(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 641 299**

(51) Int. CI.:

C07D 491/10 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.07.2012 PCT/EP2012/002839**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **17.01.2013 WO13007361**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.07.2012 E 12748646 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.06.2017 EP 2729470**

(54) Título: **(1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina cristalina**

(30) Prioridad:

08.07.2011 EP 11005587

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.11.2017

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

GRUSS, MICHAEL;
KLUGE, STEFAN y
PRÜHS, STEFAN

(74) Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

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

(1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina cristalina

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La invención se refiere a formas cristalinas específicas de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina, a composiciones farmacéuticas que comprenden estas modificaciones y a dichas composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento del dolor.

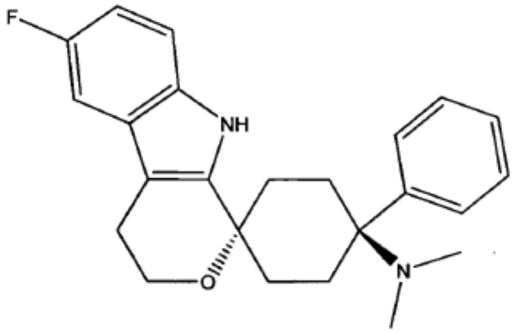
ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Los fármacos farmacéuticamente activos pueden presentarse en diferentes formas sólidas. Por ejemplo, un fármaco puede presentarse en diferentes formas cristalinas que tienen diferentes propiedades físicas y químicas.

Estas propiedades físicas diferentes pueden hacer que formas cristalinas diferentes del mismo fármaco tengan rendimientos de procesamiento y almacenamiento muy diferentes. Estas propiedades físicas incluyen, por ejemplo, estabilidad termodinámica, morfología cristalina [configuración, forma, estructura, tamaño de partícula, distribución granulométrica, grado de cristalinidad, color], comportamiento de ondulación, aptitud a la fluencia, densidad, densidad en masa, densidad en polvo, densidad aparente, densidad vibrada, consumibilidad, vaciabilidad, dureza, deformabilidad, molturabilidad, compresibilidad, compactabilidad, fragilidad, elasticidad, propiedades térmicas [en particular punto de fusión], solubilidad [en particular solubilidad en equilibrio, dependencia de la solubilidad del pH], disolución [en particular velocidad de disolución, velocidad de disolución intrínseca], reconstituibilidad, higroscopicidad, pegajosidad, adhesividad, tendencia a la carga electrostática y similares.

Además, propiedades químicas diferentes pueden hacer que formas cristalinas diferentes del mismo fármaco tengan propiedades de rendimiento diferentes. Por ejemplo, una forma cristalina de baja higroscopicidad (en relación con otras formas cristalinas) puede tener una estabilidad química superior y una mayor estabilidad de vida útil en almacenamiento (véase R. Hilfiker, Polymorphism, 2006 Wiley VCH, pp 235-242).

Un medicamento particular muy interesante para su uso en el tratamiento del dolor por cáncer (y otras afecciones con dolor agudo, visceral, neuropático y crónico) es la (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4b]indol]-4-amina. Este fármaco está representado más abajo como el compuesto de fórmula (I)



(I)

(1R,4R)-6'-fluor-*N,N*-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'*H*-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4*b*]indol]-4-amina

Las formas sólidas de la (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4b]indol]-4-amina conocidas hasta la fecha no son satisfactorias en todos los aspectos y existe una demanda de formas sólidas ventajosas.

En particular existe una demanda de formas sólidas de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4b]indol]-4-amina que tengan propiedades diferentes de las formas sólidas correspondientes o de otras formas sólidas del diastereoisómero, es decir del (1S,4S)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4b]indol]-4-amina. Cada propiedad de uno de los dos diastereoisómeros que se diferencia de la propiedad correspondiente del otro de los dos diastereoisómeros puede ser útil para separar entre sí ambos diastereoisómeros. El aislamiento de formas sólidas puras de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4b]indol]-4-amina es muy deseable desde el punto de vista farmacéutico.

Un objeto de la invención es proporcionar formas o modificaciones de la (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina que tengan ventajas en comparación con las formas o modificaciones del estado anterior de la técnica.

Este objeto se logra mediante la presente invención. Sorprendentemente se ha descubierto que es posible preparar diferentes formas cristalinas de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina con propiedades básicamente diferentes. Aquí se describen estas formas cristalinas de la invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figuras 1a, 1b, 1c, 1d, 1e, 1f, 1g, 1h, 1i y 1l: muestran los patrones PXRD de las formas cristalinas A, B, C, D, E, F, G, H, I y L.

Figuras 2a, 2b, 2c, 2d, 2e, 2f, 2g, 2h, 2i y 2l: muestran los espectros Raman de las formas cristalinas A, B, C, D, E, F, G, H, I y L.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

El compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) se puede denominar sistemáticamente 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-6-fluor-1,3,4,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]indol (trans) o (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina", respectivamente.

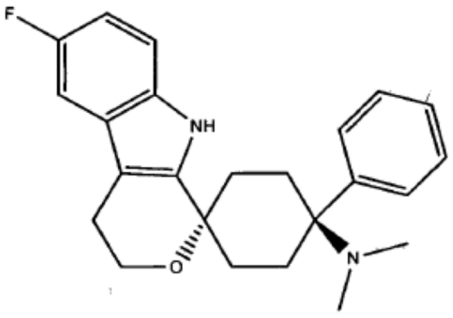
El compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) puede estar presente como base libre. La definición de base libre del compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) tal como se utiliza aquí incluye solvatos, cocristales y formas cristalinas. Para los fines de la descripción, el concepto "base libre" significa preferiblemente que el compuesto según la fórmula general (I) no está presente en forma de sal, en particular no está presente en forma de una sal de adición de ácido. El grupo funcional más básico del compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) es su fracción N,N-dimetilamino, la cual, por tanto, de acuerdo con la invención, preferiblemente no está protonado ni cuaternizado. En otras palabras, el par de electrones libres del átomo de nitrógeno de la fracción N,N-dimetilamino está presente como base de Lewis. Los métodos para determinar si una sustancia química está presente como base libre o como sal son conocidos por los especialistas, tal como RMN en estado sólido de ^{14}N o ^{15}N, difracción de rayos X, IR, Raman, XPS. También es posible utilizar una ^{1}H-RMN registrada en solución para considerar la presencia de protonación.

A no ser que se especifique explícitamente otra cosa, todos los valores 2Θ se refieren a un difractograma de rayos X medido utilizando radiación CuKα a una longitud de onda de 1,54060 Å. Los conceptos "valores 2Θ" y "grados 2Θ" se utilizan como sinónimos.

A no ser que se especifique explícitamente otra cosa, todos los valores en ppm se refieren a ppm en peso, es decir ppmp.

Un aspecto preferente de la presente invención se refiere a formas cristalinas específicas de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro-[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4b]indol]-4-amina.

La presente invención se refiere a formas cristalinas del compuesto según la fórmula (I)



(I),

teniendo las formas cristalinas respectivas:

A: picos de difracción de rayos X (radiación de CuKα) a 7,8 ± 0,2 (2Θ); 13,5 ± 0,2 (2Θ); 16,8 ± 0,2 (2Θ); 17,6 ± 0,2 (2Θ); 18,3 ± 0,2 (2Θ); 18,6 ± 0,2 (2Θ); 19,4 ± 0,2 (2Θ); 19,7 ± 0,2 (2Θ); 25,8 ± 0,2 (2Θ); 26,3 ± 0,2 (2Θ); 27,6 ± 0,2 (2Θ) y 28,3 ± 0,2 (2Θ); o

B: picos de difracción de rayos X (radiación de CuKα) a 9,8 ± 0,2 (2Θ); 16,7 ± 0,2 (2Θ); 17,8 ± 0,2 y 24,1 ± 0,2 (2Θ).

En algunas realizaciones preferentes, la forma cristalina según la invención comprende un pico de difracción de rayos X a aproximadamente 18,9 ± 0,5 (2Θ). En algunas realizaciones preferentes, la forma cristalina de acuerdo con la invención comprende un pico de difracción de rayos X a aproximadamente 18,9 ± 0,4 (2Θ). En algunas realizaciones preferentes, la forma cristalina según la invención comprende un pico de difracción de rayos X a aproximadamente 18,9 ± 0,3 (2Θ). Todos los valores 2Θ se refieren a un difractograma de rayos X medido utilizando radiación CuKα a una longitud de onda de 1,54060 Å.

Preferiblemente, dicho pico de difracción de rayos X tiene una intensidad relativa de al menos un 30%, de forma especialmente preferente de al menos un 35%, de forma todavía más preferente de al menos un 40%, de forma incluso más preferente de al menos un 45%, de forma totalmente preferente de al menos un 50% y en particular de al menos un 55%.

Preferiblemente, la forma cristalina según la invención tiene un pico Raman a aproximadamente 921 ± 5 cm^{-1}, a aproximadamente 1002 ± 5 cm^{-1} y a aproximadamente 1572 ± 5 cm^{-1}.

La forma cristalina de acuerdo con la invención puede ser un ansolvato o anhidrato.

En una realización preferente, la forma cristalina según la invención es un ansolvato.

En una realización preferente, la forma cristalina es un hidrato, preferiblemente seleccionado de entre el grupo consistente en monohidrato, hemihidrato, dihidrato, trihidrato y sus mezclas. En algunas realizaciones preferentes, la forma cristalina es un dihidrato.

Sorprendentemente se ha descubierto que ciertas formas cristalinas de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina aquí descritas tienen una mayor estabilidad que otras formas, tal como demuestran los ejemplos. Por ejemplo, la forma cristalina A alcanza una estabilidad significativa y sorprendentemente mayor que otras formas.

Además, sorprendentemente se ha descubierto que la solubilidad de los alcoholatos de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina en algunos disolventes puede ser esencialmente diferente a la solubilidad del diastereoisómero y sus solvatos respectivamente, en concreto (1S,4S)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina. Por tanto, pueden emplearse las diferentes solubilidades para separar entre sí ambos diasteroisómeros. Por ejemplo, cuando el diastereoisómero (1R,4R) forma un alcoholato con una solubilidad relativamente baja y el diastereoisómero (1S,4S) no forma un alcoholato en absoluto o forma un alcoholato con una solubilidad sustancialmente más alta, el diastereoisómero (1R,4R) puede precipitar de forma diastereoselectiva y filtrarse, posibilitando así una fácil purificación a gran escala del diastereoisómero (1R,4R).

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un proceso para la producción de la forma cristalina de acuerdo con la invención.

En una realización preferente, el proceso comprende la etapa de

(a-1) suspender la (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro-[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina en un disolvente.

Pueden emplearse disolventes convencionales conocidos por los especialistas como disolventes en una suspensión de este tipo, tales como agua o disolventes orgánicos seleccionados de entre el grupo consistente en alcoholes como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol y n-butanol; ésteres como acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo y acetato de isobutilo; cetonas como acetona, 2-butanona, pentan-2-ona, pentan-3-ona, hexan-2-ona y hexan-3-ona; éteres como terc-butil metil éter, dietil éter, tetrahidrofurano, diisopropil éter y 1,4-dioxano; nitrilos como acetonitrilo; hidrocarburos aromáticos como tolueno; hidrocarburos saturados como n-pentano, n-hexano y n-heptano; hidrocarburos clorados como diclorometano y cloroformo; y también N-metil-2-pirrolidona, dimetilformamida y sulfóxido de dimetilo; y mezclas de los mismos.

En una realización preferente, el disolvente comprende agua.

En otra realización preferente, el disolvente comprende al menos un disolvente orgánico seleccionado entre el grupo consistente en metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, dimetilformamida y sulfóxido de dimetilo.

En otra realización preferente, el disolvente comprende al menos un disolvente orgánico seleccionado entre el grupo consistente en los alcoholes C4 a C6 tales como n-butanol; ésteres tales como acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo y acetato de isobutilo; cetonas tales como acetona, 2-butanona, pentan-2-ona, pentan-3-ona, hexan-2-ona y hexan- 3-ona; éteres tales como terc-butil metil éter, dietil éter, tetrahidrofurano, diisopropil éter y 1,4-dioxano; nitrilos como acetonitrilo; hidrocarburos aromáticos como tolueno; hidrocarburos clorados como diclorometano y cloroformo; y mezclas de los mismos. En una realización preferente, el disolvente no contiene agua ni ningún disolvente seleccionado entre el grupo consistente en metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, dimetilformamida y sulfóxido de dimetilo.

Preferiblemente, en el proceso según la invención, la etapa (a-1) se lleva a cabo a una temperatura inferior o igual al punto de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente a una temperatura no superior a 80ºC, de forma especialmente preferente no superior a 60ºC, de forma incluso más preferente no superior a 40ºC y en particular en un intervalo de temperatura de 15-35ºC.

Preferiblemente, en el proceso de acuerdo con la invención, la suspensión obtenida en la etapa (a-1) se agita durante un período de tiempo de al menos 2 h, preferentemente al menos 4 h, de forma especialmente preferente al menos 8 h, de forma todavía más preferente al menos 12 h, de forma incluso más preferente al menos 16 h, de forma totalmente preferente al menos 24 h y en particular al menos 2 días.

Preferiblemente, el proceso según la invención comprende además la etapa de

(b-1) separar, preferiblemente filtrar, el sólido obtenido en la etapa (a-1).

Preferiblemente, el proceso según con la invención comprende además la etapa de

(c-1) secar el sólido obtenido en la etapa (b-1).

Preferiblemente, en el proceso de acuerdo con la invención, la etapa (c-1) tiene lugar en aire. No obstante, también es posible un secado bajo vacío, de forma especialmente preferente en un vacío de 0 a 900 mbar, de forma incluso más preferente en un vacío de 1 a 500 mbar y en particular en un vacío de 10 a 200 mbar.

Preferiblemente, en el proceso de acuerdo con la invención, la etapa (c-1) tiene lugar en un intervalo de temperatura entre 0 y 60ºC, preferentemente entre 10ºC y 50ºC y de forma especialmente preferente entre 20 y 40ºC.

En otra realización preferente, el proceso incluye la etapa de

(a-2) disolver la (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro-[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina en un disolvente.

Pueden emplearse disolventes convencionales conocidos por los especialistas como disolventes en una suspensión de este tipo, en particular disolventes orgánicos seleccionados entre el grupo consistente en alcoholes como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol y n-butanol; ésteres como acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo y acetato de isobutilo; cetonas como acetona, 2-butanona, pentan-2-ona, pentan-3-ona, hexan-2-ona y hexan-3-ona; éteres como terc-butil metil éter, dietil éter, tetrahidrofurano, diisopropil éter y 1,4-dioxano; nitrilos como acetonitrilo; hidrocarburos aromáticos como tolueno; hidrocarburos clorados como diclorometano y cloroformo; y también N-metil-2-pirrolidona, dimetilformamida y sulfóxido de dimetilo; y mezclas de los mismos.

Los hidrocarburos saturados, como n-pentano, n-hexano y n-heptano, y el agua son menos adecuados, ya que el compuesto (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina es difícilmente soluble en estas sustancias. No obstante, también se pueden utilizar mezclas de estas sustancias con al menos uno de los disolventes arriba citados, tales como mezclas que contienen un hidrocarburo saturado y además al menos un disolvente seleccionado entre el grupo consistente en cetonas; éteres e hidrocarburos clorados. Por ejemplo, también son preferentes mezclas de n-heptano/butanona, n-heptano/diclorometano, n-heptano/acetona, n-heptano/tetrahidrofurano, n-hexano/butanona, n-hexano/diclorometano, n-hexano/acetona y n-hexano/tetrahidrofurano.

Preferiblemente, en el proceso de acuerdo con la invención, la etapa (a-2) se lleva a cabo a una temperatura inferior o igual al punto de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente a una temperatura no superior a 80ºC, de forma especialmente preferente no superior a 60ºC, de forma incluso más preferente no superior a 40ºC y en particular dentro de un intervalo de temperatura de 20-40ºC.

En una realización preferente, el proceso según la invención incluye además la etapa de

(b-2) evaporar el disolvente de la solución obtenida en la etapa (a-2).

Los especialistas conocen métodos adecuados para evaporar el disolvente. Preferiblemente, en el proceso de acuerdo con la invención el disolvente se evapora al aire, con una corriente de aire o una corriente de gas inerte, en particular una corriente de argón o nitrógeno. No obstante, dependiendo de la forma cristalina que se desee obtener, también es posible evaporar el disolvente bajo vacío, por ejemplo en un rotavapor.

Preferiblemente, en el proceso de acuerdo con la invención el disolvente se evapora a temperatura ambiente. No obstante, dependiendo de la forma cristalina que se desee obtener, también es posible evaporar el disolvente a temperatura elevada, por ejemplo en el intervalo de 20ºC a 60ºC.

En otra realización preferente, el proceso incluye además la etapa de

(b-2') precipitar la (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro-[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina a partir de la solución obtenida en la etapa (a-2).

Los especialistas conocen métodos de precipitación adecuados. En el proceso de acuerdo con la invención, la etapa (b-2') se puede llevar a cabo reduciendo el volumen de la solución obtenida en la etapa (a-2) y/o enfriando la solución, preferiblemente a una temperatura de como máximo 15ºC, de forma especialmente preferente como máximo 10ºC, de forma incluso más preferente como máximo 4-8ºC, y/o enfriando la solución, preferentemente a una temperatura de al menos 10ºC, de forma especialmente preferente al menos 30ºC, de forma incluso más preferente al menos 60ºC por debajo de la temperatura de acuerdo con la etapa (a-2).

En una realización preferente, la etapa (b-2') se lleva a cabo mediante la adición de un medio donde la (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro-[ciclohexano-1,1'-pirano-[3,4,b]indol]-4-amina es difícilmente soluble ("antisolvente") a la solución obtenida en la etapa (a-2). Dicho medio se selecciona preferentemente entre el grupo consistente en hidrocarburos saturados, tales como n-pentano, n-hexano y n-heptano; éteres, como terc-butil metil éter y diisopropil éter; etanol y agua.

La cantidad del medio en el que la (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano-[3,4,b]indol]-4-amina solo es difícilmente soluble, de precipitante o de antisolvente, se selecciona preferentemente de modo que al añadir dicho medio comience la precipitación del componente disuelto. La precipitación del componente disuelto comienza preferentemente bien inmediatamente después de la adición del precipitante, bien alternativamente con una demora de 2 segundos a 120 minutos. Preferentemente, la precipitación del componente disuelto comienza en un período de tiempo de como máximo 60 minutos, de forma especialmente preferente como máximo 30 minutos, de forma todavía más preferente como máximo 10 minutos, de forma incluso más preferente como máximo 5 minutos, de forma totalmente preferente como máximo 2 minutos y en particular como máximo 30 segundos. En una realización especialmente preferente, la precipitación del componente disuelto comienza inmediatamente después de la adición del precipitante.

Además, la cantidad del medio en el que la (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano-[3,4,b]indol]-4-amina solo es difícilmente soluble, precipitante o antisolvente, se selecciona preferiblemente de modo que el componente disuelto precipite por completo o que al menos hasta un 90% de la cantidad inicial del mismo precipite en un período de tiempo de como máximo 90 minutos, de forma especialmente preferente como máximo 80 minutos, de forma incluso más preferente como máximo 70 minutos y de forma totalmente preferente como máximo 60 minutos después de haber añadido toda la cantidad del antisolvente.

Preferiblemente, en el proceso de acuerdo con la invención, después de la etapa (b-2) o respectivamente (b-2'), todas las demás etapas se llevan a cabo a una temperatura entre 40 y 0ºC, preferentemente entre 35 y 5ºC, de forma especialmente preferente entre 25 y 15ºC.

Preferiblemente, el proceso según la invención incluye además la etapa de

(c-2') separar, preferiblemente filtrar, el precipitado obtenido en la etapa (b-2').

Preferiblemente, el proceso según la invención incluye además la etapa de

(d-2') secar el sólido obtenido en la etapa (c-2').

Preferiblemente, en el proceso de acuerdo con la invención, la etapa (d-2') tiene lugar bajo aire o una corriente de gas inerte, como una corriente de argón o nitrógeno. No obstante, dependiendo de la forma cristalina que se desee obtener también es posible evaporar el disolvente a temperatura elevada, por ejemplo en el intervalo de 20ºC a 60ºC.

En adelante, cualquier referencia a una "forma cristalina" se refiere a una forma cristalina de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una forma cristalina A.

La forma cristalina A comprende picos de difracción de rayos X a aproximadamente 17,6 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 18,3 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 18,6 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 26,3 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 25,8 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 7,8 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 13,5 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 16,8 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 19,4 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 19,7 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 27,6 ± 0,2 (2Θ) y aproximadamente 28,3 ± 0,2 (2Θ).

En algunas realizaciones, el patrón de difracción de polvo de rayos X comprende además picos característicos a aproximadamente 11,7 ± 0,2 grados 2θ y aproximadamente 31,6 ± 0,2 grados 2θ.

