

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 623 413**

51 Int. Cl.:

C07C 215/54 (2006.01)

A61K 31/137 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.12.2008 PCT/EP2008/010330**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.06.2009 WO09071310**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.12.2008 E 08857298 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.01.2017 EP 2240431**

54 Título: **Modificaciones cristalinas de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol**

30 Prioridad:

07.12.2007 EP 07023728

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

11.07.2017

73 Titular/es:

**GRÜNENTHAL GMBH (100.0%)
Zieglerstrasse 6
52078 Aachen , DE**

72 Inventor/es:

GRUSS, MICHAEL

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 623 413 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Modificaciones cristalinas de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol

5 La invención se refiere a modificaciones cristalinas de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, a composiciones farmacéuticas que contienen estas modificaciones y a la utilización de las mismas.

10 El (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol es un analgésico sintético adecuado para el tratamiento de dolores fuertes a muy fuertes, agudos y crónicos. La invención se puede utilizar en forma de bases libres o en forma de sales y solvatos farmacéuticamente aceptables. El documento EP-A-0 693 475 describe la preparación del compuesto y sus sales, obteniéndose el compuesto normalmente en forma de su sal, por ejemplo en forma de su clorhidrato.

Un objetivo que sirve de base a la presente invención consistía en hacer accesible el compuesto (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol como tal, es decir, en forma de base libre, con buenos rendimientos y alta pureza.

Este objetivo se resuelve mediante el objeto de las reivindicaciones.

15 Sorprendentemente se ha comprobado que bajo condiciones adecuadas se puede obtener el compuesto (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol en forma de los polimorfos A, B y C descritos más abajo.

Estas formas cristalinas posibilitan la obtención del compuesto (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol en forma de base libre con buenos rendimientos y alta pureza. Estas formas se caracterizan además por una buena manejabilidad y facilitan una dosificación exacta del principio activo.

20 Además, los diversos polimorfos del mismo principio activo se diferencian fundamentalmente por sus propiedades, lo que puede proporcionar otras ventajas.

25 Por un lado, las ventajas pueden estar relacionadas con una propiedad física especial de una modificación determinada, por ejemplo durante su procesamiento y almacenamiento, por ejemplo la estabilidad termodinámica, la morfología cristalina, en particular forma, tamaño, color, la densidad aparente, dureza; capacidad de deformación, comportamiento calorimétrico, en particular punto de fusión, propiedades de solubilidad, en particular velocidad de solubilidad intrínseca y solubilidad de equilibrio, carácter higroscópico, perfil de humedad relativa, pegajosidad, etc.

30 Por otro lado, la modificación cristalina también puede tener propiedades químicas mejoradas. Por ejemplo, se sabe que un bajo carácter higroscópico puede conducir a una estabilidad química mejorada y una mayor durabilidad de los compuestos químicos.

Un objeto de la presente invención se refiere a una modificación cristalina A de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol.

35 Esta modificación cristalina A según la invención incluye un pico de difracción de rayos X a $15,58 \pm 0,20$ (2θ), adicionalmente al menos un pico de difracción de rayos X seleccionado entre el grupo $28,37 \pm 0,20$ (2θ) y $34,45 \pm 0,20$ (2θ), y adicionalmente al menos un pico de difracción de rayos X seleccionado entre el grupo consistente en $13,71 \pm 0,20$ (2θ), $14,80 \pm 0,20$ (2θ), $16,89 \pm 0,20$ (2θ), $17,79 \pm 0,20$ (2θ), $18,45 \pm 0,20$ (2θ), $20,20 \pm 0,20$ (2θ), $20,92 \pm 0,20$ (2θ), $22,50 \pm 0,20$ (2θ), $24,37 \pm 0,20$ (2θ) y $25,33 \pm 0,20$ (2θ).

40 Además, la modificación cristalina A según la invención se puede caracterizar, además del pico de difracción de rayos X a $15,58 \pm 0,20$ (2θ) y en caso dado uno o más picos de difracción de rayos X seleccionados entre el grupo consistente en $28,37 \pm 0,20$ (2θ) y $34,45 \pm 0,20$ (2θ), y en caso dado uno o más picos de difracción de rayos X seleccionados entre el grupo consistente en $13,71 \pm 0,20$ (2θ), $14,80 \pm 0,20$ (2θ), $16,89 \pm 0,20$ (2θ), $17,79 \pm 0,20$ (2θ), $18,45 \pm 0,20$ (2θ), $20,20 \pm 0,20$ (2θ), $20,92 \pm 0,20$ (2θ), $22,50 \pm 0,20$ (2θ), $24,37 \pm 0,20$ (2θ) y $25,33 \pm 0,20$ (2θ), por incluir además al menos un pico de difracción de rayos X seleccionado entre el grupo consistente en $14,11 \pm 0,20$ (2θ), $19,07 \pm 0,20$ (2θ), $21,12 \pm 0,20$ (2θ), $21,90 \pm 0,20$ (2θ), $22,21 \pm 0,20$ (2θ), $24,75 \pm 0,20$ (2θ), $27,32 \pm 0,20$ (2θ), $27,55 \pm 0,20$ (2θ), $29,90 \pm 0,20$ (2θ) y $30,68 \pm 0,20$ (2θ).

45 La modificación cristalina A según la invención también se puede caracterizar, además de por el pico de difracción de rayos X a $15,58 \pm 0,20$ (2θ) y en caso dado uno o más picos de difracción de rayos X seleccionados entre el grupo consistente en $28,37 \pm 0,20$ (2θ) y $34,45 \pm 0,20$ (2θ), y en caso dado uno o más picos de difracción de rayos X seleccionados entre el grupo consistente en $13,71 \pm 0,20$ (2θ), $14,80 \pm 0,20$ (2θ), $16,89 \pm 0,20$ (2θ), $17,79 \pm 0,20$ (2θ), $18,45 \pm 0,20$ (2θ), $20,20 \pm 0,20$ (2θ), $20,92 \pm 0,20$ (2θ), $22,50 \pm 0,20$ (2θ), $24,37 \pm 0,20$ (2θ) y $25,33 \pm 0,20$ (2θ), y en caso dado uno o más picos de difracción de rayos X seleccionados entre el grupo consistente en $14,11 \pm 0,20$ (2θ), $19,07 \pm 0,20$ (2θ), $21,12 \pm 0,20$ (2θ), $21,90 \pm 0,20$ (2θ), $22,21 \pm 0,20$ (2θ), $24,75 \pm 0,20$ (2θ), $27,32 \pm 0,20$ (2θ), $27,55 \pm 0,20$ (2θ), $29,90 \pm 0,20$ (2θ) y $30,68 \pm 0,20$ (2θ), por incluir además al menos un pico de difracción de rayos X seleccionado entre el grupo
50
55 consistente en $16,31 \pm 0,20$ (2θ), $23,30 \pm 0,20$ (2θ), $24,04 \pm 0,20$ (2θ), $28,05 \pm 0,20$ (2θ), $29,62 \pm 0,20$ (2θ),

30,28 ± 0,20 (2θ), 31,43 ± 0,20 (2θ), 32,21 ± 0,20 (2θ), 32,98 ± 0,20 (2θ), 33,41 ± 0,20 (2θ), 33,76 ± 0,20 (2θ), 34,17 ± 0,20 (2θ), 35,98 ± 0,20 (2θ), 36,24 ± 0,20 (2θ), 36,54 ± 0,20 (2θ), 36,87 ± 0,20 (2θ), 37,06 ± 0,20 (2θ), 37,48 ± 0,20 (2θ), 37,87 ± 0,20 (2θ), 38,64 ± 0,20 (2θ) y 39,48 ± 0,20 (2θ).

5 Preferiblemente, la modificación cristalina A según la invención también se puede caracterizar por no incluir uno o más de los siguientes picos de difracción de rayos X seleccionados entre el grupo consistente en 10,93 ± 0,20 (2θ), 12,41 ± 0,20 (2θ) y 26,22 ± 0,20 (2θ).

10 De forma igualmente preferible, la modificación cristalina A según la invención también se puede caracterizar por no incluir uno o más de los siguientes picos de difracción de rayos X seleccionados entre el grupo consistente en 8,10 ± 0,20 (2θ), 10,93 ± 0,20 (2θ), 11,83 ± 0,20 (2θ), 12,41 ± 0,20 (2θ), 26,22 ± 0,20 (2θ), 26,54 ± 0,20 (2θ) y 26,72 ± 0,20 (2θ).

La Figura 1 muestra un difractograma de polvo de rayos X de la modificación A.

Preferiblemente, la modificación cristalina A según la invención, en análisis DSC, tiene una endoterma con una temperatura pico a 75-84°C, preferentemente a 76-83°C, de forma incluso más preferente a 77-82°C y en particular a 78-81°C.

15 La forma cristalina A según la invención se puede caracterizar además por incluir una o más bandas Raman seleccionadas entre el grupo consistente en 104 ± 2 cm⁻¹, 249 ± 2 cm⁻¹, 536 ± 2 cm⁻¹, 724 ± 2 cm⁻¹, 830 ± 2 cm⁻¹, 999 ± 2 cm⁻¹, 1283 ± 2 cm⁻¹, 1462 ± 2 cm⁻¹, 1584 ± 2 cm⁻¹, 2790 ± 2 cm⁻¹, 2839 ± 2 cm⁻¹, 2873 ± 2 cm⁻¹, 2933 ± 2 cm⁻¹, 2965 ± 2 cm⁻¹ y 3045 ± 2 cm⁻¹. La Figura 2 muestra un espectro Raman de la modificación A.

20 Otro objeto de la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de la modificación cristalina A, que incluye los pasos de

a) concentrar una solución de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, siendo el disolvente metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, acetato de etilo, acetona, etil metil cetona, dietil éter, terc-butil metil éter, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, acetonitrilo, diclorometano, tolueno, dimetilformamida o sulfóxido de dimetilo, y

25 b) almacenar el residuo obtenido de acuerdo con el paso a) a una temperatura >5°C.

Para preparar la modificación cristalina A primero se concentra, preferiblemente por completo, una solución de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol.

La concentración de la solución puede tener lugar siguiendo métodos usuales conocidos por los especialistas, por ejemplo en rotavapor o en una corriente de gas inerte, en particular una corriente de argón o de nitrógeno.

30 Normalmente, después de la concentración queda un residuo preferiblemente oleaginoso, que después de almacenarlo a una temperatura > 5°C cristaliza en la forma de la modificación A. En general es suficiente un almacenamiento de 24 horas de duración.

El procesamiento posterior, si es necesario, también puede realizarse según métodos usuales conocidos por los especialistas, por ejemplo filtración, lavado y/o secado.

35 Otro objeto de la invención se refiere a una modificación cristalina A de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol que se puede obtener de acuerdo con el procedimiento anteriormente descrito.

Otro objeto de la presente invención es la modificación cristalina B de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol.

