



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-076543- -00000-0000

Fecha: 2007-07-26 15:45:03 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTE IYI Eve: 378 FASE NACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 45

PETITORIO

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I

Capítulo II

SOLICITANTE Nombre y **GRÜNENTHAL GmbH**
(71) Dirección: **Zieglerstrasse 6, 52078**
AACHEN, ALEMANIA.

Lugar de
Constitución: **AACHEN, ALEMANIA.**

REPRESENTANTE Nombre: **HUMBERTO RUBIO CAMACHO** IDENTIFICACIÓN
O APODERADO Dirección: **Carrera 7 No. 74 - 64, Of. 506** C.C. **17192.062**
(74) Teléfono: **3132408** Fax: **3131647** T.P. **50.007 CSJ**

INVENTOR(ES) Nombre y **VER ANEXO**
(72) Dirección:

PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/EP2006/001548** Fecha **21 DE FEBRERO DE 2006**

Publicación Internacional No. **WO 2006/089708** Fecha **31 DE AGOSTO DE 2006**

TÍTULO (54) **"Cristales de (1RS, 3RS, 6RS)-6- dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1 ,3-diol hidroclicrida"**

Clasificación Internacional (51)

Prioridad	(33) País de origen	(32) Fecha	(31) Número de solicitud
SI ☒ NO	EUROPA	25/02/2005	EP 05004183.9
	ALEMANIA	25/02/2005	DE 10 2005 009 217.9

Comprobante de pago No. **07-31,241** Fecha: **18 DE ABRIL DE 2007**

Bap

ANEXO

- 1) Michael GRUSS
Krebsstrasse 61,
52080 Aachen, Alemania**
- 2) Helmut BUSCHMANN
CL. Dels Alvellaners, 11,
E-08960 San Just Desvem, Barcelona, España**
- 3) Andreas FISCHER
Stockberg 16a,
52393 Hurtgenwald, Alemania**
- 4) Wolfgang HELL
Marshallstrasse 10,
52066 Aachen, Alemania**
- 5) Dagmar LISCHKE
Lohnerstrasse 4,
52249 Eschweiler, Alemania**

**EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE PATENTE DE INVENCION
DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL**

(21) No. SOLICITUD: (51) INT. CL.:
(22) FECHA DE PRESENTACIÓN: (71) SOLICITANTE: **GRÜNENTHAL GmbH**
(30) PRIORIDAD: **EUROPEA
ALEMANA**
(31) No. DE SOLICITUD: **05004183.9** (72) INVENTORES: **Michael GRUSS;**
10 2005 009 217.9 **Helmut BUSCHMANN;**
Andreas FISCHER;
(32) FECHA DE PRESENTACIÓN: **25 DE FEBRERO DE 2005** **Wolfgang HELL;**
Dagmar LISCHKE
(33) PAÍS: (74) APODERADO: **Humberto RUBIO CAMACHO**

Solicitud Internacional No. **PCT/EP2006/001548** Fecha **21 DE FEBRERO DE 2006**

Publicación Internacional No. **WO 2006/089708** Fecha **31 DE AGOSTO DE 2006**

FECHA ENTRADA EN FASE NACIONAL:

(54) TITULO: "Cristales de (1RS, 3RS, 6RS)-6- dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1 ,3-diol hidrocliclorida"

RESUMEN:

Cristal forma A 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 α* a temperatura ambiente mostrando por lo menos líneas de rayos X (valores 2-theta): 12.9 ± 0.2 , 17.5 ± 0.2 , 19.0 ± 0.2 , 19.3 ± 0.2 , 21.0 ± 0.2 y 25.3 ± 0.2 .

ANEXOS

- X Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- X Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica. **Copia auténtica reposa en el Expediente No. 02-113.541**
- X Poderes, si fuere el caso. **Copia auténtica reposa en el Expediente No. 02-113.541**
Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
Declaraciones
- X Copia de la publicación PCT
- X Copia informe búsqueda internacional.
Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- X Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
Copia del informe del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional (IPEA). (Incluye modificaciones)
Traducción de los anexos del examen preliminar internacional.
Copia de las modificaciones efectuadas de acuerdo con el Artículo 28 PCT en Fase Nacional.
De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
Arte final 12 x 12
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
Otros

(11) Figura característica:

(12)

HUMBERTO RUBIO CAMACHO

FIRMA



C.C.

17'192.062 de Bogotá

T.P.

50.007 Consejo Superior de
La Judicatura

PARA USO EXCLUSIVO DE
HUMBERTO RUBIO & CIA. LTDA

SOLICITUD DE PATENTE PCT
PCT/EP2006/001548

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-076543- -00000-0000

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 31,241
FECHA : ABRIL 18 DE 2007

Fecha: 2007-07-26 15:45:03 Dep. 2020 NULORLACIONES
Tra. 11 PATENTEYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 45

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
HUMBERTO RUBIO CAMACHO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	51110830	18/04/2007	4,860,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
50005-01-01	SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
31 August 2006 (31.08.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/089708 A1

(51) International Patent Classification:
C07C 217/54 (2006.01) A61K 31/135 (2006.01)

Hürtgenwald (DE). HELL, Wolfgang [DE/DE]; Marshallstrasse 10, 52066 Aachen (DE). LISCHKE, Dagmar [DE/DE]; Lohnerstrasse 4, 52249 Eschweiler (DE).

(21) International Application Number:
PCT/EP2006/001548

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date:
21 February 2006 (21.02.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
05004183.9 25 February 2005 (25.02.2005) EP
10 2005 009 217.9 25 February 2005 (25.02.2005) EP

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for all designated States except US): GRÜ-NENTHAL GMBH [DE/DE]; Zieglerstrasse 6, 52078 Aachen (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): GRUSS, Michael [DE/DE]; Krebsstrasse 61, 52080 Aachen (DE). BUSCHMANN, Helmut [DE/ES]; CL. Dels Alvel-laners, 11, E-08960 San Just Desvern Barcelona (ES). FISCHER, Andreas [DE/DE]; Stockberg 16a, 52393

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: CRYSTALLINE FORMS OF (1RS,3RS,6RS)-6-DIMETHYLAMINOMETHYL-1-(3-METHOXY-PHENYL)CYCLOHEXANE-1,3-DIOL HYDROCHLORIDE

(57) Abstract: This invention relates to solid crystalline forms of (1 RS,3RS,6RS)-6- Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)cyclohexane-1 ,3-diol hydrochloride (1), methods of producing 1, methods of use of 1, use of 1 as analgesics and pharmaceutical compositions comprising 1.

WO 2006/089708 A1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/001548

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07C217/54 A61K31/135

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 753 506 A (GRUENENTHAL GMBH) 15 January 1997 (1997-01-15) cited in the application example 18	1-56
A	US 5 733 936 A (BUSCHMANN ET AL) 31 March 1998 (1998-03-31) cited in the application example 20	1-56
A	US R E37 355 E1 (BUSCHMANN HELMUT HEINRICH ET AL) 4 September 2001 (2001-09-04) cited in the application example 18	1-56
A	WO 2005/009329 A (GRUENENTHAL GMBH; BARTHOLOMAEUS, JOHANNES) 3 February 2005 (2005-02-03) the whole document	1-56

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *S* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 April 2006

Date of mailing of the international search report

10/04/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.R. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Österle, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/001548

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0753506	A	15-01-1997	AT 183495 T 15-09-1999
			AU 703890 B2 01-04-1999
			AU 5945396 A 23-01-1997
			CA 2180816 A1 12-01-1997
			CN 1146987 A 09-04-1997
			DE 19525137 A1 16-01-1997
			DK 753506 T3 20-03-2000
			ES 2138271 T3 01-01-2000
			GR 3031304 T3 31-12-1999
			HK 1010364 A1 14-04-2000
			HU 9601884 A2 29-12-1997
			IL 118825 A 16-07-2000
			JP 9031033 A 04-02-1997
			PL 315192 A1 20-01-1997
			RU 2178409 C2 20-01-2002
			US 5733936 A 31-03-1998
			ZA 9605866 A 29-01-1997
US 5733936	A	31-03-1998	AT 183495 T 15-09-1999
			AU 703890 B2 01-04-1999
			AU 5945396 A 23-01-1997
			CA 2180816 A1 12-01-1997
			CN 1146987 A 09-04-1997
			DE 19525137 A1 16-01-1997
			DK 753506 T3 20-03-2000
			EP 0753506 A1 15-01-1997
			ES 2138271 T3 01-01-2000
			GR 3031304 T3 31-12-1999
			HK 1010364 A1 14-04-2000
			HU 9601884 A2 29-12-1997
			IL 118825 A 16-07-2000
			JP 9031033 A 04-02-1997
			PL 315192 A1 20-01-1997
			RU 2178409 C2 20-01-2002
			ZA 9605866 A 29-01-1997
US RE37355	E1	04-09-2001	NONE
WO 2005009329	A	03-02-2005	CA 2533330 A1 03-02-2005
			DE 10333835 A1 10-03-2005



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 tratamiento exitoso y satisfactorio para el último, queda manifestado en el gran número
- 15 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.

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,

20 preferentemente útiles en los tratamientos para el dolor.

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.

25 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-

30 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.

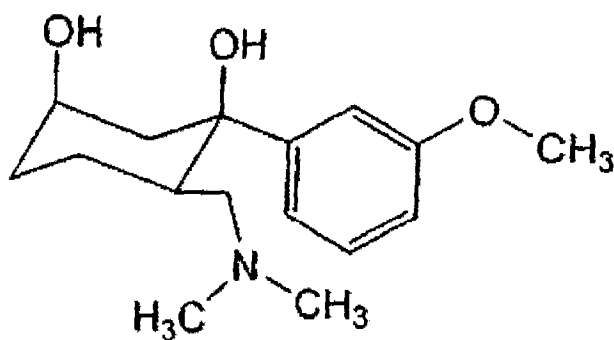
Esta es la primera vez que se tiene acceso a los polimorfismos relevantes de este

35 compuesto farmacéutico. Las formas polimórficas son importantes para la evaluación de la síntesis, estabilidad y seguridad de tanto este compuesto como formulas farmacéuticas

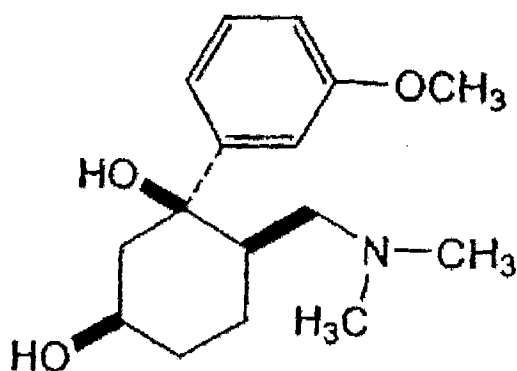
hechas a partir de el. Además, cada una de las formas polimórficas son importantes en términos de los diferentes procesos farmacéuticos que puedan ser utilizados, el los cuales, cada uno de los polimorfismos son ventajosos con sus particulares propiedades físico-químicas.

