

# HUMBERTO RUBIO & CIA.

## ABOGADOS

Cra. 7 # 74 – 64 Oficina 506  
Tel: (571) 3132408 – 3132423 - 3132410 - 3131759  
Fax: (571) 3131647 - 3132367  
E-mail: mail@rubiolawyers.com  
Apartado Aéreo 21848  
Bogota, D.C. -Colombia

Doctor

**JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ**

**Jefe División de Nuevas Creaciones**

**Superintendencia de Industria y Comercio**

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



**No. 07-076543- -00005-0000**

Fecha: 2011-05-26 14:47:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 523 RESPUESTA Folios: 28

REF: Expediente No. **07-076.543**  
Patente de Invención: **"CRISTALES DE (1RS, 3RS, 6RS)-6-DIMETILAMINOMETIL-1-(3-METOXY-FENIL)CICLOHEXANO-1,3-DIOL HIDROCLORIDA"**  
PCT: **PCT/EP2006/001548**  
Titular: **GRUNENTHAL GMBH**

### RESPUESTA A REQUERIMIENTO

#### **OFICIO No. 4020 Y CONCEPTO TECNICO NO. 474 NOTIFICADO POR FIJACION EN LISTA DE 4 DE MARZO DE 2011**

**HUMBERTO RUBIO CAMACHO**, mayor de edad, domiciliado en Bogotá, D.C., identificado con la cédula de ciudadanía número 17'192.062 de Bogotá, abogado graduado portador de la Tarjeta Profesional No. 50.007 expedida por el Consejo Superior de la Judicatura, actuando en carácter de Apoderado de **GRUNENTHAL GMBH**, domiciliado en Zieglerstrasse 6, 52078 Aachen, Alemania; encontrándome dentro de la debida oportunidad procesal para dar respuesta al auto proferido por su Despacho, mediante Oficio No. 4020 y Concepto Técnico No.474, notificado por fijación en lista de 4 de marzo de 2011, me permito:

#### **Manifiestar**

#### **1. Modificaciones al Capitulo Descriptivo y de Reivindicaciones**

Teniendo en cuenta las observaciones expuestas por el examinador, en la acción oficial, se han convertido las unidades al Sistema Internacional, se han corregido las reivindicaciones de forma que definan de manera clara y concisa el objeto de lo que se desea reclamar. Adicionalmente, nos permitimos informar que las modificaciones realizadas a las reivindicaciones están enteramente sustentadas en la memoria

descriptiva de la presente solicitud y no contienen materia que no haya sido incluida anteriormente, es decir no incluye materia nueva.

**2. Análisis de Patentabilidad - Novedad**

La presente invención se relaciona con las diferentes formas cristalinas de (1RS,3RS,6RS)-6-Dimetilaminometil,1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol clorhidrato.

Estas formas cristalinas específicas no han sido descritas como tal en el arte previo. En consecuencia, estas formas cristalinas son novedosas.

El examinador ya ha reconocido la Novedad de todas las reivindicaciones independientes 1, 10, 20, 32 y 40 relacionadas con las formas cristalinas específicas.

Por otra parte, ha reconocido la novedad de la reivindicación 6 (procedimiento para la preparación de la forma cristalina A), de la reivindicación 15 (procedimiento para la preparación de la forma cristalina B), de la reivindicación 25 (procedimiento para la preparación de la forma cristalina C), de la reivindicación 36 (procedimiento para la preparación de la forma cristalina D), y de la reivindicación 44 (procedimiento para la preparación de la forma cristalina E).

También se entiende que las composiciones y los medicamentos que comprenden las formas cristalinas específicas, también debe considerarse novedoso porque los medicamentos y composiciones abarcan las formas cristalinas novedosas.

**3. Análisis de Patentabilidad - Nivel inventivo**

Es una práctica bien establecida en otras jurisdicciones tales como en EE.UU. o Europa, que formas cristalinas distintas puedan ser patentadas siempre que sean novedosas y que tengan una propiedad característica, por ejemplo, una propiedad ventajosa que – con respecto a la forma cristalina particular - no puede ser deducida del arte previo.

En este respecto, se debe considerar que la presente solicitud menciona dichas características ventajosas de las formas cristalinas A, B y C inventivamente reivindicadas, a saber:

Forma cristalina A - cf. WO2006/089708, página 4, 4to. párrafo

Forma cristalina B - cf. WO2006/089708, página 6, 5to párrafo

Forma cristalina C - cf. WO2006/089708, página 9, 2do y 3er párrafo.

# **HUMBERTO RUBIO & CIA.**

**ABOGADOS**

**Expediente No. 07-076543**

**Pagina 3 de 3**

Consecuentemente, al menos las reivindicaciones relacionadas a las formas cristalinas A, B y C deben ser patentables bajo nuestra legislación.

Por lo anteriormente expuesto consideramos que la presente solicitud es novedosa tiene nivel inventivo, las reivindicaciones definen la materia que se desea proteger siendo claras, concisas y debidamente sustentadas en la descripción y no está comprendida en el estado de la técnica, conforme lo establece el Art. 14, 16 y 30 de la Decisión 486.

De manera atenta solicito a su Despacho, tener en cuenta todos y cada una de las consideraciones expuestas anteriormente, al momento de estudiar el presente caso.

**Anexo:**

Nuevo capítulo descriptivo y reivindicatorio.

**Petición:**

Conforme a lo anterior, una vez atendidos los requerimientos y exigencias del examinador y al tener en cuenta el capítulo reivindicatorio modificado que se presenta con la presente contestación, solicito muy respetuosamente a su Despacho, continuar el trámite de rigor y de ser el caso se hagan las correspondientes observaciones con el ánimo de hacer lo pertinente dentro del presente trámite.

Atentamente,



**HUMBERTO RUBIO CAMACHO**

**C.C. 17'192.062 de Bogotá**

**T.P. 50.007 Consejo Superior  
de la Judicatura**

**COD. 4134**

**Cristales de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1 ,3-diol hidrocliclorida**

5

Este invento describe los cristales sólidos de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1 ,3-diol hidrocliclorida (1), los métodos de producción de 1, los métodos de uso de 1, los usos de 1 como analgésico y la constitución de las composiciones farmacéuticas de 1.

10

El tratamiento de condiciones médicas con presencia de dolor es de gran importancia en medicina. Existe, actualmente, una necesidad a nivel mundial de terapias adicionales para el tratamiento del dolor. Lo necesario de los requerimientos por tratamientos para el dolor es que sean específicos, enfocados y buenos para el paciente, lo que se entiende como un

15 tratamiento exitoso y satisfactorio para el último, queda manifestado en el gran numero de estudios y trabajos científicos que han sido realizados actualmente y en los últimos años en el campo de analgésicos y el de la percepción del dolor.

20

La esencia del presente invento era encontrar nuevas formas sólidas de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1, 3-diol hidrocliclorida, preferentemente útiles en los tratamientos para el dolor.

25

US Pat. Nos. RE 37355 y 5,733,936 como también la patente europea EP 753 506 B1 revelan la sustancia y síntesis de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1 ,3-diol hidrocliclorida en el ejemplo 18.

30

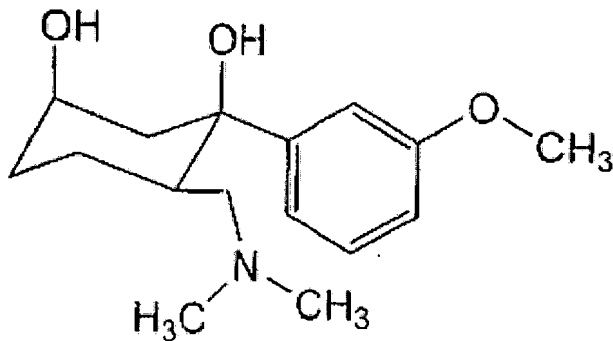
Sorprendentemente, se ha encontrado ahora que el compuesto (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1 ,3-diol hidrocliclorida puede ser producido en varias formas cristalinas diferentes. El presente invento provee las nuevas formas: forma A, forma B, forma C, forma D y forma E de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1 ,3-diol hidrocliclorida. Estas nuevas formas de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1 ,3-diol hidrocliclorida son útiles para la producción de nuevos compuestos farmacéuticos.