40 Esta modificación cristalina B de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol según la invención incluye un pico de difracción de rayos X a 29,06 ± 0,20 (2θ), adicionalmente al menos un pico de difracción de rayos X seleccionado entre el grupo consistente en 19,50 ± 0,20 (2θ), 35,49 ± 0,20 (2θ) y 40,01 ± 0,20 (2θ), y adicionalmente al menos un pico de difracción de rayos X seleccionado entre el grupo consistente en 14,11 ± 0,20 (2θ), 14,44 ± 0,20 (2θ), 16,08 ± 0,20 (2θ), 17,17 ± 0,20 (2θ), 17,43 ± 0,20 (2θ), 18,81 ± 0,20 (2θ), 20,24 ± 0,20 (2θ), 20,80 ± 0,20 (2θ), 22,00 ± 0,20 (2θ), 22,49 ± 0,20 (2θ), 23,40 ± 0,20 (2θ), 24,15 ± 0,20 (2θ), 24,51 ± 0,20 (2θ) y 29,89 ± 0,20 (2θ).

45 Además, la modificación cristalina B según la invención se puede caracterizar, además del pico de difracción de rayos X a 29,06 ± 0,20 (2θ) y en caso dado uno o más picos de difracción de rayos X seleccionados entre el grupo consistente en 19,50 ± 0,20 (2θ), 35,49 ± 0,20 (2θ) y 40,01 ± 0,20 (2θ), y en caso dado uno o más picos de difracción de rayos X seleccionados entre el grupo consistente en 14,11 ± 0,20 (2θ), 14,44 ± 0,20 (2θ), 16,08 ± 0,20 (2θ), 17,17 ± 0,20 (2θ), 17,43 ± 0,20 (2θ), 18,81 ± 0,20 (2θ), 20,24 ± 0,20 (2θ), 20,80 ± 0,20 (2θ), 22,00 ± 0,20 (2θ), 22,49 ± 0,20 (2θ), 23,40 ± 0,20 (2θ), 24,15 ± 0,20 (2θ), 24,51 ± 0,20 (2θ) y 29,89 ± 0,20 (2θ), por incluir además al menos un pico de difracción de rayos X seleccionado entre el grupo consistente en 18,67 ± 0,20 (2θ), 25,24 ± 0,20 (2θ), 25,36 ± 0,20 (2θ), 27,58 ± 0,20 (2θ), 27,79 ± 0,20 (2θ), 30,11 ± 0,20 (2θ) y 31,00 ± 0,20 (2θ).

La modificación cristalina B según la invención también se puede caracterizar, además del pico de difracción de rayos X a $29,06 \pm 0,20$ (2θ) y en caso dado uno o más reflejos de difracción de rayos X seleccionados entre el grupo consistente en $19,50 \pm 0,20$ (2θ), $35,49 \pm 0,20$ (2θ) y $40,01 \pm 0,20$ (2θ), y en caso dado uno o más picos de difracción de rayos X seleccionados entre el grupo consistente en $14,11 \pm 0,20$ (2θ), $14,44 \pm 0,20$ (2θ), $16,08 \pm 0,20$ (2θ), $17,17 \pm 0,20$ (2θ), $17,43 \pm 0,20$ (2θ), $18,81 \pm 0,20$ (2θ), $20,24 \pm 0,20$ (2θ), $20,80 \pm 0,20$ (2θ), $22,00 \pm 0,20$ (2θ), $22,49 \pm 0,20$ (2θ), $23,40 \pm 0,20$ (2θ), $24,15 \pm 0,20$ (2θ), $24,51 \pm 0,20$ (2θ) y $29,89 \pm 0,20$ (2θ), y en caso dado uno o más picos de difracción de rayos X seleccionados entre el grupo consistente en $18,67 \pm 0,20$ (2θ), $25,24 \pm 0,20$ (2θ), $25,36 \pm 0,20$ (2θ), $27,58 \pm 0,20$ (2θ), $27,79 \pm 0,20$ (2θ), $30,11 \pm 0,20$ (2θ) y $31,00 \pm 0,20$ (2θ), por incluir además al menos un pico de difracción de rayos X seleccionado entre el grupo consistente en $22,85 \pm 0,20$ (2θ), $24,88 \pm 0,20$ (2θ), $30,31 \pm 0,20$ (2θ), $31,17 \pm 0,20$ (2θ), $31,54 \pm 0,20$ (2θ), $32,11 \pm 0,20$ (2θ), $32,45 \pm 0,20$ (2θ), $32,76 \pm 0,20$ (2θ), $33,61 \pm 0,20$ (2θ), $33,94 \pm 0,20$ (2θ), $35,95 \pm 0,20$ (2θ), $36,54 \pm 0,20$ (2θ), $37,12 \pm 0,20$ (2θ), $37,32 \pm 0,20$ (2θ), $37,75 \pm 0,20$ (2θ), $38,13 \pm 0,20$ (2θ), $38,72 \pm 0,20$ (2θ) y $39,63 \pm 0,20$ (2θ).

Preferiblemente, la modificación cristalina B según la invención también se puede caracterizar por no incluir uno o más de los siguientes picos de difracción de rayos X seleccionados entre el grupo consistente en $10,93 \pm 0,20$ (2θ), $12,41 \pm 0,20$ (2θ) y $26,22 \pm 0,20$ (2θ).

De forma igualmente preferible, la modificación cristalina B según la invención también se puede caracterizar por no incluir uno o más de los siguientes picos de difracción de rayos X seleccionados entre el grupo consistente en $8,10 \pm 0,20$ (2θ), $10,93 \pm 0,20$ (2θ), $11,83 \pm 0,20$ (2θ), $12,41 \pm 0,20$ (2θ), $26,22 \pm 0,20$ (2θ), $26,54 \pm 0,20$ (2θ) y $26,72 \pm 0,20$ (2θ).

La Figura 3 muestra un difractograma de polvo de rayos X de la forma B.

Preferiblemente, la modificación cristalina B según la invención, en un análisis DSC, tiene una endoterma con una temperatura de pico a $87-93^\circ\text{C}$, preferentemente a $88-92^\circ\text{C}$, de forma incluso más preferente a $89-91^\circ\text{C}$.

La forma cristalina B según la invención se puede caracterizar además por incluir una o más bandas Raman seleccionadas entre el grupo consistente en 91 ± 2 cm^{-1} , 112 ± 2 cm^{-1} , 259 ± 2 cm^{-1} , 381 ± 2 cm^{-1} , 535 ± 2 cm^{-1} , 730 ± 2 cm^{-1} , 829 ± 2 cm^{-1} , 999 ± 2 cm^{-1} , 1088 ± 2 cm^{-1} , 1173 ± 2 cm^{-1} , 1288 ± 2 cm^{-1} , 1445 ± 2 cm^{-1} , 1585 ± 2 cm^{-1} , 2790 ± 2 cm^{-1} , 2838 ± 2 cm^{-1} , 2869 ± 2 cm^{-1} , 2925 ± 2 cm^{-1} , 2952 ± 2 cm^{-1} , 2980 cm^{-1} und 3059 ± 2 cm^{-1} . La Figura 4 muestra un espectro Raman de la modificación B.

Otro objeto de la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de la modificación cristalina B, que incluye los pasos de

- a) concentrar una solución de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, siendo el disolvente metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, acetato de etilo, acetona, etil metil cetona, dietil éter, terc-butil metil éter, 1,4-dioxano, tetrahydrofurano, acetonitrilo, diclorometano, tolueno, dimetilformamida o sulfóxido de dimetilo, y
- b1) almacenar el residuo obtenido de acuerdo con el paso (a) a una temperatura $\leq 5^\circ\text{C}$, o
- b2) suspender el residuo obtenido de acuerdo con el paso (a) y agitar esta suspensión.

Para preparar la modificación cristalina B primero se concentra, preferiblemente por completo, una solución de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol.

La concentración de la solución puede tener lugar de acuerdo con métodos usuales conocidos por los especialistas, por ejemplo en rotavapor o en una corriente de gas inerte, en particular una corriente de argón o de nitrógeno.

Normalmente, después de la concentración queda un residuo preferiblemente oleaginoso, que después de almacenarlo a una temperatura $\leq 5^\circ\text{C}$ cristaliza en la forma de la modificación B. En general es suficiente un almacenamiento de 24 horas de duración. Alternativamente, el residuo preferiblemente oleaginoso también se puede recoger en un medio de suspensión adecuado y agitar durante un tiempo. Como medios de suspensión son particularmente adecuadas las mezclas de uno de los disolventes anteriormente mencionados con agua o con un hidrocarburo saturado, en particular n-pentano, n-hexano o n-heptano, debiendo elegirse la proporción de disolvente de modo que el residuo no se disuelva por completo.

La temperatura en el paso (b) puede variar dentro de un amplio intervalo, en particular en el intervalo de $5-25^\circ\text{C}$, al igual que la duración de la agitación, que puede oscilar entre unos pocos minutos hasta varias semanas, en particular hasta una semana.

Otro objeto de la invención se refiere a un procedimiento para preparar la modificación cristalina B, que incluye el paso de

- a) precipitar el (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol a partir de una solución, siendo el disolvente metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, acetato de etilo, acetona, etil metil cetona, dietil éter,

terc-butil metil éter, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, acetonitrilo, diclorometano, tolueno, dimetilformamida o sulfóxido de dimetilo.

5 La precipitación del (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol a partir de la solución se realiza con ayuda de medios en los que dicho compuesto es poco soluble, por ejemplo en hidrocarburos saturados tales como n-pentano, n-hexano y n-heptano, y agua.

El procesamiento posterior, si es necesario, también puede tener lugar mediante métodos usuales conocidos por los especialistas, por ejemplo filtración, lavado y/o secado.

10 La modificación cristalina B también se puede obtener por enfriamiento de una masa fundida de la modificación cristalina A.

Otro objeto de la invención se refiere a una modificación cristalina B de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol que se puede obtener de acuerdo con el procedimiento anteriormente descrito.

15 Normalmente, la modificación A se puede obtener por una cristalización más rápida y/o a temperaturas más altas (probablemente a través de la forma amorfa como etapa intermedia). La modificación B se puede obtener normalmente por una cristalización más lenta y/o a temperaturas más bajas (probablemente mediante cristalización directa). En particular en el intervalo de temperaturas de 5-85°C, preferiblemente 5-50°C, la modificación B constituye la forma termodinámicamente más estable.

20 La estabilidad termodinámica es importante. En concreto, utilizar la modificación más estable en un medicamento puede asegurar que, durante el almacenamiento, no se producirá una transformación polimórfica del principio activo en la formulación farmacéutica. Esto resulta ventajoso, ya que, en otro caso, las propiedades del medicamento pueden variar por una transformación de una modificación menos estable en una modificación más estable. En relación con las propiedades farmacológicas de una forma de administración, esto podría conducir, por ejemplo, a una variación de la solubilidad del principio activo, produciéndose una variación del comportamiento de liberación y, por consiguiente, también de la biodisponibilidad. De esto último resulta una 25 estabilidad de almacenamiento insuficiente de la forma de administración.

Otro objeto de la invención es también la modificación cristalina C de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol.

