

## REIVINDICACIONES

1. Un co-cristal de N-(2-(5-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetra-hidro-2H-piran-2-il)oxi)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)etil)-acetamida y L-prolina (1:2), caracterizada por un difractograma de polvo de rayos X que comprende los siguientes picos: 14,76, 16,86, 19,00 y 21,05 °2θ ±0,20 °2θ determinado sobre un difractómetro usando una radiación de Cu-Kα a una longitud de onda de 1,54178 Å.
2. El co-cristal de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el difractograma de polvo de rayos X además comprende picos a 12,14, 17,51, 18,89 y 19,41 °2θ ±0,20 °2θ.
3. El co-cristal de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el difractograma de polvo de rayos X es sustancialmente como se muestra en la Figura 1.
4. El co-cristal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizado por un termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) que comprende una exoterma a 211°C.

5. El co-cristal de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el termograma de DSC es sustancialmente como se muestra en la Figura 2.

6. Un co-cristal de N-(2-(5-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetra-hidro-2H-piran-2-il)oxi)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)etil)-acetamida y L-prolina (1:2), caracterizado por un difractograma de polvo de rayos X que comprende los siguientes picos: 9,20, 16,19, 18,45 y 24.51 °2θ ±0,20 °2θ determinado sobre un difractómetro usando una radiación de Cu-Kα a una longitud de onda de 1,54178 Å.

7. El co-cristal de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el difractograma de polvo de rayos X además comprende picos a 11,83, 17,16, 20,15 y 25,34 °2θ ±0,2 °2θ.

8. El co-cristal de acuerdo con la reivindicación 6 o 7, en donde el difractograma de polvo de rayos X es sustancialmente como se muestra en la Figura 14.

9. El co-cristal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6-8, caracterizado por un termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) que comprende una endoterma que tiene una temperatura de inicio de 211,2°C.

10. El co-cristal de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el termograma de DSC es sustancialmente como se muestra en la Figura 15.

11. Un co-cristal de N-(2-(5-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetra-hidro-2H-piran-2-il)oxi)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)etil)-acetamida y solvato de acetona de L-prolina (1:1:1), caracterizado por un difractograma de polvo de rayos X que comprende los siguientes picos: 14,64, 17,53, 18,91 y 21,33 °2θ ±0,20 °2θ determinado sobre un difractómetro usando una radiación de Cu-Kα a una longitud de onda de 1,54178 Å.

12. El co-cristal de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el difractograma de polvo de rayos X además comprende picos a 12,10, 15,14, 18,26 y 19,56 °2θ ±0,2 °2.

13. El co-cristal de acuerdo con la reivindicación 11 o 12, en donde el difractograma de polvo de rayos X es sustancialmente como se muestra en la Figura 10.

14. El co-cristal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11-13, caracterizado por un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) que comprende pasos de pérdida de peso que concluyen a 150°C y 220°C.

15. El co-cristal de acuerdo con la reivindicación 14, en donde el termograma de TGA es sustancialmente como se muestra en la Figura 11.

16. Un co-cristal de N-(2-(5-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetra-hidro-2H-piran-2-il)oxi)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)etil)-acetamida, L-prolina, metil etil cetona y pirazina en una relación molar de 1:1,2:0,6:0,1, caracterizado por un difractograma de polvo de rayos X que comprende los siguientes picos: 10,42, 14,62, 19,28 y 21,14 °2θ ±0,20 °2θ determinado sobre un difractómetro usando una radiación de Cu-Kα a una longitud de onda de 1,54178 Å.

17. El co-cristal de acuerdo con la reivindicación 16, en donde el difractograma de polvo de rayos X además comprende picos a 11,85, 14,93, 17,40 y 19,28 °2θ ±0,2 °2θ.

18. El co-cristal de acuerdo con la reivindicación 16 o 17, en donde el difractograma de polvo de rayos X es sustancialmente como se muestra en la Figura 17.

19. El co-cristal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 16-18, caracterizado por las siguientes

dimensiones de células unitarias:  $a = 10,975 \text{ \AA}$ ,  $b = 10,310 \text{ \AA}$ ,  $c = 15,704 \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 90^\circ$ ,  $\beta = 108,56^\circ$  y  $\gamma = 90^\circ$ .

20. Un co-cristal de N-(2-(5-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetra-hidro-2H-piran-2-il)oxi)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)etil)-acetamida y D-prolina (1:1), caracterizado por un difractograma de polvo de rayos X que comprende los siguientes picos: 11,77, 14,52, 19,54 y 21,23  $^\circ 2\theta \pm 0,20^\circ 2\theta$  determinado sobre un difractómetro usando una radiación de Cu-K $_{\alpha 1}$  a una longitud de onda de 1,5405929  $\text{\AA}$ .