35

Esta es la primera vez que se tiene acceso a los polimorfismos relevantes de este compuesto farmacéutico. Las formas polimórficas son importantes para la evaluación de

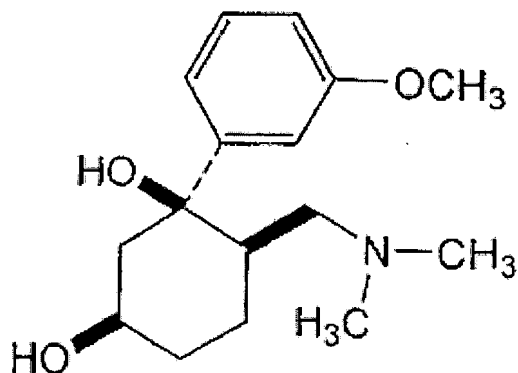
la síntesis, estabilidad y seguridad de tanto este compuesto como formulas farmacéuticas hechas a partir de el. Además, cada una de las formas polimórficas son importantes en términos de los diferentes procesos farmacéuticos que puedan ser utilizados, el los cuales, cada uno de los polimorfismos son ventajosos con sus particulares propiedades físico-químicas.

El compuesto (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol tiene la siguiente estructura:



10

O en una notación diferente:



Los nuevos cristales pueden ser identificados mediante difracción de rayos X en polvo.

15 Los diagramas de la difracción de rayos X en polvo ("XRPD" por sus siglas en ingles, X-Ray Powder Diffraction) son mostrados en: Figura 1, Figura 3, Figura 5, Figura 7 y Figura 9, con la lista de puntos altos en la Tabla 1. La temperatura ambiente y temperatura del lugar se define como  $23 \pm 3^\circ \text{C}$ .

20 Las líneas mas importantes de Rayos X (los valores 2-theta), en términos de intensidad caracterizando a la forma A de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol hidroclicorida en una medición de difracción de polvo usando

radiación  $Cu K\alpha$  a temperatura ambiente, muestran una o una combinación de lo siguiente:  $12.9 \pm 0.2$ ,  $17.5 \pm 0.2$ ,  $19.0 \pm 0.2$ ,  $19.3 \pm 0.2$ ,  $21.0 \pm 0.2$ ,  $25.3 \pm 0.2$ .

Para discriminar el cristal forma A de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1 ,3-diol hidroclicorida de las otras formas, es mas ventajoso observar los puntos altos únicos en los diagramas de difracción de rayos X, es decir, las líneas con suficiente intensidad en el valor 2-theta, donde las otras modificaciones no muestran una intensidad significativa. Estas líneas de rayos X (valores 2-theta) tan características de la forma A al usar difracción de polvo medido con radiación  $Cu K\alpha$  a temperatura ambiente, son:  $11.0 \pm 0.2$ ,  $12.3 \pm 0.2$ ,  $12.9 \pm 0.2$ ,  $16.6 \pm 0.2$ ,  $17.9 \pm 0.2$ ,  $19.0 \pm 0.2$ ,  $25.3 \pm 0.2$ .

La técnica de RAMAN también puede ser utilizada para identificar la forma A del compuesto (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1 ,3-diol hidroclicorida, como muestra la Figura 2. Los números de ondas de RAMAN mas importantes ( $cm^{-1}$ ) en términos de la intensidad con que caracterizan a la forma A de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1 ,3-diol hidroclicorida en un espectro de RAMAN medido con un láser con una longitud de onda de 632nm son:  $227 \pm 4$ ,  $262 \pm 4$ ,  $643 \pm 4$ ,  $716 \pm 4$ ,  $813 \pm 4$ ,  $830 \pm 4$ ,  $970 \pm 4$ ,  $993 \pm 4$ ,  $1252 \pm 4$ ,  $2973 \pm 4$  y  $3273 \pm 4$   $cm^{-1}$ .

En otro aspecto, el presente invento también describe el proceso de producción del cristal forma A de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1 ,3-diol hidroclicorida consistiendo este en la precipitación de la solución base de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1 ,3-diol con acido clorhídrico concentrado, revolviendo y filtrando la fase liquida, secando los sólidos entre  $40^{\circ}$  y  $60^{\circ}$  C (preferentemente entre  $45^{\circ}$  y  $55^{\circ}$  C), con una presión reducida a menos de 300.000 Pa o  $300.000$   $kg\ m^{-1}\ s^{-2}$ . (de preferencia 150.000 Pa o  $150.000$   $kg\ m^{-1}\ s^{-2}$ .), por entre 20 y 40 horas (preferentemente entre 20 y 28), manteniendo la temperatura entre  $120^{\circ}$  y  $140^{\circ}$  C (de preferencia entre  $125^{\circ}$  y  $135^{\circ}$  C), por 60 a 80 horas manteniendo la presión bajo los 150 milibares (preferentemente entre 70 y 74 horas), luego reduciendo la temperatura entre  $50^{\circ}$  y  $70^{\circ}$  C (preferencia  $55^{\circ}$  a  $65^{\circ}$  C) y secar el producto por otras entre 20 y 60 horas (de preferencia 20 a 30) a una temperatura entre  $50^{\circ}$  y  $70^{\circ}$  C (preferencia  $55^{\circ}$  a  $65^{\circ}$  C), a menos de 150.000 Pa o  $150.000$   $kg\ m^{-1}\ s^{-2}$ .

35

De esa manera, el proceso muy preferido comienza desde la solución base de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol, la cual es precipitada con ácido clorhídrico concentrado permitiendo revolver más, por 24 horas. La fase líquida es filtrada. El sólido es secado a una temperatura entre 45° y 55° C y una presión reducida a menos de 150 milibares durante 24 horas. Después de eso, la temperatura es mantenida a 130° C por otras entre 62 y 82 horas, también a menos de 150.000 Pa o 150.000 kg m<sup>-1</sup> s<sup>-2</sup> de presión. Luego la temperatura es reducida, nuevamente, a 60° C y el producto es secado a esa temperatura por 24 horas a menos de 150.000 Pa o 150.000 kg m<sup>-1</sup> s<sup>-2</sup> de presión. La sustancia obtenida es el cristal forma A de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol hidroclicorida.

El presente invento describe aun más el cristal forma A de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol hidroclicorida obtenible mediante algún método descrito en el presente documento.

El cristal forma A de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol hidroclicorida tiene la ventaja de tener una muy alta solubilidad en agua y puede ser fácilmente formulada en un medicamento. Además, dado que la forma A es una forma anhidrido, la humedad (agua) contenida no debe ser considerada durante la formulación. Además, la forma A es resistente a la absorción de agua de hasta un 60% de humedad relativa a temperatura ambiente por periodos prolongados de tiempo, periodos de por lo menos 3 semanas. La forma A es también estable en medios orgánicos como el cloroformo, dioxano, acetato de etilo, hexano, tetrahidrofurano, tolueno a temperatura ambiente o mayores (por ejemplo, hasta 40° C), por ejemplo, en cloroformo y hexano.

El presente invento también describe el cristal forma B de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol hidroclicorida. El cristal forma B puede ser usado como ingrediente activo de composiciones farmacéuticas.

Así, el presente invento describe una composición farmacéutica conteniendo como ingrediente activo a el cristal forma B de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol hidroclicorida, de acuerdo al invento, y por lo menos un aditivo y/o sustancia auxiliar acordes.

Las líneas mas importantes de Rayos X (los valores 2-theta), en términos de intensidad caracterizando a la forma B de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)ciclohexano-1,3-diol hidrocliclorida en una medición de difracción de polvo usando radiación  $Cu K\alpha$  a temperatura ambiente, muestran una o una combinación de lo siguiente:  $9.7 \pm 0.2$ ,  $13.6 \pm 0.2$ ,  $14.6 \pm 0.2$ ,  $16.3 \pm 0.2$ ,  $20.6 \pm 0.2$  y  $29.6 \pm 0.2$ .

Para discriminar el cristal forma B de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)ciclohexano-1,3-diol hidrocliclorida de las otras formas, es mas ventajoso observar los puntos altos únicos en los diagramas de difracción de rayos X, es decir, las líneas con suficiente intensidad en el valor 2-theta, donde las otras modificaciones no muestran una intensidad significativa. Estas líneas de rayos X (valores 2-theta) tan características de la forma B al usar difracción de polvo medido con radiación  $Cu K\alpha$  a temperatura ambiente, son:  $9.7 \pm 0.2$ ,  $10.5 \pm 0.2$ ,  $13.6 \pm 0.2$ ,  $14.6 \pm 0.2$ ,  $20.6 \pm 0.2$ ,  $21.6 \pm 0.2$ ,  $27.2 \pm 0.2$  y  $29.6 \pm 0.2$ .