30 La modificación cristalina C del (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol incluye al menos un pico de difracción de rayos X seleccionado entre el grupo consistente en $10,93 \pm 0,20$ (2 θ), $12,41 \pm 0,20$ (2 θ) y $26,22 \pm 0,20$ (2 θ), adicionalmente al menos un pico de difracción de rayos X seleccionado entre el grupo consistente en $8,10 \pm 0,20$ (2 θ), $11,83 \pm 0,20$ (2 θ), $26,54 \pm 0,20$ (2 θ) y $26,72 \pm 0,20$ (2 θ), y adicionalmente al menos un pico de difracción de rayos X seleccionado entre el grupo consistente en $13,71 \pm 0,20$ (2 θ), $14,13 \pm 0,20$ (2 θ), $14,82 \pm 0,20$ (2 θ), $15,34 \pm 0,20$ (2 θ), $15,59 \pm 0,20$ (2 θ), $16,10 \pm 0,20$ (2 θ), $16,43 \pm 0,20$ (2 θ), $16,91 \pm 0,20$ (2 θ), $17,32 \pm 0,20$ (2 θ), $17,58 \pm 0,20$ (2 θ), $17,82 \pm 0,20$ (2 θ), $18,01 \pm 0,20$ (2 θ), $18,46 \pm 0,20$ (2 θ), $19,05 \pm 0,20$ (2 θ), $20,23 \pm 0,20$ (2 θ), $20,71 \pm 0,20$ (2 θ), $20,94 \pm 0,20$ (2 θ), $21,17 \pm 0,20$ (2 θ), $21,90 \pm 0,20$ (2 θ), $22,23 \pm 0,20$ (2 θ), $22,52 \pm 0,20$ (2 θ), $23,32 \pm 0,20$ (2 θ), $24,12 \pm 0,20$ (2 θ), $24,39 \pm 0,20$ (2 θ), $24,92 \pm 0,20$ (2 θ), $25,35 \pm 0,20$ (2 θ), $27,33 \pm 0,20$ (2 θ), $27,63 \pm 0,20$ (2 θ), $27,84 \pm 0,20$ (2 θ), $28,48 \pm 0,20$ (2 θ), $29,64 \pm 0,20$ (2 θ), $29,94 \pm 0,20$ (2 θ), $30,54 \pm 0,20$ (2 θ), $30,68 \pm 0,20$ (2 θ), $31,03 \pm 0,20$ (2 θ), $31,52 \pm 0,20$ (2 θ), $32,29 \pm 0,20$ (2 θ), $32,93 \pm 0,20$ (2 θ), $33,66 \pm 0,20$ (2 θ), $35,52 \pm 0,20$ (2 θ), $36,05 \pm 0,20$ (2 θ), $36,64 \pm 0,20$ (2 θ), $37,54 \pm 0,20$ (2 θ), $38,45 \pm 0,20$ (2 θ), $39,15 \pm 0,20$ (2 θ) y $40,05 \pm 0,20$ (2 θ).

La Figura 5 muestra un difractograma de polvo de rayos X de la forma C.

45 Preferiblemente, la modificación cristalina C según la invención, en un análisis DSC, tiene una endoterma con una temperatura de pico a 75-84°C, preferentemente a 76-83°C, de forma incluso más preferente a 77-82°C y en particular a 78-81°C, y/o una endoterma con una temperatura de pico a 87-93°C, preferentemente a 88-92°C, y de forma incluso más preferente a 89-91°C.

Otro objeto de la invención se refiere a un procedimiento para preparar la modificación C anteriormente descrita, que incluye los pasos de

- 50 a) agitar una suspensión que contiene la modificación cristalina A y/o la modificación cristalina B de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, siendo el medio de suspensión metanol o tolueno, y
b) evaporar el medio de suspensión en una corriente de aire.

55 Preferiblemente, la agitación de la suspensión en el paso a) tiene lugar a una temperatura superior a la temperatura ambiente (20-25°C), por ejemplo a una temperatura en el intervalo de > 25 a 35°C, preferentemente $30 \pm 3^\circ\text{C}$, de forma especialmente preferente $30 \pm 2^\circ\text{C}$ y en particular $30 \pm 1^\circ\text{C}$. La duración del proceso de agitación es preferiblemente de 1-6 horas, preferentemente de 2-5 horas, de forma más preferente 3-4 horas.

A continuación, el medio de suspensión, eventualmente después de enfriar la suspensión a temperatura ambiente, se evapora en una corriente de aire y el residuo así obtenido se almacena en caso dado a temperatura ambiente.

- 5 El procesamiento posterior, si es necesario, también puede tener lugar mediante métodos usuales conocidos por los especialistas, por ejemplo filtración, lavado y/o secado.

Otro objeto de la invención es una modificación cristalina C de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol que se puede obtener de acuerdo con el procedimiento anteriormente descrito.

En caso dado, las modificaciones A, B y C según la invención también pueden formar cocrisales y solvatos. Éstos también están incluidos en la invención.

- 10 También es objeto de la presente invención una composición farmacéutica que contiene el principio activo (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol en la forma cristalina A, B o C, y al menos un soporte farmacéuticamente aceptable.

Preferiblemente, la composición farmacéutica según la invención puede contener un polimorfo seleccionado de entre el grupo consistente en la modificación A, la modificación B y la modificación C.

- 15 De forma especialmente preferente, la composición farmacéutica según la invención puede contener la modificación A.

También de forma especialmente preferente, la composición farmacéutica según la invención puede contener la modificación B.

- 20 Otro objeto de la presente invención es una forma de administración farmacéutica que contiene una composición farmacéutica según la invención tal como se describe más arriba.

También es objeto de la presente invención una modificación cristalina de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol según la invención, en concreto la modificación A, B o C según la invención tal como se describen más arriba, como medicamento. Otro objeto de la invención se refiere a la utilización de al menos una modificación cristalina A, B o C de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol según la invención para la producción de un medicamento para el tratamiento del dolor, en particular del dolor agudo y crónico.

- 25 Además de al menos una forma cristalina A, B o C según la invención o una mezcla de al menos dos de estas formas, el medicamento según la invención puede contener normalmente otros aditivos o adyuvantes farmacéuticamente aceptables, como materiales vehículo, materiales de carga, disolventes, diluyentes, colorantes y/o aglutinantes.

- 30 La selección de los adyuvantes y de la cantidad a utilizar de los mismos depende de la forma de administración del medicamento, es decir vía oral, subcutánea, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal o local, por ejemplo sobre infecciones de la piel, las mucosas y los ojos. Para la administración oral son adecuados preferiblemente los preparados en forma de pastillas, grageas, cápsulas, granulados, gotas, jugos y jarabes, para la administración parenteral, tópica y por inhalación son adecuadas las soluciones, suspensiones, preparados secos fácilmente reconstituibles, así como los aerosoles. Las formas cristalinas según la invención en un depósito en forma disuelta o en un parche, en caso dado añadiendo agentes promotores de la penetración en la piel, son preparados de administración percutánea adecuados. Las formas de preparación administrables vía oral o percutánea pueden liberar las formas cristalinas según la invención de modo retardado.

- 40 La cantidad de principio activo a administrar al paciente puede variar y depende por ejemplo del peso del paciente, del tipo de administración, la indicación y la gravedad de la enfermedad.

Figura 1: muestra un espectro XRPD de la modificación cristalina A.

Figura 2: muestra un espectro RAMAN de la modificación cristalina A.

Figura 3: muestra un espectro XRPD de la modificación cristalina B.

- 45 Figura 4: muestra un espectro RAMAN de la modificación cristalina B.

Figura 5: muestra un espectro XRPD de la modificación cristalina C.

La invención se explica a continuación por medio de ejemplos. Estas explicaciones se dan únicamente a modo de ejemplo y no limitan la idea general de la invención.

50 Ejemplos

Abreviaturas

TA Temperatura ambiente, preferiblemente 20-25°C

TBME terc-butil metil éter

EtOH Etanol

- 55 MEK 2-butanona

- | | | |
|---|-------|-----------------------|
| | THF | Tetrahidrofurano |
| | 2PrOH | 2-propanol |
| | EtOAc | Acetato de etilo |
| | MeCN | Acetonitrilo |
| 5 | DMSO | Sulfóxido de dimetilo |
| | DMF | Dimetilformamida |
| | IR | Infrarrojo |
| | Min | Minuto |
| | s | Segundo |
- 10 Siempre que no se indique otra cosa, las mezclas de disolventes se refieren siempre en volumen/volumen.
- A) Síntesis de la Modificación A
- A1)
- 15 16,689 g de clorhidrato de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol (que se puede obtener de forma análoga a las instrucciones de acuerdo con el documento EP A 0 693 475) se disolvieron en 81 ml de agua destilada en un matraz de tres bocas de 250 ml y se mezcló a temperatura ambiente con lejía de sosa al 32% en peso hasta alcanzar un pH 11 (aproximadamente 7 ml). Ya después de añadir unos pocos ml precipitó una sustancia viscosa blanca, que se disolvió en aproximadamente 16 ml de acetato de etilo. Una vez finalizada la adición se obtuvo una suspensión blanca, que se agitó durante 1 hora. En este proceso, el pH cayó a un valor 10 y se añadieron otros 0,5 ml de lejía de sosa. A continuación, la base precipitada se extrajo con un total de 20 288 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron después con aproximadamente 32 ml de agua, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron en vacío en rotavapor hasta sequedad.
- 25 En el matraz quedó un aceite amarillo, que tampoco cristalizaba a temperatura ambiente. La cristalización se inició a continuación rascando el matraz con una espátula y el aceite cristalizó en unos minutos en forma de un residuo amarillo. Este residuo se trituró en un mortero y se obtuvo un sólido cristalino prácticamente blanco de la modificación A, que se caracterizó por ¹H-RMN, DSC, TG-FTIR, XRPD, Raman y HPLC.
- Una parte del sólido cristalino así obtenido se recrystalizó de la siguiente manera: 30 mg de la modificación A se pesaron en un recipiente de 20 ml, se mezclaron con 6 ml de 2-propanol y se agitaron durante 4 horas a 30°C y 400 revoluciones por minuto. A continuación se evaporó el disolvente en una corriente de aire a 23°C. Se obtuvo un sólido cristalino blanco de la forma A.
- 30 A2)
- 200 mg [Ⓢ] según B) se disolvieron en 25 ml de acetonitrilo. A continuación se retiró el disolvente en vacío en el rotavapor. Quedó un aceite incoloro. A este aceite se le añadió aproximadamente 1 mg de cristales de siembra de la forma A y la muestra se almacenó durante 2 días a temperatura ambiente. Se obtuvo un sólido cristalino de la forma A.
- 35 B) Síntesis de la Modificación B
- B1)
- 40 A partir de 3.300 g de bromhidrato de (2R,3R)-[3-(3-metoxifenil)-2-metilpentil]-dimetilamina (que se puede obtener de forma análoga a las instrucciones de acuerdo con el documento EP A 0 693 475) en metilciclohexano se obtuvieron en primer lugar con lejía de sosa al 45% en peso (índice de consumo de ácido = 4,11 mol/kg) 3.192 g de (2R,3R)-[3-(3-metoxifenil)-2-metilpentil]-dimetilamina en forma de base libre.
- 45 18,9 kg de ácido metansulfónico y 2.458 g de D,L-metionina se cargaron en metilciclohexano y después se añadieron 3.192 g de (2R,3R)-[3-(3-metoxifenil)-2-metilpentil]-dimetilamina y la mezcla se agitó a 82°C durante 18 horas. A continuación se diluyó con 10,3 l de agua a una temperatura máxima de 80°C y se añadieron 9 l de metilciclohexano. A una temperatura de como máximo 42°C se añadieron 17,3 l de amoníaco hasta que el pH alcanzó 8,8. A 45°C tuvo lugar una separación de fases y la fase orgánica se mezcló a 40°C con 3,2 g de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol y se agitó durante 1 hora a 36°C. A continuación se enfrió lentamente a 5°C y se agitó durante otra hora. El precipitado formado se aspiró, se lavó con 12 l de metilciclohexano y se secó en el armario secador. Se obtuvieron 2.685 g (89,5%) de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol de la modificación B.
- 50 El compuesto de la modificación B así obtenido se designa con [Ⓢ] en los siguientes ensayos.
- C) Síntesis de la Modificación C
- C1)
- 55 48,6 mg de la modificación B se suspendieron en 10 ml de metanol y se agitaron con un agitador de tipo vórtex a 30°C y 400 revoluciones por minuto durante 4 horas. Después de enfriar la suspensión a TA, el disolvente se evaporó a TA en una corriente de aire.