Además, la forma cristalina A de acuerdo con la invención se puede caracterizar porque adicionalmente tiene al menos un pico de difracción de rayos X seleccionado entre el grupo consistente en aproximadamente 12,2 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 20,6 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 22,3 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 22,6 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 23,5 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 23,9 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 25,0 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 29,1 ± 0,2 (2Θ) y aproximadamente 30,0 ± 0,2 (2Θ).

La forma cristalina A de acuerdo con la invención se puede caracterizar además porque opcionalmente puede comprender uno o más picos de difracción de rayos X seleccionados entre el grupo consistente en aproximadamente 12,2 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 20,6 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 22,3 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 22,6 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 23,5 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 23,9 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 25,0 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 29,1 ± 0,2 (2Θ) y aproximadamente 30,0 ± 0,2 (2Θ), y porque adicionalmente tiene al menos un pico de difracción de rayos X seleccionado entre el grupo consistente en aproximadamente 8,8 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 9,1 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 10,5 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 11,7 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 15,2 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 16,0 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 21,5 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 22,0 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 24,2 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 27,2 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 29,5 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 31,6 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 32,3 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 32,6 ± 0,2 (2Θ) t aproximadamente 33,8 ± 0,2 (2Θ).

Todos los valores 2Θ arriba indicados se refieren a un difractograma de rayos X medido utilizando radiación de CuKα a una longitud de onda de 1,54060 Å.

En los análisis DSC, la forma cristalina A de acuerdo con la presente invención preferiblemente presenta un evento endotérmico de una temperatura pico a aproximadamente 295-310ºC (es decir, la forma cristalina tiene una endotermia de fusión a aproximadamente 295-310ºC), por ejemplo a aproximadamente 298-308ºC, o incluso a aproximadamente 300-306ºC, o a aproximadamente 302-305ºC. En algunas realizaciones preferentes, la forma cristalina presenta un evento endotérmico con una temperatura pico a aproximadamente 303-304ºC.

La forma cristalina A de acuerdo con la presente invención se puede caracterizar además por que tiene al menos un pico Raman a aproximadamente 1569 ± 2 cm^{-1} y/o al menos un pico Raman a aproximadamente 1002 ± 2 cm^{-1}. A este respecto se ha de entender que todos los picos Raman aquí citados incluyen adicionalmente valores que son aproximados a (o están alrededor de) el valor citado. Por ejemplo, cuando aquí se indica que la forma cristalina tiene un pico Raman a 1569 ± 2 cm^{-1}, se ha de entender que la forma cristalina tiene un pico Raman a aproximadamente 1569 ± 2 cm^{-1}.

La forma cristalina A de acuerdo con la presente invención se puede caracterizar además porque tiene un pico Raman a aproximadamente 1569 ± 2 cm^{-1} y/o un pico Raman a aproximadamente 1002 ± 2 cm^{-1}; y/o uno o más picos Raman seleccionados entre el grupo consistente en aproximadamente 921 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 1308 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 1583 ± 2 cm^{-1}, y aproximadamente 3057 ± 2 cm^{-1}; y/o uno o más picos Raman seleccionados entre el grupo consistente en aproximadamente 153 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 170 ± 2 cm^{-1} aproximadamente 184 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 202 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 254 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 488 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 679 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 828 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 911 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 981 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 1031 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 1289 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 1453 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 1475 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 2921 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 2947 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 2960 ± 2 cm^{-1} y aproximadamente 3066 ± 2 cm^{-1}.

La forma cristalina A de acuerdo con la presente invención se puede caracterizar además porque tiene uno o más picos Raman seleccionados entre el grupo consistente en aproximadamente 365 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 420 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 519 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 544 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 609 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 620 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 636 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 694 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 714 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 785 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 872 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 943 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 1049 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 1067 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 1111 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 1128 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 1156 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 1188 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 1200 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 1235 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 1265 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 1337 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 1370 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 1405 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 1420 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 1628 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 2793 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 2851 ± 2 cm^{-1} y aproximadamente 2871 ± 2 cm^{-1}.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un proceso para la producción de la forma cristalina A arriba descrita.

En una realización preferente, el proceso comprende la etapa de

(a-1) suspender la (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro-[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina en un disolvente.

Preferiblemente, el disolvente se selecciona entre el grupo consistente en los alcoholes C4 a C6 tales como n-butanol; ésteres como acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo y acetato de isobutilo; cetonas como acetona, 2-butanona, pentan-2-ona, pentan-3-ona, hexan-2-ona y hexan- 3-ona; éteres como terc-butil metil éter, dietil éter, tetrahidrofurano, diisopropil éter y 1,4-dioxano; nitrilos como

acetonitrilo; hidrocarburos aromáticos como tolueno; hidrocarburos clorados como diclorometano y cloroformo; y mezclas de los mismos.

Preferiblemente, el disolvente no contiene agua ni ningún disolvente seleccionado entre el grupo consistente en metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, dimetilformamida y sulfóxido de dimetilo.

Preferiblemente, en el proceso de acuerdo con la invención, la etapa (a-1) se lleva a cabo a una temperatura inferior o igual al punto de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente a una temperatura no superior a 80ºC, de forma especialmente preferente no superior a 60ºC, de forma incluso más preferente no superior a 40ºC y en particular en un intervalo de temperatura de 15-35ºC.

Preferiblemente, la suspensión obtenida en la etapa (a-1) se agita durante un período de tiempo de al menos 2 h, preferentemente al menos 4 h, de forma especialmente preferente al menos 8 h, de forma todavía más preferente al menos 12 h, de forma incluso más preferente al menos 16 h, de forma totalmente preferente al menos 24 h y en particular al menos 2 días.

Preferiblemente, el proceso según la invención comprende además la etapa de

(b-1) separar, preferiblemente filtrar, el sólido obtenido en la etapa (a-1).

Preferiblemente, el proceso según la invención comprende además la etapa de

(c-1) secar el sólido obtenido en la etapa (b-1).

Preferiblemente, en el proceso de acuerdo con la invención, la etapa (c-1) tiene lugar bajo aire. No obstante, también es posible un secado bajo vacío, de forma especialmente preferente en un vacío de 0 a 900 mbar, de forma incluso más preferente en un vacío de 1 a 500 mbar y en particular en un vacío de 10 a 200 mbar.

Preferiblemente, en el proceso de acuerdo con la invención, la etapa (c-1) tiene lugar en un intervalo de temperatura entre 0 y 60ºC, preferentemente entre 10ºC y 50ºC y de forma especialmente preferente entre 20 y 40ºC.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un proceso para la producción de la forma cristalina A arriba descrita, que incluye la etapa de

(a-2) disolver la (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro-[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina en un disolvente.

Preferiblemente, el disolvente se selecciona entre el grupo consistente en los alcoholes C4 a C6 tales como n-butanol; ésteres como acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo y acetato de isobutilo; cetonas como acetona, 2-butanona, pentan-2-ona, pentan-3-ona, hexan-2-ona y hexan-3-ona; éteres como terc-butil metil éter, dietil éter, tetrahidrofurano, diisopropil éter y 1,4-dioxano; nitrilos como acetonitrilo; hidrocarburos aromáticos como tolueno; hidrocarburos clorados como diclorometano y cloroformo; y mezclas de los mismos.

También se pueden utilizar mezclas de hidrocarburos saturados, tales como n-pentano, h-hexano y n-heptano, que contienen además al menos un disolvente seleccionado entre el grupo consistente en cetonas, éteres e hidrocarburos clorados. Por ejemplo, también son preferibles las mezclas de n-heptano/butanona, n-heptano/diclorometano, n-heptano/acetona, n-heptano/tetrahidrofurano, n-hexano/butanona, n-hexano/diclorometano, n-hexano/acetona y n-hexano/tetrahidrofurano.

Preferiblemente, el disolvente no contiene agua ni ningún disolvente seleccionado entre el grupo consistente en metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, dimetilformamida y sulfóxido de dimetilo.

Preferiblemente, en el proceso de acuerdo con la invención, la etapa (a-2) se lleva a cabo a una temperatura no superior a 80ºC, de forma especialmente preferente no superior a 60ºC, de forma incluso más preferente no superior a 40ºC y en particular en un intervalo de temperatura de 20-40ºC.

En una realización preferente, el proceso según la invención incluye además la etapa de

(b-2) evaporar el disolvente de la solución obtenida en la etapa (a-2).

Los especialistas conocen métodos adecuados para evaporar el disolvente. Preferiblemente, en el proceso de acuerdo con la invención, el disolvente se evapora al aire, con una corriente de aire o una corriente de gas inerte, en particular una corriente de argón o nitrógeno. No obstante, también es posible evaporar el disolvente bajo vacío, por ejemplo en un rotavapor.

Preferiblemente, en el proceso de acuerdo con la invención, el disolvente se evapora a temperatura ambiente. No obstante, también es posible evaporar el disolvente a temperatura elevada, por ejemplo en el intervalo de 20ºC a 60ºC.

En otra realización preferente, el proceso incluye además la etapa de (b-2') precipitar la (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro-[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina a partir de la solución obtenida en la etapa (a-2).

Los especialistas conocen métodos de precipitación adecuados. Preferiblemente, en el proceso de acuerdo con la invención, la etapa (b-2') se puede llevar a cabo reduciendo el volumen de la solución obtenida en la etapa (a-2) y/o enfriando la solución, preferiblemente a una temperatura de como máximo 15ºC, de forma especialmente preferente como máximo 10ºC, de forma incluso más preferente como máximo 4-8ºC, y/o enfriando la solución, preferentemente a una temperatura de al menos 10ºC, de forma especialmente preferente al menos 30ºC, de forma incluso más preferente al menos 60ºC por debajo de la temperatura de acuerdo con la etapa (a-2).

Preferiblemente, en el proceso de acuerdo con la invención, después de la precipitación en la etapa (b-2'), todas las demás etapas se llevan a cabo a una temperatura entre 40 y 0ºC, preferentemente entre 35 y 5ºC, de forma especialmente preferente entre 25 y 15ºC.

Por medio de los procesos arriba mencionados, cualquier forma de la (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina, incluyendo las formas cristalinas B, C, D, E, F, G, H, I y L de acuerdo con la invención, se puede convertir en la forma cristalina A de acuerdo con la invención.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una forma cristalina A que se puede obtener mediante el proceso arriba descrito.

El cristal de la forma cristalina A es termodinámicamente estable hasta una humedad relativa de un 60% a temperatura ambiente. Se puede obtener suspendiendo cualquier otra forma de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina a temperatura ambiente en muchos disolventes orgánicos, por ejemplo éteres como terc-butil metil éter, cetonas como acetona, ésteres como acetato de etilo, 1BuOH o tolueno.

La estabilidad termodinámica es importante. Empleando la modificación más estable en un medicamento se puede asegurar específicamente que durante el almacenamiento no se producirá una conversión cristalina o polimórfica del ingrediente activo en la formulación farmacéutica. Esto resulta ventajoso, ya que, en otro caso, las propiedades del medicamento podrían variar debido a la conversión de una modificación menos estable en una modificación más estable. En relación con las propiedades farmacológicas de la forma de administración, esto podría conducir, por ejemplo, a una variación de la solubilidad del ingrediente activo, acompañada de una variación de las características de liberación y, por consiguiente, también una variación de la biodisponibilidad. Por último, esto podría resultar en una estabilidad de almacenamiento inadecuada del medicamento.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una forma cristalina B.

La forma cristalina B de acuerdo con la invención comprende picos de difracción de rayos X a 9,8 ± 0,2 (2Θ), 16,7 ± 0,2 (2Θ), 17,8 ± 0,2 (2Θ) y 24,1 ± 0,2 (2Θ), y opcionalmente tiene uno o más picos de difracción de rayos X seleccionados entre el grupo consistente en aproximadamente 8,9 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 15,7 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 18,4 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 19,2 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 19,7 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 20,4 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 21,8 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 25,1 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 26,0 ± 0,2 (2Θ) y aproximadamente 31,1 ± 0,2 (2Θ).

En algunas realizaciones preferentes, la forma cristalina B comprende picos de difracción de rayos X a aproximadamente 9,8 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 16,7 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 17,8 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 24,1 ± 0,2 (2Θ) y opcionalmente 19,2 ± 0,2 (2Θ).

La forma cristalina B de acuerdo con la invención puede tener adicionalmente al menos un pico de difracción de rayos X seleccionado entre el grupo consistente en aproximadamente 20,0 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 25,4 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 27,1 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 28,1 ± 0,2 (2Θ) y aproximadamente 29,2 ± 0,2 (2Θ).

Además, la forma cristalina B de acuerdo con la invención se puede caracterizar por que adicionalmente comprende uno o más picos de difracción de rayos X seleccionados entre el grupo consistente en aproximadamente 8,9 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 15,7 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 18,4 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 19,2 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 19,7 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 20,4 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 21,8 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 25,1 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 26,0 ± 0,2 (2Θ) y aproximadamente 31,1 ± 0,2 (2Θ), y opcionalmente uno o más picos de difracción de rayos X seleccionados entre el grupo consistente en aproximadamente 20,0 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 25,4 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 27,1 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 28,1 ± 0,2 (2Θ) y aproximadamente 29,2 ± 0,2 (2Θ), y adicionalmente tiene al menos un pico de difracción de rayos X seleccionado entre el grupo consistente en aproximadamente 12,0 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 16,2 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 21,4 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 22,6 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 26,7 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 27,9 ± 0,2 (2Θ),

aproximadamente 29,7 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 30,3 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 32,7 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 32,9 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 33,5 ± 0,2 (2Θ) y aproximadamente 34,9 ± 0,2 (2Θ).

La forma cristalina B de acuerdo con la invención se puede caracterizar además por que adicionalmente comprende uno o más picos de difracción de rayos X seleccionados entre el grupo consistente en aproximadamente 8,9 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 15,7 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 18,4 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 19,2 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 19,7 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 20,4 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 21,8 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 25,1 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 26,0 ± 0,2 (2Θ) y aproximadamente 31,1 ± 0,2 (2Θ), y opcionalmente uno o más picos de difracción de rayos X seleccionados entre el grupo consistente en aproximadamente 20,0 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 25,4 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 27,1 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 28,1 ± 0,2 (2Θ) y aproximadamente 29,2 ± 0,2 (2Θ), y opcionalmente uno o más picos de difracción de rayos X seleccionado entre el grupo consistente en aproximadamente 12,0 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 21,4 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 22,6 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 26,7 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 29,7 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 30,3 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 32,7 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 32,9 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 33,5 ± 0,2 (2Θ) y aproximadamente 34,9 ± 0,2 (2Θ), y adicionalmente tiene al menos un pico de difracción de rayos X seleccionado entre el grupo consistente en aproximadamente 10,5 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 14,2 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 14,6 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 16,2 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 23,5 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 27,9 ± 0,2 (2Θ), aproximadamente 31,8 ± 0,2 (2Θ) y aproximadamente 33,9 ± 0,2 (2Θ).

Todos los valores 2Θ arriba indicados se refieren a un difractograma de rayos X medido utilizando radiación de CuKα a una longitud de onda de 1,54060 Å.

En los análisis DSC, la forma cristalina B de acuerdo con la presente invención preferiblemente presenta un evento endotérmico con una temperatura pico a aproximadamente 108-118ºC, de forma especialmente preferente a aproximadamente 109-117ºC, de forma todavía más preferente a aproximadamente 110-116ºC, de forma incluso más preferente a aproximadamente 111-115ºC y en particular a aproximadamente 111-114ºC.

En los análisis DSC, la forma cristalina B de acuerdo con la presente invención preferiblemente presenta un evento endotérmico con una temperatura pico a aproximadamente 184-194ºC, de forma especialmente preferente a aproximadamente 185-193ºC, de forma todavía más preferente a aproximadamente 186-192ºC, de forma incluso más preferente a aproximadamente 187-191ºC y en particular a aproximadamente 187-190ºC.

En los análisis DSC, la forma cristalina B de acuerdo con la presente invención puede presentar adicionalmente un evento endotérmico con una temperatura pico a aproximadamente 202-204ºC, de forma especialmente preferente a aproximadamente 203-213ºC, de forma todavía más preferente a aproximadamente 204-212ºC, de forma incluso más preferente a aproximadamente 205-211ºC y en particular a aproximadamente 206-210ºC.

La forma cristalina B de acuerdo con la presente invención puede presentar adicionalmente un evento endotérmico con una temperatura pico a aproximadamente 290-300ºC, de forma especialmente preferente a aproximadamente 291-299ºC, de forma todavía más preferente a aproximadamente 292-298ºC, de forma incluso más preferente a aproximadamente 293-297ºC y en particular a aproximadamente 294-297ºC.

La forma cristalina B de acuerdo con la invención se puede caracterizar además porque presenta al menos un pico Raman a aproximadamente 1003 ± 2 cm^{-1} y/o al menos un pico Raman a aproximadamente 1571 ± 2 cm^{-1} y/o al menos un pico Raman a aproximadamente 1581 ± 2 cm^{-1}.

La forma cristalina B de acuerdo con la presente invención se puede caracterizar además porque presenta un pico Raman a aproximadamente 1003 ± 2 cm^{-1} y/o al menos un pico Raman a aproximadamente 1571 ± 2 cm^{-1} y/o al menos un pico Raman a aproximadamente 1581 ± 2 cm^{-1} y/o uno o más picos Raman seleccionados entre el grupo consistente en aproximadamente 154 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 173 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 923 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 1299 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 1476 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 3064 ± 2 cm^{-1} y aproximadamente 3072 ± 2 cm^{-1}; y/o uno o más picos Raman seleccionados entre el grupo consistente en aproximadamente 217 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 259 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 370 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 492 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 683 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 825 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 1028 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 1204 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 1268 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 1374 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 1433 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 1460 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 2911 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 2950 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 2965 ± 2 cm^{-1} y aproximadamente 2984 ± 2 cm^{-1}.

La forma cristalina B de acuerdo con la presente invención se puede caracterizar además porque presenta uno o más picos Raman seleccionados entre el grupo consistente en aproximadamente 301 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 318 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 395 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 437 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 518 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 545 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 560 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 607 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 621 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 633 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 716 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 764 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 785 ± 2 cm^{-1},

aproximadamente 865 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 947 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 983 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 1039 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 1053 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 1074 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 1110 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 1119 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 1141 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 1163 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 1174 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 1191 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 1233 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 1341 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 1356 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 1630 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 2794 ± 2 cm^{-1}, aproximadamente 2846 ± 2 cm^{-1} y aproximadamente 2879 ± 2 cm^{-1}.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un proceso para la producción de la forma cristalina B arriba descrita, que comprende la etapa de

(a-1) suspender la (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro-[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina en un disolvente.

En el proceso para la producción de la forma cristalina B de acuerdo con la invención, el disolvente preferentemente comprende agua.

En una realización preferente, el disolvente es agua.

En otra realización preferente, el disolvente comprende agua y además al menos un disolvente orgánico, preferiblemente seleccionado entre el grupo consistente en alcoholes C4 a C6 tales como n-butanol; ésteres como acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo y acetato de isobutilo; cetonas como acetona, 2-butanona, pentan-2-ona, pentan-3-ona, hexan-2-ona y hexan-3-ona; éteres como terc-butil metil éter, dietil éter, tetrahidrofurano, diisopropil éter y 1,4-dioxano; las mezclas THF/agua son particularmente preferentes.

Preferiblemente, la etapa (a-1) se lleva a cabo a una temperatura inferior o igual al punto de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente a una temperatura no superior a 80ºC, de forma especialmente preferente no superior a 60ºC, de forma incluso más preferente no superior a 40ºC y en particular dentro de un intervalo de temperatura de 15-35ºC.

Preferiblemente, la suspensión obtenida en la etapa (a-1) se agita durante un período de tiempo de al menos 2 h, preferentemente al menos 4 h, de forma especialmente preferente al menos 8 h, de forma todavía más preferente al menos 12 h, de forma incluso más preferente al menos 16 h, de forma totalmente preferente al menos 24 h y en particular al menos 2 días.

Preferiblemente, el proceso según la invención comprende además la etapa de

(b-1) separar, preferiblemente filtrar, el sólido obtenido en la etapa (a-1).

Preferiblemente, el proceso según la invención comprende además la etapa de

(c-1) secar el sólido obtenido en la etapa (b-1).

Preferiblemente, en el proceso de acuerdo con la invención, la etapa (c-1) tiene lugar bajo una corriente de aire o de gas inerte, tal como una corriente de argón o nitrógeno.

Preferiblemente, la etapa (c-1) se lleva a cabo a temperatura ambiente.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un proceso para la producción de la forma cristalina B arriba descrita, que incluye la etapa de

(a-2) disolver la (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro-[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina en un disolvente orgánico.

En algunas realizaciones preferentes, el disolvente orgánico se selecciona entre el grupo consistente en tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y sulfóxido de dimetilo.

Preferiblemente, la etapa (a-2) se lleva a cabo a una temperatura inferior o igual al punto de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente a una temperatura no superior a 80ºC, de forma especialmente preferente no superior a 60ºC, de forma incluso más preferente no superior a 40ºC y en particular en un intervalo de temperatura de 20-40ºC.