La técnica de RAMAN también puede ser utilizada para identificar la forma B del compuesto (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)ciclohexano-1,3-diol hidrocliclorida, como muestra la Figura 4. Especialmente ventajoso con microscopia de RAMAN es el rango entre  $800\text{cm}^{-1}$  y  $200\text{cm}^{-1}$ . Los números de ondas de RAMAN mas importantes ( $\text{cm}^{-1}$ ) en términos de la intensidad con que caracterizan a la forma B de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)ciclohexano-1,3-diol hidrocliclorida en un espectro de RAMAN medido con un láser con una longitud de onda de 632nm son:  $633 \pm 4$ ,  $720 \pm 4$ ,  $836 \pm 4$ ,  $995 \pm 4$ ,  $1109 \pm 4$ ,  $1600 \pm 4$ ,  $2921 \pm 4$  y  $2944 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ .

El presente invento describe también el proceso de preparación del cristal forma B de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)ciclohexano-1,3-diol hidrocliclorida, consistiendo este en los pasos de disolver el cristal forma A en etanol y/o agua, sonicación y dejar evaporar a temperatura y presión ambiente.

En otro aspecto, el presente invento también trata de el proceso de producción del cristal forma B de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)ciclohexano-1,3-diol hidrocliclorida, consistiendo este en los pasos de disolver el cristal forma A en etanol y/o agua, en un radio preferido entre etanol a agua de 9.5 : 0.5 a 0.5 a 9.5 (peso / peso), siendo muy preferido un radio de 9:1 (peso / peso), sonicación , filtrado y dejando evaporar a temperatura y presión ambiente.

De esa manera, el proceso comienza con el cristal forma A de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1 ,3-diol hidroclicorida. En una encarnación del proceso el cristal forma B de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1 ,3-diol hidroclicorida es producido al disolver 30 a 50 mg. de cristal forma A de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1 ,3-diol hidroclicorida en una mezcla de aproximadamente 100  $\mu$ l de etanol y agua (peso : peso; 9 : 1) de grado HPLC (Cromatografía líquida de alta resolución). Después de la sonicación, para asistir la disolución, la solución es filtrada a través de un filtro de 0.2 micrones anexo a una jeringa hacia un vial de centelleo a temperatura ambiente. Al solvente se le permite evaporar a temperatura y presión ambiente. La sustancia resultante es (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1 ,3-diol hidroclicorida en su forma B.

Alternativamente, en vez de una mezcla de etanol y agua (peso : peso; 9 : 1), puede ser usada una mezcla etanol agua (peso : peso; 6 : 1) de grado HPLC.

Alternativamente, en vez de una mezcla de etanol y agua (peso : peso; 9 : 1), puede ser usada agua de grado HPLC.

En otro aspecto el presente invento describe el cristal forma B de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1 ,3-diol hidroclicorida obtenible mediante algún método descrito en el presente documento.

El cristal forma B (forma hidratada) tiene la ventaja de que incluso bajo condiciones de alta humedad no se convierte en otro polimorfismo. Así, este cristal es particularmente útil para su uso en procesos de granulación húmeda, usado ampliamente en la industria farmacéutica.

Este invento también describe el cristal forma C de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1 ,3-diol hidroclicorida. El cristal forma C puede ser usado como ingrediente activo de composiciones farmacéuticas.

Así, el presente invento describe una composición farmacéutica conteniendo como ingrediente activo a el cristal forma C de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1 ,3-diol hidroclicorida, de acuerdo al invento, y por lo menos un aditivo y/o sustancia auxiliar acordes.

Las líneas mas importantes de Rayos X (los valores 2-theta), en términos de intensidad caracterizando a la forma C de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)ciclohexano-1,3-diol hidroclicorida en una medición de difracción de polvo usando radiación  $Cu K\alpha$  a temperatura ambiente, muestran una o una combinación de lo siguiente:  $14.1 \pm 0.2$ ,  $17.4 \pm 0.2$ ,  $19.5 \pm 0.2$ ,  $20.0 \pm 0.2$ ,  $23.4 \pm 0.2$  y  $26.6 \pm 0.2$ .

Para discriminar el cristal forma C de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)ciclohexano-1,3-diol hidroclicorida de las otras formas, es mas ventajoso observar los puntos altos únicos en los diagramas de difracción de rayos X, es decir, las líneas con suficiente intensidad en el valor 2-theta, donde las otras modificaciones no muestran una intensidad significativa. Estas líneas de rayos X (valores 2-theta) tan características de la forma C al usar difracción de polvo medido con radiación  $Cu K\alpha$  a temperatura ambiente, son:  $11.9 \pm 0.2$ ,  $12.2 \pm 0.2$ ,  $12.6 \pm 0.2$ ,  $15.4 \pm 0.2$ ,  $17.3 \pm 0.2$ ,  $22.3 \pm 0.2$  y  $23.4 \pm 0.2$ .

La técnica de RAMAN también puede ser utilizada para identificar la forma C del compuesto (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)ciclohexano-1,3-diol hidroclicorida, como muestra la Figura 4. Los números de ondas de RAMAN mas importantes ( $cm^{-1}$ ) en términos de la intensidad con que caracterizan a la forma C de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)ciclohexano-1,3-diol hidroclicorida en un espectro de RAMAN medido con un láser con una longitud de onda de 632nm son:  $239 \pm 4$ ,  $305 \pm 4$ ,  $448 \pm 4$ ,  $502 \pm 4$ ,  $537 \pm 4$ ,  $722 \pm 4$ ,  $830 \pm 4$ ,  $992 \pm 4$ ,  $1094 \pm 4$ ,  $1243 \pm 4$ ,  $2928 \pm 4$  y  $2945 \pm 4 cm^{-1}$ .

25

El invento describe también el proceso de preparación del cristal forma C de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)ciclohexano-1,3-diol hidroclicorida, consistiendo este en los pasos de disolver la base libre (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)ciclohexano-1,3-diol en isopropanol a temperatura por sobre la temperatura ambiente.

30

En otro aspecto el invento describe el proceso de producción del cristal forma C de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)ciclohexano-1,3-diol hidroclicorida, consistiendo este en los pasos de disolver la base libre (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)ciclohexano-1,3-diol en isopropanol a una temperatura de  $40^\circ$  al punto de ebullición del isopropanol bajo las condiciones dadas

35

(aproximadamente 82° C bajo condiciones ambientales normales), enfriamiento y tratamiento de la solución con cloruro de hidrogeno.

El proceso mas preferido comienza desde la base libre (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol de cristal forma A. Aproximadamente 20 grs. son disueltos en isopropanol a una elevada temperatura (aproximadamente 45° C o más) para alcanzar la completa disolución. Se le permite a las muestras enfriarse hasta temperatura ambiente antes del tratamiento con acido clorhídrico en estado gaseoso. Se hace burbujear a través de la solución, mientras se revuelve, un flujo de purga constante de nitrógeno. Cloruro de hidrogeno es introducido en el sistema a través del flujo de purga. La adición de cloruro de hidrogeno se detiene cuando se observa precipitación. (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol hidroclicida en forma C se recupera al filtrar por vacío inmediatamente después de la formación.

15

En otro aspecto, el presente invento describe un proceso para la producción de la forma C, consistiendo este en los pasos de suspender el cristal forma A en un medio líquido, revolver la suspensión resultante y filtrar el líquido.

20 El medio líquido puede ser elegido de preferencia de un grupo que consiste en acetonitrilo, una mezcla de acetonitrilo y agua, etanol, una mezcla de tetrahidrofurano y metanol. La temperatura se mantiene de preferencia entre 15° y 75° C, mas preferentemente entre 15° y 60°, aun más preferentemente entre 20° y 45° C, y de la manera muy preferente entre 20° y 26° C.

25

En otro de sus aspectos el presente invento describe el cristal forma C de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol hidroclicida obtenible mediante algún método descrito en el presente documento.

30 El polimorfismo C tiene la ventaja de que tiene la menor higroscopicidad de todos polimorfismos conocidos. Además tiene la mayor estabilidad termodinámica de todos los polimorfismos conocidos a temperaturas de 15° a 60° C, especialmente de 15° a 35° C. Estas propiedades hacen al polimorfismo C particularmente útil para su formulación en un compuesto farmacéutico y medicamentos.