Después de 24 horas, el residuo estaba en forma de una mezcla de aceite y sólido. Después de más tiempo de almacenamiento (72 horas, cerrado, temperatura ambiente) se obtuvo un sólido blanco.

C2)

- 5 30,23 mg de la modificación A se suspendieron en 6 ml de tolueno y se agitaron con un agitador de tipo vórtex a 30°C y 400 revoluciones por minuto durante 4 horas. Después de enfriar la suspensión a TA, el disolvente se evaporó a 23°C en una corriente de aire. Se obtuvo un sólido blanco.

- 10 Las temperaturas de pico halladas en análisis por DSC para los productos obtenidos conforme a C1) y C2) estaban dentro del intervalo de 78-82°C y 87-90°C, respectivamente y, por tanto, en el intervalo de las temperaturas de pico halladas para las modificaciones A y B. Por consiguiente, los productos podrían ser una mezcla de las formas A y B. Sin embargo, el difractograma de polvo muestra picos de difracción de rayos X que no pueden proceder de una mezcla de las modificaciones A y B.

Ensayos de cristalización:

Ejemplo 1:

- 15 Se obtuvo (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol amorfo por evaporación rápida de una solución del compuesto en el rotavapor. Los residuos oleosos se almacenaron a TA o a 5°C. En un plazo de 24 horas cristalizaron todas las muestras. A TA se obtuvo la modificación A o mezclas de la modificación A y la modificación B. A temperaturas más bajas (5°C) se obtuvo la modificación B.

- 20 1.1) 109,1 mg de ① se disolvieron en 2 ml de TBME. El disolvente se retiró en el rotavapor. Se obtuvo un aceite incoloro. El residuo se almacenó durante una noche a TA. Se obtuvo una mezcla de las modificaciones A y B.
- 1.2) 100 mg de ① se disolvieron en 2 ml de EtOH. El disolvente se retiró en el rotavapor. Se obtuvo un aceite incoloro. El residuo se almacenó durante una noche a TA. Se obtuvo la modificación A.
- 1.3) 105,6 mg de ① se disolvieron en 2 ml de EtOAc. El disolvente se retiró en el rotavapor. Se obtuvo un aceite incoloro. El residuo se almacenó durante una noche a TA. Se obtuvo una mezcla de las modificaciones A y B.
- 25 1.4) 100,9 mg de ① se disolvieron en 2 ml de acetona. El disolvente se retiró en el rotavapor. Se obtuvo un aceite incoloro. El residuo se almacenó durante una noche a 5°C. Se obtuvo la modificación B.
- 1.5) 100,0 mg de ① se disolvieron en 2 ml de MEK. El disolvente se retiró en el rotavapor. Se obtuvo un aceite incoloro. El residuo se almacenó durante una noche a 5°C. Se obtuvo la modificación B.
- 1.6) 99,5 mg de ① se disolvieron en 2 ml de THF. El disolvente se retiró en el rotavapor. Se obtuvo un aceite incoloro. El residuo se almacenó durante una noche a 5°C. Se obtuvo la modificación B.

30 Ejemplo 2:

Se obtuvo (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol amorfo por evaporación rápida de una solución del compuesto en el rotavapor o en una corriente de nitrógeno. Los residuos oleosos se suspendieron en diferentes disolventes y las mezclas así obtenidas se agitaron a TA o a 5°C. No se observó ninguna formación de solvatos en los disolventes elegidos.

- 35 2.1) 96,9 mg de ① se disolvieron en 1 ml de THF. La solución se filtró y a continuación se retiró el disolvente a TA bajo una fuerte corriente de nitrógeno. Al residuo así obtenido se le añadieron 500 µl de TBME. La mezcla se agitó a TA durante 2 semanas. Todos los componentes sólidos estaban disueltos.
- 40 2.2) 104,2 mg de ① se disolvieron en 1 ml de THF. La solución se filtró y a continuación se retiró el disolvente a TA bajo una fuerte corriente de nitrógeno. Al residuo así obtenido se le añadieron 500 µl de TBME. La mezcla se agitó a TA durante 2 semanas. Todos los componentes sólidos estaban disueltos.
- 2.3) 99,9 mg de ① se disolvieron en 1 ml de THF. La solución se filtró y a continuación se retiró el disolvente a TA bajo una fuerte corriente de nitrógeno. Al residuo así obtenido se le añadieron 500 µl de H₂O. La mezcla se agitó a TA durante 1 semana. El residuo cristalino resultante se filtró. Se obtuvo la modificación B.
- 45 2.4) 95,3 mg de ① se disolvieron en 1 ml de THF. La solución se filtró y a continuación se retiró el disolvente a TA bajo una fuerte corriente de nitrógeno. Al residuo así obtenido se le añadieron 500 µl de IPE. La mezcla se agitó a TA durante 2 semanas. Todos los componentes sólidos estaban disueltos.
- 50 2.5) 101,7 mg de ① se disolvieron en 1 ml de THF. La solución se filtró y a continuación se retiró el disolvente a TA bajo una fuerte corriente de nitrógeno. Al residuo así obtenido se le añadieron 500 µl de H₂O/EtO (1:1). La mezcla se agitó a TA durante 1 semana. El residuo cristalino resultante se filtró. Se obtuvo la modificación B.
- 2.6) 101,0 mg de ① se disolvieron en 1 ml de THF. La solución se filtró y a continuación se retiró el disolvente a TA bajo una fuerte corriente de nitrógeno. Al residuo así obtenido se le añadieron 500 µl de acetona/EtOH (1:1). La mezcla se agitó a TA durante 2 semanas. Se formaron dos fases líquidas.

- 2.7) 96,9 mg de ① se disolvieron en 1 ml de THF. La solución se filtró y a continuación se retiró el disolvente a TA bajo una fuerte corriente de nitrógeno. Al residuo así obtenido se le añadieron 500 µl de TBME. La mezcla se agitó a 5°C durante 2 semanas. Todos los componentes sólidos estaban disueltos.
- 5 2.8) 109,0 mg de ① se disolvieron en 1 ml de THF. La solución se filtró y a continuación se retiró el disolvente a TA bajo una fuerte corriente de nitrógeno. Al residuo así obtenido se le añadieron 500 µl de heptano/TBME (1:1). La mezcla se agitó a una temperatura de 5°C durante 1 semana. El residuo cristalino resultante se filtró. Se obtuvo la modificación B.
- 10 2.9) 98,5 mg de ① se disolvieron en 1 ml de THF. La solución se filtró y a continuación se retiró el disolvente a TA bajo una fuerte corriente de nitrógeno. Al residuo así obtenido se le añadieron 500 µl de H₂O. La mezcla se agitó a una temperatura de 5°C durante 1 semana. El residuo cristalino resultante se filtró. Se obtuvo una mezcla de las modificaciones A y B.
- 15 2.10) 100,7 mg de ① se disolvieron en 1 ml de THF. La solución se filtró y a continuación se retiró el disolvente a TA bajo una fuerte corriente de nitrógeno. Al residuo así obtenido se le añadieron 500 µl de IPE. La mezcla se agitó a 5°C durante 2 semanas. Todos los componentes sólidos estaban disueltos.
- 20 2.11) 96,7 mg de ① se disolvieron en 1 ml de THF. La solución se filtró y a continuación se retiró el disolvente a TA bajo una fuerte corriente de nitrógeno. Al residuo así obtenido se le añadieron 500 µl de EtOH/H₂O (1:1). La mezcla se agitó a una temperatura de 5°C durante 1 semana. El residuo cristalino resultante se filtró. Se obtuvo la modificación B.
- 2.12) 105,1 mg de ① se disolvieron en 1 ml de THF. La solución se filtró y a continuación se retiró el disolvente a TA bajo una fuerte corriente de nitrógeno. Al residuo así obtenido se le añadieron 500 µl de acetona/H₂O (1:1). La mezcla se agitó a una temperatura de 5°C durante 1 semana. El residuo cristalino resultante se filtró. Se obtuvo la modificación B.
- Ejemplo 3:
- 25 Se llevaron a cabo ensayos de cristalización mediante difusión de vapor en los que se utilizaron hidrocarburos saturados y éter como precipitantes. En este contexto, únicamente en un caso se produjo un precipitado cristalino, en concreto la modificación B.
- 3.1) 200 mg de ① se disolvieron en 2 ml de 2PrOH. La solución se almacenó en una atmósfera saturada de n-hexano a TA durante 8 semanas. No se obtuvo ningún precipitado.
- 30 3.2) 200 mg de ① se disolvieron en 2 ml de EtOAc. La solución se almacenó en una atmósfera saturada de n-hexano a TA durante 8 semanas. No se obtuvo ningún precipitado.
- 3.3) 200 mg de ① se disolvieron en 2 ml de tolueno. La solución se almacenó en una atmósfera saturada de n-hexano a TA durante 8 semanas. No se obtuvo ningún precipitado.
- 3.4) 200 mg de ① se disolvieron en 2 ml de THF. La solución se almacenó en una atmósfera saturada de n-hexano a TA durante 8 semanas. El precipitado cristalino formado se filtró. Se obtuvo la modificación B.
- 35 3.5) 200 mg de ① se disolvieron en 2 ml de 2PrOH. La solución se almacenó en una atmósfera saturada de IPE a TA durante 8 semanas. No se obtuvo ningún precipitado.
- 3.6) 200 mg de ① se disolvieron en 2 ml de EtOAc. La solución se almacenó en una atmósfera saturada de IPE a TA durante 8 semanas. No se obtuvo ningún precipitado.
- 40 3.7) 200 mg de ① se disolvieron en 2 ml de tolueno. La solución se almacenó en una atmósfera saturada de IPE a TA durante 8 semanas. No se obtuvo ningún precipitado.
- 3.8) 200 mg de ① se disolvieron en 2 ml de THF. La solución se almacenó en una atmósfera saturada de IPE a TA durante 8 semanas. No se obtuvo ningún precipitado.
- 3.9) 200 mg de ① se disolvieron en 2 ml de 2-PrOH. La solución se almacenó en una atmósfera saturada de TBME a TA durante 8 semanas. No se obtuvo ningún precipitado.
- 45 3.10) 200 mg de ① se disolvieron en 2 ml de EtOAc. La solución se almacenó en una atmósfera saturada de TBME a TA durante 8 semanas. No se obtuvo ningún precipitado.
- 3.11) 200 mg de ① se disolvieron en 2 ml de tolueno. La solución se almacenó en una atmósfera saturada de TBME a TA durante 8 semanas. No se obtuvo ningún precipitado.
- 50 3.12) 200 mg de ① se disolvieron en 2 ml de THF. La solución se almacenó en una atmósfera saturada de TBME a TA durante 8 semanas. No se obtuvo ningún precipitado.
- 3.13) 200 mg de ① se disolvieron en 1 ml de EtOAc. La solución se almacenó en una atmósfera saturada de ciclohexano a TA durante 1 semana. No se obtuvo ningún precipitado. La muestra se almacenó a 5°C durante dos semanas. No se obtuvo ningún precipitado.

