mmol) en 4 ml de metanol a una solución de (+)-tramadol (430 g, 1,63 mmol) en 1 ml de metanol. La mezcla se agitó durante 30 minutos y el disolvente se evaporó al vacío produciendo un aceite, que solidificó al enfriarse a -197 °C. El sólido resultante se suspendió en 10 ml de diisopropil éter y se agitó durante 7 días a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró. El filtrado se lavó con 5 ml de diisopropil éter y se secó al vacío a 40 °C (10 mm Hg) durante 16 horas para dar un co-cristal de (+)-tramadol-(R)-naproxeno en una relación de 1:2 como un sólido blanco cristalino (620 mg, 53 %).

<u>CARACTERIZACIÓN DEL CO-CRISTAL:</u>

El co-cristal (+)-tramadol-(R)-naproxeno (1:2) obtenido de acuerdo con el ejemplo 2 fue completamente caracterizado por RMN ^1H, FTIR, difracción de polvo de rayos X, DSC y TG.

Todos los datos obtenidos fueron idénticos a los datos obtenidos para su enantiómero el co-cristal de (-)-tramadol-(S)-naproxeno (1:2) del Ejemplo 1, la única diferencia fue que el valor de rotación óptica de $[\alpha]^{23}_D$ =7° (*c=1,00, MeOH)* y DSC (10 °C/min), el pico endotérmico correspondiente al punto de fusión con un inicio a 84 °C.

Ejemplo 3: co-cristal de solvato de metanol de (+)-tramadol-(R)-naproxeno (1:2)

Procedimiento para obtener co-cristal de solvato de metanol de (+)-tramadol-(R)-naproxeno (1:2):

Se añadió una solución de (R)-naproxeno (925 g, 4,02 mmol) en 3 ml de metanol a una solución de (+)-tramadol (530 g, 2,01 mmol) en 1 ml de metanol. La mezcla se agitó durante 10 minutos y aproximadamente la mitad del disolvente se evaporó. La solución resultante se dejó reposar a temperatura ambiente y después de 24 horas se formó un sólido. El sólido se filtró, el filtrado se lavó con 2 ml de metanol y se secó al vacío a 40 °C (10 mm Hg) durante 4 horas para dar solvato de metanol del co-cristal de (+)-tramadol-(R)-naproxeno 1:2 como agujas blancas cristalinas (610 mg, 42 %).

CARACTERIZACIÓN DEL CO-CRISTAL:

El co-cristal (+)-tramadol-(R)-naproxeno (1:2) solvato de metanol obtenido de acuerdo con el ejemplo 3 fue completamente caracterizado por RMN ^{1}H, FTIR, difracción de polvo de rayos X, DSC y TG (véase figuras 5 a 8).

El valor de rotación óptica es $[\alpha]^{23}_D$ = -5° (*c=1,00, MeOH*).

Patrón de difracción de polvo de rayos X (PXRD) de un co-cristal de solvato de metanol de (+)-tramadol y (R)-naproxeno (1:2) (véase la Figura 5):

Los patrones de difracción de polvo se adquirieron en un sistema de difracción de polvo D8 Advance Series 2 Theta/Theta usando radiación $Cu_{K\alpha}$ en geometría de transmisión. El sistema se equipó con un PSD de conteo de fotones VÁNTEC-1, un monocromador Germanium, cambiador de muestras automático de noventa posiciones, ranuras de divergencia fijas y soller radial. Programas utilizados: recolección de datos con DIFFRAC más XRD Commander V.2.4.1 y evaluación con EVA V.12.0 (ver figura 5). Los picos expresados en ángulos 2θ y valores d se describen en detalle en la tabla 3:

Tabla 3: Lista de picos seleccionados obtenidos por difracción de rayos X de un co-cristal de solvato de metanol de (+)-tramadol y (R)-naproxeno (1:2).

Ángulo 2θ[1]	Valor d (Å)	Intensidad Relativa %		Ángulo 2θ[1]	Valor d (Å)	Intensidad Relativa %
4,118	21,44081	12,1		17,204	5,15004	19,0
6,606	13,37037	1,4		17,610	5,03216	10,4
9,002	9,81544	3,7		18,124	4,89075	100,0
9,190	9,61534	3,2		18,499	4,79232	30,4
10,447	8,46109	49,5		19,080	4,64786	55,8
11,043	8,00578	39,3		19,352	4,58308	12,5
11,547	7,65723	2,5		19,643	4,51573	9,8
12,266	7,21033	7,8		19,898	4,45840	12,6
12,498	7,07682	8,9		20,074	4,41971	9,0
12,671	6,98047	4,1		20,424	4,34491	8,3
13,041	6,78342	4,6		20,881	4,25078	45,4
13,191	6,70672	5,3		21,035	4,22003	28,5
13,778	6,42196	6,0		21,552	4,11988	36,9
14,907	5,93807	19,4		22,023	4,03290	13,3
15,384	5,75499	6,6		22,263	3,98986	33,4
16,195	5,46846	6,3		22,580	3,93462	7,6

[1]Los valores 2θ se obtuvieron usando radiación de cobre ($Cu_{K\alpha}$ 1,54060Å)

Espectro RMN ^{1}H de un co-cristal de solvato de metanol de (+)-tramadol y (R)-naproxeno (1:2)

Los análisis de resonancia magnética nuclear por protón fueron registrados en metanol deuterado (MeOH-d_4) en un espectrómetro Bruker Avance 400 Ultrashield, equipado con una sonda de 5 mm de gradiente z BBO (Broadband Observe). Los espectros fueron adquiridos disolviendo 2-10 mg de muestra en 0,6 ml de disolvente deuterado. Espectro RMN ^{1}H (en metanol *d4* a 400 MHz) δ muestra picos a 1,41-1,93 (m, 8H); 1,51 (d, J= 7 Hz, 6H), 2,13 (m, 1H), 2,52 (m, 7H), 2,87 (dd, J= 9 Hz, J= 13 Hz, 1H), 3,35 (2 x MeOH), 3,77 (q, J= 7 Hz, 2H), 3,79 (s, 3 H) 3,88 (s, 6H), 6,81 (dd, J=2 Hz, J= 8Hz, 1H), 7,02 (d, J= 1 Hz, 1H), 7,09 (m, 3H), 7,18 (d, J= 2 Hz, 2H), 7,27 (t, J= 8 Hz, 1 H), 7,45 (dd, J = 1 Hz, J = 8 Hz, 2 H), 7,66 - 7,74 (m, 6H).

Espectro FT-IR de un co-cristal de solvato de metanol DE (+)-tramadol y (R)-naproxeno (1:2)

Espectros FTIR (ATR) del co-cristal de (+)-tramadol y (R)-naproxeno (1:2) solvato de metanol se registraron usando un Bruker Tensor 27, equipado con un sistema ATR de reflejo simple MKII golden gate, una fuente de medio infrarrojo como fuente de excitación y un detector DTGS. Los espectros fueron adquiridos en 32 barridos a una resolución de 4 cm^{-1}. La muestra co-cristal de solvato de metanol de (+)-tramadol y (R)-naproxeno (1:2) muestra un espectro infrarrojo por Transformada de Fourier (ATR) con bandas de absorción $v_{máx}$ a 3523, 3151, 2928, 2861, 2465, 1706, 1632, 1603, 1567, 1485, 1461, 1445, 1417, 1388 y 1362 cm^{-1}.

Análisis DSC de un co-cristal de solvato de metanol de (+)-tramadol y (R)-naproxeno (1:2) (véase Fig. 6):

Análisis DSC se registraron con una Mettler Toledo DSC822e. Se pesaron muestras de 1-2 mg en un recipiente de aluminio de 40 µl con una tapa con perforación y se calentó, bajo nitrógeno (50 ml/min), a 10 ºC/min desde 30 a 300 ºC. Los picos endotérmicos del análisis del co-cristal de solvato de metanol de (+)-tramadol y (R)-naproxeno (1:2) medidos tuvieron inicios a 44 ºC y 60 ºC, véase figura 6.

Análisis TG de un co-cristal de (+)-tramadol y (R)-naproxeno solvato de metanol (1:2) (véase Fig. 7):

Análisis termogravimétricos fueron registrados en un Mettler Toledo SDTA851e. Se pesaron muestras de 3-4 mg en un recipiente de aluminio de 40 µl con una tapa perforada y se calentó a 10 ºC/min desde 30 a 500 ºC, en nitrógeno (80 ml/min). El análisis TG de un co-cristal de solvato de metanol de (+)-tramadol y (R)-naproxeno (1:2) de acuerdo con la presente invención muestra pérdida de peso del 7,2 % entre 40 y 140 ºC seguido de descomposición que comenzó a 160 ºC (véase la figura 7).