5

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. 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 $23 \pm 3^\circ \text{C}$.

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 hidroclicida 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 ± 0.2 , 17.5 ± 0.2 , 19.0 ± 0.2 , 19.3 ± 0.2 , 21.0 ± 0.2 , 25.3 ± 0.2 .

Para discriminar el cristal forma A 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 A al usar difracción de polvo medido con radiación $Cu K\alpha$ a temperatura ambiente, son: 11.0 ± 0.2 , 12.3 ± 0.2 , 12.9 ± 0.2 , 16.6 ± 0.2 , 17.9 ± 0.2 , 19.0 ± 0.2 , 25.3 ± 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 hidroclicida, 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 hidroclicida en un espectro de RAMAN medido con un láser con una longitud de onda de 632nm son: 227 ± 4 , 262 ± 4 , 643 ± 4 , 716 ± 4 , 813 ± 4 , 830 ± 4 , 970 ± 4 , 993 ± 4 , 1252 ± 4 , 2973 ± 4 y 3273 ± 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 hidroclicida consistiendo este en la precipitación de la solución base de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1 ,3-diol con ácido clorhídrico concentrado, revolviendo y filtrando la fase líquida, secando los sólidos entre 40° y 60° C (preferentemente entre 45° y 55° C), con una presión reducida a menos de 300 milibares (de preferencia 150 milibares), por entre 20 y 40 horas (preferentemente entre 20 y 28), manteniendo la temperatura entre 120° y 140° C (de preferencia entre 125° y 135° 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° y 70° C (preferencia 55° a 65° C) y secar el producto por otras entre 20 y 60 horas (de preferencia 20 a 30) a una temperatura entre 50° y 70° C (preferencia 55° a 65° C) , a menos de 150 milibares.

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 milibares 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 milibares de presión. La sustancia obtenida es el cristal forma A de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)ciclohexano-1,3-diol hidrocliclorida.

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

15 El cristal forma A de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)ciclohexano-1,3-diol hidrocliclorida 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.

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

30 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-metoxifenil)ciclohexano-1,3-diol hidrocliclorida, de acuerdo al invento, y por lo menos un aditivo y/o sustancia auxiliar acordes.

35 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 ± 0.2 , 13.6 ± 0.2 , 14.6 ± 0.2 , 16.3 ± 0.2 , 20.6 ± 0.2 y 29.6 ± 0.2 .

Para discriminar el cristal forma B 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 B al usar difracción de polvo medido con radiación $Cu K\alpha$ a temperatura ambiente, son: 9.7 ± 0.2 , 10.5 ± 0.2 , 13.6 ± 0.2 , 14.6 ± 0.2 , 20.6 ± 0.2 , 21.6 ± 0.2 , 27.2 ± 0.2 y 29.6 ± 0.2 .

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

encarnación del proceso el cristal forma B de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1 ,3-diol hidroclicida 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 hidroclicida en una mezcla de aproximadamente 100 μ 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 hidroclicida 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 hidroclicida 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 hidroclicida. 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 hidroclicida, 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-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: 14.1 ± 0.2 , 17.4 ± 0.2 , 19.5 ± 0.2 , 20.0 ± 0.2 , 23.4 ± 0.2 y 26.6 ± 0.2 .

- 5 Para discriminar el cristal forma C de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxv-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
- 10 características de la forma C al usar difracción de polvo medido con radiación $Cu K\alpha$ a temperatura ambiente, son: 11.9 ± 0.2 , 12.2 ± 0.2 , 12.6 ± 0.2 , 15.4 ± 0.2 , 17.3 ± 0.2 , 22.3 ± 0.2 y 23.4 ± 0.2 .

- La técnica de RAMAN también puede ser utilizada para identificar la forma C del
- 15 compuesto (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxv-fenil)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-metoxv-fenil)ciclohexano-1 ,3-diol hidroclicorida en un espectro de RAMAN medido con un láser con una longitud de onda de
- 20 632nm son: 239 ± 4 , 305 ± 4 , 448 ± 4 , 502 ± 4 , 537 ± 4 , 722 ± 4 , 830 ± 4 , 992 ± 4 , 1094 ± 4 , 1243 ± 4 , 2928 ± 4 y 2945 ± 4 cm^{-1} .

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

- En otro aspecto el invento describe el proceso de producción del cristal forma C de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxv-fenil)ciclohexano-1 ,3-diol hidroclicorida,
- 30 consistiendo este en los pasos de disolver la base libre (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxv-fenil)ciclohexano-1 ,3-diol en isopropanol a 40° a XX° C, donde XX° es el punto de ebullición del isopropanol a las condiciones dadas (aproximadamente 82° C bajo condiciones ambientales normales), enfriamiento y
- 35 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 hidrociorida en forma C se recupera al filtrar por vacío inmediatamente después de la formación.

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.

El medio liquido 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.

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 hidrociorida obtenible mediante algún método descrito en el presente documento.

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.

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 FALTA DISCLOSURE.

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

- 10 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 hidrocliclorida, de acuerdo al invento, y por lo menos un aditivo y/o sustancia auxiliar apropiado.

- 15 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 hidrocliclorida 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 ± 0.2 , 18.6 ± 0.2 , 19.0 ± 0.2 , 19.9 ± 0.2 y 25.7 ± 0.2 .

- 20 Para discriminar el cristal forma D de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)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
- 25 características de la forma D al usar difracción de polvo medido con radiación $Cu K\alpha$ a temperatura ambiente, son: 10.3 ± 0.2 , 12.7 ± 0.2 , 13.0 ± 0.2 , 13.5 ± 0.2 , 18.6 ± 0.2 , 25.7 ± 0.2 y 28.7 ± 0.2 .

- 30 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 hidrocliclorida, 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,
- 35 consistiendo este en calentar el cristal forma B hasta una temperatura de al menos $160^{\circ}C$.

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.

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. 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 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.

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.

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 siguiente: 9.7 ± 0.2 , 14.9 ± 0.2 , 16.6 ± 0.2 , 19.2 ± 0.2 , 21.4 ± 0.2 y 27.3 ± 0.2 .

Para discriminar el cristal forma E de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)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 E al usar difracción de polvo medido con radiación $Cu K\alpha$ a temperatura ambiente, son: 10.7 ± 0.2 , 14.9 ± 0.2 , 21.4 ± 0.2 , 22.4 ± 0.2 , 24.2 ± 0.2 y 28.9 ± 0.2 .

5

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 hidrocliclorida, como muestra la Figura 10.

- 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 hidrocliclorida, consistiendo este en calentar el cristal forma B hasta 80° a 100° C.

- 15 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 hidrocliclorida, consistiendo este en calentar el cristal forma B hasta entre 80° a 100° C, de preferencia entre 85° y 95° C, durante 20 a 40 minutos, de preferencia entre 25 y 35 minutos.

- 20 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, preparada recientemente. Una pequeña muestra es calentada en un tubo capilar para XRPD (difracción de rayos X en polvo) hasta los 90° C por aproximadamente 30 minutos. A esta temperatura, se recupera (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1 ,3-diol hidrocliclorida 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 hidrocliclorida a 60° C y humedad relativa ambiente durante 2 a 6 semanas.

- 30 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 hidrocliclorida obtenible mediante algún método descrito en el presente documento.

El cristal preferido es la forma A.

- 35 El cristal preferido es la forma B.

El cristal preferido es la forma C.

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.

5

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

10 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 seleccionados del grupo de las formas A, B, C, muy preferidas consistiendo en la forma C.

15 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 invento y conteniendo de preferencia por lo menos un aditivo y/o sustancia auxiliar apropiado.

20 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 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.

25 Composiciones farmacéuticas de acuerdo al invento pueden, de preferencia, contener en 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
30 medicas liquidas en la forma de soluciones inyectables, gotas o jugos. Como preparaciones médicas sólidas o semisólidas en forma de gránulos, tabletas, pellets, parches, capsulas, yesos o aerosoles.

35 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 multipartícula como pellets y cristales, pueden ser comprimidas en tabletas, usadas para llenas capsulas o suspendidas en algún líquido 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 percutaneas apropiadas.
- 10 Preparaciones que puedan ser administradas de manera oral o percutanea 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.
- 15 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^a edición, Mack publishing Company, Easton, Pa. (1985), en particular en la parte 8, capítulos del
- 20 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 medica y gravedad de la situación.
- 25 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
- 30 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,
- 35 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.

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

La recopilación de los datos de difracción de polvo, se llevo a cabo con un difractómetro STOE Stadi P equipado con un monocromador de germanio y un detector de posición lincal. 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 (2θ) para la medición fue 2° a 50° . El ancho por nivel fue de 0.05° . Los datos fueron obtenidos a una temperatura de $23^\circ \pm 1^\circ$.

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.

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 llevo 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° 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 $3^\circ/\text{minuto}$ ($0.4 \text{ seg./}0.02^\circ$) de 2.5° a $40^\circ 2\theta$. Un Standard de silicón fue analizado cada día para comprobar la optima 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 2θ, 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				

5

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

Los polimorfismos de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-
10 fenil)ciclohexano-1 ,3-diol hidroclo-rida 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 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.

5 **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
10 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 cm^{-1} . La muestra fue preparada para el análisis poniendo una porción en un tubo de vidrio de 5mm. De diámetro y luego
15 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.

20

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
25 $\text{Cu K}\alpha$. 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° 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 $3^\circ/\text{minuto}$ ($0.4 \text{ seg./}0.02^\circ$) de 2.5° a 40° 2θ .
30 Un standard de silicón fue analizado cada día para comprobar la optima alineación del 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
35 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:

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)

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

Ejemplo 8:

a)

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.

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 dejo 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, 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:

5 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:

10 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 los casos las muestras resultaron ser solamente cristal forma B.

Ejemplo 13:

15 Varios miligramos de cristal forma A fueron suspendidos en una mezcla de etanol y agua (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.