- 3.14) 200 mg de ① se disolvieron en 3 ml de MeCN. La solución se almacenó en una atmósfera saturada de ciclohexano a TA durante 1 semana. No se obtuvo ningún precipitado. La muestra se almacenó a 5°C durante dos semanas. No se obtuvo ningún precipitado.
- 5 3.15) 200 mg de ① se disolvieron en 1 ml de DMSO. La solución se almacenó en una atmósfera saturada de ciclohexano a TA durante 3 semanas. No se obtuvo ningún precipitado.
- 3.16) 200 mg de ① se disolvieron en 1 ml de EtOAc. La solución se almacenó en una atmósfera saturada de pentano a TA durante 1 semana. No se obtuvo ningún precipitado. La muestra se almacenó a 5°C durante dos semanas. No se obtuvo ningún precipitado.
- 10 3.17) 200 mg de ① se disolvieron en 3 ml de MeCN. La solución se almacenó en una atmósfera saturada de pentano a TA durante 1 semana. No se obtuvo ningún precipitado. La muestra se almacenó a 5°C durante dos semanas. No se obtuvo ningún precipitado.
- 3.18) 200 mg de ① se disolvieron en 1 ml de DMSO. La solución se almacenó en una atmósfera saturada de pentano a TA durante 3 semanas. No se obtuvo ningún precipitado.

Ejemplo 4:

- 15 4.1) 100 mg de ① se disolvieron en 1 ml de EtOAc. Progresivamente se añadieron 2 ml de acetona hasta que la solución se enturbió. La muestra se almacenó a 5°C durante 10 días. No se observó ningún cambio.
- 20 4.2) 100 mg de ① se disolvieron en 0,5 ml de 1,4-dioxano. Progresivamente se añadieron 2 ml de H₂O hasta que se enturbió la solución y precipitó una resina pegajosa. La muestra se almacenó a 5°C a lo largo de la noche. Después de rascarla con una espátula, la resina cristalizó y el sólido cristalizado se filtró. Se obtuvo la modificación B.
- 4.3) 100 mg de ① se disolvieron en 0,5 ml de EtOAc. Progresivamente se añadieron 6 ml de heptano hasta que se enturbió la solución y precipitó un sólido incoloro. La muestra se almacenó a 5°C durante 6 días y el sólido obtenido se filtró. Se obtuvo un polvo cristalino.
- 25 4.4) 100 mg de ① se disolvieron en 1 ml de dioxano. Progresivamente se añadieron 3 ml de heptano hasta que la solución se enturbió. La muestra se almacenó a 5°C durante 1 semana. No se observó ningún cambio.
- 4.5) 100 mg de ① se disolvieron en 1 ml de dioxano. Progresivamente se añadieron 11 ml de iBuOAc. No se obtuvo ningún precipitado. La muestra se almacenó a 5°C durante 1 semana. No se observó ningún cambio.
- 4.6) 100 mg de ① se disolvieron en 1 ml de EtOAc. Progresivamente se añadió 1 ml de pentano hasta que la solución se enturbió. La muestra se almacenó a 5°C durante 1 semana. No se observó ningún cambio.
- 30 4.7) 100 mg de ① se disolvieron en 2,5 ml de MeOH. Progresivamente se añadieron 3 ml de H₂O hasta que se enturbió la solución y precipitó un sólido incoloro. La muestra se almacenó a TA durante 1 semana y el sólido obtenido se filtró. Se obtuvo un polvo cristalino de la modificación A.
- 4.8) 100 mg de ① se disolvieron en 500 µl de 2PrOH. Progresivamente se añadieron 3 ml de H₂O y la mezcla se agitó a TA durante 5 días. El sólido obtenido se filtró. Se obtuvo un polvo cristalino de la modificación B.
- 35 4.9) 100 mg de ① se disolvieron en 500 µl de EtOH. Progresivamente se añadieron 3 ml de H₂O y la mezcla se agitó a TA durante 5 días. El sólido obtenido se filtró. Se obtuvo un polvo cristalino de la modificación B.
- 4.10) 100 mg de ① se disolvieron en 1 ml de DMF. Progresivamente se añadieron 2 ml de H₂O y la mezcla se agitó a TA durante 5 días. El sólido obtenido se filtró. Se obtuvo un polvo cristalino de la modificación B.
- 40 4.11) 100 mg de ① se disolvieron en 1 ml de DMSO. Progresivamente se añadió 1 ml de H₂O y la mezcla se agitó a TA durante 5 días. El sólido obtenido se filtró. Se obtuvo un polvo cristalino de la modificación B.
- 4.12) 100 mg de ① se disolvieron en 500 µl de EtOAc. Progresivamente se añadieron 2 ml de pentano y la mezcla se agitó a TA durante unas horas. Se formó un sólido pegajoso. La muestra se almacenó a 5°C durante 3 semanas y el sólido obtenido se filtró.
- 45 4.13) 100 mg de ① se disolvieron en 500 µl de EtOAc. Progresivamente se añadieron 2 ml de n-hexano y la mezcla se agitó a TA durante unas horas. Se formó un sólido pegajoso. La muestra se almacenó a 5°C durante 2 semanas y el sólido obtenido se filtró. Se obtuvo un polvo cristalino de la modificación B.
- 4.14) 100 mg de ① se disolvieron en 500 µl de EtOAc. Progresivamente se añadieron 2 ml de n-heptano y la mezcla se agitó a TA durante unas horas. Se formó un sólido pegajoso. La muestra se almacenó a 5°C durante 2 semanas y el sólido obtenido se filtró. Se obtuvo un polvo cristalino de la modificación B.
- 50 4.15) 100 mg de ① se disolvieron en 500 µl de EtOAc. Progresivamente se añadieron 2 ml de ciclohexano y la mezcla se agitó a TA durante unas horas. Se formó un sólido pegajoso. La muestra se almacenó a 5°C durante 2 semanas y el sólido obtenido se filtró. Se obtuvo un polvo cristalino.

Ejemplo 5:

- 5.1) La solución obtenida de acuerdo con el ejemplo 2.1) se almacenó a TA en un recipiente abierto para evaporar el disolvente. Después de 1 semana se obtuvo un sólido cristalino de la modificación A.
- 5.2) La solución obtenida de acuerdo con el ejemplo 2.2) se almacenó a TA en un recipiente abierto para evaporar el disolvente. Después de 1 semana se obtuvo un sólido cristalino de la modificación A.
- 5 5.3) La solución obtenida de acuerdo con el ejemplo 2.4) se almacenó a TA en un recipiente abierto para evaporar el disolvente. Después de 1 semana se obtuvo un sólido cristalino de la modificación A.
- 5.4) La solución obtenida de acuerdo con el ejemplo 2.6) se almacenó a TA en un recipiente abierto para evaporar el disolvente. Después de 1 semana se obtuvo un sólido cristalino de la modificación A.
- 10 5.5) La solución obtenida de acuerdo con el ejemplo 2.7) se almacenó a TA en un recipiente abierto para evaporar el disolvente. Después de 2 días se obtuvo un sólido cristalino de la modificación B.
- 5.6) La solución obtenida de acuerdo con el ejemplo 2.10) se almacenó a TA en un recipiente abierto para evaporar el disolvente. Después de 2 días se obtuvo un sólido cristalino de la modificación B.
- 5.7) La solución obtenida de acuerdo con el ejemplo 4.1) se almacenó a TA en un recipiente abierto para evaporar el disolvente. Después de 2 días se obtuvo un sólido cristalino de la modificación A.
- 15 5.8) La solución obtenida de acuerdo con el ejemplo 4.4) se almacenó a TA en un recipiente abierto para evaporar el disolvente. Después de 6 días se obtuvo un sólido cristalino de la modificación A.
- 5.9) La solución obtenida de acuerdo con el ejemplo 4.5) se almacenó a TA en un recipiente abierto para evaporar el disolvente. Después de 6 días se obtuvo un sólido cristalino de la modificación B.
- 20 5.10) La solución obtenida de acuerdo con el ejemplo 4.6) se almacenó a TA en un recipiente abierto para evaporar el disolvente. Después de 6 días se obtuvo un sólido cristalino de la modificación B.

Ejemplo 6:

La modificación cristalina B de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol no mostraba ningún cambio al suspenderla en diferentes disolventes. Se pudo excluir la formación de solvatos con los disolventes seleccionados.

- 25 6.1) 200 mg de ① se suspendieron en 500 µl de TBME. La mezcla se agitó a TA durante 2 días y el sólido resultante se filtró. Se obtuvo un polvo cristalino de la modificación B.
- 6.2) 200 mg de ① se suspendieron en 500 µl de heptano/TBME (1:1). La mezcla se agitó a TA durante 2 días y el sólido resultante se filtró. Se obtuvo un polvo cristalino de la modificación B.
- 30 6.3) 200 mg de ① se suspendieron en 500 µl de H₂O. La mezcla se agitó a TA durante 2 días y el sólido resultante se filtró. Se obtuvo un polvo cristalino de la modificación B.
- 6.4) 200 mg de ① se suspendieron en 500 µl de IPE. La mezcla se agitó a TA durante 2 días y el sólido resultante se filtró. Se obtuvo un polvo cristalino de la modificación B.
- 6.5) 200 mg de ① se suspendieron en 500 µl de H₂O/EtOH (1:1). La mezcla se agitó a TA durante 2 días y el sólido resultante se filtró. Se obtuvo un polvo cristalino de la modificación B.

35 Ejemplo 7:

Se intentó preparar la modificación amorfa de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol por evaporación, liofilización o fusión. Todas las muestras obtenidas de la modificación amorfa cristalizaron en un plazo de horas.