Ejemplo 4: co-cristal de (*rac*)-tramadol·HCl - celecoxib (1:1) (Ejemplo de referencia)

<u>Procedimiento para obtener co-cristal de (*rac*)-tramadol·HCl - celecoxib (1:1):</u>

Ejemplo 4a: (preparación a través de trituración asistida por disolvente)

Un reactor de molino de bolas de acero inoxidable de 5 ml se cargó con dos bolas de acero de 7 mm, clorhidrato de (*rac*)-tramadol (48 mg, 0,16 mmol), celecoxib (61 mg, 0,16 mmol, 1 eq) y 1 gota de metil isobutil cetona. El reactor se agitó a 30 Hz durante 45 minutos. Se retiraron las trazas de disolvente al vacío proporcionado un co-cristal de (*rac*)-tramadol·HCl - celecoxib (1:1) como un sólido de color blanco (109 mg, rendimiento cuantitativo).

Ejemplo 4b: (a gran escala a través de cristalización)

A un matraz de tres cuellos de 1 l equipado con agitador mecánico, embudo de adición y refrigerante que contiene tramadol·HCl (26,54 g, 88,5 mmol) y celecoxib (33,74 g, 88,5 mmol, 1 eq.), se añadieron 122 ml etanol. La suspensión resultante se calentó hasta reflujo (disolución completa). Se añadió ciclohexano (203 ml) lentamente a la solución manteniendo el reflujo (tiempo de adición 20 min) y después, la solución se enfrió lentamente a temperatura ambiente con agitación. La solución se sembró a 55º C con la forma obtenida en el Ejemplo 4a y comenzó la cristalización). La mezcla se enfrió 2 h a 0 ºC.

El sólido de color blanco se filtró con un embudo sinterizado n.º 3 y se lavó con una mezcla de disolvente a 0-5 ºC (1 vol., 60 ml, (0,6 : 1) EtOH / ciclohexano). Después de secar 2 días a temperatura ambiente al vacío, se obtuvo un co-cristal de (*rac*)-tramadol·HCl - celecoxib (1:1) como un sólido de color blanco (54,6 g, 91 % rendimiento).

<u>CARACTERIZACIÓN DEL CO-CRISTAL:</u>

El co-cristal de (*rac*)-Tramadol·HCl - celecoxib (1:1) obtenido de acuerdo con el ejemplo 4 fue completamente caracterizado por RMN ^{1}H, FTIR, difracción de polvo de rayos X, DSC y TG (véase figuras 8 a 10).

Patrón de difracción de polvo de rayos X (PXRD) de un co-cristal de (*rac*)-tramadol·HCl - celecoxib (1:1) (véase la Figura 8):

El análisis PXRD se realizó usando un difractómetro Philips X'Pert con radiación $Cu_{K\alpha}$ en geometría Bragg-Brentano. El sistema se equipó con un detector de bandas múltiples, monodimensional, de tiempo real. Los parámetros de medición fueron de la siguiente manera: el intervalo de 2θ fue 3° a 40° a un índice de barrido de 8,8° por minuto

(véase figura 8). Los picos expresados en ángulos 2θ y los valores d se describen en detalle en la tabla 4:

Tabla 4: Lista de picos seleccionados obtenidos por difracción de rayos X de un co-cristal de (*rac*)-tramadol·HCl - celecoxib (1:1).

Ángulo 2θ[1]	Valor d (Å)	Intensidad Relativa %		Ángulo 2θ[1]	Valor d (Å)	Intensidad Relativa %
7,06	12,52	29		23,57	3,78	15
9,32	9,49	1		24,11	3,69	13
10,21	8,67	5		24,36	3,65	10
10,69	8,27	2		25,20	3,53	6
13,64	6,49	10		26,12	3,41	11
13,86	6,39	14		26,58	3,35	2
14,13	6,27	100		26,77	3,33	2
15,53	5,71	3		27,45	3,25	5
16,10	5,51	6		27,94	3,19	4
16,25	5,45	5		28,13	3,17	3
16,85	5,26	44		29,07	3,07	9
17,50	5,07	12		29,91	2,99	3
18,00	4,93	11		30,15	2,96	3
19,05	4,66	38		31,11	2,88	3
19,48	4,56	11		31,34	2,85	5
19,91	4,46	25		31,74	2,82	1
20,48	4,34	25		32,49	2,76	3
21,18	4,19	11		32,83	2,73	2
21,27	4,18	11		34,42	2,61	1
21,44	4,14	8		35,04	2,56	2
21,80	4,08	18		35,76	2,51	1
22,14	4,02	3		36,24	2,48	2
22,56	3,94	14		37,19	2,42	1
22,73	3,91	32				
[1]Los valores 2θ se obtuvieron usando radiación de cobre ($Cu_{K\alpha}$ 1,54060Å)						

Espectro RMN ^{1}H de un co-cristal de (*rac*)-tramadol·HCl y celecoxib (1:1):

Los análisis de resonancia magnética nuclear por protón fueron registrados en metanol-d_4 en un espectrómetro Varian Mercury 400, equipado con una sonda de banda ancha ATB 1H/19F/X de 5 mm. Los espectros fueron adquiridos disolviendo 5-10 mg de muestra en 0,6 ml de solvente deuterado.

El espectro RMN ^{1}H (en metanol *d4* a 400 MHz) δ muestra picos a 7,97-7,90 (m, 2H); 7,53-7,46 (m, 2H); 7,30 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,22-7,14 (m, 4H); 7,12-7,09 (m, 1H); 7,07 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 6,90 (s, 1H); 6,83 (dd, *J* = 2,7 Hz, *J* = 8,2 Hz, 1H); 3,80 (s, 3H); 2,98 (dd, *J* = 9,0 Hz, *J* = 13,3 Hz, 1H); 2,75-2,60 (m, 8H); 2,35 (s, 3H); 2,28-2,18 (m, 1H); 2,00-1,46 (m, 8H) ppm.

Espectro FT-IR de un co-cristal de (*rac*)-tramadol·HCl y celecoxib (1:1):

Espectros FTIR fueron registrados usando un Thermo Nicolet Nexus 870 FT-IR, equipado con un sistema divisor de haz KBr, un láser 35 mW He-Ne como la fuente de excitación y detector DTGS KBr. Los espectros fueron adquiridos en 32 barridos a una resolución de 4 cm^{-1}.

La muestra (miniesfera KBr) muestra un espectro infrarrojo por Transformada de Fourier con bandas de absorción a 3481,6 (m), 3133,5 (m), 2923,0 (m), 2667,7 (m), 1596,0 (m), 1472,4 (m), 1458,0 (m), 1335,1 (m), 1288,7 (m), 1271,8 (m), 1168,7 (s), 1237,3 (m), 1168,7 (s), 1122,6 (s), 1100,9 (m), 1042,2 (m), 976,8 (m), 844,6 (m), 820,1 (m), 786,5 (m) 625,9 (m) cm^{-1}.

Análisis DSC de un co-cristal de (*rac*)-tramadol·HCl y celecoxib (1:1) (véase la Figura 9):

Análisis DSC se registraron con una Mettler DSC822e. Una muestra de 1,6230 mg se pesó en un recipiente de aluminio de 40 µl con una tapa con perforación y se calentó, en nitrógeno (50 ml/min), a 10 ºC/min desde 30 a 200 ºC.

El novedoso tipo de cristal de la presente invención se caracteriza porque el pico endotérmico agudo que corresponde al punto de fusión tiene un inicio en 164,44 ºC (entalpía de fusión -93,56 J/g), medido por análisis DSC (10 °C/min) (véase la figura 9).

Análisis TG de un co-cristal de (*rac*)-tramadol·HCl y celecoxib (1:1) (véase la Figura 10):

Los análisis termogravimétricos fueron registrados en un analizador termogravimétrico Mettler TGA/SDTA851e. Una muestra de 3,0560 mg se pesó en un crisol de alúmina de 70 µl con una tapa perforada y se calentó a 10 ºC/min de 30 a 200 ºC, en nitrógeno (50 ml/min).

El análisis TG de la forma cristalina de acuerdo con la presente invención muestra una pérdida de peso insignificante entre 30 y 200 ºC.

Análisis de Cristal Único XRD de un cristal único de un co-cristal de (*rac*)-tramadol·HCl y celecoxib (1:1) (véase la Figura 11):

La estructura de cristal se determinó a partir de datos de difracción de rayos X de cristal único. El prisma incoloro usado (0,33 × 0,16 × 0,11 mm) se obtuvo a partir de la cristalización de una solución sembrada en heptano e IPA de cantidades equimolares de clorhidrato de (*rac*)-tramadol y celecoxib.

El análisis se realizó a temperatura ambiente usando un difractómetro Bruker Smart Apex con radiación de grafito monocromado MoK_{α} equipado con un detector CCD. Los datos fueron recogidos usando barridos phi y omega (programa usado: SMART 5.6). Se observó una caída no significativa de intensidades convencionales. Se aplicaron la reducción de datos (correcciones de Lorentz y polarización) y la corrección de absorción (programa usado: SAINT 5.0).

La estructura se resolvió con procedimientos directos y se llevó a cabo refinamiento por mínimos cuadrados de F_o^2 contra todas las intensidades medidas (programa usado: SHELXTL-NT 6.1). Todos los átomos que no son hidrógeno fueron refinados con parámetros de desplazamiento anisotrópico. Los datos de cristal y refinamiento de estructura para el co-cristal de (*rac*)-tramadol-celecoxib (1:1) se dan en la siguiente tabla 5.