35

Las propiedades termodinámicas pueden ser evaluadas midiendo el equilibrio de solubilidad en los respectivos rangos de temperatura, como 15° a 60° C y particularmente 15° a 35° C y la evaluación grafica de los resultados mediante un grafico van't Hoff (solubilidad vs. 1/T) como están descritas en las publicaciones de W. Higuchi et al, J. Pharm. Sci. 1963, 52, 150 – 153 y S.R. Byrn., Solid State Chemistry of drugs, segunda edición, SSCI inc.,1999. Las respectivas partes de las descripciones están, por medio de esto, incluidas por referencia y forman parte de la presente.

Este invento describe también el nuevo cristal forma D de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1 ,3-diol hidroclicorida. El cristal forma D puede ser usada como componente activo de composiciones farmacéuticas.

De esta manera el invento describe una composición farmacéutica que contenga como un ingrediente activo a el cristal forma D de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1 ,3-diol hidroclicorida, de acuerdo al invento, y por lo menos un aditivo y/o sustancia auxiliar apropiado.

Las líneas mas importantes de Rayos X (los valores 2-theta), en términos de intensidad caracterizando a la forma D de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1 ,3-diol hidroclicorida en una medición de difracción de polvo usando radiación  $Cu K\alpha$  a temperatura ambiente, muestran una o una combinación de lo siguiente:  $17.9 \pm 0.2$ ,  $18.6 \pm 0.2$ ,  $19.0 \pm 0.2$ ,  $19.9 \pm 0.2$  y  $25.7 \pm 0.2$ .

Para discriminar el cristal forma D de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1 ,3-diol hidroclicorida de las otras formas, es mas ventajoso observar los puntos altos únicos en los diagramas de difracción de rayos X, es decir, las líneas con suficiente intensidad en el valor 2-theta, donde las otras modificaciones no muestran una intensidad significativa. Estas líneas de rayos X (valores 2-theta) tan características de la forma D al usar difracción de polvo medido con radiación  $Cu K\alpha$  a temperatura ambiente, son:  $10.3 \pm 0.2$ ,  $12.7 \pm 0.2$ ,  $13.0 \pm 0.2$ ,  $13.5 \pm 0.2$ ,  $18.6 \pm 0.2$ ,  $25.7 \pm 0.2$  y  $28.7 \pm 0.2$ .

La técnica de RAMAN también puede ser utilizada para identificar la forma D del compuesto (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1 ,3-diol hidroclicorida, como muestra la Figura 8.

El invento describe también el proceso para la preparación del cristal forma D de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol hidrocliclorida, consistiendo este en calentar el cristal forma B hasta una temperatura de al menos 160° C.

- 5 En otro aspecto el invento describe también el proceso para la preparación del cristal forma D de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol hidrocliclorida, consistiendo este en calentar el cristal forma B hasta una temperatura de entre 160° a 185° C, de preferencia entre 175° y 180° C, durante 20 a 50 minutos, de preferencia 30 a 40 minutos y enfriar a temperatura ambiente.

10

El proceso muy preferido comienza desde el cristal forma B de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol hidrocliclorida, preparado recientemente. Una pequeña muestra es calentada en un tubo capilar para XRPD (difracción de rayos X en polvo) hasta los 180° C por aproximadamente 35 minutos.

- 15 Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se recupera (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol hidrocliclorida forma D.

- En otro de sus aspectos el presente invento describe el cristal forma D de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol hidrocliclorida obtenible  
20 mediante algún método descrito en el presente documento.

Este invento también describe un nuevo cristal, forma E de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol hidrocliclorida. El cristal forma E puede ser usado como ingrediente activo en composiciones farmacéuticas.

25

De esta manera el invento describe una composición farmacéutica que contenga como un ingrediente activo a el cristal forma E de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol hidrocliclorida, de acuerdo al invento, y por lo menos un aditivo y/o sustancia auxiliar apropiado.

30

Las líneas mas importantes de Rayos X (los valores 2-theta), en términos de intensidad caracterizando a la forma E de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol hidrocliclorida en una medición de difracción de polvo usando radiación  $Cu K\alpha$  a temperatura ambiente, muestran una o una combinación de lo  
35 siguiente:  $9.7 \pm 0.2$ ,  $14.9 \pm 0.2$ ,  $16.6 \pm 0.2$ ,  $19.2 \pm 0.2$ ,  $21.4 \pm 0.2$  y  $27.3 \pm 0.2$ .

Para discriminar el cristal forma E de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol hidroclicida de las otras formas, es mas ventajoso observar los puntos altos únicos en los diagramas de difracción de rayos X, es decir, las líneas con suficiente intensidad en el valor 2-theta, donde las otras modificaciones no muestran una intensidad significativa. Estas líneas de rayos X (valores 2-theta) tan características de la forma E al usar difracción de polvo medido con radiación  $Cu K\alpha$  a temperatura ambiente, son:  $10.7 \pm 0.2$ ,  $14.9 \pm 0.2$ ,  $21.4 \pm 0.2$ ,  $22.4 \pm 0.2$ ,  $24.2 \pm 0.2$  y  $28.9 \pm 0.2$ .

La técnica de RAMAN también puede ser utilizada para identificar la forma E del compuesto (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol hidroclicida, como muestra la Figura 10.

El invento describe también el proceso para la preparación del cristal forma E de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol hidroclicida, consistiendo este en calentar el cristal forma B hasta  $80^\circ$  a  $100^\circ$  C.

En otro aspecto el invento describe el proceso para la preparación del cristal forma E de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol hidroclicida, consistiendo este en calentar el cristal forma B hasta entre  $80^\circ$  a  $100^\circ$  C, de preferencia entre  $85^\circ$  y  $95^\circ$  C, durante 20 a 40 minutos, de preferencia entre 25 y 35 minutos.

El proceso muy preferido comienza desde el cristal forma B de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol hidroclicida, preparada recientemente. Una pequeña muestra es calentada en un tubo capilar para XRPD (difracción de rayos X en polvo) hasta los  $90^\circ$  C por aproximadamente 30 minutos. A esta temperatura, se recupera (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol hidroclicida forma E.

Alternativamente la forma E se puede preparar secando cristal forma B de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol hidroclicida a  $60^\circ$  C y humedad relativa ambiente durante 2 a 6 semanas.

En otro de sus aspectos el presente invento describe el cristal forma E de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol hidroclicida obtenible mediante algún método descrito en el presente documento.

El cristal preferido es la forma A.

El cristal preferido es la forma B.

El cristal preferido es la forma C.

5 El cristal preferido es la forma D.

El cristal preferido es la forma E.

Las formas muy preferidas son A, B, C, siendo esta ultima especialmente preferida.

10 Objetos adicionales del invento son, también, diferentes mezclas que consistan de una o mas seleccionadas de las formas A, B, C, D, E.

Objetos adicionales de este invento son composiciones que consistan en mezclas de cristales de acuerdo al invento, mezclas preferidas consistiendo en uno o mas miembros  
15 seleccionados del grupo de las formas A, B, C, muy preferidas consistiendo en la forma C.

Objetos adicionales de este invento son composiciones farmacéuticas que contienen como ingrediente activo un o una mezcla de, de preferencia un, cristal(es) de acuerdo al  
20 invento y conteniendo de preferencia por lo menos un aditivo y/o sustancia auxiliar apropiado.

Objetos adicionales de este invento so el uso de un o una mezcla de, de preferencia una, cristal(es) de acuerdo al invento para la producción de un medicamento para el  
25 tratamiento del dolor. Preferentemente el dolor es elegido de entre el grupo que consiste en dolor agudo, dolor crónico, dolor visceral, dolor neuropático, dolor inflamatorio, más preferentemente dolor agudo o crónico.

Composiciones farmacéuticas de acuerdo al invento pueden, de preferencia, contener en  
30 adición a los cristales de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)ciclohexano-1 ,3-diol hidroclicorida, uno o mas aditivos y/o sustancias auxiliares apropiadas, como por ejemplo materiales carrier (inertes), rellenos, solventes, diluyentes, colorantes y/o adhesivos estabilizadores, y puede ser administrado como preparaciones medicas liquidas en la forma de soluciones inyectables, gotas o jugos. Como  
35 preparaciones médicas sólidas o semisólidas en forma de gránulos, tabletas, pellets, parches, capsulas, yesos o aerosoles.