Preferiblemente, el proceso según la invención incluye además la etapa de

(b-2') precipitar la (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro-[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina a partir de la solución obtenida en la etapa (a-2) por la adición de agua.

La cantidad de agua se puede seleccionar preferiblemente de modo que al añadirla comience la precipitación de los componentes disueltos.

Preferiblemente, la precipitación comienza como máximo 5 minutos después de añadir agua, en particular inmediatamente después de añadir agua.

Preferiblemente, en el proceso de acuerdo con la invención, después de la precipitación en la etapa (b-2'), todas las demás etapas se llevan a cabo a una temperatura entre 40 y 0ºC, preferentemente entre 35 y 5ºC, de forma especialmente preferente entre 25 y 15ºC.

Preferiblemente, el proceso según la invención incluye además la etapa de

(c-2') separar, preferiblemente filtrar, el precipitado obtenido en la etapa (b-2').

Preferiblemente, el proceso según la invención incluye además la etapa de

(d-2') secar el sólido obtenido en la etapa (c-2').

Preferiblemente, en el proceso de acuerdo con la invención, la etapa (d-2') tiene lugar bajo una corriente de aire o de gas inerte, tal como una corriente de argón o nitrógeno.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una forma cristalina B que se puede obtener mediante el proceso arriba descrito.

El cristal de la forma cristalina B es termodinámicamente estable a una humedad relativa ≥ 40% a temperatura ambiente. Se puede obtener suspendiendo otras formas de la (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina en agua.

En algunas realizaciones, las formas cristalinas permiten obtener la (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina en forma de base libre con alto rendimiento y alta pureza. Estas formas se diferencian además en que tienen propiedades fundamentalmente diferentes, que pueden proporcionar ventajas.

En algunas realizaciones, las formas cristalinas de la presente invención se caracterizan por su simplicidad para manipular y dosificar el ingrediente activo, es decir, la (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina.

Para los objetivos de la descripción, el concepto "ingrediente activo" se refiere preferiblemente al ingrediente farmacológicamente activo (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina y sus sales fisiológicamente aceptables. A no ser que se indique expresamente otra cosa, preferiblemente se refiere a la base libre.

Sorprendentemente se ha descubierto que la (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina puede formar dos formas de ansolvato (formas cristalinas A e I), dos hidratos diferentes (formas cristalinas B y H), una forma parcialmente deshidratada (forma cristalina L) y cinco solvatos con disolventes orgánicos (formas cristalinas C, D, E, F, G).

Además, sorprendentemente se ha descubierto que la forma cristalina A es termodinámicamente estable a una humedad relativa igual o inferior al 60%. En algunas realizaciones se ha comprobado que la forma cristalina B es la forma más estable a una humedad relativa superior (h.r. ≥ 40%).

Además, sorprendentemente se ha descubierto que las formas cristalinas de acuerdo con la invención son útiles para la separación de la (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina de su diastereoisómero, es decir, (1S,4S)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina. La síntesis química de la (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano-[3,4,b]indol]-4-amina normalmente produce mezclas de los dos diastereoisómeros en diversas proporciones y existe una demanda de métodos que permitan una purificación fácil y eficiente de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina.

También se describe un método para la separación de la (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina de la (1S,4S)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina, que comprende el proceso para obtener una forma cristalina de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina de acuerdo con la invención tal como se describe más arriba, preferiblemente para obtener cualquiera de las formas cristalinas C, D, E o F. También se describe un método para la preparación o para la purificación de la (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina, la base libre o una sal fisiológicamente aceptable de la misma, incluyendo el método las etapas de

(i) preparar una mezcla de diastereoisómeros que comprende (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina y (1S,4S)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina; preferiblemente con un exceso de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]-indol]-4-amina; y

(ii) emplear dicha mezcla de diastereoisómeros obtenida en la etapa (i) como material de partida y preparar a partir de ella una forma cristalina de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-

espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]-indol]-4-amina seleccionada entre el grupo consistente en las formas cristalinas A, B, C, D, E, F, G, H, I y L de acuerdo con cualquiera de los procesos de acuerdo con la invención tal como se describen más arriba; y

(iii) separar la forma cristalina de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina obtenida en la etapa (ii) de la parte restante de la mezcla de diastereoisómeros; preferiblemente por precipitación y filtrado; y

(iv) opcionalmente, convertir la forma cristalina de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina en otra forma cristalina de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina obtenida en una etapa, preferiblemente por secado, preferiblemente en la forma cristalina A.

Preferentemente, la etapa (ii) incluye las subetapas:

(ii-a) disolver dicha mezcla de diastereoisómeros en un disolvente o una mezcla de disolventes que comprende sulfóxido de dimetilo y otro disolvente aprótico dipolar;

(ii-b) añadir un alcohol, preferiblemente seleccionado entre el grupo consistente en metanol, etanol, 1-propanol y 2-propanol, de forma especialmente preferente 2-propanol;

(ii-c) precipitar el alcoholato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina, preferiblemente la forma cristalina C, D, E o F de acuerdo con la invención; y

(ii-d) separar el precipitado obtenido en la etapa (ii-c) de la parte restante de la solución que contiene (1S,4S)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina.

Sorprendentemente se ha descubierto que la (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina forma alcoholatos cristalinos bajo condiciones en las que su diastereoisómero, la (1S,4S)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]-indol]-4-amina, no forma alcoholatos o forma alcoholatos con una solubilidad sustancialmente diferente, posibilitando así una separación fácil y eficiente de los diastereoisómeros. Además, se ha comprobado que la precipitación se puede efectuar preparando soluciones de los dos diastereoisómeros en sulfóxido de dimetilo (DMSO) y añadiendo los alcoholes como antisolventes. Existe el indicio de que, sorprendentemente, el solvato de alcohol cristalino de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina se forma sin que al mismo tiempo se formen cantidades significativas de solvato de sulfóxido de dimetilo cristalino. Esto resulta ventajoso por diversas razones, en particular teniendo en cuenta el alto punto de ebullición del DMSO - no es necesario evaporar el DMSO del precipitado.

Otro aspecto de la invención se refiere a la forma cristalina de acuerdo con la invención que se puede obtener mediante el método arriba descrito.

El alcance de la presente invención también incluye mezclas que comprenden al menos una de las formas cristalinas de la invención con las formas cristalinas A, B, C, D, E, F, G, H, I y L, preferiblemente mezclas de dos de estas formas cristalinas.

Por ejemplo, dichas mezclas de dos formas cristalinas se pueden obtener a partir de la forma cristalina A, B, C, D, E, F, G, H, I o L durante un proceso de cristalización (por ejemplo, enfriamiento o evaporación) o respectivamente durante un proceso de separación (por ejemplo, filtración), o respectivamente durante un proceso en el que se aplica calor (por ejemplo, secado), o respectivamente durante un proceso en el que se aporta energía mecánica (por ejemplo, molienda o trituración).

Además, dichas mezclas de dos formas cristalinas se pueden obtener a partir de la forma cristalina A, B, C, D, E, F, G, H, I o L mediante una absorción parcial de agua de hidrato o respectivamente mediante una pérdida parcial de agua de hidrato, o respectivamente mediante un intercambio disolvente/agua.

Las formas cristalinas de acuerdo con la invención también pueden formar opcionalmente cocristales y/o clatratos. Éstos están incluidos dentro del alcance de la presente invención.

Los especialistas conocen métodos adecuados para la preparación de formas amorfas. Por ejemplo, se pueden obtener formas amorfas o mezclas amorfas mediante los siguientes métodos o combinaciones de los mismos:

i) precipitación a partir de solución;
ii) liofilización;
iii) secado por pulverización;
iv) extrusión de masas fundidas;
v) evaporación súbita;
vi) enfriamiento rápido de la masa fundida;

vii) molienda a temperatura ambiente o a temperatura de nitrógeno líquido;
viii) trabajo bajo protección de una atmósfera inerte (por ejemplo, nitrógeno o argón gaseosos) y/o
viii) utilizando tecnología de cristalización por capilaridad.

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición que comprende una mezcla de al menos dos formas cristalinas tal como se describen aquí, consistiendo al menos una de las formas cristalinas en una forma de acuerdo con la invención; o una mezcla de al menos una forma cristalina de acuerdo con la invención con una forma amorfa; o una mezcla de al menos una forma cristalina de acuerdo con la invención con una sal de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina con ácido sulfúrico, preferiblemente la sal bisulfato; en cualquier proporción de mezcla.

En una realización preferente, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención comprende un ansolvato cristalino de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina así como un solvato cristalino de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina, preferiblemente un solvato de alcohol, tal como un solvato de alcohol en el que el alcohol se selecciona por ejemplo entre etanol e isopropanol (isopropanol en algunas realizaciones especialmente preferentes).

Preferiblemente, el contenido del ansolvato cristalino de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina en relación con el contenido total de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina (ansolvato(s) + solvato(s)) es de al menos un 40% en peso, preferentemente al menos un 60% en peso, de forma todavía más preferente al menos un 80% en peso; de forma aún más preferente al menos un 90% en peso, de forma incluso más preferente al menos un 95% en peso, de forma totalmente preferente al menos un 99% en peso, y en particular al menos un 99,5% en peso.

Preferiblemente, el contenido del ansolvato cristalino de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina en relación con el contenido total de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina (ansolvato(s) + solvato(s)) es de como máximo un 99,5% en peso, preferentemente como máximo un 99% en peso, de forma todavía más preferente como máximo un 95% en peso; de forma aún más preferente como máximo un 90% en peso, de forma incluso más preferente como máximo un 80% en peso, de forma totalmente preferente como máximo un 60% en peso, y en particular como máximo un 40% en peso.

En otra realización preferente, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención comprende la forma cristalina A de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina así como la forma cristalina I de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro-[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina.

En una realización preferente, el contenido en peso relativo de la forma cristalina A es mayor que el contenido en peso relativo de la forma cristalina I. En otra realización preferente, el contenido en peso relativo de la forma cristalina I es mayor que el contenido en peso relativo de la forma cristalina A.

Preferiblemente, el contenido de la forma cristalina A de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina en relación con el contenido total de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina (forma cristalina A + forma cristalina I) es de al menos un 40% en peso, preferentemente al menos un 60% en peso, de forma todavía más preferente al menos un 80% en peso; de forma aún más preferente al menos un 90% en peso, de forma incluso más preferente al menos un 95% en peso, de forma totalmente preferente al menos un 99% en peso, y en particular al menos un 99,5% en peso.

Preferiblemente, el contenido de la forma cristalina A de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina en relación con el contenido total de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina (forma cristalina A + forma cristalina I) es de como máximo un 99,5% en peso, preferentemente como máximo un 99% en peso, de forma todavía más preferente como máximo un 95% en peso; de forma aún más preferente como máximo un 90% en peso, de forma incluso más preferente como máximo un 80% en peso, de forma totalmente preferente como máximo un 60% en peso, y en particular como máximo un 40% en peso.

En otra realización preferente, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención comprende adicionalmente una sal de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina con ácido sulfúrico, preferiblemente la sal bisulfato o la sal sulfato, de forma especialmente preferente la sal bisulfato. Por tanto, de acuerdo con esta realización, la composición farmacéutica comprende una mezcla de una forma cristalina de acuerdo con la invención y una sal de ácido sulfúrico de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina, preferiblemente la sal bisulfato.

Preferiblemente, el contenido total de la sal de ácido sulfúrico de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina en la composición farmacéutica, forma de dosificación o ingrediente activo, tal como la sal bisulfato, es de como máximo 2.000 ppm, preferentemente como máximo 1.000 ppm, de forma todavía más preferente como máximo 750 ppm; de forma aún más preferente como máximo 500 ppm, de forma incluso más preferente como máximo 250 ppm, de forma totalmente preferente como máximo 100 ppm y en particular como máximo 50 ppm, en relación con la cantidad total de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina (base libre + sales).

Preferiblemente, el contenido total de la sal de ácido sulfúrico de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina en la composición farmacéutica, forma de dosificación o ingrediente activo, tal como la sal bisulfato, está en el intervalo de 1 ppm a 500 ppm, preferentemente de 4 ppm a 440 ppm, de forma todavía más preferente de 7 ppm a 380 ppm; de forma aún más preferente de 10 ppm a 300 ppm, de forma incluso más preferente de 13 ppm a 220 ppm, de forma totalmente preferente de 17 ppm a 140 ppm y en particular de 20 ppm a 60 ppm, en relación con la cantidad total de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina (base libre + sales).

Los especialistas conocen métodos adecuados para determinar el contenido de sal de ácido sulfúrico de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina, incluyendo, por ejemplo, XRPD, análisis elemental, espectroscopía Raman, espectroscopía infrarroja, métodos cromatográficos, espectroscopía RMN, análisis térmico, electroforesis, espectroscopía de absorción atómica, métodos térmicos de espectroscopía de rayos X con dispersión de energía, que incluyen, entre otros, por ejemplo DSC, TGA, DSC de temperatura modulada, DSC de alta velocidad, punto de fusión, XRPD de platina caliente, microscopía de platina caliente, calor de solución, análisis microtérmico, calorimetría, microcalorimetría.

En otra realización preferente, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención comprende una forma cristalina de la invención de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina.

Preferiblemente, el grado de cristalinidad, es decir, el contenido de forma(s) cristalina(s) de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro-[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina en relación con el contenido total de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano-[3,4,b]indol]-4-amina (forma(s) cristalina(s) + forma(s) amorfa(s)) es de al menos un 40% en peso, preferentemente al menos un 60% en peso, de forma todavía más preferente al menos un 80% en peso; de forma aún más preferente al menos un 90% en peso, de forma incluso más preferente al menos un 95% en peso, de forma totalmente preferente al menos un 99% en peso, y en particular al menos un 99,5% en peso.

Preferiblemente, el grado de cristalinidad, es decir, el contenido de forma(s) cristalina(s) de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina en relación con el contenido total de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina (forma(s) cristalina(s) + forma(s) amorfa(s)) es de como máximo 99,5% en peso, preferentemente como máximo un 99% en peso, de forma todavía más preferente como máximo un 95% en peso; de forma aún más preferente como máximo un 90% en peso, de forma incluso más preferente como máximo un 80% en peso, de forma totalmente preferente como máximo un 60% en peso, y en particular como máximo un 40% en peso.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una forma cristalina de la invención para su uso en métodos para tratar el dolor, que comprenden la administración de una forma cristalina tal como se describe aquí a un paciente que la necesite (por ejemplo, un paciente al que se le ha diagnosticado un trastorno por dolor).

En algunas realizaciones preferentes, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento del dolor en un paciente al que se le ha diagnosticado un trastorno por dolor, comprendiendo dicho tratamiento la administración oral al paciente de una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende uno o más aditivos o adyuvantes y un ingrediente activo que incluye una forma cristalina de acuerdo con la invención. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende 40 ± 20 µg del ingrediente activo. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende 400 ± 50 µg del ingrediente activo. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende 200 ± 50 µg del ingrediente activo. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende 600 ± 50 µg del ingrediente activo. En algunas realizaciones preferentes, la forma cristalina está presente en el ingrediente activo en forma sustancialmente pura (por ejemplo, el ingrediente activo comprende al menos aproximadamente un 50%, al menos aproximadamente un 60%, al menos aproximadamente un 70%, al menos aproximadamente un 80%, al menos aproximadamente un 90%, al menos aproximadamente un 95%, o incluso al menos aproximadamente un 99% de la forma cristalina.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento del dolor, que comprende la administración de una composición farmacéutica que incluye una forma cristalina tal como se describe aquí a un paciente que la necesite (por ejemplo, un paciente al que se le ha diagnosticado un trastorno por dolor).

El término "dolor", tal como se utiliza aquí, incluye preferentemente, pero no se limita a, dolor seleccionado entre el grupo consistente en dolor inflamatorio, posoperatorio, neuropático, dolor neuropático diabético, dolor agudo, crónico, visceral, dolor por migraña y dolor por cáncer. En algunas realizaciones, la forma cristalina de acuerdo con la invención está prevista para su uso en el tratamiento del dolor agudo, visceral, neuropático o crónico (véase WO 2008/040481).

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina de acuerdo con la invención y opcionalmente uno o más aditivos y/o adyuvantes adecuados tal como se describen más abajo. En algunas realizaciones preferentes, la composición farmacéutica comprende entre aproximadamente un 0,001% en peso y aproximadamente un 40% en peso de una o más de las formas cristalinas de acuerdo con la invención. En algunas realizaciones preferentes, la composición farmacéutica comprende entre aproximadamente un 0,001% en peso y aproximadamente un 20% en peso de una o más de las formas cristalinas de acuerdo con la invención. En algunas realizaciones preferentes, la composición farmacéutica comprende entre aproximadamente un 0,001% en peso y aproximadamente un 10% en peso de una o más de las formas cristalinas de acuerdo con la invención. En algunas realizaciones preferentes, la composición farmacéutica comprende entre aproximadamente un 0,001% en peso y aproximadamente un 5% en peso de una o más de las formas cristalinas de acuerdo con la invención. En algunas realizaciones preferentes, la composición farmacéutica comprende entre aproximadamente un 0,001% en peso y aproximadamente un 1% en peso de una o más de las formas cristalinas de acuerdo con la invención. En algunas realizaciones preferentes, la composición farmacéutica comprende entre aproximadamente un 0,01% en peso y aproximadamente un 1% en peso de una o más de las formas cristalinas de acuerdo con la invención. En algunas realizaciones preferentes, la composición farmacéutica comprende entre aproximadamente un 0,01% en peso y aproximadamente un 1% en peso de una o más de las formas cristalinas de acuerdo con la invención.

Preferiblemente, dicha composición farmacéutica puede emplearse para el tratamiento del dolor.

En otro aspecto más, la presente invención se refiere a un medicamento que comprende una forma cristalina tal como se describe aquí, preferiblemente una composición farmacéutica tal como se describe aquí. En una realización preferente, el medicamento en una forma sólida. El medicamento se produce preferiblemente para la administración vía oral. No obstante, también son posibles otras formas de administración, por ejemplo la administración bucal, sublingual, transmucosal, rectal, intralumbar, intraperitoneal, transdérmica, intravenosa, intramuscular, intaglútea, intracutánea y subcutánea.

Dependiendo de la configuración, el medicamento (forma de dosificación) contiene preferiblemente aditivos y/o adyuvantes adecuados. Aditivos y/o adyuvantes adecuados en el sentido de la invención son todas aquellas sustancias conocidas por los especialistas en la técnica de la formulación galénica. La selección de estos adyuvantes y de la cantidad a utilizar depende de la vía de administración del medicamento, es decir, vía oral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal o local.

En algunas realizaciones preferentes, la forma de dosificación comprende 40 ± 35 µg, preferiblemente 40 ± 30 µg, de forma especialmente preferente 40 ± 25 µg, de forma más preferente 40 ± 20 µg, de forma incluso más preferente 40 ± 15 µg, de forma totalmente preferente 40 ± 10 µg y en particular 40 ± 5 µg de una o más de las formas cristalinas aquí descritas. En algunas otras realizaciones preferentes, la forma de dosificación comprende 400 ± 375 µg o 400 ± 350, preferiblemente 400 ± 300 µg, de forma especialmente preferente 400 ± 250 µg, de forma más preferente 400 ± 200 µg, de forma incluso más preferente 400 ± 150 µg, de forma totalmente preferente 40 ± 100 µg y en particular 400 ± 50 µg de una o más de las formas cristalinas aquí descritas. En algunas otras realizaciones preferentes, la forma de dosificación comprende 40 ± 5 µg de la forma cristalina (o de un ingrediente activo que comprende la forma cristalina). En algunas otras realizaciones preferentes, la forma de dosificación comprende 200 ± 50 µg de la forma cristalina (o de un ingrediente activo que comprende la forma cristalina). En algunas otras realizaciones preferentes, la forma de dosificación comprende 400 ± 50 µg de la forma cristalina (o de un ingrediente activo que comprende la forma cristalina). En algunas otras realizaciones preferentes, la forma de dosificación comprende 600 ± 50 µg de la forma cristalina (o de un ingrediente activo que comprende la forma cristalina).

Preparaciones adecuadas para la administración oral son aquellas en forma de pastillas, pastillas masticables, pastillas para chupar, cápsulas, gránulos, gotas, líquidos o jarabes, y las preparaciones adecuadas para la administración parenteral, tópica y por inhalación son soluciones, suspensiones, preparados secos fácilmente reconstituibles y aerosoles. Otra posibilidad son supositorios para la administración rectal. La aplicación en un depósito en forma disuelta, un parche o un apósito, posiblemente con la adición de agentes promotores de la penetración en la piel, son ejemplos de formas de administración percutánea adecuadas.

Ejemplos de adyuvantes y aditivos para las formas de administración oral son disgregantes, lubricantes, aglutinantes, materiales de carga, agentes de desmoldeo, posiblemente disolventes, saborizantes, azúcar, en particular vehículos, diluyentes, agentes colorantes, antioxidantes, etc.