Tabla 5: Los datos estructurales más relevantes del análisis SCXRD de un co-cristal de (*rac*)-tramadol·HCl-celecoxib (1:1).

Sistema de cristal	Ortorrómbica
Grupo espacial	$Pna2_1$
a (Å)	11,0323(7)
b (Å)	18,1095(12)
c (Å)	17,3206(12)
Volumen ($Å^3$)	3460,5(4)
Z	4
D Calc. (Mg/m^3)	1,308
N. de refl.	8336
Refl. con I > 2σ(I)	5240
R (I > 2σ(I))	0,0584

La estructura de cristal se ilustra en la figura 12 (se muestra solamente mitad de los contenidos de celda unidad, átomos de hidrógeno han sido omitidos por razones de claridad; programa usado: Mercury 2.2, C.F. Macrae, I.J. Bruno, J.A. Chisholm, P.R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, L. Rodríguez-Monge, R. Taylor, J. van de Streek y P.A. Wood, J. Appl. Cryst., 41, 2008, 466-470).

La estimulación de difractograma XRPD de datos de cristal único da un diagrama casi idéntico a aquel experimental presentado con anterioridad.

Ejemplo 4c: Determinación de la Biodisponibilidad de co-cristal de (*rac*)-tramadol·HCl - celecoxib (1:1)

El objeto es medir la exposición en plasma de **(rac)-tramadol·HCl** y celecoxib en rata por medio de determinación AUC del co-cristal de (*rac*)-tramadol·HCl - celecoxib (1:1) de la presente invención, y compararlo con cada principio activo del co-cristal y la combinación fija de los dos principios activos.

La biodisponibilidad del co-cristal de (*rac*)-tramadol·HCl-celecoxib se compara con aquellos que se obtuvieron después de la administración de (*rac*)-tramadol·HCl más celecoxib, combinado y separadamente, a ratas por vía oral. Los productos con un tamaño de partícula equivalente fueron administrados oralmente por medio de cápsulas a un nivel de dosis de 25 mg/kg de co-cristal y a un nivel de dosis equivalente de comparadores (11 mg tramadol/kg, 14 mg celecoxib/kg). Se extrae sangre de las ratas a los siguientes tiempos específicos: predosis, 15, 30, 45 min; 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 8 y 24 h. El plasma se aísla mediante centrifugación, se purifica mediante SPE y se determinan los niveles mediante LC-EM-EM. Los parámetros farmacocinéticos se calculan usando un análisis farmacocinético no-compartimental.

Los resultados muestran una exposición aumentada de celecoxib cuando el co-cristal (*rac*)-tramadol·HCl - celecoxib se administró en comparación con celecoxib solo y a la combinación de ambas API (la mezcla de tramadol y celecoxib).

REIVINDICACIONES

1. Un co-cristal que comprende tramadol bien como una base libre o bien como una sal fisiológicamente aceptable y naproxeno, sus enantiómeros o sales del mismo, en el que la relación molecular entre el tramadol y el naproxeno es 1:2.

2. Un co-cristal de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el naproxeno se elige de tal manera que si se compara bien con tramadol solo, o con una mezcla de tramadol y el correspondiente AINE, como principio o principios activos:

- la solubilidad del co-cristal se aumenta; y/o
- la respuesta de dosis del co-cristal se aumenta; y/o
- la eficiencia del co-cristal se aumenta; y/o
- la disolución del co-cristal se aumenta; y/o
- la biodisponibilidad del co-cristal se aumenta; y/o
- la estabilidad del co-cristal se aumenta; y/o
- la higroscopicidad del co-cristal se disminuye; y/o
- la diversidad de forma del co-cristal se disminuye; y/o
- la morfología del co-cristal se modula.

3. El co-cristal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que el AINE es (S)-naproxeno o (R)-naproxeno o sales de los mismos.

4. El co-cristal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el tramadol es (-)-tramadol o (+)-tramadol.

5. Un co-cristal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, seleccionado de:

- un co-cristal que comprende (-)-tramadol bien como una base libre o bien como una sal fisiológicamente aceptable y (*S*)-naproxeno;
- un co-cristal que comprende (+)-tramadol bien como una base libre o bien como una sal fisiológicamente aceptable y (*R*)-naproxeno;
- una mezcla enantiomérica de co-cristales que comprenden (-)-tramadol bien como una base libre o bien como una sal fisiológicamente aceptable y (*S*)-naproxeno y co-cristales que comprenden (+)-tramadol bien como una base libre o bien como una sal fisiológicamente aceptable y (*R*)-naproxeno;
- cualquiera de los co-cristales anteriores siendo co-cristales de solvato, preferentemente siendo co-cristales de solvato de alcohol, más preferentemente siendo co-cristales de solvato de metanol.

6. Un co-cristal de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende (-)-tramadol bien como una base libre o bien como una sal aceptable fisiológicamente y (*S*)-naproxeno o que comprende (+)-tramadol bien como una base libre o bien como una sal aceptable fisiológicamente y (*R*)-naproxeno, o mezclas enantioméricas de estos co-cristales, **caracterizado porque** muestra un patrón de Difracción de Polvo de Rayos X con picos [2θ] en 4,3; 8,7; 9,5; 10,2; 10,6; 11,3; 12,1; 12,7; 13,2; 13,7; 14,3; 14,6; 14,8; 15,5; 15,7; 16,0; 16,2; 17,0; 17,4; 17,9; 18,1; 18,7; 19,1; 19,4; 19,7; 20,1; 20,5; 20,8; 21,1; 21,4; 21,6 y 21,8 [°], obteniéndose los valores 2θ que usando radiación de cobre ($Cu_{K\alpha1}$ 1,54060Å),
o el co-cristal está en forma de solvato de metanol que comprende (+)-tramadol bien como una base libre o bien como una sal fisiológicamente aceptable y (*R*)-naproxeno, **caracterizado porque** muestra un patrón de Difracción de Polvo de Rayos X con picos [2θ] en 4,1; 6,6; 9,0; 9,2; 10,4; 11,0; 11,5; 12,3; 12,5; 12,7; 13,0; 13,2; 13,8; 14,9; 15,4; 16,2; 17,2; 17,6; 18,1; 18,5; 19,1; 19,3; 19,6; 19,9; 20,1; 20,4; 20,9; 21,0; 21,5; 22,0; 22,3 y 22,6 [°], obteniéndose los valores 2θ usando radiación de cobre ($Cu_{K\alpha1}$ 1,54060Å).

7. Un co-cristal de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende (-)-tramadol bien como una base libre o bien como una sal fisiológicamente aceptable y (*S*)-naproxeno o que comprende (+)-tramadol bien como una base libre o bien como una sal fisiológicamente aceptable y (*R*)-naproxeno, o la mezcla de enantiómeros de estos co-cristales, **caracterizado porque** tiene una celda unitaria monoclínica con las siguientes dimensiones:

a = 9,512(2) Å
b = 40,5736(11) Å
c = 10,323(4) Å
α = 90°
β = 96,29(1)°
γ = 90°

o el co-cristal comprende (-)-tramadol bien como una base libre o bien como una sal fisiológicamente aceptable y (*S*)-naproxeno o que comprende (+)-tramadol bien como una base libre o bien como una sal fisiológicamente aceptable y (*R*)-naproxeno, o mezclas enantioméricas de estos co-cristales, **caracterizado porque** el pico endotérmico agudo que corresponde al punto de fusión tiene un inicio de 82 ºC a 84 ºC.

8. Procedimiento para la producción de un co-cristal de acuerdo con reivindicación 1, que comprende las etapas de:

(a) disolver o suspender naproxeno en un disolvente; opcionalmente calentar la solución o dispersión a una temperatura por encima de temperatura ambiente y por debajo del punto de ebullición de la solución o dispersión;
(b) disolver junto con, o después de, o antes de la etapa (a) tramadol bien como una base libre o bien como una sal en un disolvente, opcionalmente combinado con la etapa (a) disolviendo tramadol ya junto con el naproxeno de la etapa (a)
(c) opcionalmente añadir la solución de (b) a la solución de (a) y mezclarlas;
(d) opcionalmente añadir un disolvente a la solución de (a), (b) o (c) y mezclarlas;
(e) enfriar la solución/dispersión mezclada de la etapa (a), (b), (c) o (d) a temperatura ambiente o por debajo;
(f) opcionalmente evaporar parte o todo el disolvente; y
(g) filtrar los co-cristales resultantes.

9. Composición farmacéutica **caracterizada porque** comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del co-cristal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en un medio fisiológicamente aceptable.

10. Co-cristal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en el tratamiento del dolor, preferentemente dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor grave a moderado, hiperalgesia, alodinia o dolor por cáncer, incluyendo neuropatía diabética o neuropatía diabética periférica y osteoartritis, fibromialgia; artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, hombro congelado o ciática.