25

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 α* a temperatura ambiente mostrando por lo menos líneas de rayos X (valores 2-theta): 12.9 ± 0.2 , 17.5 ± 0.2 , 19.0 ± 0.2 , 19.3 ± 0.2 , 21.0 ± 0.2 y 25.3 ± 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 α* a temperatura ambiente mostrando en adición por lo menos líneas de rayos X (valores 2-theta): 11.0 ± 0.2 , 12.3 ± 0.2 , 16.6 ± 0.2 y 17.9 ± 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 α* esencialmente como la figura 1.
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 ± 4 , 262 ± 4 , 643 ± 4 , 716 ± 4 , 813 ± 4 , 830 ± 4 , 970 ± 4 , 993 ± 4 , 1252 ± 4 , 2973 ± 4 y 3273 ± 4 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. esencialmente como la figura 2.
6. Un proceso para la producción de cristal forma A de (1RS, 3RS, 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° y 60° C y reduciendo la presión a menos de 300 milibares durante 20 a 24 horas, luego manteniendo la temperatura entre 120° y 140° C por 60 a 80 horas a menos de 150 milibares de presión, seguido por una reducción de la temperatura a entre 50° y 70° C y secando el producto por otras entre 20 y 60 horas a una temperatura de 50° a 70° 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-metoxi-fenil)ciclohexano-1 ,3-diol hidroclicorida con acido clorhídrico, revolviendo y filtrando, secando el sólido así obtenido a 45° a 55° C, presión a
5 bajo 150 milibares durante 20 a 28 horas, luego manteniendo la temperatura entre 125° y 135° C durante 70 a 74 horas a una presión bajo 150 milibares, 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 150 milibares.
8. Un proceso de acuerdo a la reivindicación 6 o 7 consistiendo en los pasos de
10 precipitar la solución de base libre de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-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 150 milibares durante 24 horas, manteniendo la temperatura a 130° C por 62 a 82 horas y
15 subsecuentemente reduciendo la temperatura a 60° C y secando por otras 24 horas a 60° C y presión bajo los 150 milibares.
9. Cristal forma A de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1 ,3-diol hidroclicorida obtenible por un proceso acorde a las reivindicaciones 6 a 8.
- 20 10. Cristal forma B 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 ± 0.2 , 13.6 ± 0.2 , 14.6 ± 0.2 , 16.3 ± 0.2 , 20.6 ± 0.2 y 29.6 ± 0.2 .
- 25 11. Cristal forma B 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): 10.5 ± 0.2 , 21.6 ± 0.2 y 27.2 ± 0.2 .
- 30 12. Cristal forma B 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 $Cu K\alpha$ esencialmente como la figura 3.
- 35 13. Cristal forma B 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. 633 ± 4 , 720 ± 4 , 836 ± 4 , 995 ± 4 , 1109 ± 4 , 1600 ± 4 , 2921 ± 4 y 2944 ± 4 cm^{-1} .

14. Cristal forma B 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. esencialmente como la figura 4.
15. Un proceso para la producción de cristal forma B de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-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.
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.
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.
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 hidroclicorida en una mezcla de aproximadamente 100 μl 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.
19. Cristal forma B 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 15 a 18.
20. Cristal forma C de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol hidroclicorida en una medición de difracción de polvo usando radiación $\text{Cu K}\alpha$ a temperatura ambiente mostrando por lo menos líneas de rayos X (valores 2-theta): 14.1 ± 0.2 , 17.4 ± 0.2 , 19.5 ± 0.2 , 20.0 ± 0.2 , 23.4 ± 0.2 y 26.6 ± 0.2 .
21. Cristal forma C 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 $\text{Cu K}\alpha$ a temperatura

ambiente mostrando en adición por lo menos líneas de rayos X (valores 2-theta):
 11.9 ± 0.2 , 12.2 ± 0.2 , 12.6 ± 0.2 , 15.4 ± 0.2 , 17.3 ± 0.2 y 22.3 ± 0.2 .

22. Cristal forma C de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)ciclohexano-1,3-diol hidroclicorida mostrando un diagrama de rayos X (valores 2-theta) en una difracción de polvo medida usando radiación $Cu K\alpha$ esencialmente como la figura 5.
23. Cristal forma C de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)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. 239 ± 4 , 305 ± 4 , 448 ± 4 , 502 ± 4 , 537 ± 4 , 722 ± 4 , 830 ± 4 , 992 ± 4 , 1094 ± 4 , 1243 ± 4 , 2928 ± 4 y 2945 ± 4 cm^{-1} .
24. Cristal forma C de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)ciclohexano-1,3-diol hidroclicorida mostrando un espectro de RAMAN medido usando un láser de longitud de onda de 632 nm. esencialmente como la figura 6.
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-metoxifenil)ciclohexano-1,3-diol en isopropanol a temperatura por sobre la temperatura ambiente.
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-metoxifenil)ciclohexano-1,3-diol en isopropanol a una temperatura de 40° a XX° C, donde XX° representa el punto de ebullición del isopropanol bajo las condiciones presentes, enfriando y tratando la solución con cloruro de hidrogeno.
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-metoxifenil)ciclohexano-1,3-diol en isopropanol a una temperatura de 45° a XX° C, donde XX° representa el punto de ebullición del isopropanol bajo las condiciones presentes, enfriar a temperatura ambiente y tratar la solución con ácido clorhídrico en forma gaseosa sin humedad.
28. Un proceso para la 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 líquido, revolver la suspensión resultante y filtrar.
29. Un proceso de acuerdo a la reivindicación 28 en el que el medio líquido es acetonitrilo y agua, etanol o una mezcla de tetrahidrofurano y metanol.

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.
- 5 31. Cristal forma C de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)ciclohexano-1,3-diol hidroclicorida obtenible pro un proceso de acuerdo a una o más de las reivindicaciones 25 a 30.
- 10 32. Cristal forma D 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 mostrando por lo menos líneas de rayos X (valores 2-theta): 17.9 ± 0.2 , 18.6 ± 0.2 , 19.0 ± 0.2 , 19.9 ± 0.2 y 25.7 ± 0.2 .
- 15 33. Cristal forma D de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)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): 10.3 ± 0.2 , 12.7 ± 0.2 , 13.0 ± 0.2 , 13.5 ± 0.2 y 28.7 ± 0.2 .
- 20 34. Cristal forma D de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)ciclohexano-1,3-diol hidroclicorida mostrando un diagrama de rayos X (valores 2-theta) en una difracción de polvo medida usando radiación $Cu K\alpha$ esencialmente como la figura 7.
- 25 35. Cristal forma D de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)ciclohexano-1,3-diol hidroclicorida mostrando un espectro de RAMAN medido usando un láser de longitud de onda de 632 nm. esencialmente como la figura 8.
- 30 36. Un proceso para la producción de cristal forma D de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)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° C.
- 35 37. Un proceso de acuerdo a la reivindicación 36 consistiendo en los pasos de calentar forma B hasta una temperatura entre 160° y 185° C, de preferencia entre 175° y 185° C, por 20 a 50, de preferencia 30 a 40 minutos, y enfriar a temperatura ambiente.
38. Un proceso de acuerdo a las reivindicaciones 36 o 37, consistiendo en calentar forma B hasta una temperatura de entre 175° y 186° C durante 30 a 40 minutos, y enfriar a temperatura ambiente.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113	114	115	116	117	118	119	120	121	122	123	124	125	126	127	128	129	130	131	132	133	134	135	136	137	138	139	140	141	142	143	144	145	146	147	148	149	150	151	152	153	154	155	156	157	158	159	160	161	162	163	164	165	166	167	168	169	170	171	172	173	174	175	176	177	178	179	180	181	182	183	184	185	186	187	188	189	190	191	192	193	194	195	196	197	198	199	200	201	202	203	204	205	206	207	208	209	210	211	212	213	214	215	216	217	218	219	220	221	222	223	224	225	226	227	228	229	230	231	232	233	234	235	236	237	238	239	240	241	242	243	244	245	246	247	248	249	250	251	252	253	254	255	256	257	258	259	260	261	262	263	264	265	266	267	268	269	270	271	272	273	274	275	276	277	278	279	280	281	282	283	284	285	286	287	288	289	290	291	292	293	294	295	296	297	298	299	300	301	302	303	304	305	306	307	308	309	310	311	312	313	314	315	316	317	318	319	320	321	322	323	324	325	326	327	328	329	330	331	332	333	334	335	336	337	338	339	340	341	342	343	344	345	346	347	348	349	350	351	352	353	354	355	356	357	358	359	360	361	362	363	364	365	366	367	368	369	370	371	372	373	374	375	376	377	378	379	380	381	382	383	384	385	386	387	388	389	390	391	392	393	394	395	396	397	398	399	400	401	402	403	404	405	406	407	408	409	410	411	412	413	414	415	416	417	418	419	420	421	422	423	424	425	426	427	428	429	430	431	432	433	434	435	436	437	438	439	440	441	442	443	444	445	446	447	448	449	450	451	452	453	454	455	456	457	458	459	460	461	462	463	464	465	466	467	468	469	470	471	472	473	474	475	476	477	478	479	480	481	482	483	484	485	486	487	488	489	490	491	492	493	494	495	496	497	498	499	500	501	502	503	504	505	506	507	508	509	510	511	512	513	514	515	516	517	518	519	520	521	522	523	524	525	526	527	528	529	530	531	532	533	534	535	536	537	538	539	540	541	542	543	544	545	546	547	548	549	550	551	552	553	554	555	556	557	558	559	560	561	562	563	564	565	566	567	568	569	570	571	572	573	574	575	576	577	578	579	580	581	582	583	584	585	586	587	588	589	590	591	592	593	594	595	596	597	598	599	600	601	602	603	604	605	606	607	608	609	610	611	612	613	614	615	616	617	618	619	620	621	622	623	624	625	626	627	628	629	630	631	632	633	634	635	636	637	638	639	640	641	642	643	644	645	646	647	648	649	650	651	652	653	654	655	656	657	658	659	660	661	662	663	664	665	666	667	668	669	670	671	672	673	674	675	676	677	678	679	680	681	682	683	684	685	686	687	688	689	690	691	692	693	694	695	696	697	698	699	700	701	702	703	704	705	706	707	708	709	710	711	712	713	714	715	716	717	718	719	720	721	722	723	724	725	726	727	728	729	730	731	732	733	734	735	736	737	738	739	740	741	742	743	744	745	746	747	748	749	750	751	752	753	754	755	756	757	758	759	760	761	762	763	764	765	766	767	768	769	770	771	772	773	774	775	776	777	778	779	780	781	782	783	784	785	786	787	788	789	790	791	792	793	794	795	796	797	798	799	800	801	802	803	804	805	806	807	808	809	810	811	812	813	814	815	816	817	818	819	820	821	822	823	824	825	826	827	828	829	830	831	832	833	834	835	836	837	838	839	840	841	842	843	844	845	846	847	848	849	850	851	852	853	854	855	856	857	858	859	860	861	862	863	864	865	866	867	868	869	870	871	872	873	874	875	876	877	878	879	880	881	882	883	884	885	886	887	888	889	890	891	892	893	894	895	896	897	898	899	900	901	902	903	904	905	906	907	908	909	910	911	912	913	914	915	916	917	918	919	920	921	922	923	924	925	926	927	928	929	930	931	932	933	934	935	936	937	938	939	940	941	942	943	944	945	946	947	948	949	950	951	952	953	954	955	956	957	958	959	960	961	962	963	964	965	966	967	968	969	970	971	972	973	974	975	976	977	978	979	980	981	982	983	984	985	986	987	988	989	990	991	992	993	994	995	996	997	998	999	1000	1001	1002	1003	1004	1005	1006	1007	1008	1009	1010	1011	1012	1013	1014	1015	1016	1017	1018	1019	1020	1021	1022	1023	1024	1025	1026	1027	1028	1029	1030	1031	1032	1033	1034	1035	1036	1037	1038	1039	1040	1041	1042	1043	1044	1045	1046	1047	1048	1049	1050	1051	1052	1053	1054	1055	1056	1057	1058	1059	1060	1061	1062	1063	1064	1065	1066	1067	1068	1069	1070	1071	1072	1073	1074	1075	1076	1077	1078	1079	1080	1081	1082	1083	1084	1085	1086	1087	1088	1089	1090	1091	1092	1093	1094	1095	1096	1097	1098	1099	1100	1101	1102	1103	1104	1105	1106	1107	1108	1109	1110	1111	1112	1113	1114	1115	1116	1117	1118	1119	1120	1121	1122	1123	1124	1125	1126	1127	1128	1129	1130	1131	1132	1133	1134	1135	1136	1137	1138	1139	1140	1141	1142	1143	1144	1145	1146	1147	1148	1149	1150	1151	1152	1153	1154	1155	1156	1157	1158	1159	1160	1161	1162	1163	1164	1165	1166	1167	1168	1169	1170	1171	1172	1173	1174	1175	1176	1177	1178	1179	1180	1181	1182	1183	1184	1185	1186	1187	1188	1189	1190	1191	1192	1193	1194	1195	1196	1197	1198	1199	1200	1201	1202	1203	1204	1205	1206	1207	1208	1209	1210	1211	1212	1213	1214	1215	1216	1217	1218	1219	1220	1221	1222	1223	1224	1225	1226	1227	1228	1229	1230	1231	1232	1233	1234	1235	1236	1237	1238	1239	1240	1241	1242	1243	1244	1245	1246	1247	1248	1249	1250	1251	1252	1253	1254	1255	1256	1257	1258	1259	1260	1261	1262	1263	1264	1265	1266	1267	1268	1269	1270	1271	1272	1273	1274	1275	1276	1277	1278	1279	1280	1281	1282	1283	1284	1285	1286	1287	1288	1289	1290	1291	1292	1293	1294	1295	1296	1297	1298	1299	1300	1301	1302	1303	1304	1305	1306	1307	1308	1309	1310	1311	1312	1313	1314	1315	1316	1317	1318	1319	1320	1321	1322	1323	1324	1325	1326	1327	1328	1329	1330	1331	1332	1333	1334	1335	1336	1337	1338	1339	1340	1341	1342	1343	1344	1345	1346	1347	1348	1349	1350	1351	1352	1353	1354	1355	1356	1357	1358	1359	1360	1361	1362	1363	1364	1365	1366	1367	1368	1369	1370	1371	1372	1373	1374	1375	1376	1377	1378	1379	1380	1381	1382	1383	1384	1385	1386	1387	1388	1389	1390	1391	1392	1393	1394	1395	1396	1397	1398	1399	1400	1401	1402	1403	1404	1405	1406	1407	1408	1409	1410	1411	1412	1413	1414	1415	1416	1417	1418	1419	1420	1421	1422	1423	1424	1425	1426	1427	1428	1429	1430	1431	1432	1433	1434	1435	1436	1437	1438	1439	1440	1441	1442	1443	1444	1445	1446	1447	1448	1449	1450	1451	1452	1453	1454	1455	1456	1457	1458	1459	1460	1461	1462	1463	1464	1465	1466	1467	1468	1469	1470	1471	1472	1473	1474	1475	1476	1477	1478	1479	1480	1481	1482	1483	1484	1485	1486	1487	1488	1489	1490	1491	1492	1493	1494	1495	1496</
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	--------