Para los supositorios se pueden utilizar ceras o ésteres de ácidos grasos, entre otros, y para las formas de administración parenteral se pueden utilizar sustancias de soporte, conservantes, agentes auxiliares de suspensión, etc.

Los adyuvantes pueden ser, por ejemplo: agua, etanol, 2-propanol, glicerina, etilenglicol, propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, glucosa, fructosa, lactosa, sacarosa, dextrosa, molasas, almidón, almidón modificado, gelatina, sorbitol, inositol, manitol, celulosa microcristalina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, acetato de celulosa, goma laca, alcohol cetílico, polivinilpirrolidona, parafinas, ceras, cauchos naturales y sintéticos, goma arábiga, alginatos, dextrano, ácidos grasos saturados e insaturados, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de zinc, estearato de glicerilo, laurilsulfato de sodio, aceites comestibles, aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de cacahuete, aceite de soja, lecitina, lactato de sodio, polioxietileno y propilen ésteres de ácido graso, sorbitano ésteres de ácido graso, ácido sórbico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido tánico, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, óxido de magnesio, óxido de zinc, dióxido de silicio, óxido de titanio, dióxido de titanio, sulfato de magnesio, sulfato de zinc, sulfato de calcio, potasa, fosfato de calcio, fosfato dicálcico, bromuro de potasio, yoduro de potasio, talco, caolín, pectina, crospovidona, agar y bentonita.

La producción de estos medicamentos y composiciones farmacéuticas se lleva a cabo utilizando medios, dispositivos, métodos y procesos bien conocidos en el campo de la tecnología farmacéutica, tal como se describen, por ejemplo en *"Remington's Pharmaceutical Sciences"*, A.R. Gennaro, 17 edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), en particular parte 8, capítulos 76 a 93.

Así, por ejemplo, para una formulación sólida tal como una pastilla, la sustancia activa del medicamento se puede granular con una sustancia vehículo farmacéutico, por ejemplo constituyentes de pastillas convencionales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o cauchos farmacéuticamente aceptables, y diluyentes farmacéuticamente aceptables como agua, por ejemplo, para formar una composición sólida que contiene la sustancia activa en una dispersión homogénea. El concepto "dispersión homogénea" significa aquí que las sustancias activas están dispersas uniformemente por toda la composición, de modo que ésta se puede dividir fácilmente en formas de dosificación estándar con una eficacia idéntica, como pastillas, cápsulas, pastillas para chupar. La composición sólida se divide en formas de dosificación estándar. Las pastillas o píldoras también se pueden revestir o componer de otro modo para preparar una forma de dosificación de liberación lenta. Los agentes de revestimiento adecuados incluyen ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y/o acetato de celulosa, por ejemplo.

En una realización de la presente invención, la forma cristalina de la invención está presente en una forma de liberación inmediata.

En otra realización de la presente invención, la forma cristalina de la invención está presente al menos en parte en una forma de liberación controlada. En particular, el ingrediente activo puede ser liberado lentamente desde preparaciones que se pueden administrar vía oral, rectal o percutánea.

El medicamento se puede producir preferentemente para ser administrado una vez al día, dos veces al día (*bid*) o tres veces al día, siendo preferente la administración una vez al día o dos veces al día (*bid*).

Tal como se utiliza, el concepto "liberación controlada" se refiere a cualquier tipo de liberación diferente a la liberación inmediata, como una liberación retardada, mantenida, lenta, prolongada y similares. Estos términos son bien conocidos para cualquier persona especialista en la técnica, al igual que los medios, dispositivos, métodos y procesos utilizados para obtener este tipo de liberación.

En otra realización de la presente invención

- el medicamento se produce para la administración oral; y/o
- el medicamento es una forma sólida y/o comprimida y/o revestida con una película; y/o
- el medicamento libera la forma cristalina tal como se describe aquí lentamente desde una matriz; y/o
- el medicamento contiene la forma cristalina en una cantidad del 0,001 y 99,999% en peso, preferiblemente del 0,1 al 99,9% en peso, de forma todavía más preferente del 1,0 al 99,0% en peso, de forma incluso más preferente del 2,5 al 80% en peso, de forma totalmente preferente del 5,0 al 50% en peso y en particular del 7,5 al 40% en peso, con respecto al peso total del medicamento; y/o
- el medicamento contiene un vehículo farmacéuticamente compatible y/o adyuvantes farmacéuticamente compatibles; y/o
- el medicamento tiene una masa total entre 25 y 2.000 mg, preferiblemente de 50 a 1.800 mg, de forma especialmente preferente de 60 a 1.600 mg, de forma incluso más preferente de 70 a 1.400 mg, de forma totalmente preferente de 80 a 1.200 mg y en particular de 100 a 1.000 mg; y/o

- el medicamento se selecciona entre el grupo consistente en pastillas, cápsulas, píldoras y gránulos.

El medicamento se puede suministrar como una pastilla simple y como una pastilla revestida (por ejemplo como una pastilla o pastilla para chupar revestida con una película). Normalmente, las pastillas son redondas y biconvexas, pero también son posibles formas oblongas. Además son posibles gránulos, esferas, píldoras o microcápsulas, que están contenidos en sobres o cápsulas o están comprimidos para formar pastillas disgregables.

En otro más de sus aspectos, la presente invención se refiere al uso de la forma cristalina de la invención para la producción de un medicamento. Preferentemente, dicho medicamento es adecuado para el tratamiento del dolor.

En otro más de sus aspectos, la presente invención se refiere a la forma cristalina tal como se describe aquí para el tratamiento del dolor.

La expresión "que consiste esencialmente en", cuando se utiliza con referencia a la composición farmacéutica, significa que la composición no contiene ningún ingrediente farmacéutico aparte de los especificados, pero que puede contener componentes inactivos adicionales o excipientes. Por ejemplo, si se indica que una composición farmacéutica consiste esencialmente en (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina, se ha de entender que la composición farmacéutica contiene (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina (es decir, forma(s) cristalina(s) y/o amorfa(s) de la misma) y ningún otro ingrediente farmacéutico activo, pero que la forma de dosificación puede contener cualquier cantidad de componentes inactivos adicionales o excipientes. La expresión "que consiste en", cuando se utiliza con referencia a la composición farmacéutica, significa que la composición no contienen ningún otro ingrediente farmacéutico activo aparte del especificado, pero que puede contener componentes adicionales que no están relacionados con la invención y/o impurezas generalmente asociadas con dichos componentes. De modo similar, cuando se utiliza la expresión "que consiste en" para definir el ingrediente activo, significa que el ingrediente activo esencialmente no contiene ninguna otra forma cristalina aparte de la especificada, pero que puede contener componentes adicionales que no están relacionados con la invención y/o impurezas generalmente asociadas con dichos componentes.

También se describen las siguientes realizaciones (Realización-1 a Realización-37).

Realización-1: Una forma cristalina de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos característicos a aproximadamente 18,3 ± 0,2 grados 2θ, a aproximadamente 18,6 ± 0,2 grados 2θ y a aproximadamente 26,3 ± 0,2 grados 2θ.

Realización-2: La forma cristalina de la Realización-1 en la que el patrón de difracción de polvo de rayos X comprende además un pico característico a aproximadamente 31,6 ± 0,2 grados 2θ.

Realización-3: La forma cristalina de la Realización-1 en la que el patrón de difracción de polvo de rayos X comprende además un pico característico a aproximadamente 11,7 ± 0,2 grados 2θ.

Realización-4: La forma cristalina de la Realización-1 en la que el patrón de difracción de polvo de rayos X comprende además picos característicos a aproximadamente 11,7 ± 0,2 grados 2θ y a aproximadamente 31,6 ± 0,2 grados 2θ.

Realización-5: La forma cristalina de la Realización-1 en la que el patrón de difracción de polvo de rayos X comprende además un pico característico a aproximadamente 7,8 ± 0,2 grados 2θ.

Realización-6: La forma cristalina de la Realización-1 en la que el patrón de difracción de polvo de rayos X comprende además un pico característico a aproximadamente 33,6 ± 0,2 grados 2θ.

Realización-7: La forma cristalina de la Realización-1 en la que el patrón de difracción de polvo de rayos X comprende además picos característicos a aproximadamente 7,8 ± 0,2 grados 2θ y a aproximadamente 33,6 ± 0,2 grados 2θ.

Realización-8: La forma cristalina de la Realización-1 en la que el patrón de difracción de polvo de rayos X comprende además picos característicos (i) a aproximadamente 11,7 ± 0,2 grados 2θ o a aproximadamente 31,6 ± 0,2 grados 2θ, y (ii) a aproximadamente 7,8 ± 0,2 grados 2θ o a aproximadamente 33,6 ± 0,2 grados 2θ.

Realización-9: La forma cristalina de la Realización-8 en la que el patrón de difracción de polvo de rayos X comprende además picos característicos a aproximadamente 7,8 ± 0,2 grados 2θ y a aproximadamente 31,6 ± 0,2 grados 2θ.

Realización-10: La forma cristalina de la Realización-1 en la que el patrón de difracción de polvo de rayos X comprende además picos característicos a aproximadamente 17,6 ± 0,2 grados 2θ y a aproximadamente 19,4 ± 0,2 grados 2θ.

Realización-11: La forma cristalina de cualquiera de las Realizaciones-1-10, presentando la forma cristalina un evento endotérmico con una temperatura de pico a aproximadamente 298-308ºC, determinado mediante DSC.

Realización-12: La forma cristalina de cualquiera de las Realizaciones-1-10, presentando la forma cristalina un pico Raman a aproximadamente 1569 ± 2 cm^{-1} y/o a aproximadamente 1002 ± 2 cm^{-1}.

Realización-13: Un método para tratar el dolor en un paciente al que se le ha diagnosticado un trastorno por dolor, que comprende la administración oral al paciente de una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que incluye uno o más aditivos o adyuvantes y un ingrediente activo que comprende la forma cristalina de cualquiera de las Realizaciones-1-10.

Realización-14: El método de la Realización-13, en el que el trastorno por dolor es dolor crónico.

Realización-15: El método de la Realización-13, en el que el trastorno por dolor es un trastorno por dolor neuropático.

Realización-16: El método de la Realización-13, en el que la composición farmacéutica comprende 20 ± 20 µg del ingrediente activo.

Realización-17: El método de la Realización-13, en el que la composición farmacéutica comprende 400 ± 50 µg del ingrediente activo.

Realización-18: El método de la Realización-13, en el que la forma cristalina está presente en el ingrediente activo en una forma esencialmente pura.

Realización-19: El método de la Realización-18, en el que el ingrediente activo comprende al menos aproximadamente un 50% de la forma cristalina.

Realización-20: El método de la Realización-18, en el que el ingrediente activo comprende al menos aproximadamente un 70% de la forma cristalina.

Realización-21: El método de la Realización-18, en el que el ingrediente activo comprende al menos aproximadamente un 90% de la forma cristalina.

Realización-22: El método de la Realización-18, en el que el ingrediente activo comprende al menos aproximadamente un 95% de la forma cristalina.

Realización-23: El método de la Realización-18, en el que el ingrediente activo comprende al menos aproximadamente un 99% de la forma cristalina.

Realización-24: Una composición farmacéutica que comprende uno o más aditivos y/o adyuvantes y un ingrediente activo que incluye la forma cristalina de la Realización-1.

Realización-25: La composición farmacéutica de la Realización-24, consistiendo la composición farmacéutica en el o los aditivos y/o adyuvantes y en el ingrediente activo.

Realización-26: La composición farmacéutica de cualquiera de las Realizaciones-24-25, en la que la forma cristalina está presente en el ingrediente activo en forma esencialmente pura.

Realización-27: La composición farmacéutica de cualquiera de las Realizaciones-24-25, en la que el ingrediente activo comprende al menos aproximadamente un 50% de la forma cristalina.

Realización-28: La composición farmacéutica de cualquiera de las Realizaciones-24-25, en la que el ingrediente activo comprende al menos aproximadamente un 70% de la forma cristalina.

Realización-29: La composición farmacéutica de cualquiera de las Realizaciones-24-25, en la que el ingrediente activo comprende al menos aproximadamente un 90% de la forma cristalina.

Realización-30: La composición farmacéutica de cualquiera de las Realizaciones-24-25, en la que el ingrediente activo comprende al menos aproximadamente un 95% de la forma cristalina.

Realización-31: La composición farmacéutica de cualquiera de las Realizaciones-24-25, en la que el ingrediente activo comprende al menos aproximadamente un 99% de la forma cristalina.

Realización-32: La composición farmacéutica de cualquiera de las Realizaciones-24 y 26-31, comprendiendo la composición farmacéutica además una sal de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina con ácido sulfúrico.

Realización-33: La composición farmacéutica de cualquiera de las Realizaciones-24 y 26-31, en la que el ingrediente activo comprende además una sal de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina con ácido sulfúrico.

Realización-34: La composición farmacéutica de la Realización-32, comprendiendo la composición farmacéutica de 1 ppm a 500 ppm de la sal de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano-[3,4,b]indol]-4-amina con ácido sulfúrico, en relación con la cantidad total de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]-indol]-4-amina.

Realización-35: La composición farmacéutica de la Realización-33, en la que el ingrediente activo comprende de 1 ppm a 500 ppm de la sal de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina con ácido sulfúrico, en relación con la cantidad total de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina.

Realización-36: Un proceso para obtener una forma cristalina de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones-1 a 8, que comprende las etapas de

a-1) suspender la (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro-[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina en un disolvente y agitar la suspensión resultante; y

b-1) separar, preferiblemente filtrar, el sólido; o

a-2) disolver la (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro-[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina en un disolvente; y

b-2) evaporar el disolvente de la solución; o

b-2') precipitar la (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro-[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina a partir de la solución, preferiblemente por la adición de un precipitante.

Realización-37: Método para separar la (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina de la (1S,4S)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina, que comprende el proceso de la Realización-36.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos sirven para explicar la invención de forma más detallada, pero no han de ser interpretados como restrictivos.

En los ejemplos se utilizan las siguientes abreviaturas:

iBuOAc	acetato de isobutilo
1BuOH	n-butanol (1-butanol)
DMSO	sulfóxido de dimetilo
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
Ej	ejemplo
FT Raman	espectroscopía Raman por transformación de Fourier
IPE	diisopropil éter
Δm	cambio de masa
MeCN	acetonitrilo
MEK	2-butanona
MeOH	metanol
min	minuto
NMP	N-metil-2-pirrolidona
1PrOH	n-propanol (1-propanol)
2PrOH	isopropanol (2-propanol)
PXRD	difracción de rayos X de polvo
h.r.	humedad relativa
TA	temperatura ambiente, preferiblemente 20-25ºC
SCXRD	difracción de rayos X de cristal simple
s	segundos
t	tiempo (duración)
TBME	terc-butil metil éter
TG-FTIR	termogravimetría acoplada con espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier
THF	tetrahidrofurano
XRPD	difracción de polvo de rayos X

A no ser que se especifique otra cosa, las mezclas de disolventes son siempre en volumen/volumen.

A) Síntesis de la forma cristalina A

100 mg de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina [forma cristalina D de acuerdo con D)] se suspendió en 0,5 ml de TBME. La suspensión se agitó a TA

durante seis días. El sólido resultante se filtró y se secó al aire. Se obtuvo un sólido cristalino de la forma cristalina A, que se caracterizó mediante FT Raman, TG-FTIR y PXRD.

B) Síntesis de la forma cristalina B

100 mg de la forma cristalina D [de acuerdo con D)] se suspendieron en 0,5 ml de THF/H_2O. La suspensión se agitó a TA durante seis días. El sólido resultante se filtró y se secó al aire. Se obtuvo un sólido cristalino de la forma cristalina B, que se caracterizó mediante FT Raman, TG-FTIR y PXRD.

C) Síntesis de la forma cristalina C (Ejemplo Comparativo)

En un recipiente se cargaron 107,5 g de 5-fluorotriptofol. A continuación se añadieron 138,7 de DMAPh-ciclohexanona (4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona) y 8,40 kg de diclorometano. Sobre el recipiente se montó un embudo de goteo y el recipiente se barrió con nitrógeno gaseoso. La mezcla se agitó y se calentó a 39,4ºC. En el embudo se introdujeron 160,0 g de TMS-triflato (trimetilsilil éster de ácido trifluorometanosulfónico) bajo atmósfera de nitrógeno y a continuación se añadieron 0,2 kg de diclorometano al embudo de goteo y se mezclaron con el TMS-triflato. Esta mezcla se introdujo en el recipiente de forma dosificada a lo largo de 2 horas. Después, la mezcla de reacción se agitó durante 23 horas a 40 ± 5ºC y durante 40 horas a 22 ± 2ºC. Se preparó una disolución de hidróxido de sodio 1N diluyendo 224 g de una disolución de hidróxido de sodio (30%) con 1,45 kg de agua desionizada. Esta disolución de hidróxido de sodio 1N se añadió a 21 - 22ºC a la mezcla de reacción hasta que el producto (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina cristalizó como un sólido amarillento. La solución se enfrió de 21,5ºC a 4,3ºC en 1 hora y se agitó durante 3,5 horas a una temperatura de 1 a 5ºC. La suspensión resultante se transfirió a un filtro de succión, se filtró aplicando presión y se lavó 2 veces con 0,65 l de etanol durante 15 - 20 minutos. Después de la filtración se aplicó presión durante otros 5 minutos.

Pureza del producto (HPLC): 99,5%

Después, el producto se secó en vacío (50ºC, 17,5 horas, 2 bar) hasta que la masa se mantuvo constante.

Rendimiento: 206,9 g, 91%

D) Síntesis de la forma cristalina D (Ejemplo Comparativo)

En un matraz se cargaron a 0ºC (4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona (3 g, 13,82 mmol), 2-(5-fluor-1H-indol-3-il)etanol (2,47 g, 13,82 mmol) y 150 ml de diclorometano. Después se añadió rápidamente una solución de trimetilsilil éster de ácido trifluorometanosulfónico (3 ml, 15,5 mmol) en 3 ml de diclorometano. La mezcla de reacción cambió de color a violeta y la temperatura aumentó a 10ºC. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se agitó durante 20 minutos. Entre tanto precipitó un sólido. El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó durante 3 a 3,5 horas a temperatura ambiente. A continuación se añadieron 50 ml de NaOH (1N) y la mezcla de reacción se agitó otros 10 minutos. El color cambió a amarillo y precipitó un sólido. Con el fin de completar la precipitación, la mezcla de reacción (dos fases líquidas) se agitó durante otros 20 minutos mientras se enfriaba en un baño de hielo. Finalmente se filtró el sólido. El sólido resultante (4,2 g) se recristalizó a continuación en 800 ml de 2-propanol.

Rendimiento: 3,5 g.

Para mejorar el rendimiento, el filtrado líquido (agua y diclorometano) se separó. La solución acuosa se extrajo 3 veces con 20 ml de diclorometano. Las fases orgánicas se reunieron y se secaron con $MgSO_4$ y a continuación el disolvente se eliminó hasta sequedad. El sólido resultante (1,7 g) se recristalizó a continuación bajo reflujo en 800 ml de 2-propanol.

Ensayos de cristalización

Ejemplo 1

La forma cristalina C [de acuerdo con C)] se suspendió en diferentes disolventes y la suspensión se agitó a TA durante ocho días. Los sólidos resultantes se filtraron, se secaron al aire y se caracterizaron mediante FT Raman. Una muestra de cada forma obtenida se caracterizó adicionalmente mediante TG-FTIR y PXRD.

En la siguiente tabla se resumen las condiciones experimentales detalladas y los resultados. En lo que respecta a los detalles de caracterización de las formas obtenidas, véase la sección "Análisis".

Tabla 1

Ej.	Disolvente	Cantidad forma cristalina C/ disolvente	t [días]	Resultado	TG-FTIR	Mod. cristalina
1-1	acetona	120 mg / 5 ml	8	sólido cristalino blanco	libre de disolventes	A
1-2	CH_2Cl_2	120 mg / 5 ml	8	sólido cristalino blanco	-	A
1-3	EtOAc	120 mg / 5 ml	8	sólido cristalino blanco	-	A
1-4	tolueno	120 mg / 5 ml	8	sólido cristalino amarillento	-	A

Ej.	Disolvente	Cantidad forma cristalina C/ disolvente	t [días]	Resultado	TG-FTIR	Mod. cristalina
1-5	MeCN	120 mg / 5 ml	8	sólido cristalino amarillento	-	A
1-6	EtOH	120 mg / 5 ml	8	sólido cristalino amarillento	contiene EtOH	C
1-7	MeOH	120 mg / 5 ml	8	sólido cristalino amarillento	contiene MeOH	E
1-8	2PrOH	120 mg / 5 ml	8	sólido cristalino blanco	contiene 2PrOH	D
1-9	H_2O	120 mg / 5 ml	8	sólido cristalino amarillento	contiene H_2O	B
1-10	TBME	120 mg / 5 ml	8	sólido cristalino blanco	-	A
1-11	1BuOH	150 mg / 4 ml	4	sólido cristalino blanco	-	A
1-12	1PrOH	150 mg / 4 ml	4	sólido cristalino amarillento	contiene 1PrOH	F
1-13	iBuOAc	150 mg / 4 ml	4	sólido cristalino blanco	-	A
1-14	NMP	150 mg / 4 ml	4	no se obtuvo ningún precipitado		-
1-15	DMSO	150 mg / 4 ml	4	sólido cristalino amarillento	contiene DMSO	G
1-16	H_2O	400 mg / 4 ml	2	sólido cristalino amarillento	contiene H_2O, EtOH (trazas)	"K"

"K": se obtuvo un nuevo espectro FT Raman, que era ligeramente diferente al de la forma cristalina B

1-17) La nueva "forma cristalina K" (muestra del Ej. 1-16) se analizó adicionalmente mediante los siguientes experimentos:

100 mg de la "forma cristalina K" se almacenaron a TA en vacío (100 mbar) antes de caracterizarlos mediante FT Raman, TG-FTIR y PXRD. Los análisis revelaron la presencia de una nueva forma cristalina (forma cristalina L), una forma desolvatada. Una vez disponibles los datos de la forma cristalina L, el material de partida ("forma cristalina K") se identificó como una muestra de las formas cristalinas B y L mediante FT Raman.