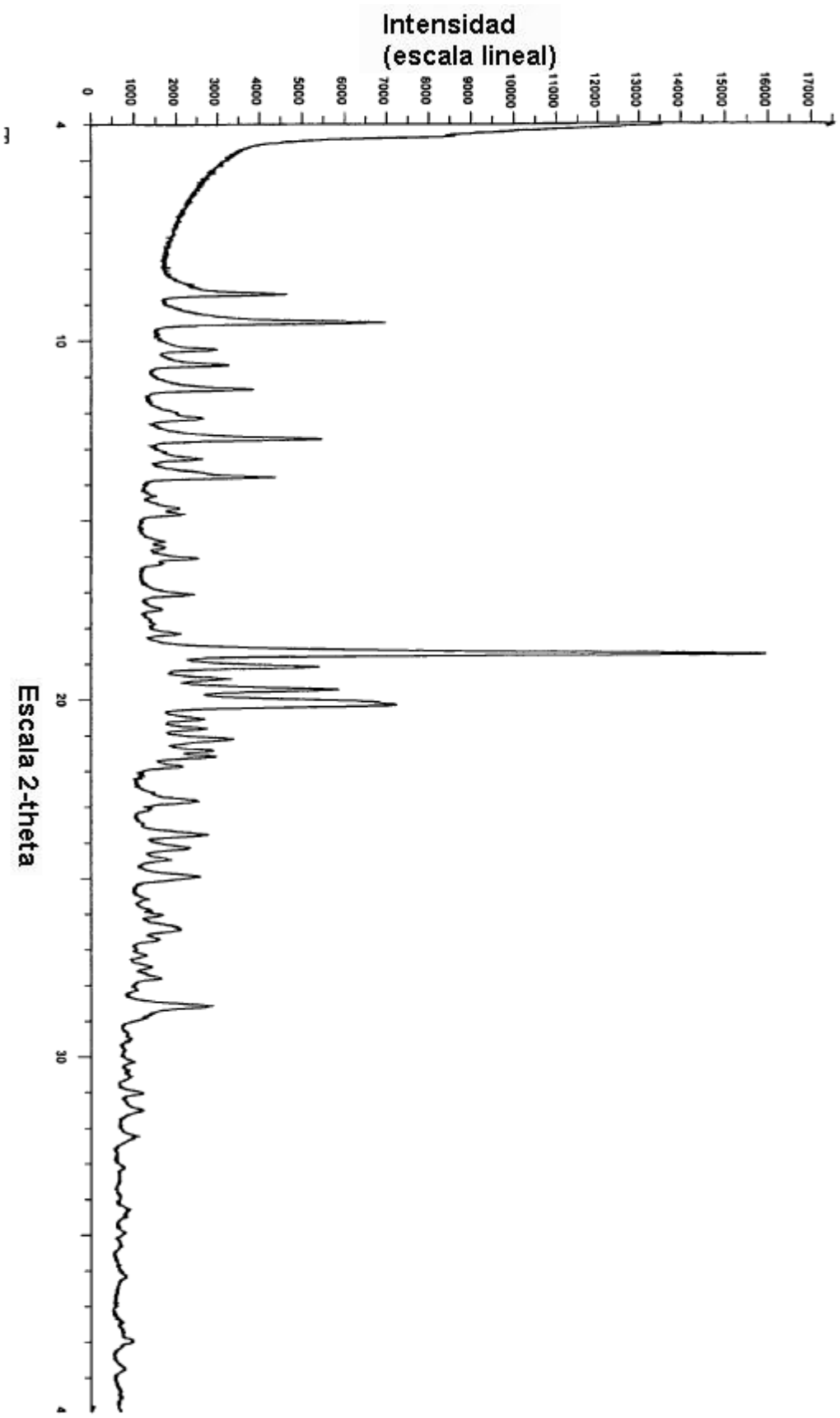

Intensidad
(escala lineal)
0
1000
2000
3000
4000
5000
6000
7000
8000
9000
10000
11000
12000
13000
14000
15000
16000
17000
4
10
20
30
4
Escala 2-theta

Fig. 1)

Fig. 2)

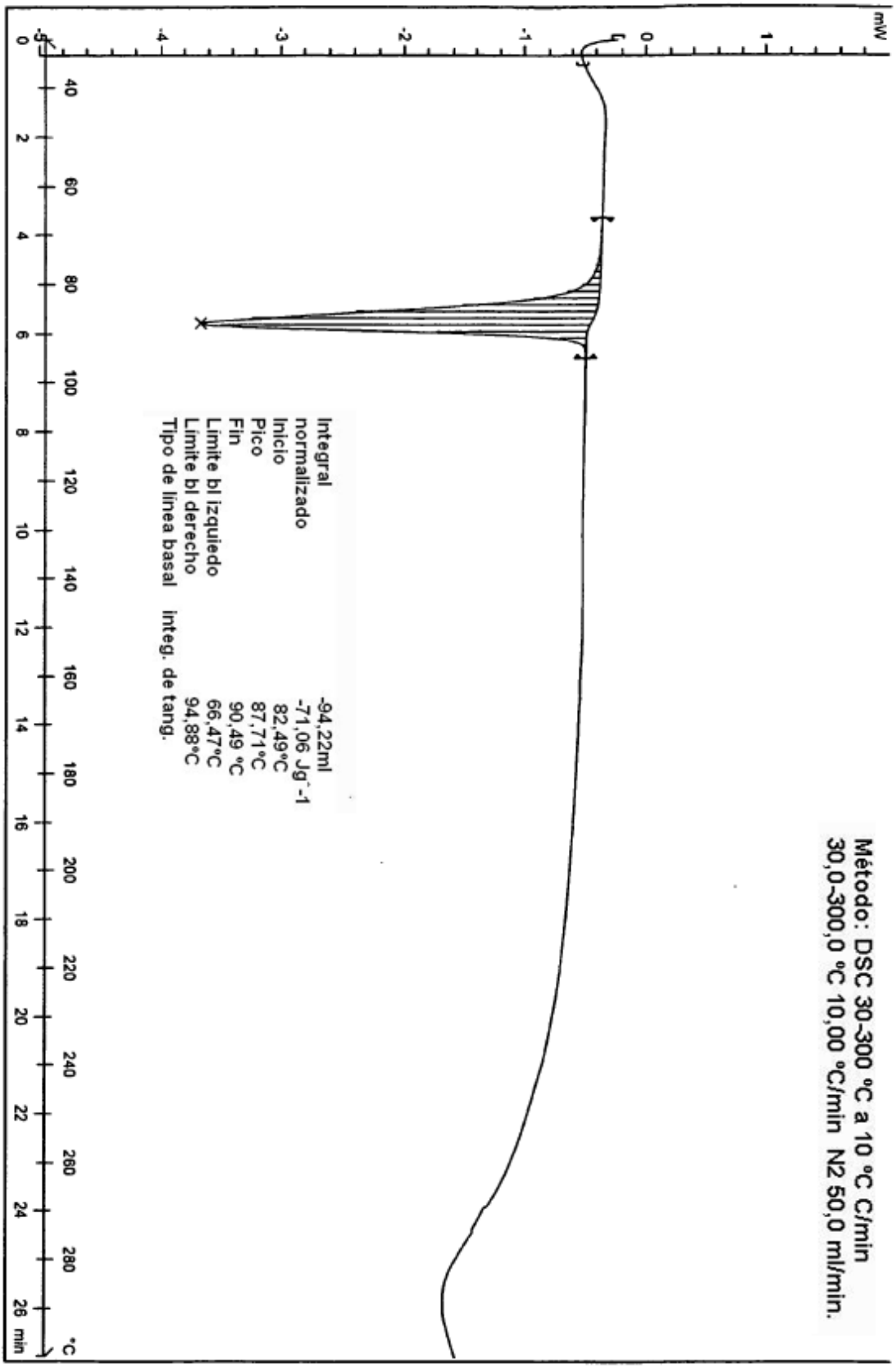
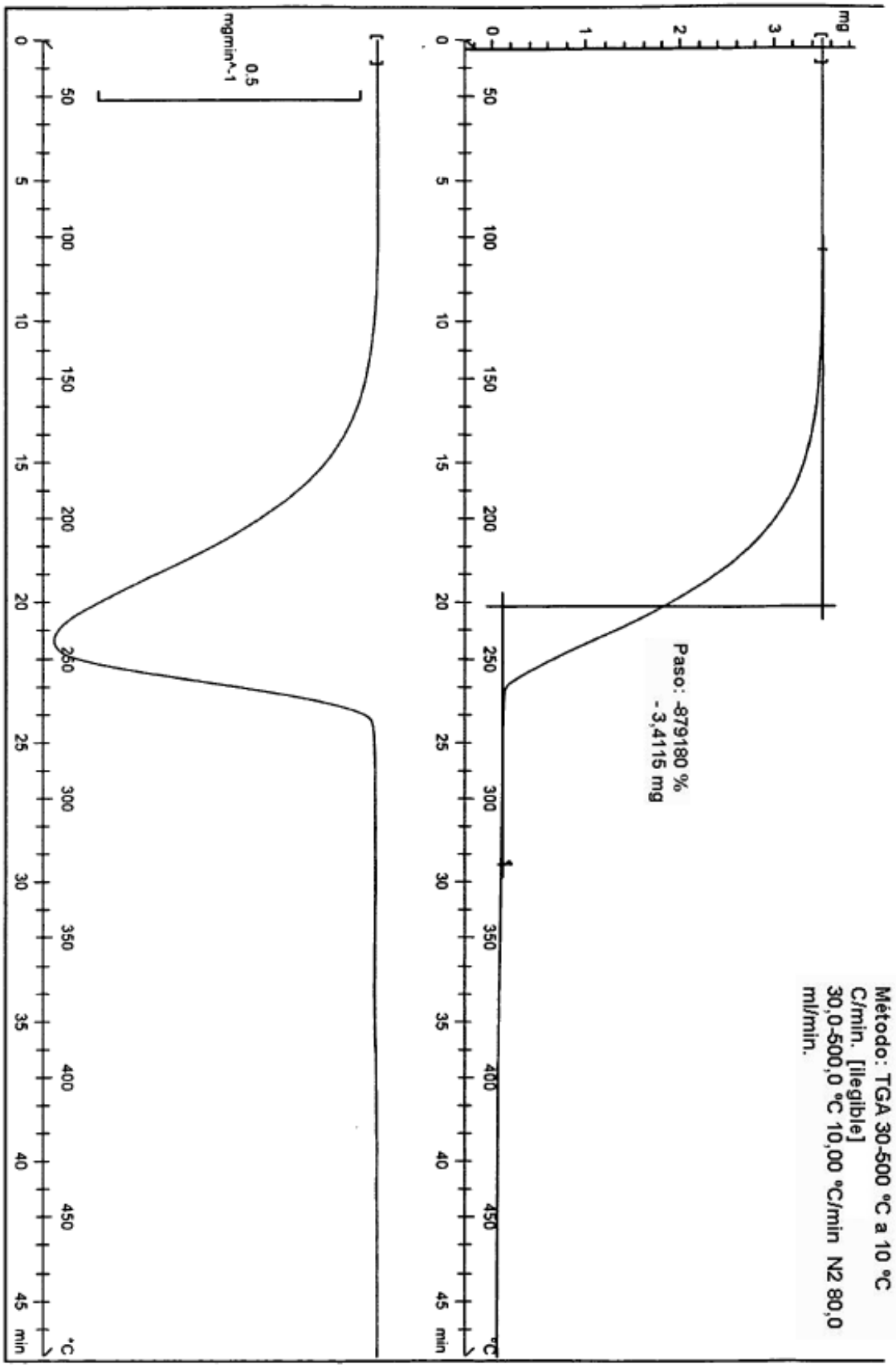