La elección de las sustancias auxiliares, etc. así como las cantidades a usar dependen de si el medicamento va a ser administrado de manera oral, peroral, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intradermal, intramuscular, intranasal, bucal, rectal, o por vía tópica, por ejemplo a la piel o a las membranas mucosas de los ojos. Para administración oral son preparaciones adecuadas, las formas de, tabletas, pastillas recubiertas de azúcar, capsulas, gránulos, gotas, jugos y jarabes. Mientras que para administración parental, por vía tópica o inhalada formas apropiadas son soluciones, suspensiones, preparaciones en seco de fácil reconstitución, así como en spray. Las formas multiparticula como pellets y cristales, pueden ser comprimidas en tabletas, usadas para llenas capsulas o suspendidas en algún liquido apropiado. Cristales en forma depot (deposito de liberación retardada), en forma disuelta o en forma de yeso, opcionalmente con la adición de agentes que promueven la penetración de la piel, son preparaciones percutáneas apropiadas. Preparaciones que puedan ser administradas de manera oral o percutánea pueden proveer una liberación retardada de los cristales de acuerdo al invento. En principio, más constituyentes activos, conocidos para una persona hábil en el arte, pueden ser agregados a los medicamentos y composiciones farmacéuticas de acuerdo al presente invento.

Las inventivas formulaciones farmacéuticas y medicamentos pueden ser producidas utilizando materiales, medios, herramientas y procesos que sean conocidos con anterioridad en el arte de las formulaciones farmacéuticas, como se describe, por ejemplo, en "Remington's Farmaceutical Sciences", A.R. Gennaro (ed.), 17<sup>a</sup> edición, Mack publishing Company, Easton, Pa. (1985), en particular en la parte 8, capítulos del 76 al 93. Las respectivas partes de las descripciones están, por medio de esto, incluidas por referencia y forman parte de la presente FALTA DISCLOSURE.

La cantidad a ser administrada al paciente de constituyente activo varia dependiendo el peso del paciente, el tipo de aplicación, indicación médica y gravedad de la situación. Normalmente 0.005 a 1000 mgrs./kg., de preferencia 0.005 a 5 mgrs./kg. de los cristales de acuerdo al invento son administrados.

Preferentemente, los cristales de acuerdo al invento son usados para el tratamiento del dolor, en donde, de preferencia, el dolor es elegido de entre el grupo que consiste en dolor agudo, dolor crónico, dolor visceral, dolor neuropático, dolor inflamatorio, más preferentemente dolor agudo o crónico.

Adicionalmente el invento describe un método de tratamiento, usando una cantidad suficiente de cristales de acuerdo al invento, para el tratamiento de enfermedades, preferentemente dolor, incontinencia urinaria, depresión o ansiedad, preferentemente dolor, mas preferentemente dolor elegido de entre el grupo que consiste en dolor agudo, dolor crónico, dolor visceral, dolor neuropático, dolor inflamatorio, aun más preferentemente dolor agudo o crónico.

Los siguientes ejemplos clarificaran aun más el invento, sin de ningún modo, limitarlo a lo ilustrado a continuación.

10

### **Ejemplo 1: diagramas de difracción de polvo de las formas A, B, y C**

La recopilación de los datos de difracción de polvo, se llevó a cabo con un difractómetro STOE Stadi P equipado con un monocromador de germanio y un detector de posición lineal. Las muestras fueron preparadas como muestras planas. Como fuente del rayo fue usado, un tubo de rayos-X de cobre con radiación  $Cu K\alpha$  ( $\lambda = 1.54051 \text{ \AA}$ ) monocromatizada generada a 50 kV. y 30 mA. El área 2-Theta ( $2\theta$ ) para la medición fue  $2^\circ$  a  $50^\circ$ . El ancho por nivel fue de  $0.05^\circ$ . Los datos fueron obtenidos a una temperatura de  $23^\circ \pm 1^\circ$ .

20

El diagrama de difracción de polvo (XRPD) para la forma A se muestra en la figura 1, El diagrama de difracción de polvo (XRPD) para la forma B se muestra en la figura 3, El diagrama de difracción de polvo (XRPD) para la forma C se muestra en la figura 5.

25 Los datos se muestran en la tabla 1.

### **Ejemplo 2: diagramas de difracción de polvo de las formas D y E**

La recopilación de los datos de difracción de polvo, se llevó a cabo con un difractómetro de polvo de rayos X Shimadzu XRD-6000 usando radiación  $Cu K\alpha$ . El instrumento estaba equipado con un tubo de rayos X de foco fino. El voltaje y amperaje del tubo fueron configurados en 40 kV. y 40 mA. Respectivamente. Las ranuras de dispersión y difracción fueron configuradas en  $1^\circ$  y la ranura receptora fue puesta a 0.15 mm. La radiación difractada fue detectada por un detector de destellos Nal. Fue usado un scan theta-dos theta continuo a  $3^\circ/\text{minuto}$  ( $0.4 \text{ seg./}0.02^\circ$ ) de  $2.5^\circ$  a  $40^\circ$   $2\theta$ . Un Standard de

35

silicón fue analizado cada día para comprobar la óptima alineación del equipo. Los datos fueron obtenidos a una temperatura de  $23^{\circ} \pm 1^{\circ}$ .

El diagrama de difracción de polvo (XRPD) para la forma D se muestra en la figura 7, El diagrama de difracción de polvo (XRPD) para la forma E se muestra en la figura 9. Los datos se muestran en la tabla 1.

**Tabla 1:**  
Cimas y lista de intensidad relativa (grado  $2\theta$ , cimas con valor I/I1)

| Peak No. | A     | I/I1 | B     | I/I1 | C     | I/I1 | D     | I/I1 | E     | I/I1 |
|----------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|
| 1        | 12,87 | 35   | 6,43  | 29   | 6,55  | 7    | 10,28 | 9    | 6,76  | 8    |
| 2        | 13,25 | 11   | 9,67  | 46   | 11,89 | 22   | 12,74 | 21   | 9,68  | 35   |
| 3        | 14,08 | 12   | 10,52 | 30   | 12,19 | 26   | 13,02 | 26   | 10,74 | 18   |
| 4        | 14,28 | 18   | 12,57 | 17   | 12,58 | 26   | 13,54 | 18   | 13,96 | 16   |
| 5        | 15,77 | 14   | 13,61 | 64   | 12,97 | 20   | 13,7  | 21   | 14,50 | 11   |
| 6        | 16,09 | 9    | 14,24 | 42   | 14,05 | 46   | 14,1  | 20   | 14,94 | 24   |
| 7        | 16,62 | 23   | 14,64 | 70   | 14,93 | 17   | 15,78 | 21   | 16,62 | 21   |
| 8        | 17,53 | 30   | 16,34 | 52   | 15,39 | 19   | 16,24 | 10   | 17,52 | 10   |
| 9        | 17,92 | 27   | 17,05 | 23   | 15,89 | 13   | 17,5  | 15   | 17,90 | 10   |
| 10       | 18,95 | 79   | 17,54 | 58   | 16,35 | 17   | 17,94 | 40   | 19,20 | 20   |
| 11       | 19,29 | 100  | 19,34 | 20   | 17,25 | 29   | 18,6  | 66   | 20,44 | 15   |
| 12       | 20,04 | 21   | 20,36 | 29   | 17,44 | 55   | 19,04 | 100  | 21,38 | 100  |
| 13       | 20,38 | 10   | 20,64 | 100  | 18,34 | 20   | 19,90 | 50   | 23,28 | 13   |
| 14       | 21,01 | 47   | 21,06 | 83   | 19,47 | 100  | 20,4  | 18   | 24,18 | 19   |
| 15       | 21,99 | 8    | 21,61 | 40   | 19,96 | 58   | 21,1  | 17   | 25,16 | 12   |
| 16       | 23,84 | 8    | 22,06 | 33   | 21,14 | 48   | 21,92 | 10   | 25,18 | 12   |
| 17       | 24,68 | 17   | 23,17 | 23   | 22,27 | 15   | 23,58 | 23   | 25,20 | 10   |
| 18       | 25,28 | 40   | 23,56 | 23   | 22,84 | 9    | 25,3  | 19   | 25,22 | 11   |
| 19       | 25,83 | 9    | 23,92 | 15   | 23,37 | 40   | 25,7  | 34   | 25,24 | 11   |
| 20       | 25,99 | 10   | 24,57 | 19   | 23,85 | 16   | 27,2  | 20   | 26,70 | 12   |
| 21       | 27,20 | 7    | 25,75 | 28   | 24,44 | 25   | 27,8  | 22   | 27,26 | 24   |
| 22       | 27,76 | 12   | 26,31 | 17   | 25,22 | 16   | 28,7  | 22   | 28,86 | 17   |
| 23       | 29,38 | 11   | 26,80 | 16   | 26,15 | 14   | 30,5  | 24   | 30,12 | 34   |
| 24       | 29,85 | 13   | 27,16 | 39   | 26,58 | 47   | 31,7  | 11   | 32,34 | 19   |
| 25       | 30,64 | 12   | 28,31 | 16   | 30,02 | 21   | 32,4  | 10   | 37,80 | 13   |
| 26       | 31,34 | 9    | 29,18 | 36   | 31,04 | 15   | 33,1  | 22   | 38,94 | 15   |
| 27       | 31,83 | 10   | 29,58 | 55   | 32,16 | 10   | 33,6  | 18   |       |      |
| 28       | 32,38 | 6    | 31,49 | 24   | 32,58 | 16   | 36,8  | 15   |       |      |
| 29       | 33,02 | 16   | 31,69 | 43   | 33,44 | 16   | 38,4  | 11   |       |      |
| 30       | 33,50 | 16   | 32,03 | 29   | 34,98 | 12   | 10,28 | 9    |       |      |
| 31       |       |      | 34,44 | 13   | 36,98 | 8    |       |      |       |      |
| 32       |       |      | 36,94 | 12   | 37,29 | 10   |       |      |       |      |