La TG-FTIR después de cuatro semanas de almacenamiento (TA, 100 mbar) reveló que la muestra seguía conteniendo H_2O. Adicionalmente, la muestra contenía EtOH, lo que indicaba que el hidrato utilizado (muestra 1-16) estaba contaminado con trazas de EtOH del material de partida. Mientras que la mayor parte del agua se retiró en vacío (reducción del 9% al 1,5% H_2O), el contenido restante de EtOH cambió poco (reducción del 1,8% al 0,8% de EtOH). Ni la FT Raman ni la PXRD mostraron ninguna indicación de la presencia de la forma C (solvato de EtOH).

La forma cristalina L es probablemente metaestable. En condiciones ambiente (TA, 40-60% h.r.) la forma cristalina L se reconvierte lentamente en la forma cristalina B.

Ejemplo 2

Se prepararon soluciones de la forma cristalina C [de acuerdo con C), 50 mg] en THF, 1,4-dioxano y DMSO. Después se añadieron rápidamente 6 ml de precipitante (H_2O, EtOH, TBME, IPE).

También se llevó a cabo un segundo grupo de experimentos utilizando acetona, MEK, CH_2Cl_2 y THF como disolventes y heptano, hexano y EtOH como precipitantes (antisolventes). Los disolventes y precipitantes se seleccionaron sobre la base de la determinación de la solubilidad aproximada en la fase A. Los sólidos resultantes se filtraron, se secaron al aire y se caracterizaron mediante FT Raman.

En la siguiente tabla se resumen las condiciones experimentales detalladas y los resultados. En lo que respecta a los detalles de caracterización de las formas obtenidas, véase la sección "Análisis".

Tabla 2

Ej.	Disolvente / precipitante	Cantidad disolvente / precipitante	Resultado / caracterización	Forma cristalina
2-1	THF / H_2O (MeOH)	3 ml / 6 ml	sólido cristalino	E
2-2	THF / EtOH	3 ml / 6 ml	sólido cristalino	C
2-3	THF / TBME	3 ml / 6 ml	solución clara	-
2-4	THF / IPE	3 ml / 6 ml	solución clara	-
2-5	1,4-dioxano / H_2O (MeOH)	3 ml / 6 ml	sólido cristalino	E
2-6	1,4-dioxano / EtOH	3 ml / 6 ml	sólido cristalino	C
2-7	1,4-dioxano / TBME	3 ml / 6 ml	sólido cristalino	-
2-8	1,4-dioxano / IPE	3 ml / 6 ml	sólido cristalino	-
2-9	DMSO / H_2O	3 ml / 6 ml	sólido cristalino	B
2-10	DMSO / EtOH (MeOH)	3 ml / 6 ml	sólido cristalino	E
2-11	DMSO / TBME	3 ml / 6 ml	solución clara	-
2-12	DMSO / IPE	3 ml / 6 ml	solución clara	-
2-13	Acetona / n-heptano	12 ml / 20 ml	solución clara	-
2-14	MEK / n-heptano	10 ml / 20 ml	solución clara	-

Ej.	Disolvente / precipitante	Cantidad disolvente / precipitante	Resultado / caracterización	Forma cristalina
2-15	CH_2Cl_2 / n-heptano	10 ml / 20 ml	solución clara	-
2-16	THF / n-heptano + EtOH	3 ml / 15 ml /5 ml	sólido cristalino	C
2-17	Acetona / n-hexano	12 ml / 20 ml	solución clara	-
2-18	MEK / n-hexano	10 ml / 20 ml	solución clara	-
2-19	CH_2Cl_2 / n-hexano	10 ml / 20 ml	solución clara	-
2-20	THF / n-hexano	3 ml / 15 ml	sólido cristalino	B

(MeOH): las muestras se lavaron con 0,5 ml de MeOH

En los experimentos con H_2O o EtOH como precipitante, y a partir de THF/hexano, se obtuvo suficiente precipitado para la caracterización. Mientras que la adición de agua resultaba en una precipitación inmediata, en el caso del EtOH o n-alcanos se obtenían soluciones claras. La precipitación comenzó con un retraso de 10 segundos (THF/EtOH) a varios minutos (DMSO/EtOH; THF/n-hexano; THF/n-heptano + EtOH).

Algunos sólidos obtenidos estaban y húmedos y eran difíciles de filtrar. Las muestras se lavaron con 0,5 ml de MeOH para mejorar la posibilidad de filtración. La filtración se aceleró, pero los sólidos se convirtieron en el solvato de MeOH (forma cristalina E), lo que indicaba un tiempo de conversión muy corto.

A partir de THF/n-hexano se obtuvo un hidrato (identificado mediante FT Raman). La formación del hidrato ha de estar causada por agua residual en los disolventes utilizados o por la alta humedad el día de la preparación durante la filtración.

Cuando de utilizó TBME o IPE como precipitante, no se obtuvo nada de sólido o se obtuvieron cantidades muy pequeñas de sólido (aparecidas después de días), insuficientes para la caracterización.

Ejemplo 3

La forma cristalina C [de acuerdo con C)] se disolvió en diferentes disolventes. El disolvente se evaporó a TA bajo una corriente de nitrógeno (8-10 ml/min). Las soluciones claras o suspensiones obtenidas de experimentos de precipitación con material insuficiente para la caracterización se utilizaron para un experimento de evaporación adicional a aproximadamente 50ºC.

El tiempo de evaporación se ajustó al valor más corto posible con el fin de aprovechar formas metaestables. Debido a la solubilidad más bien baja en la mayor parte de los disolventes o debido a una baja presión de vapor, el tiempo de evaporación fue de al menos un día.

En todos los casos se obtuvieron sólidos cristalinos, que se caracterizaron mediante FT Raman. En la mayoría de los casos se obtuvo material de la forma cristalina A.

Se obtuvieron formas con nuevos espectros Raman a partir de dioxano (o mezclas que contienen dioxano, la forma cristalina H, hemihidrato) y a partir de CH_2Cl_2/heptano (forma cristalina I, ansolvato 2, que contiene trazas de agua). Estas dos muestras se caracterizaron adicionalmente mediante TG-FTIR y PXRD.

En la siguiente tabla se resumen las condiciones experimentales detalladas y los resultados. En lo que respecta a los detalles de caracterización de las formas obtenidas, véase la sección "Análisis".

Tabla 3

Ej.	Disolvente	T (evap.)	Cantidad forma cristalina C / cantidad disolvente	TG-FTIR	Modifc. cristalina
3-1	THF	TA	40 mg / 10 ml	-	A
3-2	1,4-dioxano	TA	40 mg / 10 ml	contiene H_2O	H
3-3	MEK	TA	40 mg / 10 ml	-	A
3-4	acetona	TA	40 mg / 10 ml	-	A
3-5	CH_2Cl_2	TA	40 mg / 10 ml	-	A
3-6	THF / TBME	50ºC	50 mg / 3 ml / 6 ml	-	A
3-7	THF / IPE	50ºC	50 mg / 3 ml / 6 ml	-	A
3-8	1,4-dioxano / TBME	50ºC	50 mg / 3 ml / 6 ml	-	H
3-9	1,4-dioxano / IPE	50ºC	50 mg / 3 ml / 6 ml	-	H
3-10	CH_2Cl_2 / n-heptano	50ºC	50 mg / 10 ml / 20 ml	contiene H_2O	I
3-11	CH_2Cl_2 / n-hexano	50ºC	50 mg / 10 ml / 20 ml	-	A
3-12	acetona / n-heptano	50ºC	50 mg / 12 ml / 20 ml	-	A
3-13	acetona / n-hexano	50ºC	50 mg / 12 ml / 20 ml	-	A
3-14	MEK / n-hexano	50ºC	50 mg / 10 ml / 20 ml	-	A

Ejemplo 4

Se analizó el efecto de la tensión mecánica de una molienda con un mortero de ágata.

4-1) 30 mg de la forma cristalina A se molieron en un mortero de ágata durante 10 minutos. El sólido resultante se caracterizó mediante FT Raman. No se observó ningún efecto.

4-2) 30 mg de la forma cristalina C se molieron en un mortero de ágata durante 10 minutos. El sólido resultante se caracterizó mediante FT Raman. No se observó ningún efecto.

Ejemplo 5

Se llevaron a cabo siete experimentos con el fin de obtener cristales simples de la forma cristalina A (ansolvato), la forma cristalina (dihidrato) y la forma cristalina (EtOH solvato). Se utilizaron difusión de vapor y enfriamiento lento de soluciones saturadas como técnicas fiables para el crecimiento de cristales simples.

5-1) 17 ml de acetona se añadieron a 179 mg de la forma cristalina C [de acuerdo con C)] y la mezcla se agitó a 45ºC durante 30 minutos. La suspensión resultante se filtró (en caliente) y la solución obtenida se enfrió de 40ºC a 5ºC con 0,5ºC/h, y después se almacenó a 5ºC durante dos semanas. Se obtuvieron cristales pequeños.

5-2) 2 ml de THF se añadieron a 179 mg de la forma cristalina C [de acuerdo con C)] y la mezcla se agitó a 45ºC durante 30 minutos. La suspensión resultante se filtró (en caliente) y la solución obtenida se enfrió de 40ºC a 5ºC con 0,5ºC/h, y después se almacenó a 5ºC durante dos semanas. Se obtuvieron cristales pequeños.

5-3) 9 ml de DMSO se añadieron a 179 mg de la forma cristalina C [de acuerdo con C)] y la mezcla se agitó a 45ºC durante 30 minutos. La suspensión resultante se filtró (en caliente) y la solución obtenida se enfrió de 40ºC a 5ºC con 0,5ºC/h, y después se almacenó a 5ºC durante dos semanas. Se obtuvieron cristales pequeños de acuerdo con la forma cristalina G y se caracterizaron mediante FT Raman.

5-4) 12 ml de DMSO se añadieron a 179 mg de la forma cristalina C [de acuerdo con C)] y la mezcla se agitó a TA durante 30 minutos. La suspensión resultante se filtró. 4 ml de la solución obtenida se almacenaron a TA durante dos semanas en una atmósfera de H_2O saturada. Se obtuvieron cristales aciculares de acuerdo con la forma cristalina G, que se caracterizaron mediante FT Raman y SCXRD.

5-5) 12 ml de DMSO se añadieron a 179 mg de la forma cristalina C [de acuerdo con C)] y la mezcla se agitó a TA durante 30 minutos. La suspensión resultante se filtró. 4 ml de la solución obtenida se almacenaron a TA durante dos semanas en una atmósfera de EtOH saturada. Se obtuvieron cristales aciculares largos de acuerdo con la forma cristalina C, que se caracterizaron mediante FT Raman y SCXRD.

5-6) 12 ml de DMSO se añadieron a 179 mg de la forma cristalina C [de acuerdo con C)] y la mezcla se agitó a TA durante 30 minutos. La suspensión resultante se filtró. 4 ml de la solución obtenida se almacenaron a TA durante dos semanas en una atmósfera de TBME saturada. No se observó ninguna precipitación.

5-7) 2 ml de THF se añadieron a 77 mg de la forma cristalina A [de acuerdo con A)] y la mezcla se agitó a TA durante 30 minutos. La suspensión resultante se filtró. La solución obtenida se almacenó a TA durante dos semanas en una atmósfera de n-hexano saturada. Se obtuvieron cristales pequeños de acuerdo con la forma cristalina A, que se caracterizaron mediante FT Raman y SCXRD.

Análisis - XRPD (difracción de polvo de rayos X) o PXRD (difracción de rayos X de polvo)

Los análisis XRPD se llevaron a cabo en geometría de transición con un difractómetro de polvo de rayos X Philips X'pert PW 3040, utilizándose radiación de CuKα monocromatizada mediante un monocristal de germanio. Las distancias d se calcularon a partir de los valores 2θ, tomando como base la longitud de onda de 1,54060 Å. El análisis de valor d se llevó a cabo con el *software* EVA versión 10, 0, 0, 0. La CuKα_2 se eliminó con el *software* y solo se incluyeron en la lista líneas hasta 35º 2θ. Por tanto, el error experimental en los valores de la distancia d depende de la localización del pico. Los valores 2θ se pueden convertir en valores de distancia d utilizando la ley de Bragg.

Las muestras se midieron sin ningún tratamiento especial aparte de la aplicación de una ligera presión para obtener una superficie plana. Se utilizó una atmósfera de aire ambiente.

La Figura 1 muestra los patrones de PXRD superpuestos de las formas cristalinas A, B, C, D, E, F, G, H, I y L.

Forma cristalina A

La Tabla 4 muestra la lista de picos de la forma cristalina A. La incertidumbre de los valores 2θ es $\pm$ 0,2º en 2θ; I rel. es la intensidad relativa de los picos respectivos. La intensidad máxima es 100.

Tabla 4

2θ	Valor d Å	Intensidad Cps	I Rel. %
7,8	11,3	324	16
8,8	10,1	156	8

2θ	Valor d Å	Intensidad Cps	I Rel. %
9,1	9,7	120	6
10,5	8,4	40	2
11,1	8,0	300	15
11,7	7,6	64	3
12,2	7,3	280	14
13,5	6,5	343	17
15,2	5,8	140	7
16,0	5,5	134	7
16,8	5,3	347	17
17,6	5,1	735	36
18,3	4,9	2044	100
18,6	4,8	1295	63
19,4	4,6	474	23
19,7	4,5	346	17
20,6	4,3	214	11
20,8	4,3	308	15
21,5	4,1	178	9
22,0	4,0	135	7
22,3	4,0	199	10
22,6	3,9	227	11
23,5	3,8	263	13
23,9	3,7	208	10
24,2	3,7	176	9
25,0	3,6	292	14
25,8	3,5	505	25
26,3	3,4	564	28
27,2	3,3	180	9
27,6	3,2	442	22
28,3	3,2	360	18
29,1	3,1	249	12
29,5	3,0	115	6
30,0	3,0	256	13
31,6	2,8	147	7
32,3	2,8	174	9
32,6	2,8	147	7
33,8	2,7	96	5

Forma cristalina B

La Tabla 5 muestra la lista de picos de la forma cristalina B. La incertidumbre de los valores 2θ es ± 0,2º en 2θ; I rel. es la intensidad relativa de los picos respectivos. La intensidad máxima es 100.

Tabla 5

2θ	Valor d Å	Intensidad Cps	I Rel. %
8,9	9,9	524	36
9,8	9,0	1241	86
10,5	8,4	59	4
12,0	7,4	189	13
14,2	6,2	91	6
14,6	6,1	85	6
15,7	5,6	485	34
16,2	5,5	142	10
16,7	5,3	798	55
17,8	5,0	1440	100
18,4	4,8	466	32
19,2	4,6	672	47
19,7	4,5	503	35
20,0	4,5	330	23
20,4	4,4	413	29
21,4	4,2	159	11
21,8	4,1	566	39
22,6	3,9	168	12

2θ	Valor d Å	Intensidad Cps	I Rel. %
23,5	3,8	124	9
24,1	3,7	715	50
25,1	3,6	352	25
25,4	3,5	267	19
26,0	3,4	451	31
26,7	3,3	190	13
27,1	3,3	322	22
27,9	3,2	144	10
28,1	3,2	297	21
29,2	3,1	271	19
29,7	3,0	182	13
30,3	2,9	204	14
31,1	2,9	627	44
31,8	2,8	111	8
32,7	2,7	176	12
32,9	2,7	164	11
33,5	2,7	163	11
33,9	2,6	130	9
34,9	2,6	161	11

Forma cristalina C (Ejemplo Comparativo)

La Tabla 6 muestra la lista de picos de la forma cristalina C. La incertidumbre de los valores 2θ es ± 0,2º en 2θ; I rel. es la intensidad relativa de los picos respectivos. La intensidad máxima es 100.

Tabla 6

2θ	Valor d Å	Intensidad Cps	I Rel. %
7,8	11,4	46	3
9,1	9,7	1188	76
9,5	9,3	939	60
10,4	8,5	52	3
11,1	8,0	55	4
12,2	7,3	97	6
13,5	6,6	86	6
14,3	6,2	292	19
14,8	6,0	156	10
15,3	5,8	118	8
16,1	5,5	143	9
16,8	5,3	772	49
18,5	5,1	238	15
18,2	4,9	1572	100
18,6	4,8	508	32
19,0	4,7	518	33
19,3	4,6	731	47
19,5	4,5	387	25
20,7	4,3	259	17
21,7	4,1	240	15
22,2	4,0	605	39
22,5	3,9	210	13
23,6	3,8	256	16
24,2	3,7	254	16
24,9	3,6	328	21
25,4	3,5	586	37
25,8	3,5	329	21
26,2	3,4	198	13
26,5	3,4	186	12
27,5	3,2	634	40
28,1	3,2	222	14
28,7	3,1	206	13
29,4	3,0	158	10
30,3	3,0	322	21
32,3	2,8	151	10
33,6	2,7	209	13

2θ	Valor d Å	Intensidad Cps	I Rel. %
34,56	2,6	143	9

Forma cristalina D (Ejemplo Comparativo)

La Tabla 7 muestra la lista de picos de la forma cristalina D. La incertidumbre de los valores 2θ es ± 0,2º en 2θ; I rel. es la intensidad relativa de los picos respectivos. La intensidad máxima es 100.

Tabla 7

2θ	Valor d Å	Intensidad Cps	I Rel. %
8,4	10,5	1238	88
8,8	10,1	1207	86
11,2	7,9	67	5
12,1	7,3	122	9
13,7	6,5	76	5
15,0	5,9	760	54
15,2	5,8	760	54
16,1	5,5	114	8
17,0	5,2	699	50
17,6	5,0	1408	100
18,1	4,9	297	21
18,9	4,7	690	49
19,4	4,6	157	11
19,8	4,5	239	17
20,9	4,3	281	20
21,2	4,2	399	28
21,6	4,1	286	20
22,4	4,0	1009	72
22,8	3,9	317	23
23,2	3,8	711	51
24,9	3,6	280	20
25,2	3,5	162	12
25,7	3,5	336	24
26,0	3,4	564	40
26,6	3,4	237	17
27,5	3,2	188	13
28,0	3,2	177	13
28,5	3,1	176	13
29,5	3,0	346	25
30,3	3,0	331	24
30,7	2,9	359	26
31,3	2,9	201	14
31,9	2,8	171	12
32,2	2,8	154	11
32,8	2,7	148	11
33,6	2,7	129	9
34,0	2,6	178	13
34,9	2,6	266	19

Forma cristalina E (Ejemplo Comparativo)

La Tabla 8 muestra la lista de picos de la forma cristalina E. La incertidumbre de los valores 2θ es ± 0,2º en 2θ; I rel. es la intensidad relativa de los picos respectivos. La intensidad máxima es 100.

Tabla 8

2θ	Valor d Å	Intensidad Cps	I Rel. %
8,8	10,1	899	33
10,7	8,3	249	9
11,3	7,8	74	3
11,9	7,5	794	29
12,2	7,2	103	4
13,8	6,4	174	6
15,2	5,8	146	5
15,8	5,6	245	9

2θ	Valor d Å	Intensidad Cps	I Rel. %
16,3	5,4	261	10
17,0	5,2	796	29
17,7	5,0	1594	59
18,2	4,9	316	12
18,7	4,7	2708	100
19,4	4,6	209	8
19,7	4,5	178	7
20,4	4,4	298	11
21,1	4,2	170	6
21,9	4,1	230	9
22,6	3,9	450	17
23,3	3,8	410	15
23,9	3,7	304	11
24,1	3,7	262	10
24,7	3,6	186	7
25,0	3,6	253	9
25,7	3,5	415	15
26,1	3,4	555	21
26,6	3,4	330	12
26,9	3,3	577	21
27,6	3,2	507	19
27,8	3,2	340	13
28,2	3,2	295	11
28,7	3,1	167	6
29,4	3,0	309	11
30,3	3,0	434	16
30,8	2,9	291	11
31,2	2,9	325	12
31,5	2,8	146	5
33,0	2,7	264	10
34,4	2,6	168	6

Forma cristalina F (Ejemplo Comparativo)

La Tabla 9 muestra la lista de picos de la forma cristalina F. La incertidumbre de los valores 2θ es ± 0,2º en 2θ; I rel. es la intensidad relativa de los picos respectivos. La intensidad máxima es 100.