39. Cristal forma D de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)ciclohexano-1,3-diol hidroclicorida obtenible por algùn proceso acorde a una o más de las reivindicaciones 36 a 38.
- 5 40. Cristal forma E 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 mostrando por lo menos líneas de rayos X (valores 2-theta): 9.7 ± 0.2 , 14.9 ± 0.2 , 16.6 ± 0.2 , 19.2 ± 0.2 , 21.4 ± 0.2 y 27.3 ± 0.2 .
- 10 41. Cristal forma D de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)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 ± 0.2 , 14.9 ± 0.2 , 21.4 ± 0.2 , 22.4 ± 0.2 , 24.2 ± 0.2 y 28.9 ± 0.2 .
- 15 42. Cristal forma E de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)ciclohexano-1,3-diol hidroclicorida mostrando un diagrama de rayos X (valores 2-theta) en una difracción de polvo medida usando radiación $Cu K\alpha$ esencialmente como la figura 9.
- 20 43. Cristal forma E de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)ciclohexano-1,3-diol hidroclicorida mostrando un espectro de RAMAN medido usando un láser de longitud de onda de 632 nm. esencialmente como la figura 10.
- 25 44. Un proceso para la producción de cristal forma E de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)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.
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.
- 30 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-metoxifenil)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.
- 35 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-metoxifenil)ciclohexano-1,3-diol hidroclicorida obtenible mediante algún proceso de acuerdo a una o más de las reivindicaciones 44 a 48.
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.
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.
55. Uso de una o una mezcla de, preferentemente una, forma(s) de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 5, 9 a 14, 19 a 24, 31 a 35, 39 a 43 y 49 para la producción de una medicamento para el tratamiento del dolor, incontinencia urinaria, depresión y ansiedad.
56. Uso de acuerdo a la reivindicación 55, 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.