10

**Ejemplo 3: espectro de RAMAN de las formas A, B y C**

Los polimorfismos de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)ciclohexano-1,3-diol hidrocliclorida fueron investigados usando microscopia de RAMAN. El espectrómetro de RAMAN usado fue un Jobin Yvon Horiba Labram . El microscopio un Olympus BX40, objetivo de 100x, láser diódico de 632 nm. La microscopia de Raman fue capaz de distinguir entre las formas A, B, C y D. Diferencias en el espectro de dos formas aparecen en todo el rango espectral (3500 a 150  $\text{cm}^{-1}$ ).

Los resultados de la forma A son mostrados en la figura 2, los resultados de la forma B son mostrados en la figura 4, los resultados de la forma C son mostrados en la figura 6.

10

#### **Ejemplo 4: espectro de RAMAN de las formas D y E**

Los polimorfismos de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)ciclohexano-1,3-diol hidrocliclorida fueron investigados usando espectroscopia de RAMAN. El espectro de Raman fue obtenido en una interfase de Raman de un espectrómetro por medio de transformada de Furier Nicolet Magna 960 usando un detector InGaAs. El accesorio utiliza una longitud de onda de excitación 1064 nm. y un láser Nd-Yag de aproximadamente 0.45 W de poder. El espectro presenta 256 escaneos coañadidos adquiridos a una resolución de 4  $\text{cm}^{-1}$ . La muestra fue preparada para el análisis poniendo una porción en un tubo de vidrio de 5mm. De diámetro y luego poniendo este tubo en el espectrómetro. El espectrómetro fue calibrado (longitud de onda) con azufre y ciclohexano al momento de uso.

Los resultados para la forma D se muestran en la figura 8, los para la forma E en la figura 10.

25

#### **Ejemplo 5: Experimento de difracción de polvo de rayos X de temperatura variable**

La obtención de los datos de difracción de polvo de temperatura variable se llevo a cabo usando un difractómetro de polvo de rayos X Shimadzu XRD-6000 usando radiación  $\text{Cu K}\alpha$  . El instrumento estaba equipado con un tubo de rayos X de foco fino. El voltaje y amperaje del tubo fueron configurados en 40 kV. y 40 mA. Respectivamente. Las ranuras de dispersión y difracción fueron configuradas en  $1^\circ$  y la ranura receptora fue puesta a 0.15 mm. La radiación difractada fue detectada por un detector de destellos NaI. Fue usado un scan theta-dos theta continuo a  $3^\circ/\text{minuto}$  (0.4 seg./ $0.02^\circ$ ) de  $2.5^\circ$  a  $40^\circ$   $2\theta$  . Un estándar de silicón fue analizado cada día para comprobar la optima alineación del

35

equipo. El instrumento estaba equipado con un Antón Para HTK 1200 para alta temperatura y un portamuestras de cerámica.

Un experimento de difracción de polvo de rayos X de temperatura variable fue llevado a cabo, produciendo la forma E desde la forma B. Forma B convertida en forma E a 90° C luego de media hora comenzado el experimento.

**Ejemplo 6:**

Varios miligramos de cristal forma A fueron suspendidos en acetonitrilo a temperatura ambiente y revuelto a esta temperatura durante varias horas. El, así obtenido, residuo de cristal forma C fue filtrado.

**Ejemplo 7:**

15 a)

Varios miligramos de cristal forma A fueron suspendidos en una mezcla de acetonitrilo y agua (99 : 1 peso / peso) a temperatura ambiente y revuelto a esta temperatura durante varias horas. El, así obtenido, residuo de cristal forma C fue filtrado.

b)

20 El cristal forma C también fue obtenida cuando el experimento se realizo a 60° C.

**Ejemplo 8:**

a)

25 Varios miligramos de cristal forma A fueron suspendidos en etanol a temperatura ambiente y revuelto a esta temperatura durante varias horas. El, así obtenido, residuo de cristal forma C fue filtrado.

b)

El cristal forma C también fue obtenida cuando el experimento se realizo a 60° C.

30

**Ejemplo 9:**

Varios miligramos de cristal forma A fueron suspendidos en una mezcla de tetrahidrofurano y metanol (95 : 1 peso / peso) a temperatura ambiente y revuelto a esta temperatura durante varias horas. El, así obtenido, residuo de cristal forma C fue filtrado.

**Ejemplo 10:**

Se dejó cristal forma B en un contenedor de vidrio abierto, en una cámara de humedad con una humedad relativa de 35% a temperatura ambiente. Se tomaron muestras antes de,  
 5 y luego de 4, 14, 19 y 21 días de almacenaje bajo las condiciones ya mencionadas. En todos los casos las muestras resultaron ser solamente cristal forma B.

**Ejemplo 11:**

10 Se dejó cristal forma B en un contenedor de vidrio abierto, en una cámara de humedad con una humedad relativa de 60% a temperatura ambiente. Se tomaron muestras antes de, y luego de 7, 17 y 22 días de almacenaje bajo las condiciones ya mencionadas. En todos los casos las muestras resultaron ser solamente cristal forma B.

**Ejemplo 12:**

Se dejó cristal forma B en un contenedor de vidrio abierto, en una cámara de humedad con una humedad relativa de 75% a temperatura ambiente. Se tomaron muestras antes de, y luego de 6, 13 y 23 días de almacenaje bajo las condiciones ya mencionadas. En todos  
 20 los casos las muestras resultaron ser solamente cristal forma B.

**Ejemplo 13:**

Varios miligramos de cristal forma A fueron suspendidos en una mezcla de etanol y agua  
 25 (95 : 1; 65.5 : 1; 18.3 : 1; 8.3 : 1; 3.8 : 1 y 1 : 2.8 , peso : peso respectivamente en todos los casos) a temperatura ambiente y revuelto a esta temperatura durante varias horas. Subsecuentemente la mezcla etanol/agua es removida bajo presión reducida. El, así obtenido, residuo filtrado es cristal forma B.