Tabla 9

2θ	Valor d Å	Intensidad Cps	I Rel. %
8,0	11,1	53	4
9,0	9,8	828	69
10,6	8,4	84	7
14,5	6,1	144	12
15,4	5,7	304	25
16,1	5,5	591	49
17,9	4,9	658	55
18,2	4,9	443	37
18,7	4,8	1068	89
19,4	4,6	544	46
20,1	4,4	1196	100
20,6	4,3	333	28
21,8	4,1	294	25
21,9	4,1	244	20
22,9	3,9	166	14
23,5	3,8	157	13
24,0	3,7	111	9
24,6	3,6	411	34
25,0	3,6	188	16
25,6	3,5	328	27
27,1	3,3	315	26
27,4	3,3	357	30
27,9	3,2	190	16
29,3	3,1	328	27

2θ	Valor d Å	Intensidad Cps	I Rel. %
30,0	3,0	163	14
30,3	3,0	249	21
30,8	2,9	128	11
31,4	2,9	140	12
31,6	2,8	122	10
32,2	2,8	122	10
32,8	2,7	106	9
33,3	2,7	100	8
34,4	2,6	82	7
35,0	2,6	99	8

Forma cristalina G (Ejemplo Comparativo)

La Tabla 10 muestra la lista de picos de la forma cristalina G. La incertidumbre de los valores 2θ es ± 0,2º en 2θ; I rel. es la intensidad relativa de los picos respectivos. La intensidad máxima es 100.

Tabla 10

2θ	Valor d Å	Intensidad Cps	I Rel. %
8,1	10,9	66	14
8,9	10,0	31	6
11,1	8,0	48	10
11,5	7,7	96	20
13,5	6,5	88	18
15,1	5,9	108	22
15,4	5,7	195	40
15,9	5,6	132	27
16,3	5,4	256	53
17,2	5,1	147	30
17,4	5,1	199	41
17,8	5,0	204	42
18,8	4,7	458	94
19,1	4,7	488	100
19,4	4,6	353	72
20,3	4,4	279	57
20,7	4,3	213	44
21,0	4,2	205	42
22,2	4,0	326	67
22,6	3,9	172	35
24,2	3,7	157	32
24,7	3,6	227	47
25,4	3,5	171	35
25,9	3,4	231	47
26,6	3,4	161	33
28,0	3,2	135	28
28,3	3,2	157	32
28,8	3,1	134	28
29,1	3,1	299	61
29,4	3,0	152	31
30,2	3,0	113	23
31,6	2,8	104	21
32,3	2,8	98	20
33,0	2,7	130	27
33,5	2,7	93	19
33,9	2,6	101	21
34,7	2,6	106	22

Forma cristalina H (Ejemplo Comparativo)

La Tabla 11 muestra la lista de picos de la forma cristalina H. La incertidumbre de los valores 2θ es ± 0,2º en 2θ; I rel. es la intensidad relativa de los picos respectivos. La intensidad máxima es 100.

Tabla 11

2θ	Valor d Å	Intensidad Cps	I Rel. %
7,4	12,0	145	10
8,5	10,4	52	3
9,0	9,9	76	5
9,8	9,1	50	3
10,8	8,2	154	10
11,4	7,7	687	45
12,2	7,2	74	5
12,8	6,9	104	7
13,1	6,8	130	9
14,8	6,0	102	7
15,7	5,6	153	10
16,2	5,5	147	10
16,6	5,3	134	9
17,1	5,2	340	22
18,0	4,9	352	23
18,3	4,8	569	38
19,2	4,6	1515	100
19,8	4,5	211	14
20,3	4,4	219	14
20,6	4,3	261	17
21,4	4,1	252	17
22,2	4,0	205	14
23,0	3,9	354	23
23,8	3,7	152	10
24,5	3,6	154	10
25,5	3,5	235	16
25,8	3,5	218	14
26,3	3,4	220	15
27,0	3,3	149	10
27,6	3,2	138	9
27,9	3,2	335	22
28,3	3,2	159	11
28,8	3,1	161	11
29,4	3,0	203	13
30,0	3,0	159	11
31,0	2,9	184	12
32,7	2,7	141	9
33,3	2,7	150	10

Forma cristalina I (Ejemplo Comparativo)

La Tabla 12 muestra la lista de picos de la forma cristalina I. La incertidumbre de los valores 2θ es ± 0,2º en 2θ; I rel. es la intensidad relativa de los picos respectivos. La intensidad máxima es 100.

Tabla 12

2θ	Valor d Å	Intensidad Cps	I Rel. %
9,5	9,3	48	3
10,1	8,7	73	4
10,9	8,1	1092	58
13,9	6,4	197	10
14,6	6,1	498	26
15,5	5,7	1188	63
16,5	5,4	436	23
17,1	5,2	1898	100
18,1	4,9	379	20
18,5	4,8	1207	64
18,8	4,7	744	39
19,4	4,6	229	12
19,9	4,5	273	14
20,2	4,4	268	14
21,1	4,2	503	27
21,9	4,1	501	26
22,3	4,0	349	18
22,8	3,9	267	14

2θ	Valor d Å	Intensidad Cps	I Rel. %
23,0	3,9	240	13
23,6	3,8	735	39
24,0	3,7	391	21
25,2	3,5	227	12
25,9	3,4	486	26
26,6	3,4	229	12
27,6	3,2	144	8
28,0	3,2	474	25
28,8	3,1	442	23
29,1	3,1	154	8
30,0	3,0	223	12
30,6	2,9	443	23
31,9	2,8	408	22
33,1	2,7	192	10
34,2	2,6	150	8
34,8	2,6	247	13

Forma cristalina L (Ejemplo Comparativo)

La Tabla 13 muestra la lista de picos de la forma cristalina L. La incertidumbre de los valores 2θ es ± 0,2º en 2θ; I rel. es la intensidad relativa de los picos respectivos. La intensidad máxima es 100.

Tabla 13

2θ	Valor d Å	Intensidad Cps	I Rel. %
8,6	10,3	319	27
9,1	9,7	109	9
9,5	9,3	64	6
10,3	8,6	422	36
12,2	7,3	66	6
14,0	6,3	192	17
16,7	5,3	428	37
17,2	5,2	474	41
18,2	4,9	548	47
18,8	4,7	1165	100
20,7	4,3	256	22
21,2	4,2	316	27
22,3	4,0	154	13
23,0	3,9	187	16
24,5	3,6	140	12
26,0	3,4	286	25
27,4	3,3	334	29
28,9	3,1	269	23
30,2	3,0	235	20

Análisis - Espectroscopía FT Raman

Los espectros FT Raman se registraron en un espectrómetro Bruker RFS100 Raman (Nd-YAG 100 mW láser, excitación 1064 nm, detector Ge, 64 exploraciones, 25-3500 cm^{-1}, resolución 2 cm^{-1}).

La Figura 2 muestra los espectros Raman superpuestos de las formas cristalinas A, B, C, D, E, F, G, H, I y L.

Las tablas de picos Raman se generaron utilizando el *software* OPUS, versión 3.1, *build*: 3, 0, 17 (20010216). La sensibilidad de la selección de picos se eligió de tal modo que se halló la mayor parte de los picos (normalmente entre el 0,5% y el 3%). Las características atribuidas accidentalmente a picos y que consistían obviamente en ruido se eliminaron a mano. Los picos están enumerados en una región espectral entre 3200 cm^{-1} y 150 cm^{-1}. Para la clasificación de la intensidad se utilizó la intensidad absoluta y el pico más intenso se ponderó a aproximadamente el 100%. La clasificación es la siguiente: muy fuerte (vs): I > 80%; fuerte (s): 80% ≥ I > 60%; medio (m): 60% ≥ I > 40%; débil (w): 40% ≥ I > 20%; y muy débil (vw): 20% ≥ I.

Forma cristalina A

3066 (w); 3057 (m); 2960 (w); 2947 (w); 2921 (w); 2871 (vw); 2851 (vw); 2793 (vw); 1628 (vw); 1583 (m); 1569 (vs); 1475 (w); 1453 (w); 1420 (vw); 1405 (vw); 1370 (vw); 1337 (vw); 1308 (m); 1289 (w); 1265 (vw); 1235 (vw); 1200 (vw); 1188 (vw); 1156 (vw); 1128 (vw); 1111 (vw); 1067 (vw); 1049 (vw); 1031 (w); 1002 (s); 981 (w); 943

(vw); 921 (m); 911 (w); 872 (vw); 828 (w); 785 (vw); 714 (vw); 694 (vw); 679 (w); 636 (vw); 620 (vw); 609 (vw); 544 (vw); 519 (vw); 488 (w); 420 (vw); 365 (vw); 254 (w); 202 (w); 184 (w); 170 (w); 152 (w).

Forma cristalina B
3072 (m); 3064 (m); 2984 (w); 2965 (w); 2950 (w); 2911 (w); 2879 (vw); 2846 (vw); 2794 (vw); 1630 (vw); 1581 (s); 1571 (vs); 1476 (m); 1460 (w); 1433 (w); 1374 (w); 1356 (vw); 1341 (vw); 1299 (m); 1268 (w); 1233 (vw); 1204 (w); 1191 (vw); 1174 (vw); 1163 (vw); 1141 (vw); 1119 (vw); 1110 (vw); 1074 (vw); 1053 (vw); 1039 (vw); 1028 (w); 1003 (s); 983 (vw); 947 (vw); 923 (m); 865 (vw); 825 (w); 785 (vw); 764 (vw); 716 (vw); 683 (w); 633 (vw); 621 (vw); 607 (vw); 560 (vw); 545 (vw); 518 (vw); 492 (w); 437 (vw); 395 (vw); 370 (w); 318 (vw); 301 (vw); 259 (w); 217 (w); 173 (m); 154 (m).

Forma cristalina C (Ejemplo Comparativo)
3070 (m); 2990 (w); 2977 (w); 2951 (m); 2932 (m); 2890 (w); 2856 (w); 2845 (w); 2794 (vw); 1630 (vw); 1587 (s); 1570 (vs); 1478 (m); 1462 (w); 1435 (w); 1373 (w); 1339 (vw); 1299 (m); 1265 (vw); 1231 (vw); 1203 (w); 1189 (vw); 1157 (vw); 1119 (vw); 1111 (vw); 1077 (vw); 1051 (vw); 1028 (w); 1003 (s); 983 (vw); 948 (vw); 922 (m); 913 (w); 885 (vw); 829 (w); 786 (vw); 712 (vw); 682 (w); 633 (vw); 621 (vw); 608 (vw); 560 (vw); 542 (vw); 520 (vw); 491 (w); 432 (vw); 394 (vw); 371 (vw); 253 (w); 210 (w); 183 (m); 171 (m); 156 (m).

Forma cristalina D (Ejemplo Comparativo)
3067 (s); 2957 (s); 2935 (m); 1570 (vs); 1479 (m); 1437 (m); 1377 (w); 1302 (m); 1264 (w); 1202 (w); 1158 (w); 1117 (w); 1028 (w); 1002 (s); 922 (s); 821 (w); 786 (w); 683 (m); 633 (w); 491 (m); 367 (m); 254 (m); 169 (s).

Forma cristalina E (Ejemplo Comparativo)
3070 (m); 3057 (w); 2994 (w); 2961 (m); 2943 (m); 2894 (w); 2860 (w); 2836 (w); 2791 (vw); 1629 (vw); 1585 (vs); 1570 (vs); 1476 (w); 1461 (m); 1434 (m); 1376 (vw); 1354 (vw); 1337 (vw); 1297 (s); 1262 (w); 1230 (vw); 1202 (w); 1192 (w); 1169 (w); 1135 (vw); 1117 (vw); 1075 (vw); 1049 (vw); 1037 (w); 1027 (w); 1003 (s); 982 (w); 945 (vw); 923 (m); 913 (w); 870 (vw); 823 (w); 784 (vw); 760 (vw); 710 (vw); 680 (m); 632 (w); 621 (vw); 604 (vw); 557 (vw); 541 (vw); 518 (vw); 489 (w); 434 (vw); 423 (vw); 394 (vw); 370 (w); 315 (vw); 271 (vw); 257 (w); 188 (m); 174 (w); 159 (m).

Forma cristalina F (Ejemplo Comparativo)
3070 (s); 3058 (m); 2992 (w); 2977 (m); 2952 (s); 2932 (m); 2889 (m); 2860 (w); 2843 (w); 2795 (vw); 2748 (vw); 2566 (vw); 1630 (vw); 1581 (vs); 1570 (vs); 1498 (vw); 1477 (m); 1463 (m); 1453 (w); 1438 (w); 1373 (w); 1353 (vw); 1338 (vw); 1299 (s); 1263 (vw); 1229 (vw); 1202 (w); 1189 (w); 1172 (vw); 1159 (w); 1146 (vw); 1119 (vw); 1110 (w); 1076 (vw); 1056 (w); 1050 (w); 1036 (w); 1027 (w); 1002 (s); 982 (w); 970 (vw); 946 (vw); 921 (s); 912 (w); 894 (vw); 870 (vw); 848 (vw); 828 (w); 786 (vw); 762 (vw); 712 (vw); 682 (m); 632 (w); 620 (w); 607 (vw); 602 (vw); 560 (vw); 542 (vw); 519 (vw); 491 (w); 471 (vw); 424 (vw); 394 (vw); 370 (w); 291 (vw); 253 (w); 212 (w); 183 (m); 171 (s); 157 (m).

Forma cristalina G (Ejemplo Comparativo)
3156 (vw); 3069 (m); 3058 (w); 2999 (w); 2960 (w); 2945 (w); 2917 (vs); 2862 (vw); 2841 (vw); 2815 (vw); 2777 (vw); 1629 (vw); 1597 (w); 1569 (vs); 1475 (w); 1437 (w); 1418 (w); 1373 (vw); 1338 (vw); 1309 (w); 1292 (w); 1260 (vw); 1234 (vw); 1201 (vw); 1190 (vw); 1171 (vw); 1161 (vw); 1136 (vw); 1122 (vw); 1108 (vw); 1073 (vw); 1047 (w); 1038 (vw); 1029 (w); 1002 (m); 982 (vw); 948 (vw); 921 (m); 868 (vw); 830 (vw); 786 (vw); 769 (vw); 706 (w); 675 (s); 638 (vw); 621 (vw); 608 (vw); 546 (vw); 522 (vw); 491 (vw); 438 (vw); 424 (vw); 387 (vw); 365 (vw); 334 (vw); 306 (w); 254 (w); 202 (w); 180 (w); 169 (m).

Forma cristalina H (Ejemplo Comparativo)
3069 (w); 2989 (m); 2945 (w); 2921 (w); 2788 (vw); 1629 (w); 1568 (vs); 1464 (m); 1375 (m); 1305 (s); 1263 (w); 1219 (w); 1199 (w); 1117 (w); 1073 (w); 1048 (w); 1030 (m); 1002 (s); 982 (w); 918 (s); 889 (w); 828 (m); 787 (w); 734 (w); 713 (w); 685 (m); 620 (w); 599 (m); 557 (w); 517 (w); 490 (m); 391 (m); 369 (m); 258 (s); 203 (s); 171 (vs).

Forma cristalina I (Ejemplo Comparativo)
3085 (vw); 3066 (m); 3051 (vw); 301 1 (vw); 2998 (vw); 2984 (w); 2964 (w); 2953 (vw); 2925 (m); 2911 (w); 2875 (vw); 2845 (vw); 2820 (vw); 2787 (vw); 2775 (vw); 2699 (vw); 1630 (vw); 1596 (w); 1589 (w); 1572 (vs); 1474 (w); 1459 (w); 1434 (w); 1417 (vw); 1404 (vw); 1375 (vw); 1354 (vw); 1339 (vw); 1305 (m); 1291 (vw); 1265 (vw); 1232 (vw); 1199 (vw); 1188 (vw); 1159 (vw); 1141 (vw); 1123 (vw); 1113 (vw); 1091 (vw); 1066 (vw); 1047 (vw); 1031 (w); 1001 (m); 983 (vw); 948 (vw); 924 (m); 912 (vw); 895 (vw); 825 (vw); 810 (vw); 784 (vw); 767 (vw); 715 (vw); 697 (vw); 680 (w); 636 (vw); 621 (vw); 605 (vw); 558 (vw); 544 (vw); 519 (vw); 489 (vw); 466 (vw); 438 (vw); 421 (vw); 392 (vw); 367 (vw); 315 (vw); 280 (vw); 256 (w); 202 (vw); 172 (w); 155 (w).

Forma cristalina L (Ejemplo Comparativo)
3069 (s); 3042 (w); 2987 (m); 2922 (m); 2897 (w); 2859 (w); 2843 (w); 2828 (vw); 2787 (vw); 2364 (vw); 1631 (w); 1590 (vs); 1577 (vs); 1475 (m); 1438 (w); 1418 (vw); 1376 (w); 1353 (vw); 1338 (vw); 1307 (m); 1293 (w); 1267 (vw); 1235 (vw); 1201 (w); 1186 (vw); 1157 (vw); 1129 (vw); 1077 (vw); 1049 (vw); 1029 (w); 1001 (s); 985 (w); 950 (vw); 924 (m); 913 (w); 872 (vw); 828 (w); 784 (vw); 763 (vw); 714 (vw); 693 (w); 679 (m); 637 (vw);

620 (w); 610 (vw); 544 (vw); 522 (vw); 488 (w); 423 (vw); 390 (vw); 362 (vw); 249 (w); 199 (w); 172 (m); 150 (w).

Análisis - DSC

Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC): dispositivo de referencia Perkin Elmer DSC 7. A no ser que se especifique otra cosa, las muestras se pesaron en un crisol de oro sellado. La medición se llevó a cabo en una corriente de nitrógeno dentro de un intervalo de temperatura entre -50ºC y 350ºC con una tasa de calentamiento de 10ºC/min. Las temperaturas especificadas en relación con los análisis DSC son las temperaturas de los valores máximos de pico, a no ser que se especifique otra cosa.

En la siguiente Tabla F, "ΔH" significa "calor específico", y "pico" significa que se ha observado un evento térmico a la temperatura con la temperatura de pico dada.

Tabla 14

	DSC
Forma cristalina A	pico, 305ºC, ΔH = 137 J/g
Forma cristalina B	pico, 113ºC, ΔH = 49 J/g
	pico, 189ºC, ΔH = 102 J/g
	pico, 208ºC, ΔH = 13 J/g
Forma cristalina C	evento, 115ºC, 51 mW
	pico, 135ºC, ΔH = 80 J/g
Forma cristalina D	pico, 112ºC, ΔH = 27 J/g
	pico, 123ºC, ΔH = 46 J/g
	pico, 214ºC, ΔH = 23 J/g

Análisis - TG-FTIR

Los experimentos de análisis termogravimétricos acoplados con espectroscopia infrarroja por transformación de Fourier (TG-FTIR) se registraron con una Netzsch Thermo-Microwaage TG 209 y un espectrómetro Bruker FT-IR Vector 22 (crisol de aluminio (abierto o con microabertura), atmósfera de nitrógeno, tasa de calentamiento 10ºC/min, de 25 a 350ºC).

Los análisis TG-FTIR mostraron que la forma cristalina A no contiene ningún disolvente encerrado y por tanto es una forma de ansolvato.

Los análisis TG-FTIR realizados con muestras de la forma cristalina B revelaron que dichas muestras contenían un 8-9% de agua, lo que concuerda con un dihidrato.

Los análisis TG-FTIR realizados con muestras de la forma cristalina C revelaron que dichas muestras contenían un 6-22% de EtOH. Los diferentes tiempos de secado después de la filtración causaron una variación en el contenido de EtOH o se obtuvieron solvatos diferentes pero isomorfos (contenido de EtOH: ~ 6% - hemisolvato, ~ 12% - monosolvato).

Los análisis TG-FTIR realizados con muestras de la forma cristalina D revelaron que dichas muestras contenían un 12-13% de 2PrOH, lo que concuerda con un monosolvato.

Los análisis TG-FTIR realizados con una muestra de la forma cristalina E revelaron que dicha muestra contenía un 7,2% de MeOH, lo que concuerda con un hemisolvato.

Los análisis TG-FTIR realizados con una muestra de la forma cristalina F revelaron que dicha muestra contenía un 13% de 1PrOH, lo que concuerda con un hemisolvato.

Los análisis TG-FTIR realizados con una muestra de la forma cristalina G revelaron que dicha muestra contenía un 40% de DMSO. Este contenido de DMSO es muy alto, indicando probablemente que había disolvente encerrado y adsorbido.

Los análisis TG-FTIR realizados con una muestra de la forma cristalina H revelaron que dicha muestra contenía un 2,8% de agua, lo que concuerda con un hemihidrato.

Los análisis TG-FTIR realizados con una muestra de la forma cristalina I revelaron que dicha muestra contenía un 0,5% de agua. Se podría tratar de una segunda forma de ansolvato.