Figura 1 Diagrama de difraccion de rayos X en polvo de la forma A

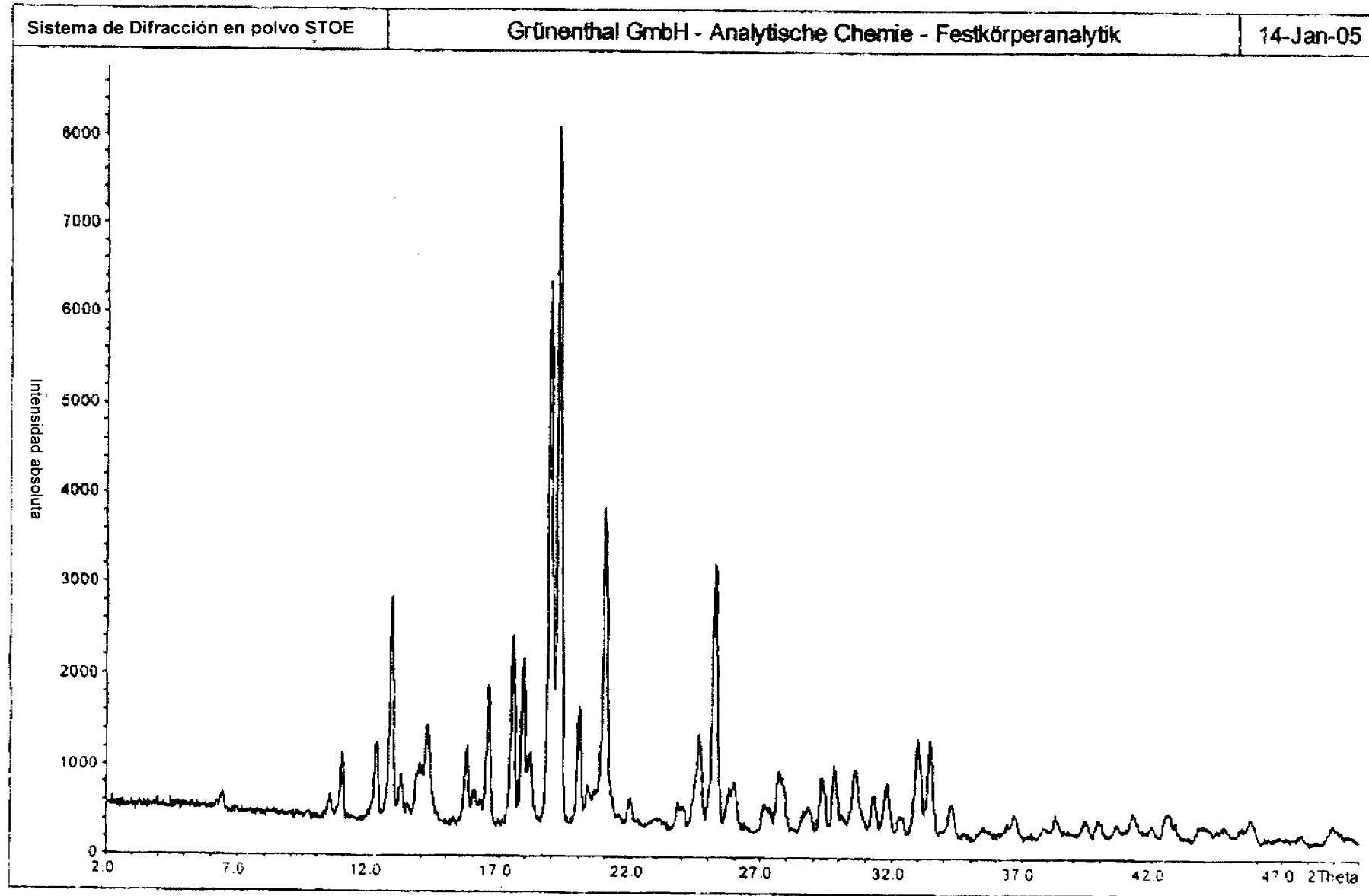


Figura 2 Espectro de RAMAN de la forma A

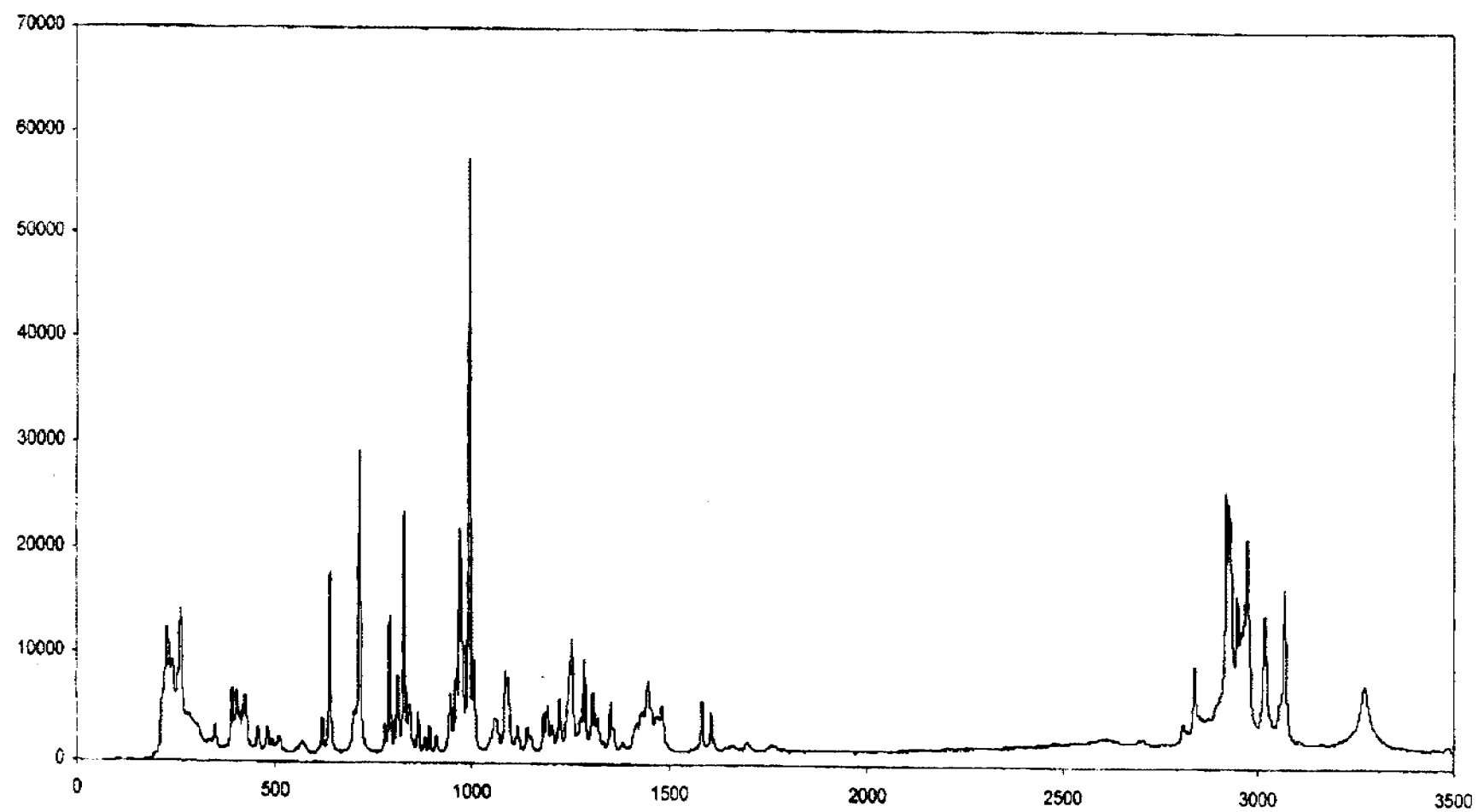


Figura 4 Espectro de RAMAN de la forma B

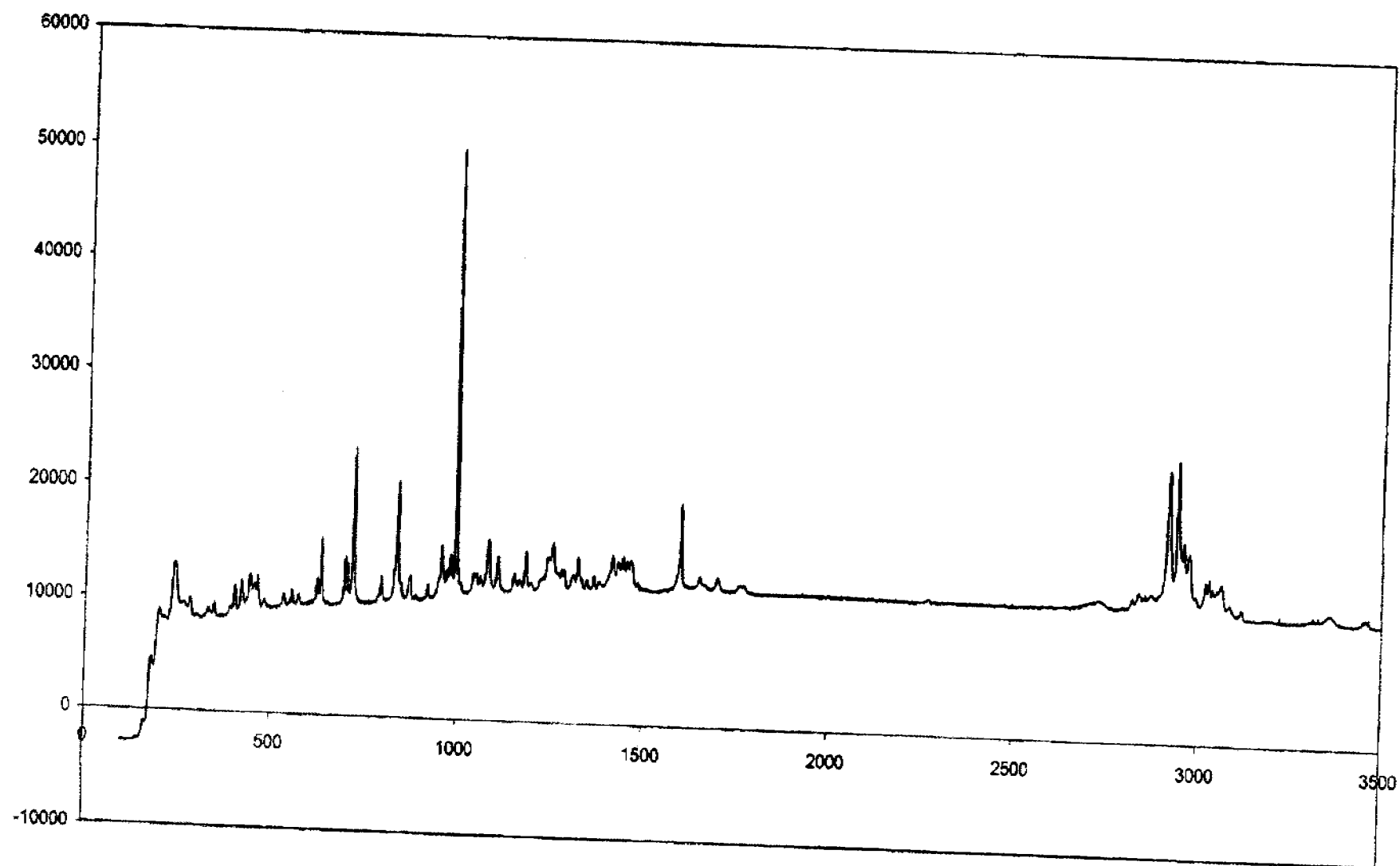


Figura 5 Diagrama de difraccion de rayos X en polvo de la forma C

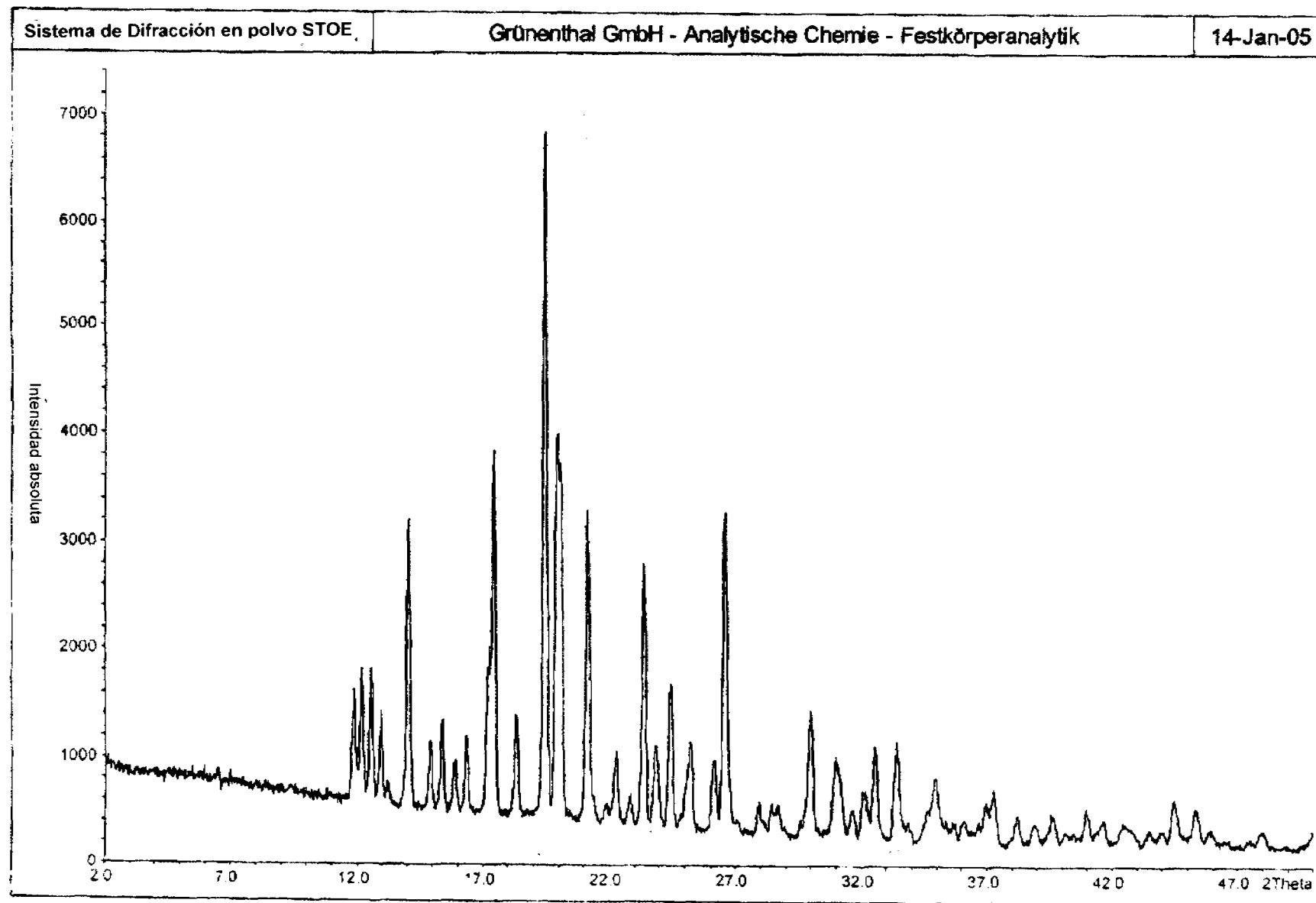
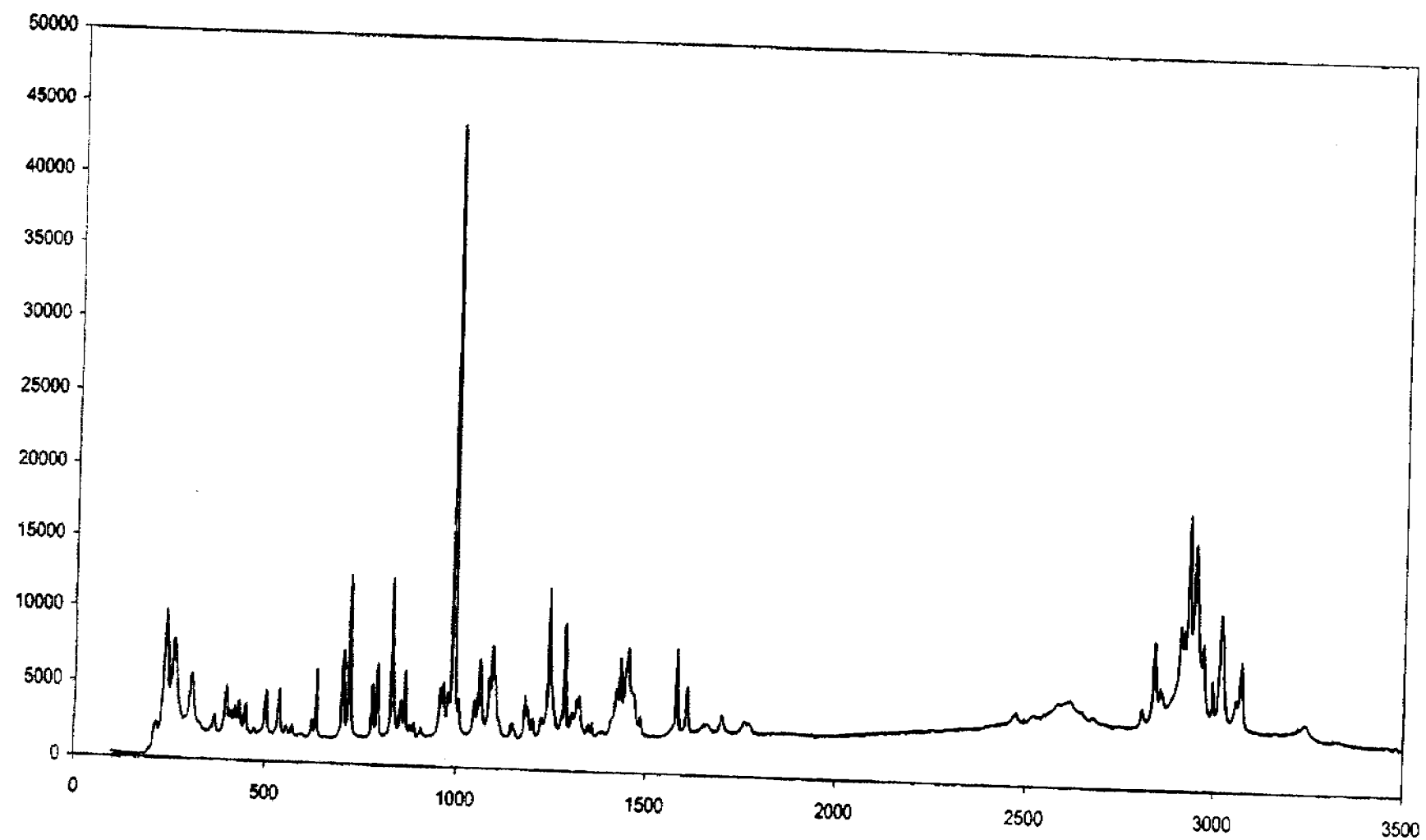