- 40 7.1) 150 mg de ① se disolvieron en 3 ml de MeOH. El disolvente se retiró en el rotavapor. Quedó un aceite incoloro. El residuo se secó en vacío. Se obtuvo la modificación A.
- 7.2) 150 mg de ① se disolvieron en 2 ml de 1,4-dioxano. El disolvente se retiró mediante un liofilizador. Se obtuvo la modificación A.
- 7.3) 150 mg de ① se disolvieron en 2 ml de 1,4-dioxano. El disolvente se retiró mediante un liofilizador (-85°C, 0,5 mbar). Quedó un residuo incoloro, que se cristalizó espontáneamente antes de poder realizar un análisis PXRD. Se obtuvo la modificación B con trazas de la modificación A.
- 45 7.4) 150 mg de ① se fundieron a 88-91°C. La masa fundida se congeló con hielo seco. Se obtuvo una película amorfa, que cristalizó en un plazo de 1 hora.

Ejemplo 8:

- 50 Se analizó la influencia de la sollicitación mecánica mediante molienda con un molino de bolas (tipo Retsch MM200, recipiente de ágata y bola de ágata de 5 mm de diámetro) y mediante presión en la producción de una pastilla. Mientras que la presión durante la producción de pastillas no tiene ninguna influencia en las muestras, durante la molienda la modificación A se transforma en la modificación B.

8.1) En una prensa para la producción de pastillas IR (presión 10 t, 30 min) se produjo una pastilla con 100 mg de ①. Se obtuvo la modificación B.

8.2) En una prensa para la producción de pastillas IR (presión 10 t, 30 min) se produjo una pastilla con 100 mg del producto de la modificación A de acuerdo con el ejemplo 5.8. Se obtuvo la modificación A.

5 8.3) 16 mg de la modificación cristalina B se molieron en un molino de bolas (frecuencia de agitación: 30 s⁻¹, TA) de la siguiente manera: 2 veces 90 min, 1 vez 60 min, dos veces 30 min interrupción. Se obtuvo la modificación B.

10 8.4) 15 mg de la forma cristalina A se molieron en un molino de bolas (frecuencia de agitación: 30 s⁻¹, TA) de la siguiente manera: 2 veces 90 min, 1 vez 60 min, dos veces 30 min interrupción. Se obtuvo la modificación B.

Ejemplo 9:

9.1) 20,5 mg de la modificación A y 20,9 mg de la modificación B se suspendieron en 200 µl de IPE. La suspensión se agitó durante una noche a TA en un Eppendorf Thermomixer. El sólido obtenido se filtró y se caracterizó mediante FT Raman. Se obtuvo la modificación B.

15 9.2) 19,8 mg de la modificación A y 20,5 mg de la modificación B se suspendieron en 300 µl de acetona/H₂O (8:2). La suspensión se agitó durante una noche a TA en un Eppendorf Thermomixer. El sólido obtenido se filtró y se caracterizó mediante FT Raman. Se obtuvo la modificación B.

20 9.3) 15 mg de la modificación A y 20,5 mg de la modificación B se suspendieron en 1 ml de acetona/H₂O (8:2). La suspensión se agitó durante tres días a 5°C. El sólido obtenido se filtró y se caracterizó mediante FT Raman. Se obtuvo la modificación B.

9.4) 20,5 mg de la modificación A y 20,9 mg de la modificación B se suspendieron en 200 µl de IPE. La suspensión se agitó durante una noche a 50°C. El sólido obtenido se filtró y se caracterizó mediante FT Raman. Se obtuvo la modificación B.

25 9.5) 15 mg de la modificación A y 15 mg de la modificación B se suspendieron en 1 ml de acetona/H₂O (8:2). La suspensión se agitó durante una noche a 50°C. El sólido obtenido se filtró y se caracterizó mediante FT Raman. Se obtuvo la modificación B.

30 9.6) 20,5 mg de la modificación A y 20,9 mg de la modificación B se suspendieron en 200 µl de IPE. La suspensión se agitó durante una noche a 50°C. Todos los componentes sólidos se disolvieron. Después de enfriar la suspensión a TA precipitaron pequeñas cantidades de un sólido incoloro. El disolvente se retiró bajo una corriente de nitrógeno. Se obtuvo la modificación B.

Analítica - XRPD

Difractometría de polvo de rayos X (XRPD, *x-ray powder diffraction*):

35 Se llevaron a cabo análisis XRPD con un difractómetro de polvo de rayos X STOE Stadi P en geometría de transmisión, utilizando radiación de CuKα₁ monocromática con cristal simple de germanio. Las distancias D se calculan a partir de los valores 2θ, tomando como base la longitud de onda de 1,54060 Å. en general es aplicable que los valores 2θ tienen una tasa de error de ± 0,2° en 2θ. Por consiguiente, el error experimental en los valores de la distancia d depende de la situación del pico.

Modificación A

40 La Tabla 1 muestra la lista de picos de la modificación A. La incertidumbre en los valores 2θ es de ± 0,2° en 2θ, I rel. (o también IR) indica la intensidad relativa del pico correspondiente. La intensidad máxima es 100.

Tabla 1

2θ	I. rel.	2θ	I. rel.	2θ	I. rel.	2θ	I. rel.	2θ	I. rel.
13,71	30	20,20	15	24,75	9	30,68	5	36,24	2
14,11	9	20,92	12	25,33	18	31,43	3	36,54	1
14,80	45	21,12	5	27,32	5	32,21	4	36,87	1
15,58	100	21,90	7	27,55	6	32,98	3	37,06	2
16,31	3	22,21	6	28,05	2	33,41	2	37,48	2
16,89	18	22,50	18	28,37	3	33,76	1	37,87	1
17,79	37	23,30	3	29,62	1	34,17	1	38,64	3
18,45	34	24,04	2	29,90	5	34,45	1	39,48	2
19,07	8	24,37	17	30,28	1	35,98	2		

45 La indexación del difractograma de la forma A con el programa WinXPow (versión 2.03) de la firma STOE & Cie GmbH dio como resultado las siguientes constantes reticulares, que están en conformidad con las calculadas en el marco de una determinación de estructura monocristalina:

Ortorrónico, $a = 12,92 \text{ \AA}$, $b = 11,98 \text{ \AA}$, $c = 8,98 \text{ \AA}$, volumen celular 1391 \AA^3

Modificación B

La Tabla 2 muestra la lista de picos de la modificación B. La incertidumbre en los valores 2θ es de $\pm 0,2^\circ$ en 2θ , I rel. indica la intensidad relativa del pico correspondiente. La intensidad máxima es 100.

5

Tabla 2

2θ	I. rel.	2θ	I. rel.	2θ	I. rel.	2θ	I. rel.	2θ	I. rel.	2θ	I. rel.
14,11	47	20,80	30	25,36	8	31,54	1	37,12	2		
14,44	35	22,00	10	27,58	9	32,11	3	37,32	2		
16,08	100	22,49	17	27,79	5	32,45	1	37,75	1		
17,17	42	22,85	4	29,06	19	32,76	3	38,13	1		
17,43	33	23,40	26	29,89	10	33,61	2	38,72	2		
18,67	5	24,15	12	30,11	5	33,94	1	39,63	3		
18,81	37	24,51	31	30,31	2	35,49	2	40,01	1		
19,50	1	24,88	4	31,00	6	35,95	3				
20,24	15	25,24	5	31,17	4	36,54	4				

La indexación del difractograma de la forma B con el programa WinXPow (versión 2.03) de la firma STOE & Cie GmbH dio como resultado las siguientes constantes reticulares, que están en conformidad con las calculadas en el marco de una determinación de estructura monocristalina:

10 Ortorrónico, $a = 12,54 \text{ \AA}$, $b = 12,27 \text{ \AA}$, $c = 9,10 \text{ \AA}$, volumen celular 1400 \AA^3

Modificación C

La Tabla 3 muestra la lista de picos de la modificación C. La incertidumbre en los valores 2θ es de $\pm 0,2^\circ$ en 2θ , I rel. indica la intensidad relativa del pico correspondiente. La intensidad máxima es 100.

Tabla 3

2θ	I. rel.	2θ	I. rel.	2θ	I. rel.	2θ	I. rel.	2θ	I. rel.	2θ	I. rel.
8,10	4	16,10	53	20,23	32	24,39	15	28,48	4	33,66	4
10,93	8	16,43	100	20,71	9	24,92	39	29,64	1	35,52	3
11,83	4	16,91	16	20,94	12	25,35	14	29,94	7	36,05	4
12,41	9	17,32	5	21,17	39	26,22	17	30,54	7	36,64	3
13,71	14	17,58	27	21,90	6	26,54	9	30,68	5	37,54	3
14,13	11	17,82	27	22,23	8	26,72	10	31,03	2	38,45	2
14,82	24	18,01	30	22,52	11	27,33	4	31,52	3	39,15	3
15,34	38	18,46	25	23,32	2	27,63	5	32,29	3	40,05	6
15,59	58	19,05	33	24,12	4	27,84	7	32,93	5		

15

Analítica- DSC

Differential Scanning Calorimetric (DSC) (calorimetría diferencial de barrido): Designación del aparato Perkin Elmer DSC 7 o Perkin Elmer Pyris 1. Siempre que no se indique otra cosa, las muestras se pesaron en un crisol de oro sellado. La medición se llevó a cabo con corriente de nitrógeno en un intervalo de temperatura de -50°C a 250°C a una velocidad de calentamiento de $10^\circ\text{C}/\text{min}$. Siempre que no se indique otra cosa, las temperaturas indicadas en relación con análisis por DSC son las temperaturas de los máximos de pico (temperatura de pico T_P). Con T_O se designan las temperaturas de inicio de picos.

20

DSC

Modificación A $T_O 77,83^\circ\text{C}$; $T_P 79,46^\circ\text{C}$; J/g 107,03

25

Modificación B $T_O 88,60^\circ\text{C}$; $T_P 89,76^\circ\text{C}$; J/g 114,67

Modificación C $T_O 78,72^\circ\text{C}$; $T_P 81,00^\circ\text{C}$; J/g 110,74

$T_O 88,36^\circ\text{C}$; $T_P 89,17^\circ\text{C}$; J/g 0,57

Analítica - Espectroscopía FT-Raman

Las modificaciones cristalinas A y B de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol se caracterizaron en cada caso con ayuda de espectrometría de transformada de Fourier (FT)-RAMAN.

30

Para ello se registraron los espectros FT-Raman en un espectrómetro Bruker RFS100 RAMAN (láser Nd-YAG 100 mW, excitación 1064 nm, detector Ge, 64 barridos, $25\text{-}3500 \text{ cm}^{-1}$, resolución 2 cm^{-1}).

Analítica - TG-FTIR

Las modificaciones cristalinas A y B de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol se caracterizaron en cada caso con ayuda de espectroscopía infrarroja de transformada de Fourier termogravimétrica (TG-FTIR).

- 5 Para ello se registraron los espectros correspondientes con una Netzsch Thermo-Microwaage TG 209 y un Bruker FT-IR Spektrometer Vector 22 (crisol de aluminio (abierto o con microabertura), atmósfera de nitrógeno, velocidad de calentamiento 10°C/min, 25-250°C).