30

35

**Reivindicaciones:**

1. Cristal forma A de (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol hidroclicorida en una medición de difracción de polvo usando radiación  $Cu K\alpha$  a temperatura ambiente mostrando por lo menos líneas de rayos X (valores 2-theta):  $12.9 \pm 0.2$ ,  $17.5 \pm 0.2$ ,  $19.0 \pm 0.2$ ,  $19.3 \pm 0.2$ ,  $21.0 \pm 0.2$  y  $25.3 \pm 0.2$ .
2. Cristal forma A de (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol hidroclicorida de acuerdo a la reivindicación 1 en una medición de difracción de polvo usando radiación  $Cu K\alpha$  a temperatura ambiente mostrando en adición por lo menos líneas de rayos X (valores 2-theta):  $11.0 \pm 0.2$ ,  $12.3 \pm 0.2$ ,  $16.6 \pm 0.2$  y  $17.9 \pm 0.2$ .
3. Cristal forma A de (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol hidroclicorida mostrando un diagrama de rayos X (valores 2-theta) en una difracción de polvo medida usando radiación  $Cu K\alpha$ .
4. Cristal forma A de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol hidroclicorida caracterizada por al menos las siguientes bandas en un espectro de RAMAN medido usando un láser de longitud de onda de 632 nm.  $227 \pm 4$ ,  $262 \pm 4$ ,  $643 \pm 4$ ,  $716 \pm 4$ ,  $813 \pm 4$ ,  $830 \pm 4$ ,  $970 \pm 4$ ,  $993 \pm 4$ ,  $1252 \pm 4$ ,  $2973 \pm 4$  y  $3273 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ .
5. Cristal forma A de (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol hidroclicorida mostrando un espectro de RAMAN medido usando un láser de longitud de onda de 632 nm.
6. Un proceso para la producción de cristal forma A de (1RS, RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol hidroclicorida de acuerdo a una o más de las reivindicaciones 1 a 5, consistiendo en los pasos de precipitar la solución de base libre de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol hidroclicorida con ácido clorhídrico, aislar el sólido así obtenido, secándolo a entre  $40^\circ$  y  $60^\circ \text{ C}$  y reduciendo la presión a menos de 300 milibares durante 20 a 24 horas, luego manteniendo la temperatura entre  $120^\circ$  y  $140^\circ \text{ C}$  por 60 a 80 horas a menos de  $15.000 \text{ kg m}^{-1} \text{ s}^{-2}$  de presión, seguido por una reducción de la temperatura a entre  $50^\circ$  y  $70^\circ \text{ C}$  y secando el producto por otras entre 20 y 60 horas a una temperatura de  $50^\circ$  a  $70^\circ \text{ C}$  y menos de 150 milibares de presión.
7. Un proceso de acuerdo a la reivindicación 6 consistiendo en los pasos de precipitar la solución de base libre de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-

- metoxy-fenil)ciclohexano-1 ,3-diol hidroclicorida con acido clorhídrico, revolviendo y filtrando, secando el sólido así obtenido a 45° a 55° C, presión a bajo 15.000 kg m-1 s-2 durante 20 a 28 horas, luego manteniendo la temperatura entre 125° y 135° C durante 70 a 74 horas a una presión bajo 15.000 kg m-1 s-2, seguido de una reducción de temperatura a entre 55° a 65° C y secando el producto a entre 55° a 65° C por otras 20 a 30 horas a una presión bajo 15.000 kg m-1 s-2.
8. Un proceso de acuerdo a la reivindicación 6 o 7 consistiendo en los pasos de precipitar la solución de base libre de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxv-fenil)ciclohexano-1 ,3-diol hidroclicorida con acido clorhídrico concentrado, revolviendo por 24 horas, filtrando la fase líquida, secando el sólido así obtenido a una temperatura entre 45° y 55° C y presión bajo 15.000 kg m-1 s-2 durante 24 horas, manteniendo la temperatura a 130° C por 62 a 82 horas y subsecuentemente reduciendo la temperatura a 60° C y secando por otras 24 horas a 60° C y presión bajo los 15.000 kg m-1 s-2.
9. Cristal forma A de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxv-fenil)ciclohexano-1 ,3-diol hidroclicorida obtenible por un proceso acorde a las reivindicaciones 6 a 8.
10. Cristal forma B de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxv-fenil)ciclohexano-1 ,3-diol hidroclicorida en una medición de difracción de polvo usando radiación  $Cu K\alpha$  a temperatura ambiente mostrando por lo menos líneas de rayos X (valores 2-theta):  $9.7 \pm 0.2$ ,  $13.6 \pm 0.2$ ,  $14.6 \pm 0.2$ ,  $16.3 \pm 0.2$ ,  $20.6 \pm 0.2$  y  $29.6 \pm 0.2$ .
11. Cristal forma B de acuerdo a la reivindicación 10 que comprende en adición a la temperatura ambiente rayos X (valores 2-theta)  $10.5 \pm 0.2$ ,  $21.6 \pm 0.2$  y  $27.2 \pm 0.2$ .
12. Cristal forma B de acuerdo a la reivindicación 10 mostrando un diagrama de rayos X (valores 2-theta) en una difracción de polvo medida usando radiación  $Cu K\alpha$ .
13. Cristal forma B de acuerdo a la reivindicación 10 caracterizada por al menos las siguientes bandas en un espectro de RAMAN medido usando un láser de longitud de onda de 632 nm.  $633 \pm 4$ ,  $720 \pm 4$ ,  $836 \pm 4$ ,  $995 \pm 4$ ,  $1109 \pm 4$ ,  $1600 \pm 4$ ,  $2921 \pm 4$  y  $2944 \pm 4$   $cm^{-1}$ .
14. Cristal forma B de acuerdo a la reivindicación 10 mostrando un espectro de RAMAN medido usando un láser de longitud de onda de 632 nm.
15. Un proceso para la producción de cristal forma B de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxv-fenil)ciclohexano-1 ,3-diol hidroclicorida de

acuerdo a una o más de las reivindicaciones 10 a 14, consistiendo en los pasos de disolver el cristal forma A en etanol y/o agua, sonicación y permitir evaporar a temperatura y presión ambiente.

- 5 16. Un proceso acorde a la reivindicación 15 consistiendo en los pasos de disolver el cristal forma A en etanol y/o agua, en un radio preferido entre etanol a agua de 9.5 : 0.5 a 0.5 a 9.5 (peso / peso), siendo muy preferido un radio de 9:1 (peso / peso), sonicación , filtrado y dejando evaporar a temperatura y presión ambiente.
- 10 17. Un proceso acorde a las reivindicaciones 15 o 16 consistiendo en los pasos de disolver el cristal forma A en una mezcla de etanol y agua con un radio de 9:1, sonicación, filtrado, y permitir evaporar a temperatura y presión ambiente.
- 15 18. Un proceso acorde a cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17 consistiendo en los pasos de disolver 30 a 50 mgrs. de cristal A de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1 ,3-diol hidroclicida en una mezcla de aproximadamente 100  $\mu$ l de etanol y agua (peso : peso; 9 : 1) de grado HPLC (Cromatografía líquida de alta resolución). Sonicación, filtrado a través de un filtro de 0.2 micrones anexo a una jeringa hacia un vial de centelleo a temperatura ambiente y permitiendo evaporar a temperatura y presión ambiente.
- 20 19. Cristal forma B de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1 ,3-diol hidroclicida obtenible por algún proceso acorde a una o más de las reivindicaciones 15 a 18.
- 25 20. Cristal forma C de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1 ,3-diol hidroclicida en una medición de difracción de polvo usando radiación  $Cu K\alpha$  a temperatura ambiente mostrando por lo menos líneas de rayos X (valores 2-theta):  $14.1 \pm 0.2$ ,  $17.4 \pm 0.2$ ,  $19.5 \pm 0.2$ ,  $20.0 \pm 0.2$ ,  $23.4 \pm 0.2$  y  $26.6 \pm 0.2$ .
- 30 21. Cristal forma C de acuerdo a la reivindicación 20 en una medición de difracción de polvo usando radiación  $Cu K\alpha$  a temperatura ambiente mostrando en adición por lo menos líneas de rayos X (valores 2-theta):  $11.9 \pm 0.2$ ,  $12.2 \pm 0.2$ ,  $12.6 \pm 0.2$ ,  $15.4 \pm 0.2$ ,  $17.3 \pm 0.2$  y  $22.3 \pm 0.2$ .
- 35 22. Cristal forma C de acuerdo con la reivindicación 20 mostrando un diagrama de rayos X (valores 2-theta) en una difracción de polvo medida usando radiación  $Cu K\alpha$  esencialmente como la figura 5.
23. Cristal forma C de acuerdo con la reivindicación 20 caracterizada por al menos las siguientes bandas en un espectro de RAMAN medido usando un láser de longitud de onda de 632 nm.  $239 \pm 4$ ,  $305 \pm 4$ ,  $448 \pm 4$ ,  $502 \pm 4$ ,  $537 \pm 4$ ,  $722 \pm 4$ ,  $830 \pm 4$ ,  $992 \pm 4$ ,  $1094 \pm 4$ ,  $1243 \pm 4$ ,  $2928 \pm 4$  y  $2945 \pm 4$   $cm^{-1}$ .