Figura 6 Espectro de RAMAN de la forma C



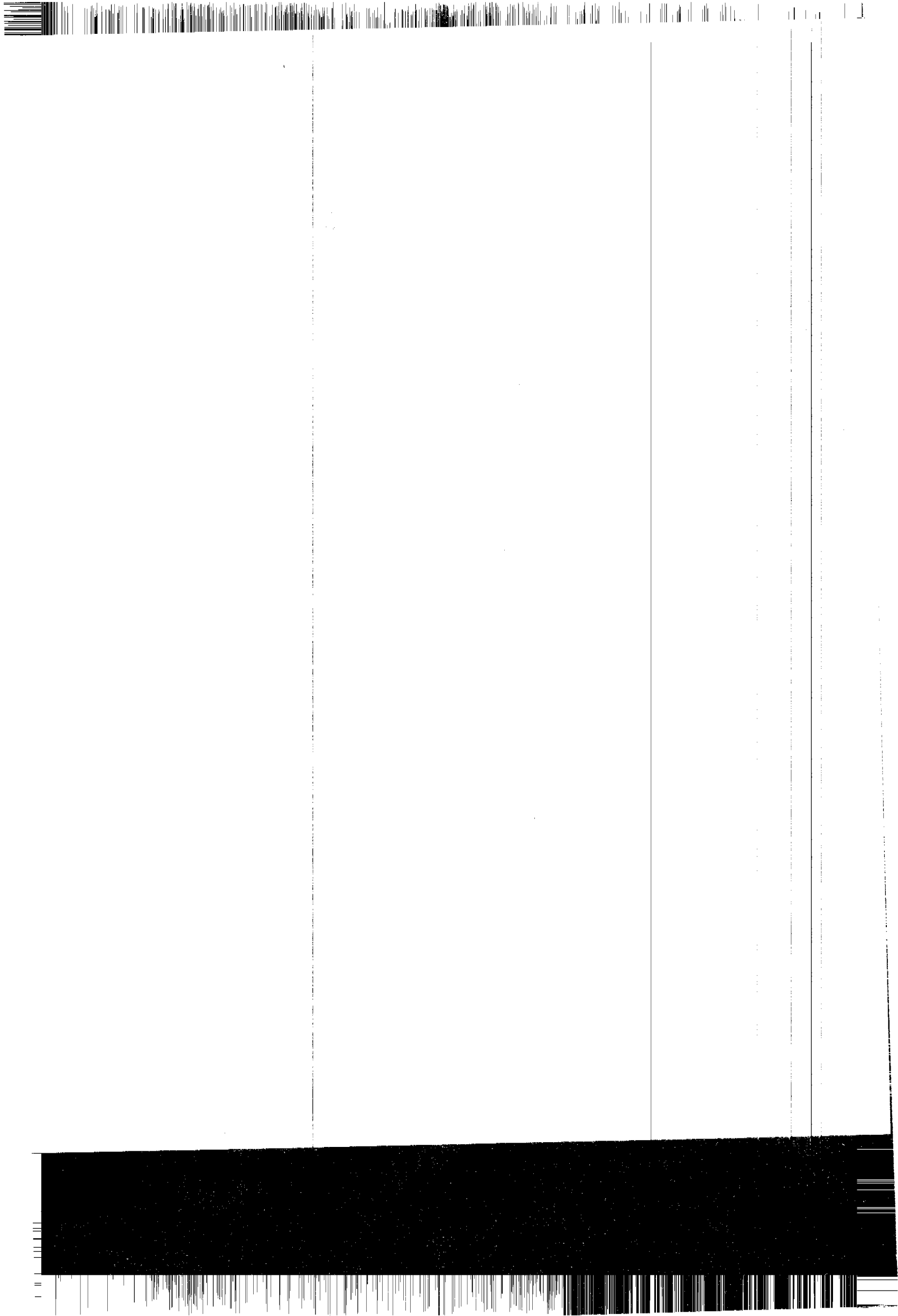


Figura 7 Diagrama de difracción de rayos X en polvo de la forma D

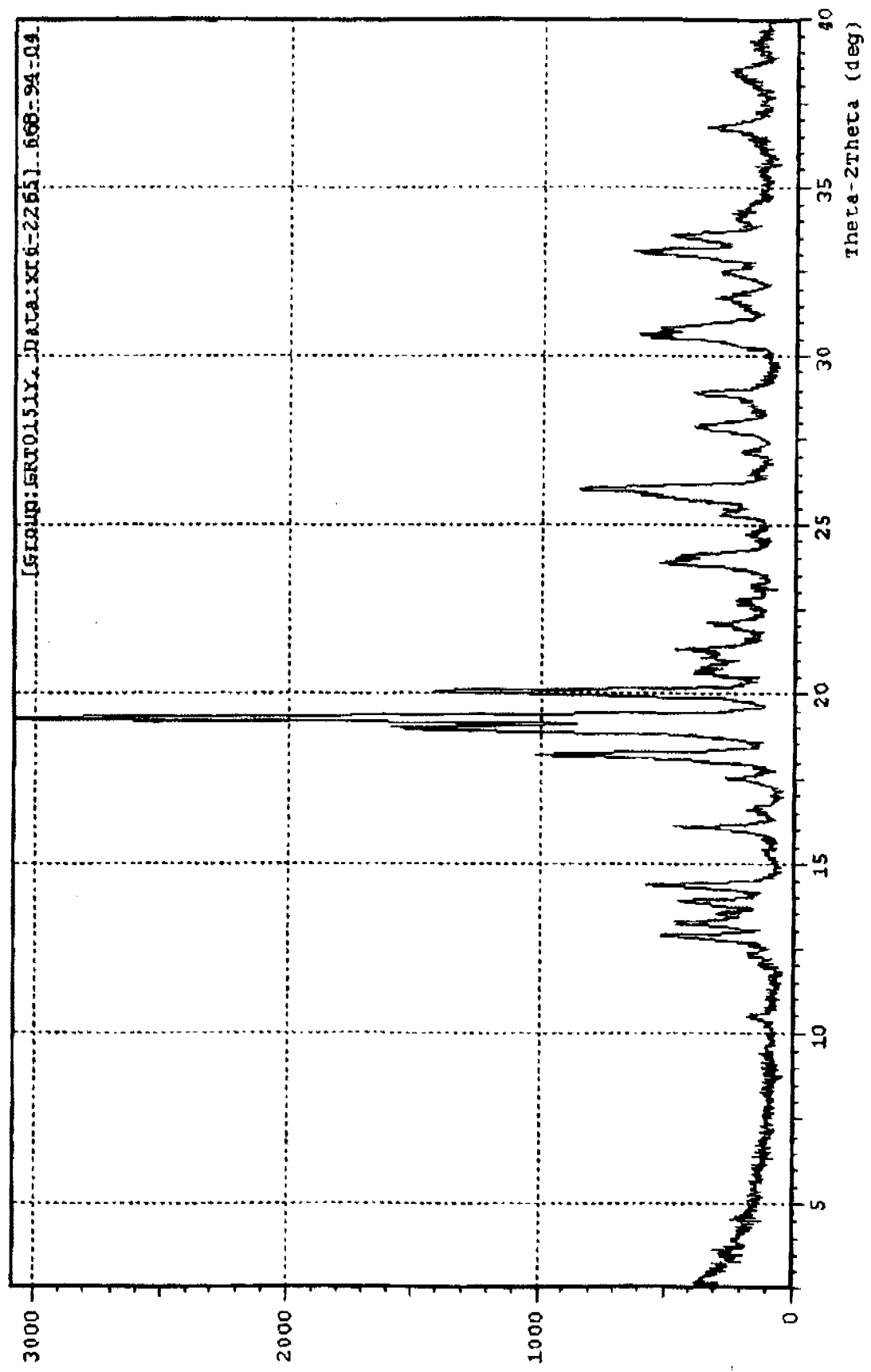
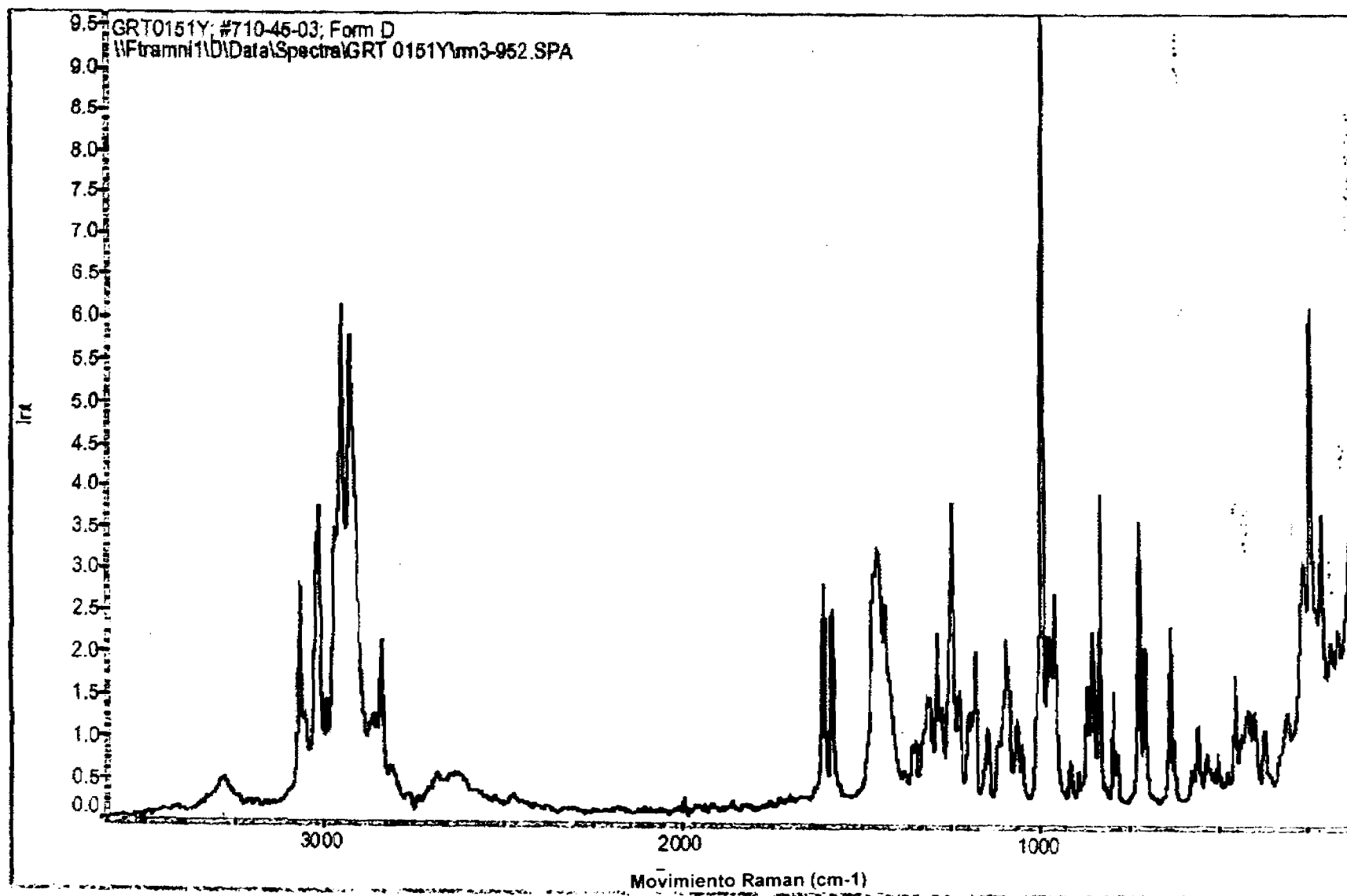
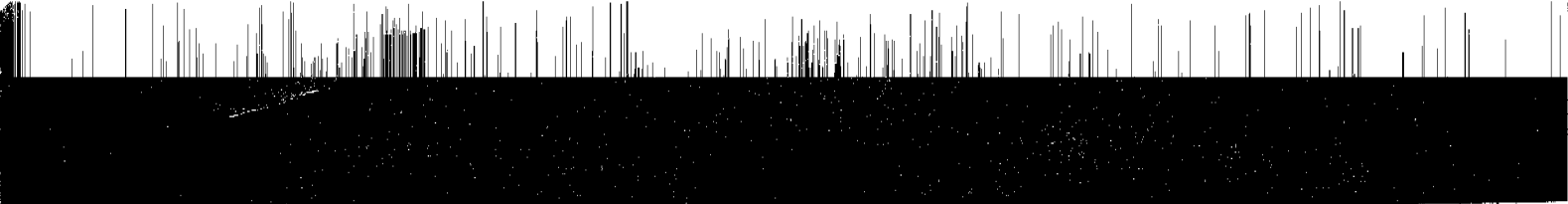