21. El co-cristal de acuerdo con la reivindicación 20, en donde el difractograma de polvo de rayos X además comprende picos a 8,45, 13,18, 16,95 y 19,12  $^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$ .

22. El co-cristal de acuerdo con la reivindicación 20 o 21, en donde el difractograma de polvo de rayos X es sustancialmente como se muestra en la Figura 18.

23. El co-cristal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 20-22, caracterizado por un termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) que comprende una endoterma a 130°C.

24. El co-cristal de acuerdo con la reivindicación 23, en donde el termograma de DSC es sustancialmente como se muestra en la Figura 19.

25. Un co-cristal de N-(2-(5-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetra-hidro-2H-piran-2-il)oxi)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)etil)-acetamida y L-prolina (1:1), caracterizado por un difractograma de polvo de rayos X que comprende los siguientes picos: 8,52, 16,33, 19,50 y 21,22 °2θ ±0,20 °2θ determinados usando una radiación de Cu-K<sub>α1</sub> a una longitud de onda de 1,5405929 Å.

26. El co-cristal de acuerdo con la reivindicación 25, en donde el difractograma de polvo de rayos X además comprende picos a 9,19, 13,22, 14,75 y 17,57 °2θ ±0,2 °2θ.

27. El co-cristal de acuerdo con la reivindicación 25 o 26, en donde el difractograma de polvo de rayos X es sustancialmente como se muestra en la Figura 23.

28. El co-cristal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 25-27, caracterizado por las siguientes dimensiones de células unitarias: a = 10,126 Å, b = 11,021 Å, c = 30,259 Å, α = 90°, β = 90° y γ = 90°.

29. El co-cristal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 25-27, caracterizado por un termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) que comprende una endoterma a 145°C.

30. El co-cristal de acuerdo con la reivindicación 29, en donde el termograma de DSC es sustancialmente como se muestra en la Figura 24.

31. Una composición farmacéutica que comprende un co-cristal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-30 y un portador sólido farmacéuticamente aceptable.

32. Un método para inhibir la proteína de choque térmico 90 (Hsp90) en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un co-cristal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-30.

33. Un método para tratar o prevenir un trastorno neurodegenerativo en un sujeto que lo padece, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un co-cristal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-30.

34. El método de acuerdo con la reivindicación 33, en donde el trastorno neurodegenerativo es la neuropatía periférica diabética.

35. Un método para prevenir o reducir la posibilidad de que la neuropatía periférica diabética se desarrolle en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un co-cristal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-30, en donde el sujeto padece diabetes Tipo 1 o Tipo 2.

36. Un método para aumentar la concentración de N-(2-(5-(((2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetra-hidro-2H-piran-2-il)oxi)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)etil)-acetamida (**4a**) en relación con N-(2-(5-(((2S,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetra-hidro-2H-piran-2-il)oxi)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)etil)-acetamida (**4b**) en una composición de partida que comprende **4a** y **4b**, que comprende poner en contacto a la composición de partida con prolina en un solvente y someter a la composición de partida, la prolina y el solvente a condiciones de cristalización, por lo cual se produce el co-cristal de **4a** y prolina, en donde el co-cristal a granel presenta una concentración de **4a** que es más alta que en la composición de partida que comprende **4a** y **4b**.

37. El método de acuerdo con la reivindicación 36, en donde la prolina es L-prolina.

38. El método de acuerdo con la reivindicación 36, en donde la prolina es D-prolina.

39. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 36 a 38, en donde el método además comprende calentar la composición de partida, prolina y un solvente.

40. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 36 a 39, en donde la concentración de 4a se determina mediante HPLC.

41. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 36 a 40, en donde la concentración de 4a en el co-cristal a granel de 4a y prolina es del 3 al 20% (p/p) más alta que en la composición de partida.

42. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 36 a 41, en donde la concentración de 4a en el co-cristal a granel de 4a y prolina es del 5 al 15% (p/p) más alta que en la composición de partida.

43. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 36 a 42, en donde las reivindicaciones de 4a en el co-cristal a granel de 4a y prolina aumenta el 5%, el 10% o el 15% (p/p).

44. Un co-cristal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-30, para tratar o prevenir un trastorno neurodegenerativo en un sujeto que lo padece.

45. Un co-cristal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-30 para prevenir o reducir la posibilidad de que la neuropatía periférica diabética se desarrolle en un sujeto que padece diabetes Tipo 1 o Tipo 2.

46. El uso de un co-cristal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-30 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de un trastorno neurodegenerativo en un sujeto que lo padece.

47. El uso de un co-cristal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-30 en la fabricación de un medicamento para prevenir o reducir la posibilidad de que la neuropatía periférica diabética se desarrolle en un sujeto que padece diabetes Tipo 1 o Tipo 2.