Análisis - DVS

Las formas cristalinas A, B, C y D se caracterizaron en cada caso mediante adsorción dinámica de vapor (DVS) utilizando un analizador de adsorción de vapor de agua de múltiples muestras Projekt Messtechnik SPS 11-

100n. Para los análisis DVS, se permitió que cada muestra se equilibrara al 50% h.r. (humedad relativa) antes de comenzar un programa de humedad predefinido durante el cual se determina el cambio de peso de la muestra. Todas las mediciones se realizaron de acuerdo con el siguiente programa: 2 h al 50% h.r.; 50% h.r. → 0% h.r. (10%/h); 5 h al 0% h.r.; 0 → 95% h.r. (5%/h); 3 h al 95% h.r.; 95 → 50% (10%/h), y 2 h al 50 % h.r.

Aunque la higroscopicidad se midió de una forma ligeramente diferente, se clasificó de acuerdo con la Farmacopea Europea de la siguiente manera: muy higroscópico (vh): aumento de la masa ≥ 15 %; higroscópico (h): el aumento de la masa es menor del 15% y mayor o igual al 2%; ligeramente higroscópico (sh): el aumento de la masa es menor del 2% y mayor o igual al 0,2%, no higroscópico (nh): el aumento de la masa es menor del 0,2%; delicuescente (d): absorbe suficiente agua para formar un líquido.

Forma cristalina A
Se llevó a cabo una DVS con dos ciclos en una muestra de la forma cristalina A. El primer ciclo no era simétrico, la muestra seguía conteniendo agua cuando el ciclo de DVS volvió al 50% de h.r. (humedad relativa en %). El segundo ciclo era reversible. Por debajo de una h.r. del 40%, la masa relativa volvió a ~ 100% (contenido de agua = 0%). La histéresis entre el 40% y el 70% de h.r. indica una zona metaestable. El segundo ciclo indicaba las siguientes transformaciones: hemihidrato → ansolvato (< 38% h.r.) → hemihidrato (> 70% h.r.). La muestra se clasifico como higroscópica (Δm = 3-4% con un 85% h.r.; Δm: cambio de masa).

Forma cristalina B
Se llevó a cabo una DVS con dos ciclos en una muestra de la forma cristalina B. La DVS mostró dos ciclos reversibles con cambios de masa del 8-9% con un 20% de h.r. y un 80% de h.r., es decir, indicando las siguientes transformaciones: dihidrato → forma desolvatada (< 20% h.r.; -8% cambio de masa) → dihidrato (> 80% h.r.; +8% cambio de masa). La muestra se clasificó como ligeramente higroscópica (Δm = 0,5% con un 85% h.r.).

Forma cristalina C (Ejemplo Comparativo)
Se llevó a cabo una DVS con dos ciclos en una muestra de la forma cristalina C. El primer ciclo no era simétrico e indicaba una transformación del solvato de EtOH (forma cristalina C) en el hemihidrato. El segundo ciclo era reversible e indicaba las siguientes transformaciones: hemihidrato → ansolvato (< 20% h.r.) → hemihidrato (> 65% h.r.). La muestra se clasifico como higroscópica (Δm = 2% con un 85% h.r.).

Forma cristalina D (Ejemplo Comparativo)
Se comprobó que el ciclo de DVS de una muestra de la forma cristalina D no era reversible y con un 80-85% de h.r. se observaba un cambio de masa del 3-4%. La muestra se clasifico como higroscópica (Δm = 3-4% con un 85% h.r.). La absorción de agua - probablemente en combinación con intercambio de 2PrOH/H_2O comienza a aproximadamente un 65% h.r.

Análisis - "forma cristalina K" (mezcla de las formas cristalinas N y L)

60 mg de la "forma cristalina K" (muestra 1-16; mezcla de modificaciones B y L) se almacenaron durante dos semanas a TA sobre $Mg(NO_3)_2$ saturado (55% h.r.) durante dos semanas. De acuerdo con FT Raman, se obtuvo una mezcla de la forma cristalina B y la "forma cristalina K".

60 mg de la "forma cristalina K" (muestra 1-16; mezcla de modificaciones B y L) se almacenaron durante dos semanas a TA sobre NH_4Cl saturado (79% h.r.) durante dos semanas. De acuerdo con FT Raman, se obtuvo una mezcla de la forma cristalina B y la "forma cristalina K".

60 mg de la "forma cristalina K" (muestra 1-16; mezcla de modificaciones B y L) se almacenaron durante dos semanas a TA sobre K_2SO_4 saturado (97% h.r.) durante dos semanas. De acuerdo con FT Raman, se obtuvo la forma cristalina B.

Una comparación de los tres espectros de FT Raman reveló que la "forma cristalina K" se convierte en la forma cristalina B con una h.r. creciente.

Los análisis TG-FTIR de las tres muestras revelaron únicamente pequeños cambios en el contenido de agua (del 7,8% con 55% h.r. al 9,0% con 97% h.r.).

Análisis - higroscopicidad de la forma cristalina A

La higroscopicidad de la forma cristalina A se estudió además almacenando muestras de la forma cristalina A con diferentes valores de humedad relativa antes de analizarlos mediante TG-FTIR.

7-1) 54 mg de la forma cristalina A se almacenaron durante dos semanas a TA sobre $Mg(NO_3)_2$ saturado (55% h.r.) durante dos semanas.

7-2) 52 mg de la forma cristalina A se almacenaron durante dos semanas a TA sobre NH_4Cl saturado (79% h.r.) durante dos semanas.

7-3) 51 mg de la forma cristalina A se almacenaron durante dos semanas a TA sobre K_2SO_4 saturado (97% h.r.) durante dos semanas.

La TG-FTIR confirmó que el contenido de agua de las muestras con un 55% (0,7%) y un 70% de h.r. (1,1%) concuerda con el resultado de la DVS. Con una h.r. del 97% se observaba un mayor contenido de agua (16,5%), probablemente causado por la condensación de agua en la superficie del polvo. Los análisis FT Raman revelaron que el contenido de agua no cambió la forma cristalina o que la conversión no es detectable mediante Raman.

Análisis - difracción de cristal simple

Las mediciones se realizaron utilizando radiación MoKα (λ = 0,71073 Å) y un goniómetro Bruker D8 equipado con un detector APEX-CCD.

Los datos cristalográficos de las formas cristalinas A, C, D, G e I están resumidos en las siguientes tablas 15-39.

Forma cristalina A

Tabla 15: Datos cristalográficos y refinamiento de la estructura para la forma cristalina A

Fórmula empírica	$C_{24}H_{27}FN_2O$
Peso de la fórmula	378,48
Temperatura	130 (2) K
Longitud de onda	0,71073 Å
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo de espacio	P 21/c
Dimensiones de célula unitaria	a = 14,7104 (14) A alfa = 90 grados b = 13,8726 (14) A beta = 101,846 (2) grados c = 19,4704 (19) A gamma = 90 grados
Volumen	3888,7 (7) $Å^3$
Z	8
Densidad (calculada)	1,293 Mg/m^3
Coeficiente de absorción	0,086 mm^{-1}
F(000)	1616
Tamaño de cristal	0,44 x 0,12 x 0,07 mm
Intervalo theta recogida de datos	2,43 a 30,52 grados
Intervalos de índice	$-20 \leq h \leq 20$, $-19 \leq k \leq 19$, $-27 \leq l \leq 27$
Reflexiones recogidas	58460
Reflexiones independientes	11821 [R(int) = 0,0953]
Corrección de absorción	Ninguna
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa en F^2
Datos / restricciones / parámetros	11821 / 0 / 517
Bondad del ajuste en F^2	1,069
Índices R finales [I > 2sigma(I)]	R1 = 0,0607, wR2 = 0,0880
Índices R (todos los datos)	R1 = 0,1235, wR2 = 0,969
Diferencia máxima pico y hueco	0,584 y -0,384 e. $Å^{-3}$

Tabla 16: Coordenadas atómicas (x 10^4) (es decir (x 10^4)) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente (^{2}x 10^3) (es decir (^2 x 10^3)) para la forma cristalina A. U(eq) se define como un tercio de la traza del tensor Uij ortogonalizado.

	x	Y	z	U(eq)
F(1)	2425(1)	-1986(1)	2620(1)	35(1)
O(1)	-47(1)	2184(1)	4040(1)	37(1)
N(1)	1870(1)	474(1)	4675(1)	25(1)
N(2)	904(1)	2525(1)	6396(1)	27(1)
C(1)	2315(1)	-1375(1)	3152(1)	27(1)
C(2)	1596(1)	-735(1)	3022(1)	26(1)
C(3)	1494(1)	-125(1)	3579(1)	23(1)
C(4)	2125(1)	-199(1)	4228(1)	23(1)
C(5)	1096(1)	961(1)	4316(1)	23(1)
C(6)	584(1)	1735(1)	4618(1)	26(1)
C(7)	-566(1)	1554(1)	3554(1)	42(1)
C(8)	6(1)	964(1)	3152(1)	31(1)

	x	Y	z	U(eq)
C(9)	845(1)	608(1)	3654(1)	24(1)
C(10)	70(1)	1336(1)	5160(1)	27(1)
C(11)	-456(1)	2118(1)	5467(1)	27(1)
C(12)	180(1)	2934(1)	5822(1)	22(1)
C(13)	550(1)	1917(1)	6899(1)	39(1)
C(14)	1554(1)	3232(1)	6772(1)	36(1)
C(15)	664(1)	3332(1)	5253(1)	27(1)
C(16)	1207(1)	2561(1)	4949(1)	27(1)
C(17)	-394(1)	3723(1)	6088(1)	24(1)
C(18)	-125(1)	4686(1)	6125(1)	30(1)
C(19)	-633(1)	5387(1)	6387(1)	35(1)
C(20)	-1423(1)	5140(1)	6622(1)	36(1)
C(21)	1701(1)	-4191(1)	6594(1)	35(1)
C(22)	-1198(1)	3497(1)	6331(1)	30(1)
C(23)	2852(1)	-863(1)	4338(1)	25(1)
C(24)	2941(1)	-1461(1)	3785(1)	27(1)
F(2)	5985(1)	9246(1)	1447(1)	50(1)
O(2)	3180(1)	4515(1)	1030(1)	28(1)
N(3)	5608(1)	5355(1)	1314(1)	23(1)
N(4)	5231(1)	1974(1)	1207(1)	23(1)
C(25)	5909(1)	8256(1)	1415(1)	34(1)
C(26)	5054(1)	7855(1)	1352(1)	32(1)
C(27)	5004(1)	6843(1)	1322(1)	25(1)
C(28)	5836(1)	6323(1)	1358(1)	24(1)
C(29)	4661(1)	5262(1)	1243(1)	22(1)
C(30)	4174(1)	4311(1)	1167(1)	22(1)
C(31)	2921(1)	5264(1)	1462(1)	33(1)
C(32)	3258(1)	6247(1)	1272(1)	32(1)
C(33)	4270(1)	6152(1)	1259(1)	24(1)
C(34)	4452(1)	3685(1)	1819(1)	24(1)
C(35)	3981(1)	2702(1)	1725(1)	24(1)
C(36)	4208(1)	2122(1)	1108(1)	22(1)
C(37)	5672(1)	1545(1)	1878(1)	30(1)
C(38)	5509(1)	1428(1)	637(1)	33(1)
C(39)	3890(1)	2755(1)	452(1)	23(1)
C(40)	4337(1)	3754(1)	524(1)	22(1)
C(41)	3678(1)	1156(1)	1042(1)	25(1)
C(42)	3643(1)	603(1)	1637(1)	31(1)
C(43)	3172(1)	-265(1)	1586(1)	38(1)
C(44)	2721(1)	-611(1)	944(1)	41(1)
C(45)	2750(1)	-87(1)	351(1)	40(1)
C(46)	3229(1)	780(1)	399(1)	32(1)
C(47)	6694(1)	6755(1)	1427(1)	29(1)
C(48)	6727(1)	7747(1)	1455(1)	32(1)

Tabla 17A: Longitud de enlace [Å] y ángulo [grados] para la forma cristalina A

	Longitud enlace [Å] y ángulo [grados]		Longitud enlace [Å] y ángulo [grados]		Longitud enlace [Å] y ángulo [grados]
F(1)-C(1)	1,3733(18)	C(15)-H(15A)	0,9900	C(32)-C(33)	1,500(2)
O(1)-C(7)	1,3954(19)	C(15)-H(15B)	0,9900	C(32)-H(32A)	0,9900
O(1)-C(6)	1,4443(18)	C(16)-H(16A)	0,9900	C(32)-H(32B)	0,9900
N(1)-C(4)	1,381(2)	C(16)-H(16B)	0,9900	C(34)-C(35)	1,523(2)
N(1)-C(5)	1,383(2)	C(17)-C(18)	1,392(2)	C(34)-H(34A)	0,9900
N(1)-H(1)	0,866(15)	C(17)-C(22)	1,395(2)	C(34)-H(34B)	0,9900
N(2)-C(14)	1,458(2)	C(18)-C(19)	1,386(2)	C(35)-C(36)	1,539(2)
N(2)-C(13)	1,466(2)	C(18)-H(18)	0,9500	C(35)-H(35A)	0,9900
N(2)-C(12)	1,4886(19)	C(19)-C(20)	1,378(2)	C(35)-H(35B)	0,9900
C(1)-C(2)	1,364(2)	C(19)-H(19)	0,9500	C(36)-C(39)	1,541(2)

	Longitud enlace [Å] y ángulo [grados]		Longitud enlace [Å] y ángulo [grados]		Longitud enlace [Å] y ángulo [grados]
C(1)-C(24)	1,384(2)	C(20)-C(21)	1,377(2)	C(36)-C(41)	1,543(2)
C(2)-C(3)	1,408(2)	C(20)-H(20)	0,9500	C(37)-H(37A)	0,9800
C(2)-H(2)	0,9500	C(21)-C(22)	1,376(2)	C(37)-H(37B)	0,9800
C(3)-C(4)	1,409(2)	C(21)-H(21)	0,9500	C(37)-H(37C)	0,9800
C(3)-C(9)	1,423(2)	C(22)-H(22)	0,9500	C(38)-H(38A)	0,9800
C(4)-C(23)	1,394(2)	C(23)-C(24)	1,387(2)	C(38)-H(38B)	0,9800
C(5)-C(9)	1,357(2)	C(23)-H(23)	0,9500	C(38)-H(38C)	0,9800
C(5)-C(6)	1,500(2)	C(24)-H(24)	0,9500	C(39)-C(40)	1,528(2)
C(6)-C(16)	1,524(2)	F(2)-C(25)	1,3780(18)	C(39)-H(39A)	0,9900
C(6)-C(10)	1,525(2)	O(2)-C(31)	1,4359(18)	C(39)-H(39B)	0,9900
C(7)-C(8)	1,504(2)	O(2)-C(30)	1,4587(17)	C(40)-H(40A)	0,9900
C(7)-H(7A)	0,9900	N(3)-C(29)	1,3769(19)	C(40)-H(40B)	0,9900
C(7)-H(7B)	0,9900	N(3)-C(28)	1,3823(19)	C(41)-C(46)	1,391(2)
C(8)-C(9)	1,492(2)	N(3)-H(3)	0,850(15)	C(41)-C(42)	1,399(2)
C(8)-H(8A)	0,9900	N(4)-C(37)	1,4622(19)	C(42)-C(43)	1,384(2)
C(8)-H(8B)	0,9900	N(4)-C(38)	1,4689(19)	C(42)-H(42)	0,9500
C(10)-C(11)	1,522(2)	N(4)-C(36)	1,4911(19)	C(43)-C(44)	1,376(2)
C(10)-H(10A)	0,9900	C(25)-C(26)	1,358(2)	C(43)-H(43)	0,9500
C(10)-H(10B)	0,9900	C(25)-C(48)	1,383(2)	C(44)-C(45)	1,373(2)
C(11)-C(12)	1,539(2)	C(26)-C(27)	1,406(2)	C(44)-H(44)	0,9500
C(11)-H(11A)	0,9900	C(26)-H(26)	0,9500	C(45)-C(46)	1,386(2)
C(11)-H(11B)	0,9900	C(27)-C(28)	1,410(2)	C(45)-H(45)	0,9500
C(12)-C(17)	1,536(2)	C(27)-C(33)	1,430(2)	C(46)-H(46)	0,9500
C(12)-C(15)	1,537(2)	C(28)-C(47)	1,379(2)	C(47)-C(48)	1,379(2)
C(13)-H(13A)	0,9800	C(29)-C(33)	1,365(2)	C(47)-H(47)	0,9500
C(13)-H(13B)	0,9800	C(29)-C(30)	1,494(2)	C(48)-H(48)	0,9500
C(13)-H(13C)	0,9800	C(30)-C(34)	1,525(2)		
C(14)-H(14A)	0,9800	C(30)-C(40)	1,532(2)		
C(14)-H(14B)	0,9800	C(31)-C(32)	1,522(2)		
C(14)-H(14C)	0,9800	C(31)-H(31A)	0,9900		
C(15)-C(16)	1,525(2)	C(31)-H(31B)	0,9900		

Tabla 17B: (continuación de Tabla 17A) Longitud de enlace [Å] y ángulo [grados] para la forma cristalina A

	Longitud enlace [Å] y ángulo [grados]		Longitud enlace [Å] y ángulo [grados]
C(7)-O(1)-C(6)	115,69(13)	C(10)-C(11)-H(11B)	109,0
C(4)-N(1)-C(5)	108,25(14)	C(12)-C(11)-H(11B)	109,0
C(4)-N(1)-H(1)	123,5(11)	H(11A)-C(11)-H(11B)	107,8
C(5)-N(1)-H(1)	128,0(11)	N(2)-C(12)-C(17)	112,08(13)
C(14)-N(2)-C(13)	109,77(14)	N(2)-C(12)-C(15)	108,20(13)
C(14)-N(2)-C(12)	114,51(13)	C(17)-C(12)-C(15)	110,81(13)
C(13)-N(2)-C(12)	115,04(13)	N(2)-C(12)-C(11)	109,41(13)
C(2)-C(1)-F(1)	117,98(15)	C(17)-C(12)-C(11)	110,51(13)
C(2)-C(1)-C(24)	124,74(16)	C(15)-C(12)-C(11)	105,61(13)
F(1)-C(1)-C(24)	117,28(15)	N(2)-C(13)-H(13A)	109,5
C(1)-C(2)-C(3)	116,76(15)	N(2)-C(13)-H(13B)	109,5
C(1)-C(2)-H(2)	121,6	H(13A)-C(13)-H(13B)	109,5
C(3)-C(2)-H(2)	121,6	N(2)-C(13)-H(13C)	109,5
C(2)-C(3)-C(4)	119,42(15)	H(13A)-C(13)-H(13C)	109,5
C(2)-C(3)-C(9)	133,52(16)	H(13B)-C(13)-H(13C)	109,5
C(4)-C(3)-C(9)	107,06(14)	N(2)-C(14)-H(14A)	109,5
N(1)-C(4)-C(23)	130,50(15)	N(2)-C(14)-H(14B)	109,5
N(1)-C(4)-C(3)	107,53(14)	H(14A)-C(14)-H(14B)	109,5
C(23)-C(4)-C(3)	121,98(15)	N(2)-C(14)-H(14C)	109,5
C(9)-C(5)-N(1)	109,91(15)	H(14A)-C(14)-H(14C)	109,5
C(9)-C(5)-C(6)	124,72(15)	H(14B)-C(14)-H(14C)	109,5
N(1)-C(5)-C(6)	125,33(14)	C(16)-C(15)-C(12)	112,57(13)
O(1)-C(6)-C(5)	107,32(13)	C(16)-C(15)-H(15A)	109,1