Figura 8 Espectro de RAMAN de la forma D





1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113	114	115	116	117	118	119	120	121	122	123	124	125	126	127	128	129	130	131	132	133	134	135	136	137	138	139	140	141	142	143	144	145	146	147	148	149	150	151	152	153	154	155	156	157	158	159	160	161	162	163	164	165	166	167	168	169	170	171	172	173	174	175	176	177	178	179	180	181	182	183	184	185	186	187	188	189	190	191	192	193	194	195	196	197	198	199	200	201	202	203	204	205	206	207	208	209	210	211	212	213	214	215	216	217	218	219	220	221	222	223	224	225	226	227	228	229	230	231	232	233	234	235	236	237	238	239	240	241	242	243	244	245	246	247	248	249	250	251	252	253	254	255	256	257	258	259	260	261	262	263	264	265	266	267	268	269	270	271	272	273	274	275	276	277	278	279	280	281	282	283	284	285	286	287	288	289	290	291	292	293	294	295	296	297	298	299	300	301	302	303	304	305	306	307	308	309	310	311	312	313	314	315	316	317	318	319	320	321	322	323	324	325	326	327	328	329	330	331	332	333	334	335	336	337	338	339	340	341	342	343	344	345	346	347	348	349	350	351	352	353	354	355	356	357	358	359	360	361	362	363	364	365	366	367	368	369	370	371	372	373	374	375	376	377	378	379	380	381	382	383	384	385	386	387	388	389	390	391	392	393	394	395	396	397	398	399	400	401	402	403	404	405	406	407	408	409	410	411	412	413	414	415	416	417	418	419	420	421	422	423	424	425	426	427	428	429	430	431	432	433	434	435	436	437	438	439	440	441	442	443	444	445	446	447	448	449	450	451	452	453	454	455	456	457	458	459	460	461	462	463	464	465	466	467	468	469	470	471	472	473	474	475	476	477	478	479	480	481	482	483	484	485	486	487	488	489	490	491	492	493	494	495	496	497	498	499	500	501	502	503	504	505	506	507	508	509	510	511	512	513	514	515	516	517	518	519	520	521	522	523	524	525	526	527	528	529	530	531	532	533	534	535	536	537	538	539	540	541	542	543	544	545	546	547	548	549	550	551	552	553	554	555	556	557	558	559	560	561	562	563	564	565	566	567	568	569	570	571	572	573	574	575	576	577	578	579	580	581	582	583	584	585	586	587	588	589	590	591	592	593	594	595	596	597	598	599	600	601	602	603	604	605	606	607	608	609	610	611	612	613	614	615	616	617	618	619	620	621	622	623	624	625	626	627	628	629	630	631	632	633	634	635	636	637	638	639	640	641	642	643	644	645	646	647	648	649	650	651	652	653	654	655	656	657	658	659	660	661	662	663	664	665	666	667	668	669	670	671	672	673	674	675	676	677	678	679	680	681	682	683	684	685	686	687	688	689	690	691	692	693	694	695	696	697	698	699	700	701	702	703	704	705	706	707	708	709	710	711	712	713	714	715	716	717	718	719	720	721	722	723	724	725	726	727	728	729	730	731	732	733	734	735	736	737	738	739	740	741	742	743	744	745	746	747	748	749	750	751	752	753	754	755	756	757	758	759	760	761	762	763	764	765	766	767	768	769	770	771	772	773	774	775	776	777	778	779	780	781	782	783	784	785	786	787	788	789	790	791	792	793	794	795	796	797	798	799	800	801	802	803	804	805	806	807	808	809	810	811	812	813	814	815	816	817	818	819	820	821	822	823	824	825	826	827	828	829	830	831	832	833	834	835	836	837	838	839	840	841	842	843	844	845	846	847	848	849	850	851	852	853	854	855	856	857	858	859	860	861	862	863	864	865	866	867	868	869	870	871	872	873	874	875	876	877	878	879	880	881	882	883	884	885	886	887	888	889	890	891	892	893	894	895	896	897	898	899	900	901	902	903	904	905	906	907	908	909	910	911	912	913	914	915	916	917	918	919	920	921	922	923	924	925	926	927	928	929	930	931	932	933	934	935	936	937	938	939	940	941	942	943	944	945	946	947	948	949	950	951	952	953	954	955	956	957	958	959	960	961	962	963	964	965	966	967	968	969	970	971	972	973	974	975	976	977	978	979	980	981	982	983	984	985	986	987	988	989	990	991	992	993	994	995	996	997	998	999	1000	1001	1002	1003	1004	1005	1006	1007	1008	1009	1010	1011	1012	1013	1014	1015	1016	1017	1018	1019	1020	1021	1022	1023	1024	1025	1026	1027	1028	1029	1030	1031	1032	1033	1034	1035	1036	1037	1038	1039	1040	1041	1042	1043	1044	1045	1046	1047	1048	1049	1050	1051	1052	1053	1054	1055	1056	1057	1058	1059	1060	1061	1062	1063	1064	1065	1066	1067	1068	1069	1070	1071	1072	1073	1074	1075	1076	1077	1078	1079	1080	1081	1082	1083	1084	1085	1086	1087	1088	1089	1090	1091	1092	1093	1094	1095	1096	1097	1098	1099	1100	1101	1102	1103	1104	1105	1106	1107	1108	1109	1110	1111	1112	1113	1114	1115	1116	1117	1118	1119	1120	1121	1122	1123	1124	1125	1126	1127	1128	1129	1130	1131	1132	1133	1134	1135	1136	1137	1138	1139	1140	1141	1142	1143	1144	1145	1146	1147	1148	1149	1150	1151	1152	1153	1154	1155	1156	1157	1158	1159	1160	1161	1162	1163	1164	1165	1166	1167	1168	1169	1170	1171	1172	1173	1174	1175	1176	1177	1178	1179	1180	1181	1182	1183	1184	1185	1186	1187	1188	1189	1190	1191	1192	1193	1194	1195	1196	1197	1198	1199	1200	1201	1202	1203	1204	1205	1206	1207	1208	1209	1210	1211	1212	1213	1214	1215	1216	1217	1218	1219	1220	1221	1222	1223	1224	1225	1226	1227	1228	1229	1230	1231	1232	1233	1234	1235	1236	1237	1238	1239	1240	1241	1242	1243	1244	1245	1246	1247	1248	1249	1250	1251	1252	1253	1254	1255	1256	1257	1258	1259	1260	1261	1262	1263	1264	1265	1266	1267	1268	1269	1270	1271	1272	1273	1274	1275	1276	1277	1278	1279	1280	1281	1282	1283	1284	1285	1286	1287	1288	1289	1290	1291	1292	1293	1294	1295	1296	1297	1298	1299	1300	1301	1302	1303	1304	1305	1306	1307	1308	1309	1310	1311	1312	1313	1314	1315	1316	1317	1318	1319	1320	1321	1322	1323	1324	1325	1326	1327	1328	1329	1330	1331	1332	1333	1334	1335	1336	1337	1338	1339	1340	1341	1342	1343	1344	1345	1346	1347	1348	1349	1350	1351	1352	1353	1354	1355	1356	1357	1358	1359	1360	1361	1362	1363	1364	1365	1366	1367	1368	1369	1370	1371	1372	1373	1374	1375	1376	1377	1378	1379	1380	1381	1382	1383	1384	1385	1386	1387	1388	1389	1390	1391	1392	1393	1394	1395	1396	1397	1398	1399	1400	1401	1402	1403	1404	1405	1406	1407	1408	1409	1410	1411	1412	1413	1414	1415	1416	1417	1418	1419	1420	1421	1422	1423	1424	1425	1426	1427	1428	1429	1430	1431	1432	1433	1434	1435	1436	1437	1438	1439	1440	1441	1442	1443	1444	1445	1446	1447	1448	1449	1450	1451	1452	1453	1454	1455	1456	1457	1458	1459	1460	1461	1462	1463	1464	1465	1466	1467	1468	1469	1470	1471	1472	1473	1474	1475	1476	1477	1478	1479	1480	1481	1482	1483	1484	1485	1486	1
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	---