Método: DSC 30-300 °C a 10 °C C/min
30,0-300,0 °C 10,00 °C/min N2 50,0 ml/min.
Integral -94,22ml
normalizado -71,06 Jg-1
Inicio 82,49°C
Pico 87,71°C
Fin 90,49 °C
Limite bl izquiedo 66,47°C
Limite bl derecho 94,88°C
Tipo de linea basal integ. de tang.
mW
°C
min

Fig. 3)


Método: TGA 30-500 ºC a 10 ºC C/min. [ilegible] 30,0-500,0 ºC 10,00 ºC/min N2 80,0 ml/min.
Paso: -879180 %
- 3,4115 mg
mg
0.5
mgmin^-1
ºC
min

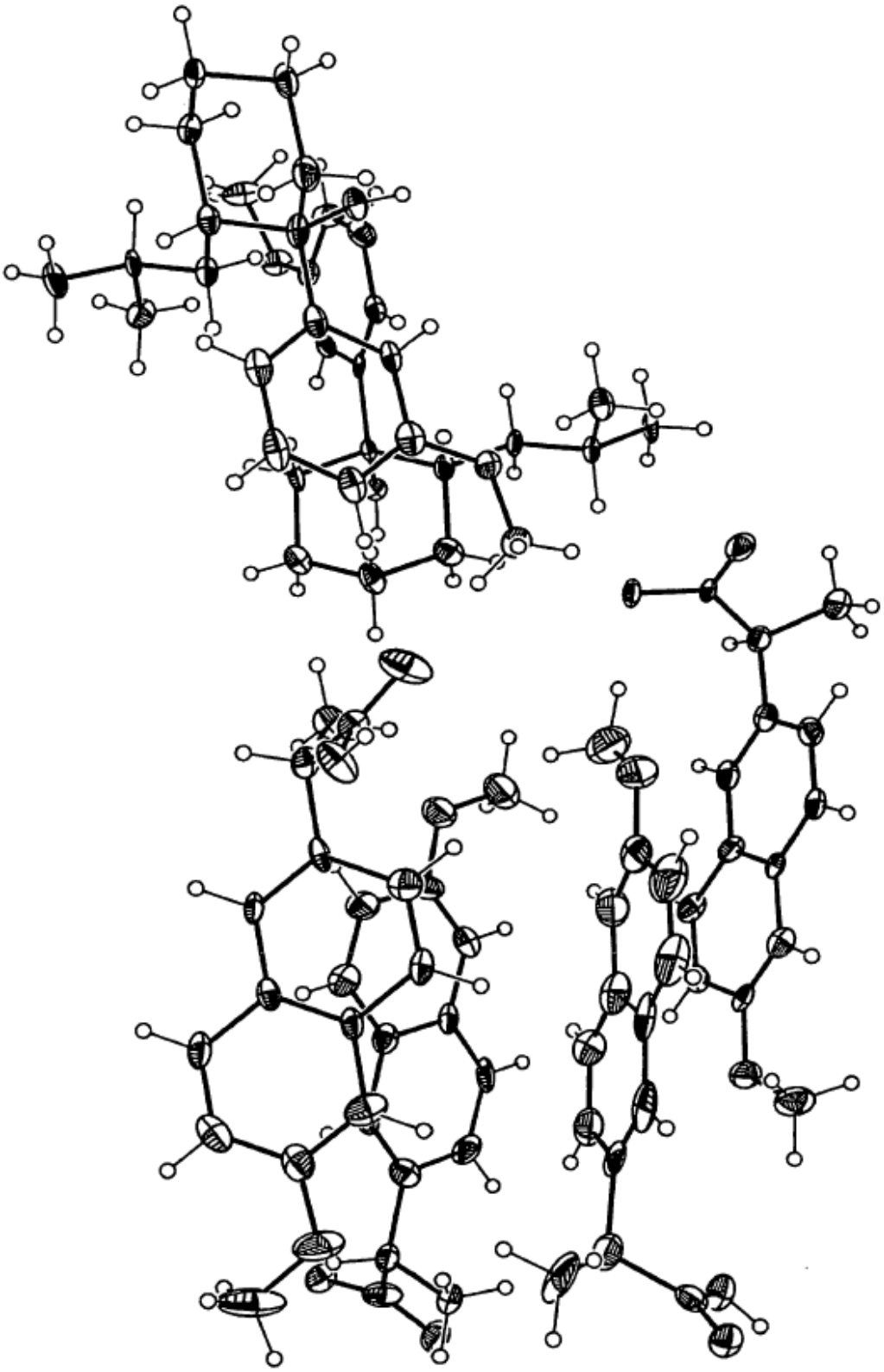


Fig. 4)