24. Cristal forma C de acuerdo con la reivindicación 20 mostrando un espectro de RAMAN medido usando un láser de longitud de onda de 632 nm. esencialmente como la figura 6.
- 5 25. Un proceso para la producción de forma C de acuerdo a alguna de las reivindicaciones 20 a 24, consistiendo en los pasos de disolver la base libre (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1 ,3-diol en isopropanol a temperatura por sobre la temperatura ambiente.
- 10 26. Un proceso de acuerdo a la reivindicación 25 consistiendo en los pasos de disolver la base libre (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1 ,3-diol en isopropanol a una temperatura de 40° al punto de ebullición del isopropanol bajo las condiciones presentes, enfriando y tratando la solución con cloruro de hidrogeno.
- 15 27. Un proceso acorde a las reivindicaciones 25 o 26 consistiendo en los pasos de disolver la base libre (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1 ,3-diol en isopropanol a una temperatura de 45° al punto de ebullición del isopropanol bajo las condiciones presentes, enfriar a temperatura ambiente y tratar la solución con acido clorhídrico en forma gaseosa sin humedad.
- 20 28. Un proceso para la de producción de forma C acorde a cualquiera de las reivindicaciones 20 a 24, consistiendo en los pasos de suspender la forma A en un medio liquido, revolver la suspensión resultante y filtrar.
- 25 29. Un proceso de acuerdo a la reivindicación 28 en el que el medio liquido es acetonitrilo y agua, etanol o una mezcla de tetrahidrofurano y metanol.
- 30 30. Un proceso de acuerdo a las reivindicaciones 29 o 29 el que es llevado a cabo a una temperatura entre 15° y 75° C, preferentemente entre 15° y 60° C, mas preferentemente entre 20° y 45° C, aun más preferentemente entre 20° y 26° C.
- 35 31. Cristal forma C de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1 ,3-diol hidrociorida obtenible pro un proceso de acuerdo a una o más de las reivindicaciones 25 a 30.
32. Cristal forma D de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1 ,3-diol hidrociorida en una medición de difracción de polvo usando radiación  $Cu K\alpha$  a temperatura ambiente mostrando por lo menos líneas de rayos X (valores 2-theta):  $17.9 \pm 0.2$ ,  $18.6 \pm 0.2$ ,  $19.0 \pm 0.2$ ,  $19.9 \pm 0.2$  y  $25.7 \pm 0.2$ .
33. Cristal forma D de acuerdo a la reivindicación 10 en una medición de difracción de polvo usando radiación  $Cu K\alpha$  a temperatura ambiente mostrando en adición

por lo menos líneas de rayos X (valores 2-theta):  $10.3 \pm 0.2$ ,  $12.7 \pm 0.2$ ,  $13.0 \pm 0.2$ ,  $13.5 \pm 0.2$  y  $28.7 \pm 0.2$ .

34. Cristal forma D de acuerdo con la reivindicación 32 mostrando un diagrama de rayos X (valores 2-theta) en una difracción de polvo medida usando radiación  $Cu K\alpha$  esencialmente como la figura 7.  
5
35. Cristal forma D de acuerdo con la reivindicación 32 mostrando un espectro de RAMAN medido usando un láser de longitud de onda de 632 nm. esencialmente como la figura 8.
36. Un proceso para la producción de cristal forma D de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1 ,3-diol hidroclicorida de acuerdo a una o mas de las reivindicaciones 32 a 35, consistiendo en calentar el cristal forma B hasta una temperatura de al menos  $160^{\circ} C$ .  
10
37. Un proceso de acuerdo a la reivindicación 36 consistiendo en los pasos de calentar forma B hasta una temperatura entre  $160^{\circ}$  y  $185^{\circ} C$ , de preferencia entre  $175^{\circ}$  y  $185^{\circ} C$ , por 20 a 50, de preferencia 30 a 40 minutos, y enfriar a temperatura ambiente.  
15
38. Un proceso de acuerdo a las reivindicaciones 36 o 37, consistiendo en calentar forma B hasta una temperatura de entre  $175^{\circ}$  y  $186^{\circ} C$  durante 30 a 40 minutos, y enfriar a temperatura ambiente.
39. Cristal forma D de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1 ,3-diol hidroclicorida obtenible por algún proceso acorde a una o más de las reivindicaciones 36 a 38.  
20
40. Cristal forma E de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1 ,3-diol hidroclicorida en una medición de difracción de polvo usando radiación  $Cu K\alpha$  a temperatura ambiente mostrando por lo menos líneas de rayos X (valores 2-theta):  $9.7 \pm 0.2$ ,  $14.9 \pm 0.2$ ,  $16.6 \pm 0.2$ ,  $19.2 \pm 0.2$ ,  $21.4 \pm 0.2$  y  $27.3 \pm 0.2$ .  
25
41. Cristal forma D de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1 ,3-diol hidroclicorida de acuerdo a la reivindicación 10 en una medición de difracción de polvo usando radiación  $Cu K\alpha$  a temperatura ambiente mostrando en adición por lo menos líneas de rayos X (valores 2-theta):  $10.7 \pm 0.2$ ,  $14.9 \pm 0.2$ ,  $21.4 \pm 0.2$ ,  $22.4 \pm 0.2$ ,  $24.2 \pm 0.2$  y  $28.9 \pm 0.2$ .  
30
42. Cristal forma E de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1 ,3-diol hidroclicorida mostrando un diagrama de rayos X (valores 2-theta) en una difracción de polvo medida usando radiación  $Cu K\alpha$ .  
35

43. Cristal forma E de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1 ,3-diol hidroclicorida mostrando un espectro de RAMAN medido usando un láser de longitud de onda de 632 nm.
- 5 44. Un proceso para la producción de cristal forma E de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1 ,3-diol hidroclicorida de acuerdo a una o mas de las reivindicaciones 40 a 43, consistiendo en calentar cristal forma B a una temperatura entre 80° y 100° C.
- 10 45. Un proceso de acuerdo a la reivindicación 44 consistiendo en calentar cristal forma B a una temperatura entre 80° y 100° C, de preferencia entre 85° a 95° C, por 20 a 40, de preferencia 25 a 35 minutos.
- 15 46. Un proceso de acuerdo a las reivindicaciones 44 o 45 consistiendo en calentar cristal forma B a una temperatura entre 85° y 95° C, durante 25 a 35 minutos.
47. Un proceso para la producción de cristal forma E de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1 ,3-diol hidroclicorida de acuerdo a una o mas de las reivindicaciones 40 a 43, consistiendo en secar cristal B a 60° C a humedad relativa ambiente durante 2 a 6 semanas.
- 20 48. Un proceso acorde a una o mas de las reivindicaciones 44 a 47 donde el cristal forma B esta recientemente preparado.
49. Cristal forma E de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1 ,3-diol hidroclicorida obtenible mediante algún proceso de acuerdo a una o más de las reivindicaciones 44 a 48.
- 25 50. Composiciones que contengan uno o mas cristales de acuerdo a una o más de las reivindicaciones 1 a 5, 9 a 14, 19 a 24, 31 a 35, 39 a 43 y 49, preferentemente mezclas de cristales conteniendo uno o mas miembros seleccionados del grupo que comprende a las formas A, B, C, mas preferentemente una composición que contenga en la forma A.
- 30 51. Composiciones farmacéuticas conteniendo como ingrediente activo a o una mezcla de, de preferencia a, cristal(es) de acuerdo a una o más de las reivindicaciones 1 a 5, 9 a 14, 19 a 24, 31 a 35, 39 a 43 y 49 y conteniendo preferentemente por lo menos un aditivo y/o sustancia auxiliar acordes.
52. Medicamentos conteniendo como ingrediente activo a o una mezcla de, de preferencia a, cristal(es) de acuerdo a una o más de las reivindicaciones 1 a 5, 9 a 14, 19 a 24, 31 a 35, 39 a 43 y 49 y conteniendo preferentemente por lo menos un aditivo y/o sustancia auxiliar acordes.

53. Medicamentos de acuerdo a la reivindicación 52 para el tratamiento y/o profilaxis de una o más del grupo compuesto por dolor, incontinencia urinaria, depresión y ansiedad.
54. Medicamentos de acuerdo a la reivindicación 53, donde el dolor es elegido de entre el grupo que consiste de dolor agudo, dolor crónico, dolor visceral, dolor neuropático, dolor inflamatorio, aun más preferentemente dolor agudo o crónico.