Los análisis por TG-FTIR mostraron que las dos modificaciones se descomponen por encima de 160°C.

Analítica - DVS

- 10 Las modificaciones cristalinas A y B de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol se caracterizaron en cada caso mediante absorción de vapor de agua dinámica (DVS, *dynamic vapor sorption*). Los análisis se registraron en el modo dinámico (5% humedad relativa del aire/hora).

Los ciclos de DVS son reversibles. A una temperatura de 25°C se encontraron variaciones de masa del 0,8% en la modificación A y del 0,3% en la modificación B. Las dos modificaciones no son higroscópicas o a lo sumo son ligeramente higroscópicas.

Analítica - Velocidad de disolución

- 15 Para analizar la velocidad de disolución de las modificaciones A y B en agua se realizaron dos determinaciones.

En la primera determinación, en cada caso una suspensión de la modificación A o B se agitó en agua sin tener en cuenta la distribución granulométrica. Bajo estas circunstancias, el tamaño de partícula influye en el resultado. Aunque la forma B representa la forma más estable a TA, se disuelve más rápidamente.

- 20 En la segunda determinación se preparó una muestra fresca de la modificación A y se produjeron pastillas de las dos modificaciones A y B. El proceso de producción de pastillas no influyó en la forma respectiva, sin embargo las dos muestras presentaban una velocidad de disolución de 0,003 mg/min cm². En análisis de las muestras con FT-Raman mostró que la forma A se había convertido en la muestra B durante la determinación.

Reivindicaciones

1. Modificación cristalina A de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)enol que incluye un pico de difracción de rayos X a $15,58 \pm 0,20$ (2θ), adicionalmente al menos un pico de difracción de rayos X seleccionado entre el grupo consistente en $28,37 \pm 0,20$ (2θ) y $34,45 \pm 0,20$ (2θ), y adicionalmente al menos un pico de difracción de rayos X seleccionado entre el grupo consistente en $13,71 \pm 0,20$ (2θ), $14,80 \pm 0,20$ (2θ), $16,89 \pm 0,20$ (2θ), $17,79 \pm 0,20$ (2θ), $18,45 \pm 0,20$ (2θ), $20,20 \pm 0,20$ (2θ), $20,92 \pm 0,20$ (2θ), $22,50 \pm 0,20$ (2θ), $24,37 \pm 0,20$ (2θ) y $25,33 \pm 0,20$ (2θ).
2. Modificación cristalina A según la reivindicación 1, caracterizada por incluir adicionalmente al menos un pico de difracción de rayos X seleccionado entre el grupo consistente en $14,11 \pm 0,20$ (2θ), $19,07 \pm 0,20$ (2θ), $21,12 \pm 0,20$ (2θ), $21,90 \pm 0,20$ (2θ), $22,21 \pm 0,20$ (2θ), $24,75 \pm 0,20$ (2θ), $27,32 \pm 0,20$ (2θ), $27,55 \pm 0,20$ (2θ), $29,90 \pm 0,20$ (2θ) y $30,68 \pm 0,20$ (2θ).
3. Modificación cristalina A según una de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizada por no incluir al menos uno de los picos de difracción de rayos X seleccionados entre el grupo consistente en $8,10 \pm 0,20$ (2θ), $10,93 \pm 0,20$ (2θ), $11,83 \pm 0,20$ (2θ), $12,41 \pm 0,20$ (2θ), $26,22 \pm 0,20$ (2θ), $26,54 \pm 0,20$ (2θ) y $26,72 \pm 0,20$ (2θ).
4. Modificación cristalina A según una de las reivindicaciones 1-3, caracterizada porque en la DSC presenta una endoterma en el intervalo de 75 a 84°C.
5. Procedimiento para la preparación de la modificación cristalina A según una de las reivindicaciones 1-4, que incluye los pasos de
 - (a) concentrar una solución de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, siendo el disolvente metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, acetato de etilo, acetona, etil metil cetona, dietil éter, terc-butil metil éter, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, acetonitrilo, diclorometano, tolueno, dimetilformamida o sulfóxido de dimetilo, y
 - (b) almacenar el residuo obtenido de acuerdo con el paso (a) a una temperatura $> 5^{\circ}\text{C}$.
6. Modificación cristalina B de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol que incluye un pico de difracción de rayos X a $29,06 \pm 0,20$ (2θ), adicionalmente al menos un pico de difracción de rayos X seleccionado entre el grupo consistente en $19,50 \pm 0,20$ (2θ), $35,49 \pm 0,20$ (2θ) y $40,01 \pm 0,20$ (2θ), y adicionalmente al menos un pico de difracción de rayos X seleccionado entre el grupo consistente en $14,11 \pm 0,20$ (2θ), $14,44 \pm 0,20$ (2θ), $16,08 \pm 0,20$ (2θ), $17,17 \pm 0,20$ (2θ), $17,43 \pm 0,20$ (2θ), $18,81 \pm 0,20$ (2θ), $20,24 \pm 0,20$ (2θ), $20,80 \pm 0,20$ (2θ), $22,00 \pm 0,20$ (2θ), $22,49 \pm 0,20$ (2θ), $23,40 \pm 0,20$ (2θ), $24,15 \pm 0,20$ (2θ), $24,51 \pm 0,20$ (2θ) y $29,89 \pm 0,20$ (2θ).
7. Modificación cristalina B según la reivindicación 6, caracterizada por incluir adicionalmente al menos un pico de difracción de rayos X seleccionado entre el grupo consistente en $18,67 \pm 0,20$ (2θ), $25,24 \pm 0,20$ (2θ), $25,36 \pm 0,20$ (2θ), $27,58 \pm 0,20$ (2θ), $27,79 \pm 0,20$ (2θ), $30,11 \pm 0,20$ (2θ) y $31,00 \pm 0,20$ (2θ).
8. Modificación cristalina B según una de las reivindicaciones 6 o 7, caracterizada por no incluir al menos uno de los picos de difracción de rayos X seleccionados entre el grupo consistente en $8,10 \pm 0,20$ (2θ), $10,93 \pm 0,20$ (2θ), $11,83 \pm 0,20$ (2θ), $12,41 \pm 0,20$ (2θ), $26,22 \pm 0,20$ (2θ), $26,54 \pm 0,20$ (2θ) y $26,72 \pm 0,20$ (2θ).
9. Modificación cristalina B según una de las reivindicaciones 6-8, caracterizada porque en la DSC presenta una endoterma en el intervalo de 87-93°C.
10. Procedimiento para la preparación de la modificación cristalina B según una de las reivindicaciones 6-8, que incluye los pasos de
 - (a) concentrar una solución de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, siendo el disolvente metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, acetato de etilo, acetona, etil metil cetona, dietil éter, terc-butil metil éter, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, acetonitrilo, diclorometano, tolueno, dimetilformamida o sulfóxido de dimetilo, y
 - (b1) almacenar el residuo obtenido de acuerdo con el paso (a) a una temperatura $\leq 5^{\circ}\text{C}$, o
 - (b2) suspender el residuo obtenido de acuerdo con el paso (a) y agitar esta suspensión.
11. Procedimiento para la preparación de la modificación cristalina B según una de las reivindicaciones 6-8, que incluye el paso de
 - (a) precipitar el (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol a partir de una solución, siendo el disolvente metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, acetato de etilo, acetona, etil metil cetona, dietil éter, terc-butil metil éter, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, acetonitrilo, diclorometano, tolueno, dimetilformamida o sulfóxido de dimetilo.

- 5 **12.** Modificación cristalina C de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol que incluye al menos un pico de difracción de rayos X a $10,93 \pm 0,20$ (2 θ), $12,41 \pm 0,20$ (2 θ) y $26,22 \pm 0,20$ (2 θ), adicionalmente al menos un pico de difracción de rayos X seleccionado entre el grupo consistente en $8,10 \pm 0,20$ (2 θ), $11,83 \pm 0,20$ (2 θ), $26,54 \pm 0,20$ (2 θ) y $26,72 \pm 0,20$ (2 θ), y adicionalmente al menos un pico de difracción de rayos X seleccionado entre el grupo consistente en $13,71 \pm 0,20$ (2 θ), $14,13 \pm 0,20$ (2 θ), $14,82 \pm 0,20$ (2 θ), $15,34 \pm 0,20$ (2 θ), $15,59 \pm 0,20$ (2 θ), $16,10 \pm 0,20$ (2 θ), $16,43 \pm 0,20$ (2 θ), $16,91 \pm 0,20$ (2 θ), $17,32 \pm 0,20$ (2 θ), $17,58 \pm 0,20$ (2 θ), $17,82 \pm 0,20$ (2 θ), $18,01 \pm 0,20$ (2 θ), $18,46 \pm 0,20$ (2 θ), $19,05 \pm 0,20$ (2 θ), $20,23 \pm 0,20$ (2 θ), $20,71 \pm 0,20$ (2 θ), $20,94 \pm 0,20$ (2 θ), $21,17 \pm 0,20$ (2 θ), $21,90 \pm 0,20$ (2 θ), $22,23 \pm 0,20$ (2 θ), $22,52 \pm 0,20$ (2 θ), $23,32 \pm 0,20$ (2 θ), $24,12 \pm 0,20$ (2 θ), $24,39 \pm 0,20$ (2 θ), $24,92 \pm 0,20$ (2 θ), $25,35 \pm 0,20$ (2 θ), $27,33 \pm 0,20$ (2 θ), $27,63 \pm 0,20$ (2 θ), $27,84 \pm 0,20$ (2 θ), $28,48 \pm 0,20$ (2 θ), $29,64 \pm 0,20$ (2 θ), $29,94 \pm 0,20$ (2 θ), $30,54 \pm 0,20$ (2 θ), $30,68 \pm 0,20$ (2 θ), $31,03 \pm 0,20$ (2 θ), $31,52 \pm 0,20$ (2 θ), $32,29 \pm 0,20$ (2 θ), $32,93 \pm 0,20$ (2 θ), $33,66 \pm 0,20$ (2 θ), $35,52 \pm 0,20$ (2 θ), $36,05 \pm 0,20$ (2 θ), $36,64 \pm 0,20$ (2 θ), $37,54 \pm 0,20$ (2 θ), $38,45 \pm 0,20$ (2 θ), $39,15 \pm 0,20$ (2 θ) y $40,05 \pm 0,20$ (2 θ).
- 10 **13.** Modificación cristalina C según la reivindicación 12, caracterizada porque en los análisis DSC presenta una endoterma con temperatura de pico a 75-84°C y/o una endoterma con una temperatura de pico a 87-93°C.
- 15 **14.** Procedimiento para la preparación de la modificación cristalina C según una de las reivindicaciones 12 o 13, que incluye los pasos de
- 20 (a) agitar una suspensión que contiene la modificación cristalina A y/o la modificación cristalina B de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, siendo el medio de suspensión metanol o tolueno, y
- (b) evaporar el medio de suspensión en una corriente de aire.
- 15.** Composición farmacéutica que incluye una modificación cristalina de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol según una o más de las reivindicaciones 1-4, 6-9 y 12-13, así como un soporte farmacéuticamente aceptable.
- 25 **16.** Forma de administración farmacéutica que incluye una composición farmacéutica según la reivindicación 15.
- 17.** Modificación cristalina de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol según una o más de las reivindicaciones 1-4, 6-9 y 12-13 como medicamento.
- 30 **18.** Modificación cristalina de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol según una o más de las reivindicaciones 1-4, 6-9 y 12-13 para su uso en la lucha contra el dolor.