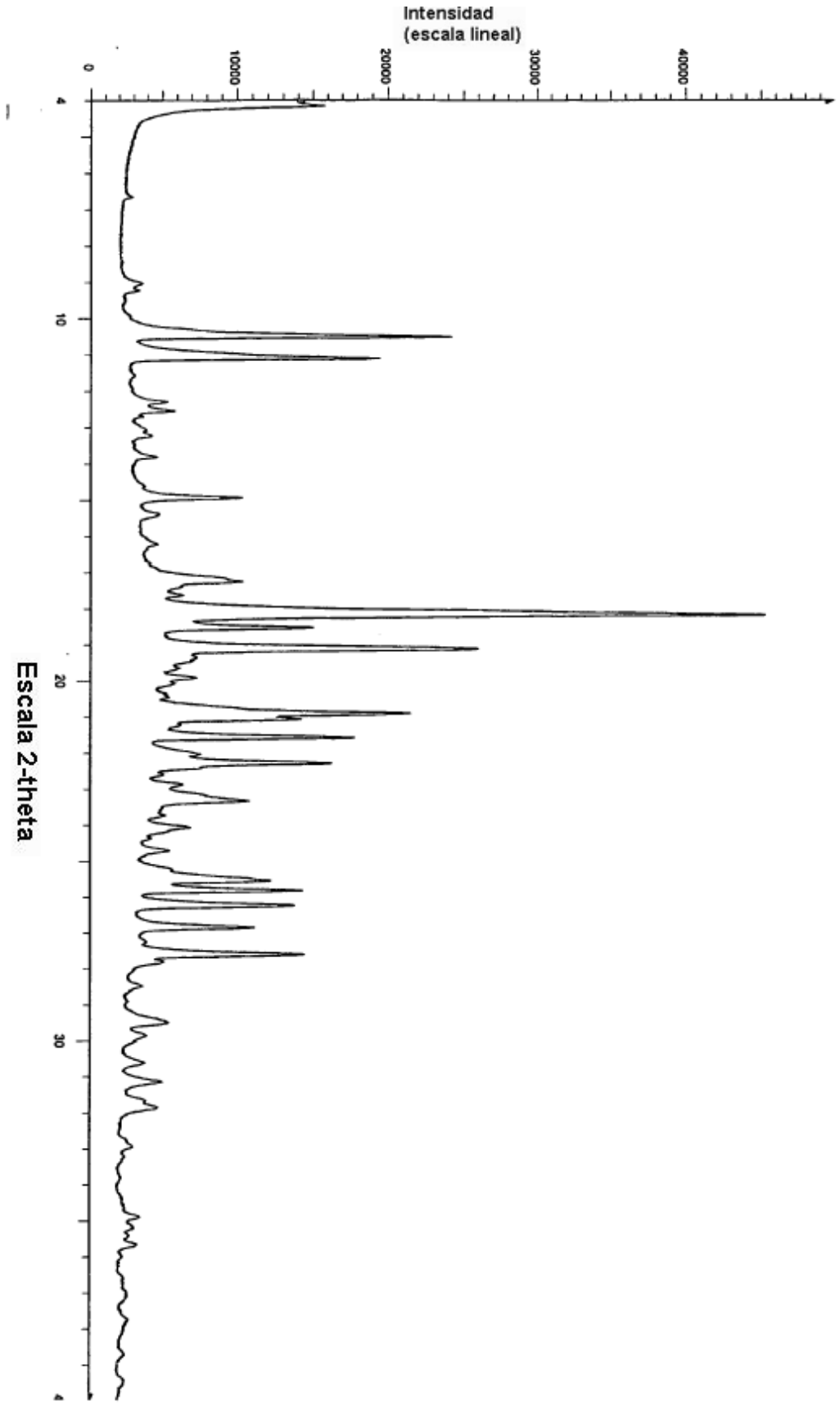

Intensidad
(escala lineal)
0
10000
20000
30000
40000
4
10
20
30
4
Escala 2-theta

Fig. 5)

Fig. 6)

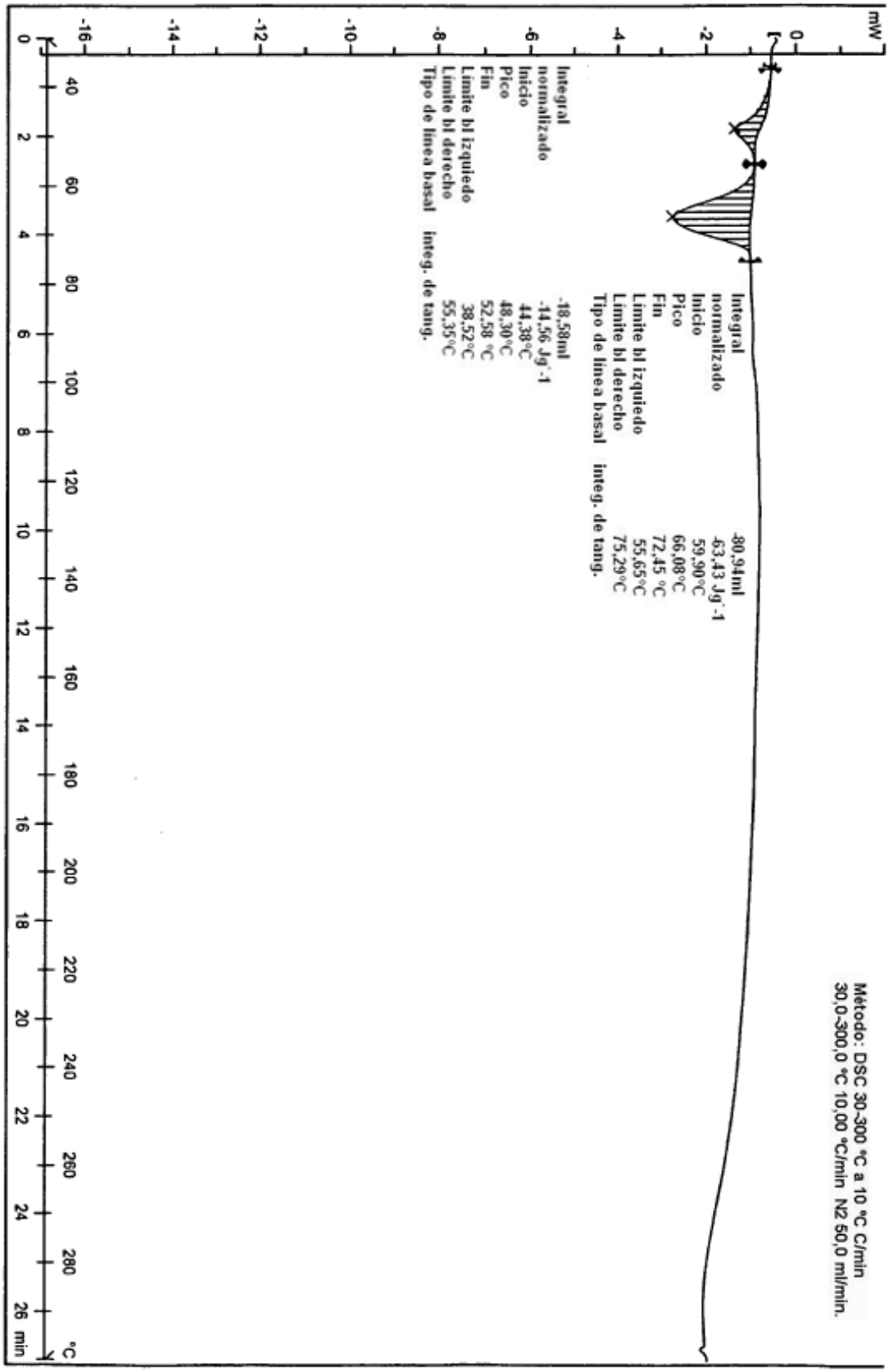

Método: DSC 30-300 °C a 10 °C C/min
30,0-300,0 °C 10,00 °C/min N2 50,0 ml/min.
mW
Integral -80,94mJ
normalizado -63,43 Jg -1
Inicio 59,90°C
Pico 66,08°C
Fin 72,45 °C
Límite bl izquiedo 55,65°C
Límite bl derecho 75,29°C
Tipo de línea basal integ. de tang.
Integral -18,58mJ
normalizado -14,56 Jg -1
Inicio 44,38°C
Pico 48,30°C
Fin 52,58 °C
Límite bl izquiedo 38,52°C
Límite bl derecho 55,35°C
Tipo de línea basal integ. de tang.
°C
min

Fig. 7)