Figura 9 Diagrama de difracción de rayos X en polvo de la forma E

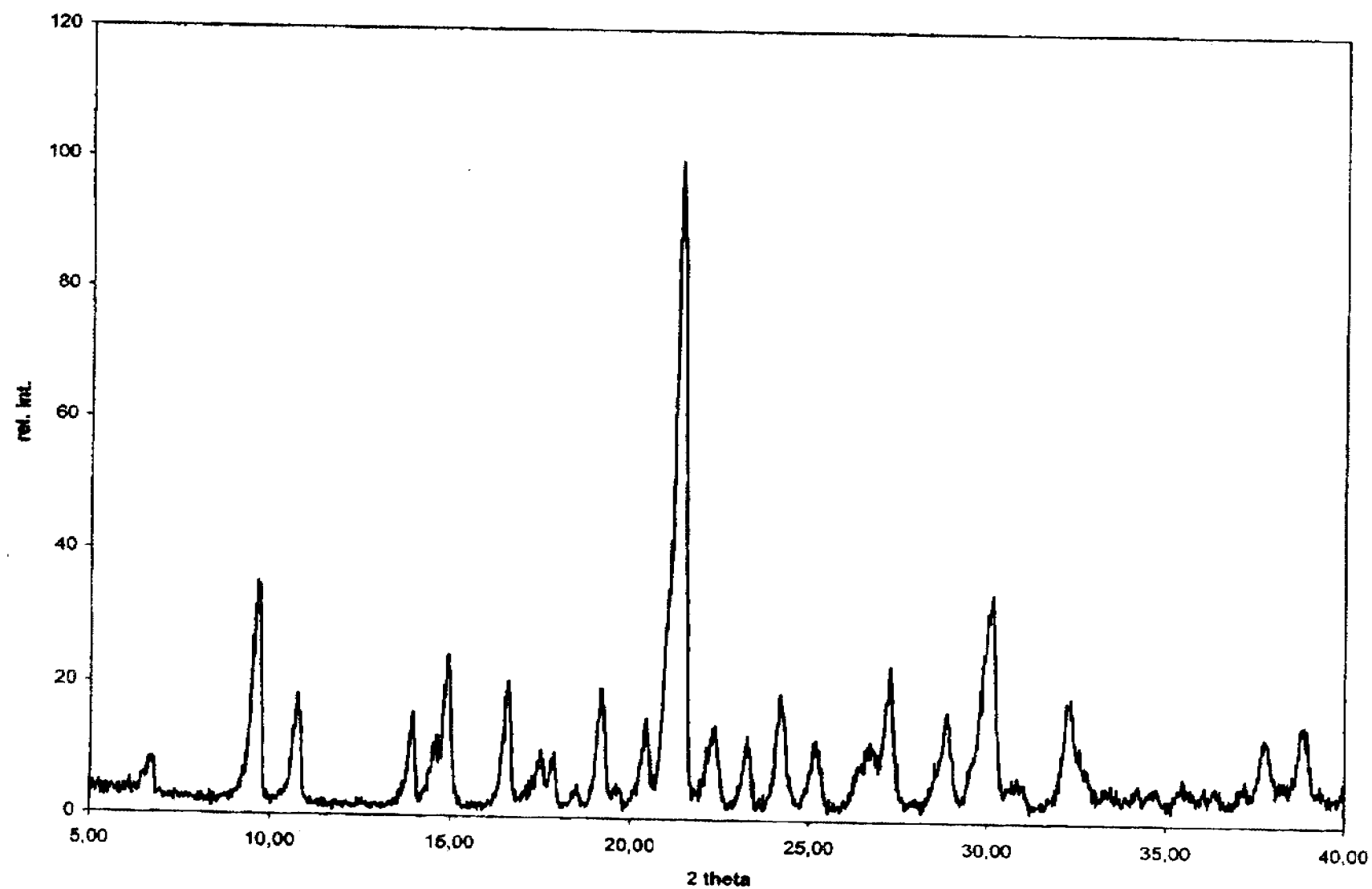
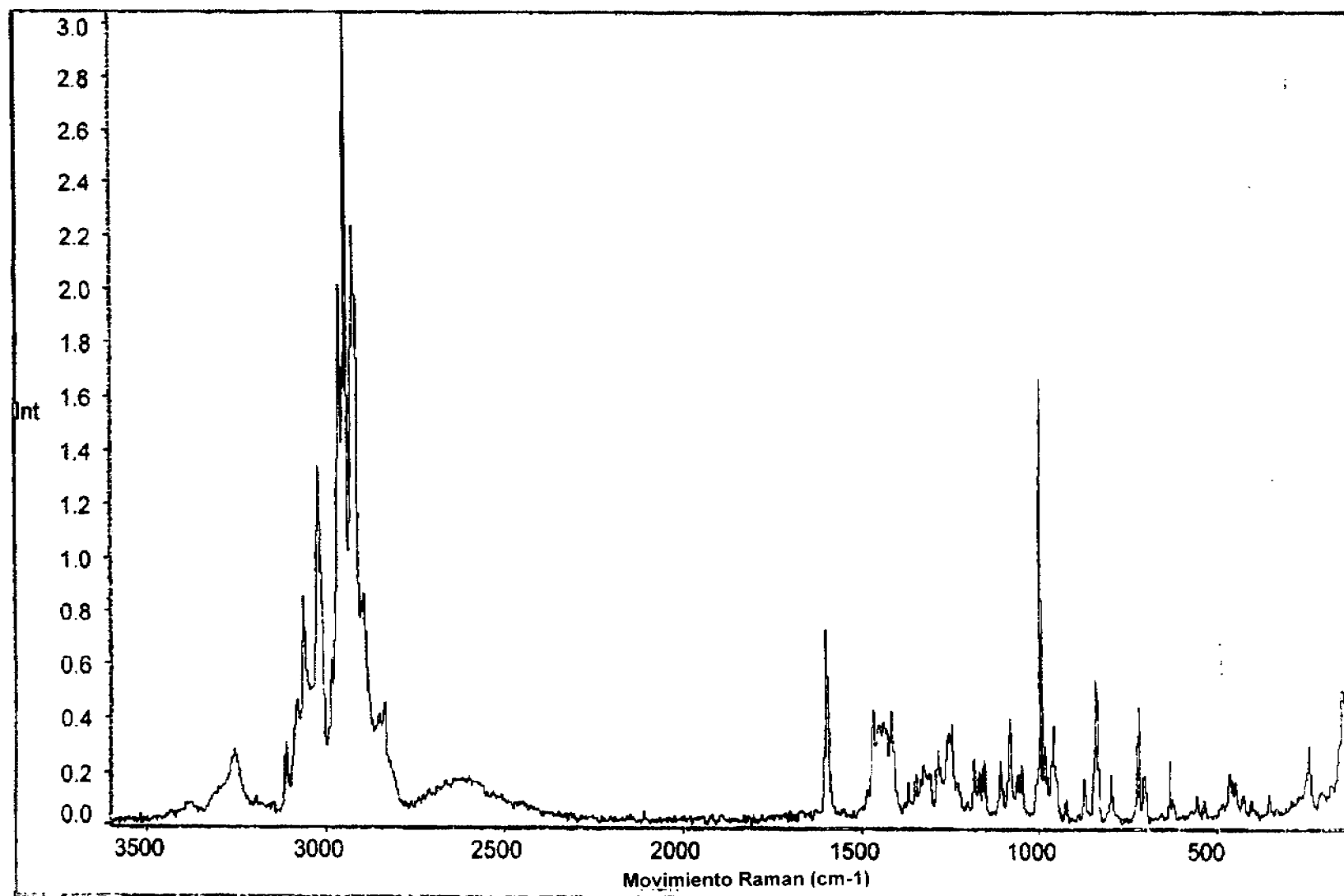


Figura 10 Espectro de RAMAN de la forma E



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO			
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES			
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS			
PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐			
(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud: 26 DE JULIO DE 2007	
(51) Clasificación Internacional :			
(71) Solicitante(s) GRÜNENTHAL GmbH			
(72) Inventor(es) Michael GRUSS; Helmut BUSCHMANN; Andreas FISCHER; Wolfgang HELL; Dagmar LISCHKE			
(74) Agente: HUMBERTO RUBIO CAMACHO			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
EUROPEA	05004183.9	25/02/2005	
ALEMANA	10 2005 009 217.9	25/02/2005	ALEMANIA
(85) Fecha inicio fase nacional:		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 31/08/2006	
Fecha de presentación de la solicitud: 21/02/2006		N° publicación: WO 2006/089708	
No. de solicitud: PCT/EP2006/001548			
(54) Título: Cristales de (1RS, 3RS, 6RS)-6- dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1 ,3-diol hidroc্লorida			

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 26 DE JULIO DE 2007

(3) Clasificación Internacional :

(71) Solicitante(s) GRÜNENTHAL GmbH

(72) Inventor(es) Michael GRUSS; Helmut BUSCHMANN; Andreas FISCHER; Wolfgang HELL; Dagmar LISCHKE

(74) Agente: HUMBERTO RUBIO CAMACHO

(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33) Pais
EUROPEA		05004183.9		25/02/2005	EUROPA
ALEMANA		10 2005 009 217.9		25/02/2005	ALEMANIA

(85) Fecha inicio fase nacional:

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 21/02/2006
No. de solicitud: PCT/EP2006/001548

(87) Publicación internacional:

Fecha: 31/08/2006
No. Publicación: WO 2006/089708

(54) Título: Cristales de (1RS, 3RS, 6RS)-6- dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1 ,3-diol hidroc্লorida

(57) Resumen:

Cristal forma A de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1 ,3-diol hidroc্লorida 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 ± 0.2 , 17.5 ± 0.2 , 19.0 ± 0.2 , 19.3 ± 0.2 , 21.0 ± 0.2 y 25.3 ± 0.2 .