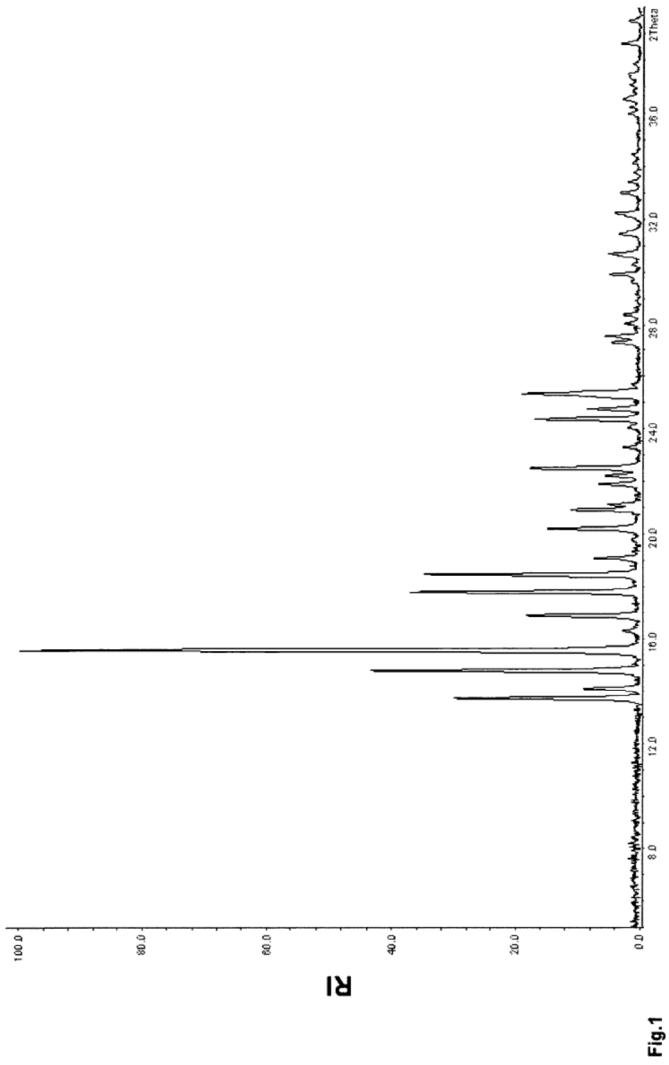


Fig.1

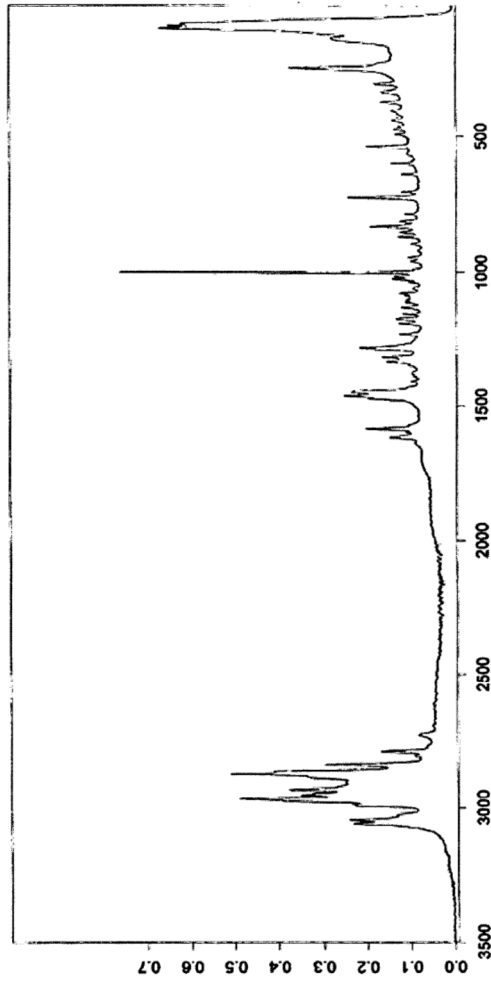


Fig. 2

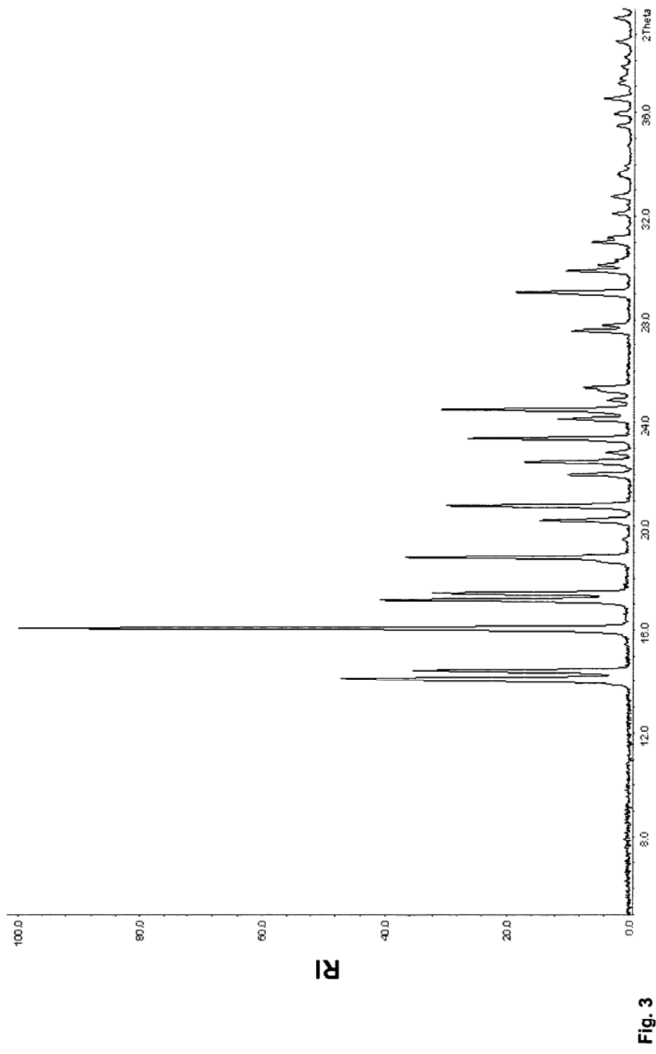


Fig. 3

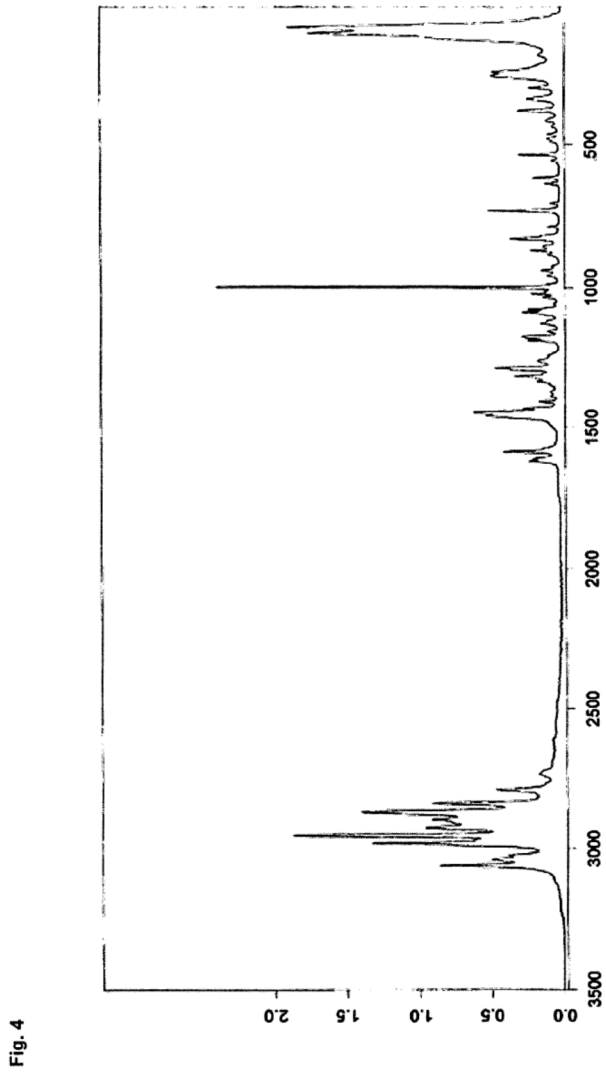


Fig. 4

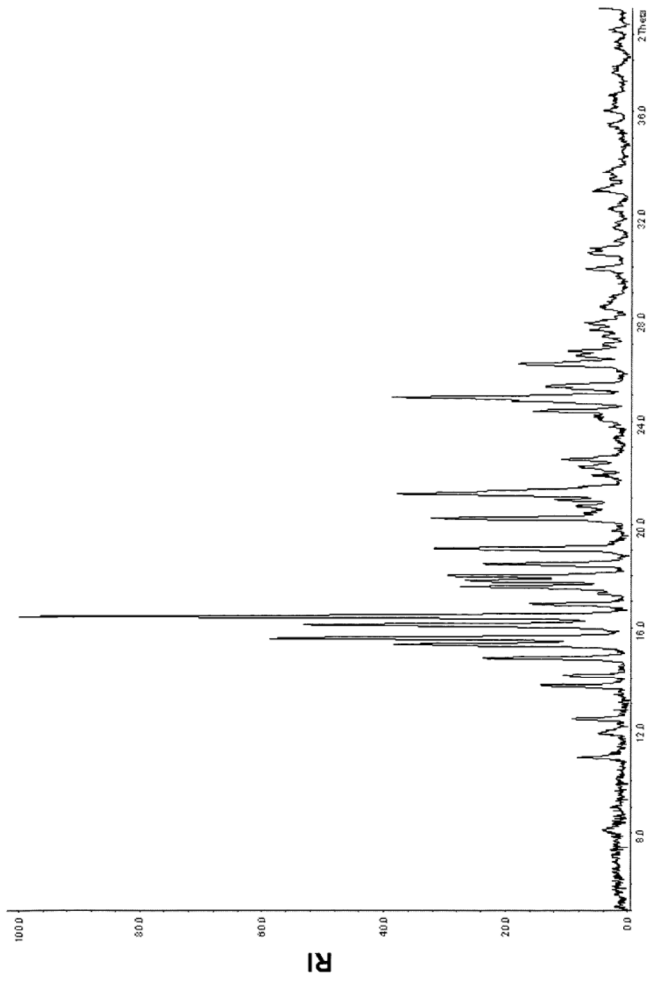


Fig. 5