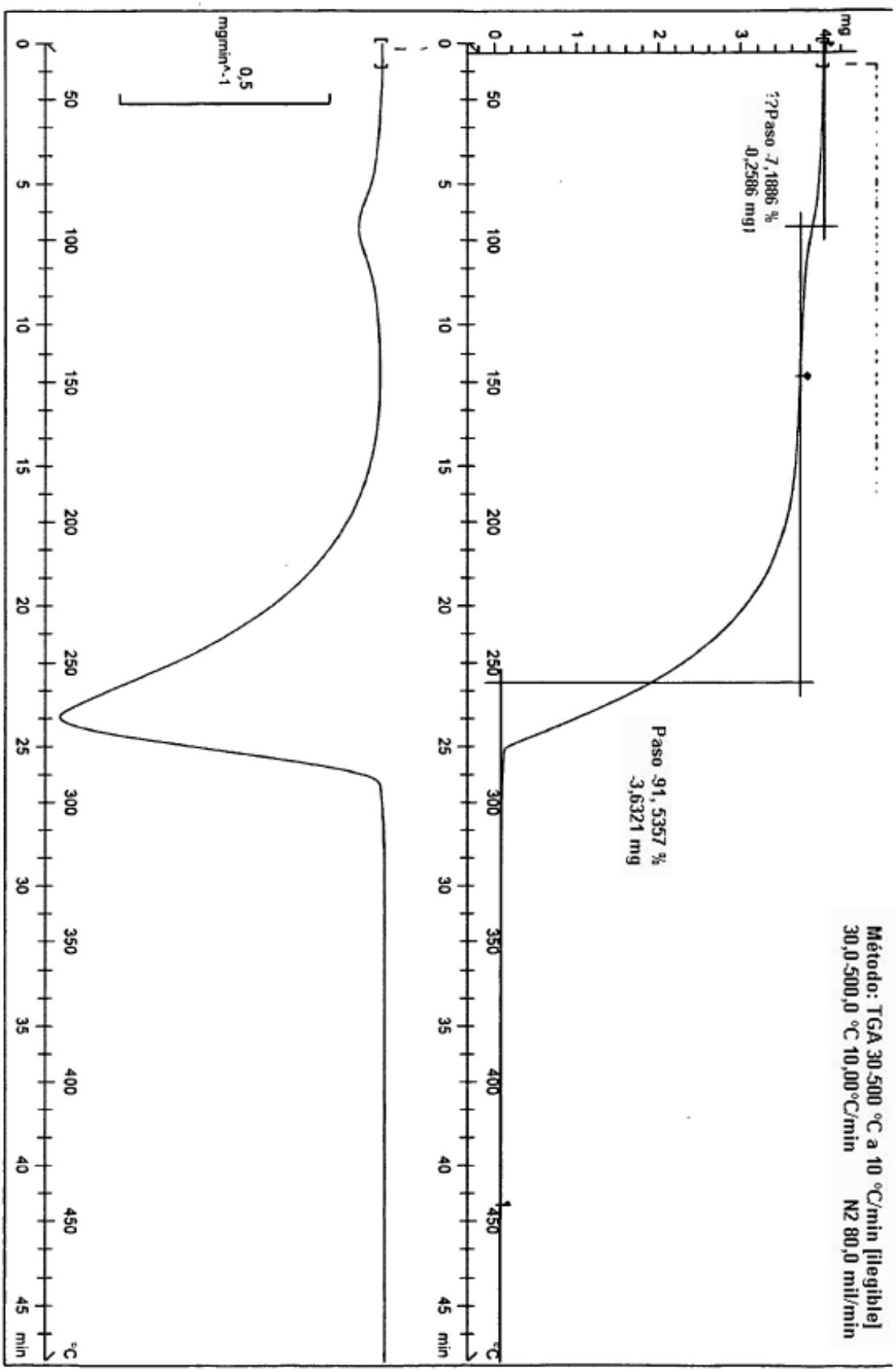

Método: TGA 30-500 °C a 10 °C/min [ilegible]
30,0-500,0 °C 10,00°C/min N2 80,0 ml/min
Paso -91,5357 %
-3,6321 mg
??Paso -7,1886 %
-0,2586 mg
mg
°C
min
0,5
mgmin^-1

Fig. 8)

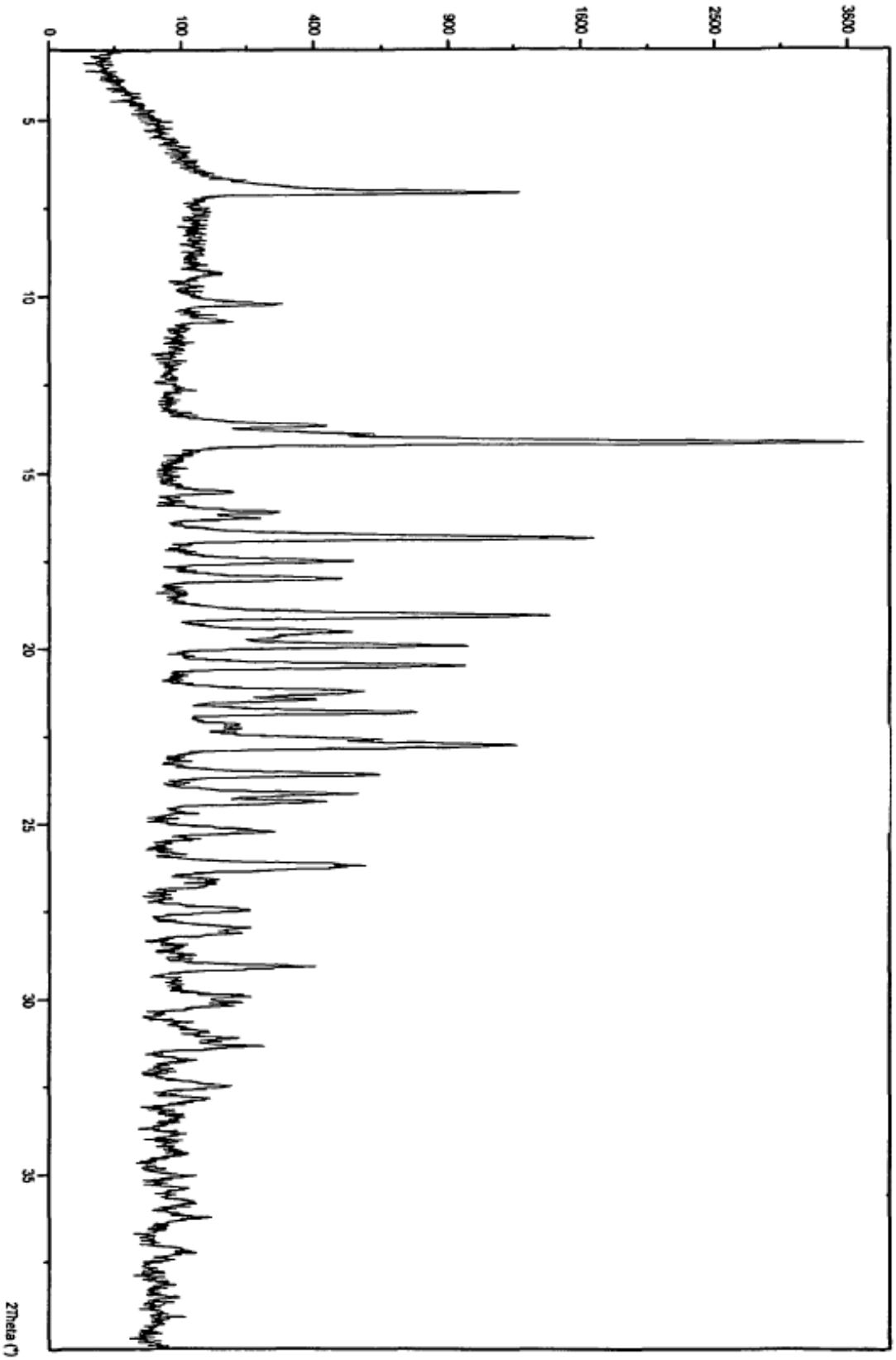

Intensidad
(escala lineal)
3600
2500
1600
900
400
100
0
5
10
15
20
25
30
35
2Theta (°)

Fig. 9)

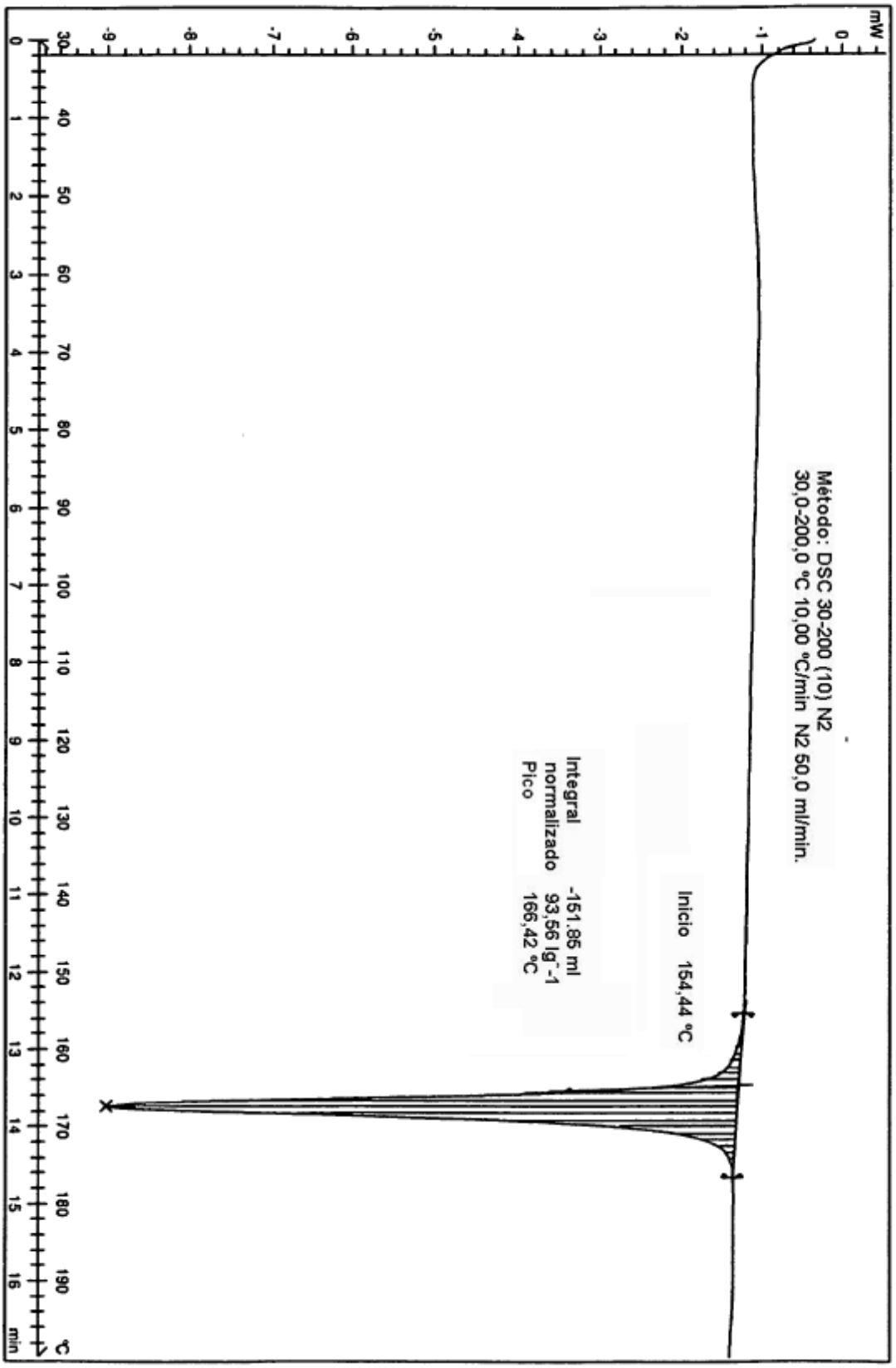
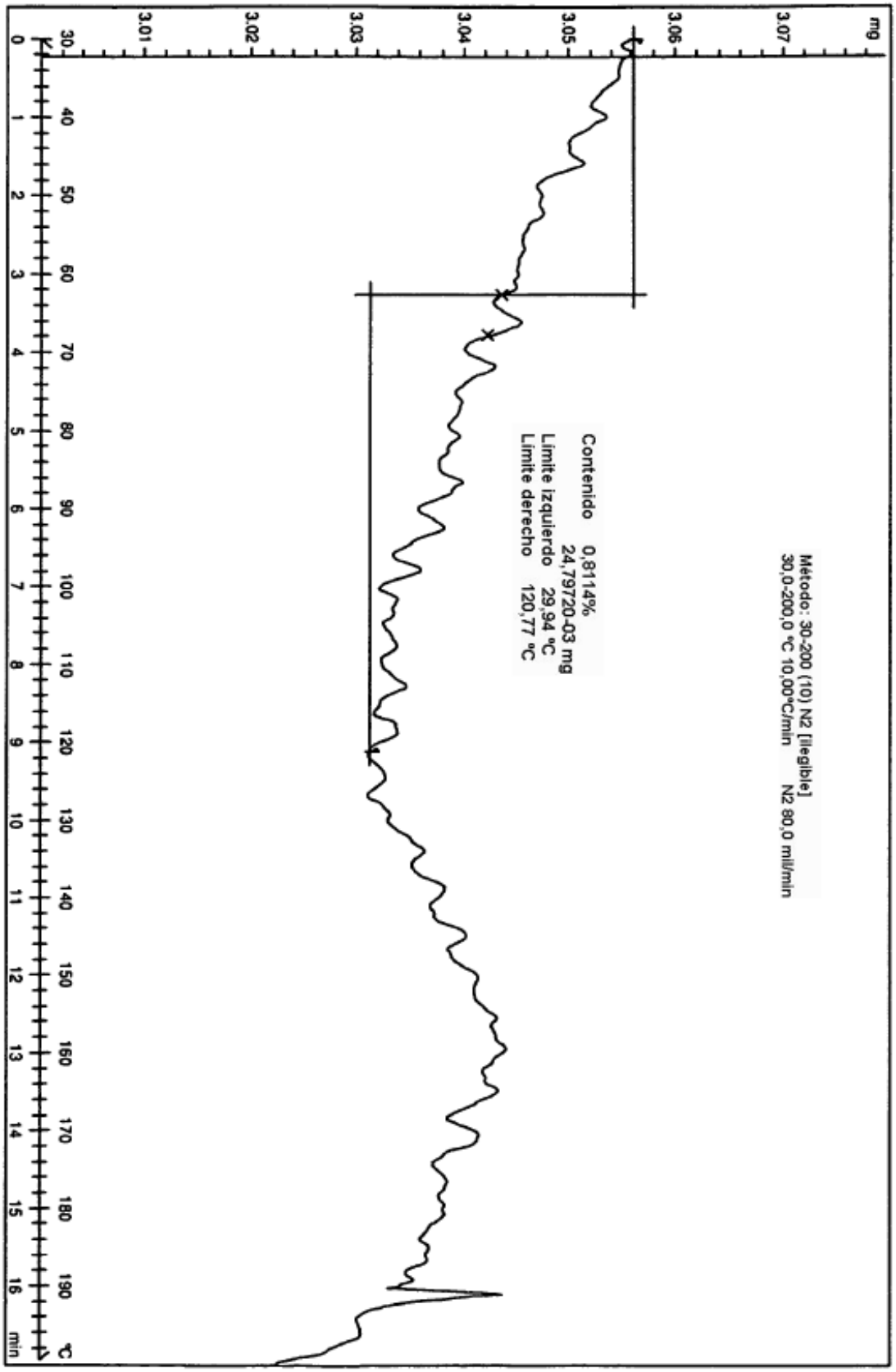

Método: DSC 30-200 (10) N2
30,0-200,0 °C 10,00 °C/min N2 50,0 ml/min.
Inicio 154,44 °C
Integral -151,85 mJ
normalizado 93,56 Jg-1
Pico 166,42 °C
mW
°C
min

Fig. 10)


mg
3.07
3.06
3.05
3.04
3.03
3.02
3.01
Método: 30-200 (10) N2 [ilegible]
30,0-200,0 °C 10,00°C/min N2 80,0 ml/min
Contenido 0,8114%
24,79720-03 mg
Límite izquierdo 29,94 °C
Límite derecho 120,77 °C
30
40
50
60
70
80
90
100
110
120
130
140
150
160
170
180
190
°C
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
min

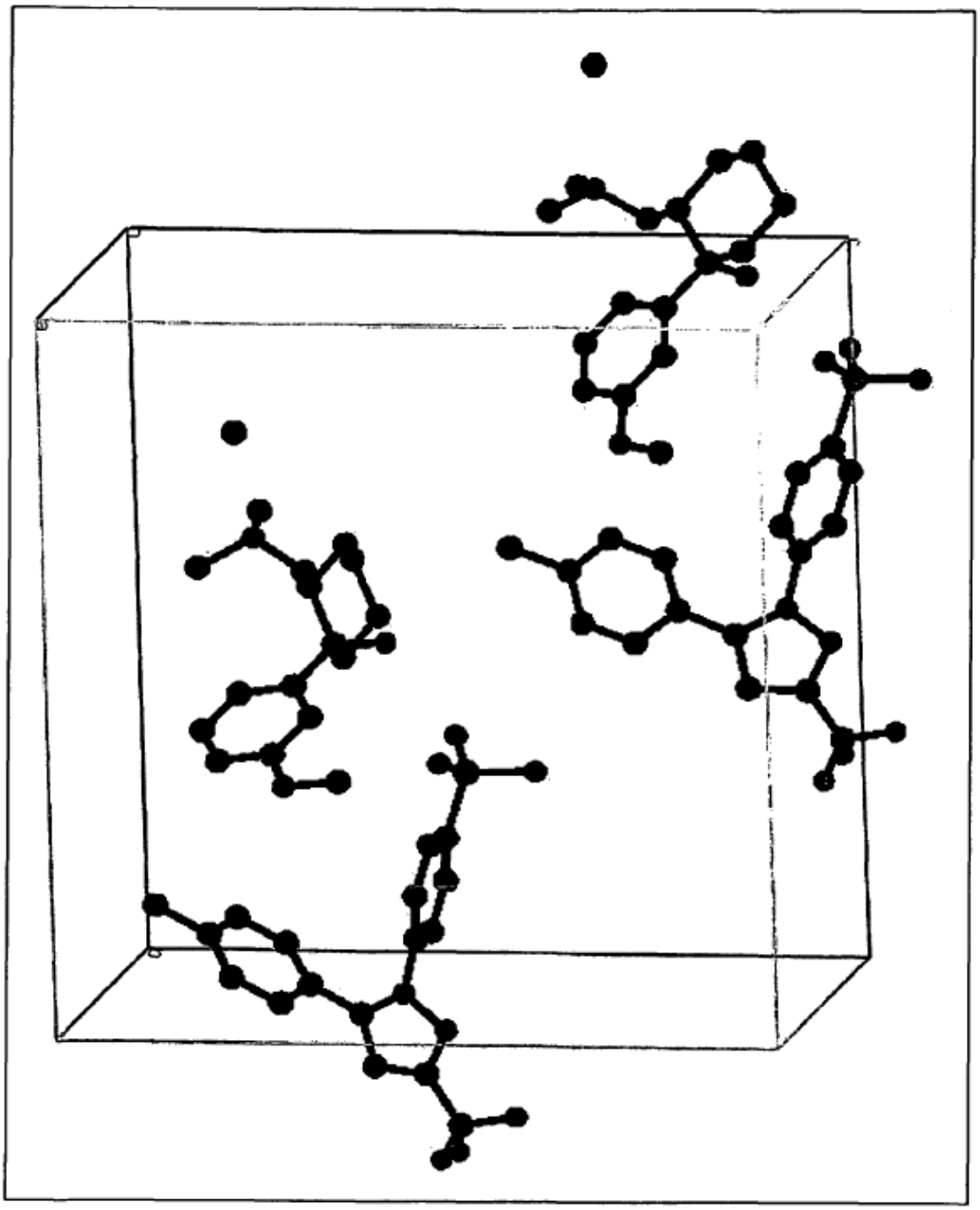



Fig. 11)