	Longitud enlace [Å] y ángulo [grados]		Longitud enlace [Å] y ángulo [grados]
O(1)-C(6)-C(16)	103,90(13)	C(12)-C(15)-H(15A)	109,1
C(5)-C(6)-C(16)	113,47(14)	C(16)-C(15)-H(15B)	109,1
O(1)-C(6)-C(10)	111,41 (13)	C(12)-C(15)-H(15B)	109,1
C(5)-C(6)-C(10)	111,84(13)	H(15A)-C(15)-H(15B)	107,8
C(16)-C(6)-C(10)	108,64(13)	C(6)-C(16)-C(15)	112,03(13)
O(1)-C(7)-C(8)	114,03(15)	C(6)-C(16)-H(16A)	109,2
O(1)-C(7)-H(7A)	108,7	C(15)-C(16)-H(16A)	109,2
C(8)-C(7)-H(7A)	108,7	C(6)-C(16)-H(16B)	109,2
O(1)-C(7)-H(7B)	108,7	C(15)-C(16)-H(16B)	109,2
C(8)-C(7)-H(7B)	108,7	H(16A)-C(16)-H(16B)	107,9
H(7A)-C(7)-H(7B)	107,6	C(18)-C(17)-C(22)	116,77(15)
C(9)-C(8)-C(7)	108,37(14)	C(18)-C(17)-C(12)	122,07(15)
C(9)-C(8)-H(8A)	110,0	C(22)-C(17)-C(12)	121,12(14)
C(7)-C(8)-H(8A)	110,0	C(19)-C(18)-C(17)	121,57(17)
C(9)-C(8)-H(8B)	110,0	C(19)-C(18)-H(18)	119,2
C(7)-C(8)-H(8B)	110,0	C(17)-C(18)-H(18)	119,2
H(8A)-C(8)-H(8B)	108,4	C(20)-C(19)-C(18)	120,22(17)
C(5)-C(9)-C(3)	107,25(14)	C(20)-C(19)-H(19)	119,9
C(5)-C(9)-C(8)	122,05(15)	C(18)-C(19)-H(19)	119,9
C(3)-C(9)-C(8)	130,67(15)	C(21)-C(20)-C(19)	119,23(17)
C(11)-C(10)-C(6)	112,14(13)	C(21)-C(20)-H(20)	120,4
C(11)-C(10)-H(10A)	109,2	C(19)-C(20)-H(20)	120,4
C(6)-C(10)-H(10A)	109,2	C(22)-C(21)-C(20)	120,41(18)
C(11)-C(10)-H(10B)	109,2	C(22)-C(21)-H(21)	119,8
C(6)-C(10)-H(10B)	109,2	C(20)-C(21)-H(21)	119,8
H(10A)-C(10)-H(10B)	107,9	C(21)-C(22)-C(17)	121,79(16)
C(10)-C(11)-C(12)	112,93(13)	C(21)-C(22)-H(22)	119,1
C(10)-C(11)-H(11A)	109,0	C(17)-C(22)-H(22)	119,1
C(12)-C(11)-H(11A)	109,0	C(24)-C(23)-C(4)	117,88(15)
C(24)-C(23)-H(23)	121,1	C(34)-C(35)-C(36)	113,26(13)
C(4)-C(23)-H(23)	121,1	C(34)-C(35)-H(35A)	108,9
C(1)-C(24)-C(23)	119,22(16)	C(36)-C(35)-H(35A)	108,9
C(1)-C(24)-H(24)	120,4	C(34)-C(35)-H(35B)	108,9
C(23)-C(24)-H(24)	120,4	C(36)-C(35)-H(35B)	108,9
C(31)-O(2)-C(30)	114,21(12)	H(35A)-C(35)-H(35B)	107,7
C(29)-N(3)-C(28)	108,97(14)	N(4)-C(36)-C(35)	110,26(12)
C(29)-N(3)-H(3)	125,5(11)	N(4)-C(36)-C(39)	108,21(12)
C(28)-N(3)-H(3)	125,4(11)	C(35)-C(36)-C(39)	105,72(13)
C(37)-N(4)-C(38)	108,87(13)	N(4)-C(36)-C(41)	111,75(12)
C(37)-N(4)-C(36)	114,99(12)	C(35)-C(36)-C(41)	109,41(13)
C(38)-N(4)-C(36)	113,84(12)	C(39)-C(36)-C(41)	111,32(13)
C(26)-C(25)-F(2)	118,52(17)	N(4)-C(37)-H(37A)	109,5
C(26)-C(25)-C(48)	125,10(16)	N(4)-C(37)-H(37B)	109,5
F(2)-C(25)-C(48)	116,38(17)	H(37A)-C(37)-H(37B)	109,5
C(25)-C(26)-C(27)	116,90(17)	N(4)-C(37)-H(37C)	109,5
C(25)-C(26)-H(26)	121,6	H(37A)-C(37)-H(37C)	109,5
C(27)-C(26)-H(26)	121,6	H(37B)-C(37)-H(37C)	109,5
C(26)-C(27)-C(28)	118,12(16)	N(4)-C(38)-H(38A)	109,5
C(26)-C(27)-C(33)	134,82(16)	N(4)-C(38)-H(38B)	109,5
C(28)-C(27)-C(33)	107,05(14)	H(38A)-C(38)-H(38B)	109,5
C(47)-C(28)-N(3)	129,33(16)	N(4)-C(38)-H(38C)	109,5
C(47)-C(28)-C(27)	123,41(16)	H(38A)-C(38)-H(38C)	109,5
N(3)-C(28)-C(27)	107,26(15)	H(38B)-C(38)-H(38C)	109,5
C(33)-C(29)-N(3)	109,57(14)	C(40)-C(39)-C(36)	112,93(13)
C(33)-C(29)-C(30)	127,23(15)	C(40)-C(39)-H(39A)	109,0
N(3)-C(29)-C(30)	123,19(14)	C(36)-C(39)-H(39A)	109,0
O(2)-C(30)-C(29)	106,83(12)	C(40)-C(39)-H(39B)	109,0
O(2)-C(30)-C(34)	110,44(13)	C(36)-C(39)-H(39B)	109,0
C(29)-C(30)-C(34)	112,28(13)	H(39A)-C(39)-H(39B)	107,8

	Longitud enlace [Å] y ángulo [grados]		Longitud enlace [Å] y ángulo [grados]
O(2)-C(30)-C(40)	105,56(12)	C(39)-C(40)-C(30)	113,29(13)
C(29)-C(30)-C(40)	112,04(13)	C(39)-C(40)-H(40A)	108,9
C(34)-C(30)-C(40)	109,45(13)	C(30)-C(40)-H(40A)	108,9
O(2)-C(31)-C(32)	111,56(14)	C(39)-C(40)-H(40B)	108,9
O(2)-C(31)-H(31A)	109,3	C(30)-C(40)-H(40B)	108,9
C(32)-C(31)-H(31A)	109,3	H(40A)-C(40)-H(40B)	107,7
O(2)-C(31)-H(31B)	109,3	C(46)-C(41)-C(42)	116,62(16)
C(32)-C(31)-H(31 B)	109,3	C(46)-C(41)-C(36)	122,66(15)
H(31A)-C(31)-H(31B)	108,0	C(42)-C(41)-C(36)	120,71(15)
C(33)-C(32)-C(31)	107,39(13)	C(43)-C(42)-C(41)	121,42(17)
C(33)-C(32)-H(32A)	110,2	C(43)-C(42)-H(42)	119,3
C(31)-C(32)-H(32A)	110,2	C(41)-C(42)-H(42)	119,3
C(33)-C(32)-H(32B)	110,2	C(44)-C(43)-C(42)	120,61(18)
C(31)-C(32)-H(32B)	110,2	C(44)-C(43)-H(43)	119,7
H(32A)-C(32)-H(32B)	108,5	C(42)-C(43)-H(43)	119,7
C(29)-C(33)-C(27)	107,11(14)	C(45)-C(44)-C(43)	119,16(18)
C(29)-C(33)-C(32)	120,28(15)	C(45)-C(44)-H(44)	120,4
C(27)-C(33)-C(32)	132,37(15)	C(43)-C(44)-H(44)	120,4
C(35)-C(34)-C(30)	111,89(13)	C(44)-C(45)-C(46)	120,31(18)
C(35)-C(34)-H(34A)	109,2	C(44)-C(45)-H(45)	119,8
C(30)-C(34)-H(34A)	109,2	C(46)-C(45)-H(45)	119,8
C(35)-C(34)-H(34B)	109,2	C(45)-C(46)-C(41)	121,86(17)
C(30)-C(34)-H(34B)	109,2	C(45)-C(46)-H(46)	119,1
H(34A)-C(34)-H(34B)	107,9	C(41)-C(46)-H(46)	119,1
C(48)-C(47)-C(28)	117,49(17)		
C(48)-C(47)-H(47)	121,3		
C(28)-C(47)-H(47)	121,3		
C(47)-C(48)-C(25)	118,99(17)		
C(47)-C(48)-H(48)	120,5		
C(25)-C(48)-H(48)	120,5		

Tabla 18: Coordenadas de hidrógeno (x 10^4) (es decir, (x 10^4)) y parámetros de desplazamiento isotrópico (^{2}x 10^3) (es decir (^2 x 10^3)) para la forma cristalina E.

	x	**Y**	**z**	**U(eq)**
H(1)	2191(11)	592(1)	5092(8)	31(5)
H(2)	1185	-702	2578	32
H(7A)	-1024	1933	3216	50
H(7B)	-916	1113	3803	50
H(8A)	-363	412	2922	37
H(8B)	195	1364	2783	37
H(10A)	-374	836	4938	33
H(10B)	522	1028	5544	33
H(11A)	-775	1824	5815	32
H(11B)	-936	2395	5087	32
H(13A)	1067	1714	7273	59
H(13B)	245	1347	6657	59
H(13C)	100	2284	7103	59
H(14A)	1224	3673	7029	54
H(14B)	1829	3600	6436	54
H(14C)	2046	2900	7103	54
H(15A)	191	3614	4870	32
H(15B)	1094	3855	5457	32
H(16A)	1508	2856	4590	32
H(16B)	1701	2302	5327	32
H(18)	419	4868	5966	36
H(19)	-435	6040	6404	42
H(20)	-1773	5620	6802	43
H(21)	-2244	4014	6757	42
H(22)	-1402	2846	6314	36

	x	Y	z	U(eq)
H(23)	3273	-905	4778	30
H(24)	3426	-1925	3840	32
H(3)	5986(11)	4895(11)	1304(8)	24(5)
H(26)	4515	8240	1328	38
H(31A)	3190	5123	1961	39
H(31B)	2237	5276	1403	39
H(32A)	2905	6453	806	38
H(32B)	3168	6733	1624	38
H(34A)	5135	3595	1923	29
H(34B)	4282	4018	2224	29
H(35A)	3300	2794	1649	29
H(35B)	4177	2325	2163	29
H(37A)	5460	877	1898	46
H(37B)	5504	1915	2262	46
H(37C)	6348	1553	1924	46
H(38A)	6188	1379	727	49
H(38B)	5287	1761	190	49
H(38C)	5239	780	614	49
H(39A)	4045	2425	41	28
H(39B)	3206	2829	366	28
H(40A)	4084	4132	96	26
H(40B)	5014	3682	555	26
H(42)	3950	829	2085	37
H(43)	3159	-626	1999	46
H(44)	2393	-1205	911	49
H(45)	2440	-318	-95	48
H(46)	3251	1126	-18	38
H(47)	7243	6382	1455	34
H(48)	7302	8077	1501	39

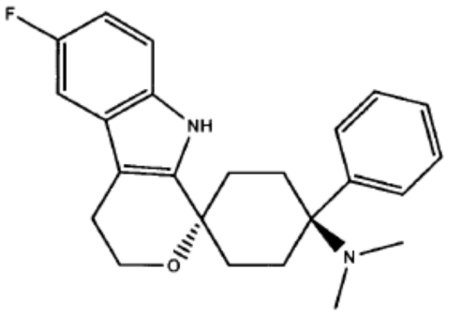
Tabla 19: Parámetros de desplazamiento anisotrópico (^{2}x 10^3) (es decir (^2 x 10^3)) de la forma cristalina A. El exponente de factor de desplazamiento anisotrópico adopta la forma -2 pi^2 [h^2 a*^2 U11 + ... + 2 h k a* b* U12].

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
F(1)	42(1)	31(1)	35(1)	-9(1)	13(1)	1(1)
O(1)	38(1)	32(1)	34(1)	-4(1)	-5(1)	11(1)
N(1)	24(1)	27(1)	21(1)	-1(1)	1(1)	-1(1)
N(2)	25(1)	29(1)	27(1)	4(1)	6(1)	0(1)
C(1)	30(1)	23(1)	30(1)	-6(1)	11(1)	-6(1)
C(2)	30(1)	26(1)	23(1)	0(1)	4(1)	-6(1)
C(3)	25(1)	22(1)	24(1)	0(1)	6(1)	-6(1)
C(4)	23(1)	21(1)	25(1)	-2(1)	6(1)	-6(1)
C(5)	22(1)	21(1)	26(1)	1(1)	4(1)	-1(1)
C(6)	26(1)	26(1)	24(1)	1(1)	2(1)	3(1)
C(7)	32(1)	44(1)	42(1)	-6(1)	-9(1)	7(1)
C(8)	32(1)	30(1)	27(1)	-1(1)	-2(1)	3(1)
C(9)	26(1)	22(1)	24(1)	2(1)	5(1)	0(1)
C(10)	27(1)	21(1)	35(1)	-3(1)	7(1)	-2(1)
C(11)	24(1)	22(1)	36(1)	-1(1)	9(1)	-1(1)
C(12)	23(1)	18(1)	26(1)	2(1)	6(1)	-1(1)
C(13)	48(1)	35(1)	36(1)	12(1)	12(1)	6(1)
C(14)	24(1)	48(1)	36(1)	-5(1)	3(1)	0(1)
C(15)	34(1)	21(1)	28(1)	-1(1)	11(1)	-4(1)
C(16)	31(1)	24(1)	29(1)	1(1)	12(1)	-3(1)
C(17)	26(1)	23(1)	21(1)	2(1)	4(1)	2(1)
C(18)	39(1)	24(1)	29(1)	3(1)	11(1)	0(1)
C(19)	50(1)	23(1)	29(1)	3(1)	4(1)	7(1)
C(20)	36(1)	40(1)	28(1)	-5(1)	-1(1)	17(1)
C(21)	24(1)	45(1)	36(1)	-9(1)	5(1)	0(1)

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C(22)	27(1)	26(1)	37(1)	-5(1)	6(1)	-1(1)
C(23)	21(1)	24(1)	28(1)	2(1)	3(1)	-4(1)
C(24)	23(1)	22(1)	36(1)	0(1)	8(1)	-3(1)
F(2)	81(1)	19(1)	51(1)	-2(1)	19(1)	-2(1)
O(2)	20(1)	32(1)	29(1)	-8(1)	2(1)	4(1)
N(3)	23(1)	17(1)	29(1)	-1(1)	5(1)	5(1)
N(4)	20(1)	27(1)	22(1)	1(1)	4(1)	2(1)
C(25)	61(1)	14(1)	26(1)	-2(1)	7(1)	-1(1)
C(26)	46(1)	24(1)	24(1)	-1(1)	5(1)	10(1)
C(27)	38(1)	22(1)	16(1)	-1(1)	4(1)	5(1)
C(28)	32(1)	18(1)	19(1)	-2(1)	4(1)	1(1)
C(29)	22(1)	24(1)	18(1)	-2(1)	1(1)	4(1)
C(30)	17(1)	26(1)	22(1)	-2(1)	1(1)	3(1)
C(31)	24(1)	40(1)	36(1)	-10(1)	10(1)	8(1)
C(32)	32(1)	32(1)	30(1)	-7(1)	4(1)	10(1)
C(33)	27(1)	24(1)	19(1)	-4(1)	1(1)	7(1)
C(34)	25(1)	26(1)	20(1)	-1(1)	3(1)	2(1)
C(35)	25(1)	25(1)	24(1)	-1(1)	6(1)	0(1)
C(36)	21(1)	22(1)	22(1)	-1(1)	3(1)	1(1)
C(37)	27(1)	34(1)	29(1)	4(1)	4(1)	1(1)
C(38)	29(1)	39(1)	31(1)	0(1)	9(1)	6(1)
C(39)	23(1)	22(1)	22(1)	-2(1)	2(1)	0(1)
C(40)	23(1)	22(1)	20(1)	1(1)	3(1)	2(1)
C(41)	20(1)	24(1)	31(1)	-2(1)	8(1)	2(1)
C(42)	30(1)	28(1)	35(1)	1(1)	9(1)	0(1)
C(43)	40(1)	28(1)	50(1)	3(1)	18(1)	1(1)
C(44)	34(1)	24(1)	67(2)	-1(1)	15(1)	-3(1)
C(45)	36(1)	31(1)	50(1)	-8(1)	2(1)	-1(1)
C(46)	31(1)	26(1)	37(1)	-2(1)	4(1)	1(1)
C(47)	35(1)	26(1)	25(1)	-2(1)	6(1)	0(1)
C(48)	44(1)	26(1)	27(1)	-3(1)	9(1)	-10(1)

Reivindicaciones

1. Forma cristalina del compuesto de acuerdo con la fórmula (I)



(I),

teniendo la forma cristalina

A: picos de difracción de rayos X (radiación de CuKα) a 7,8 ± 0,2 (2Θ); 13,5 ± 0,2 (2Θ); 16,8 ± 0,2 (2Θ); 17,6 ± 0,2 (2Θ); 18,3 ± 0,2 (2Θ); 18,6 ± 0,2 (2Θ); 19,4 ± 0,2 (2Θ); 19,7 ± 0,2 (2Θ); 25,8 ± 0,2 (2Θ); 26,3 ± 0,2 (2Θ); 27,6 ± 0,2 (2Θ) y 28,3 ± 0,2 (2Θ); o
B: picos de difracción de rayos X (radiación de CuKα) a 9,8 ± 0,2 (2Θ); 16,7 ± 0,2 (2Θ); 17,8 ± 0,2 y 24,1 ± 0,2 (2Θ).

2. Forma cristalina A según la reivindicación 1, que tiene picos Raman a 921 ± 2 cm^{-1}, 1002 ± 2 cm^{-1}, 1308 ± 2 cm^{-1}, 1569 ± 2 cm^{-1}, 1583 ± 2 cm^{-1} y 3057 ± 2 cm^{-1}.

3. Forma cristalina B según la reivindicación 1, que tiene picos Raman a 154 ± 2 cm^{-1}, 173 ± 2 cm^{-1}, 923 ± 2 cm^{-1}, 1003 ± 2 cm^{-1}, 1299 ± 2 cm^{-1}, 1476 ± 2 cm^{-1}, 1571 ± 2 cm^{-1}, 1581 ± 2 cm^{-1}, 3064 ± 2 cm^{-1} y 3072 ± 2 cm^{-1}.

4. Forma cristalina A según la reivindicación 1 o 2, que en los análisis DSC presenta un evento endotérmico con una temperatura de aparición o una temperatura pico en el intervalo de 298-308ºC.

5. Forma cristalina A según la reivindicación 1 o 3, que en los análisis DSC presenta un evento endotérmico con una temperatura de aparición o una temperatura pico en el intervalo de 108-118ºC y/o un evento endotérmico con una temperatura de aparición o una temperatura pico en el intervalo de 184-194ºC.

6. Composición farmacéutica que comprende al menos una forma cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

7. Composición farmacéutica según la reivindicación 6, que comprende entre aproximadamente un 0,001% en peso y aproximadamente un 20% en peso de la forma cristalina.

8. Composición farmacéutica según la reivindicación 6 o 7, que consiste en uno o más aditivos y/o adyuvantes y el ingrediente activo, comprendiendo el ingrediente activo al menos aproximadamente un 95% de la forma cristalina A.

10. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9 para su uso en el tratamiento del dolor.

11. Proceso para obtener una forma cristalina A de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende las etapas de

a-1) suspender la (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina en un disolvente seleccionado entre el grupo consistente en n-butanol, acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, acetato de isobutilo, acetona, 2-butanona, pentan-2-ona, pentan-3-ona, hexan-2-ona, hexan-3-ona, terc.-butil metil éter, dietil éter, tetrahidrofurano, diisopropil éter, 1,4-dioxano, acetonitrilo, tolueno, diclorometano, cloroformo, y mezclas de los mismos, a una temperatura inferior o igual al punto de ebullición del disolvente respectivo, y agitar la suspensión resultante; y

b-1) filtrar el sólido; o

a-2) disolver la (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina en un disolvente seleccionado entre el grupo consistente en n-butanol, acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, acetato de isobutilo, acetona, 2-butanona, pentan-2-ona, pentan-3-ona, hexan-2-ona, hexan-3-ona, terc.-butil metil éter, dietil éter, tetrahidrofurano, diisopropil éter, 1,4-dioxano, acetonitrilo, tolueno, diclorometano, cloroformo, y mezclas de los mismos, así como mezclas de n-heptano/butanona, n-heptano/acetona, n-heptano/tetrahidrofurano, n-hexano/butanona, n-hexano/acetona y n-hexano/tetrahidrofurano, a una temperatura no superior a 80ºC;

b-2) evaporar el disolvente de la solución; o

b-2') precipitar la forma cristalina A de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina a partir de la solución.

12. Proceso según la reivindicación 11, caracterizado porque el disolvente en la etapa (a-2) se selecciona entre el grupo consistente en n-butanol, acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, acetato de isobutilo, acetona, 2-butanona, pentan-2-ona, pentan-3-ona, hexan-2-ona, hexan-3-ona, terc-butil metil éter, dietil éter, tetrahidrofurano, diisopropil éter, 1,4-dioxano, acetonitrilo y tolueno.

13. Proceso para obtener una forma cristalina B de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende las etapas de

a-1) suspender la (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina en agua o en una mezcla de disolventes que comprende agua y al menos un disolvente orgánico seleccionado entre el grupo consistente en n-butanol, acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, acetato de isobutilo, acetona, 2-butanona, pentan-2-ona, pentan-3-ona, hexan-2-ona, hexan-3-ona, terc.-butil metil éter, dietil éter, tetrahidrofurano, diisopropil éter y 1,4-dioxano, a una temperatura inferior o igual al punto de ebullición del disolvente respectivo, y agitar la suspensión resultante; y

b-1) filtrar el sólido; o

a-2) disolver la (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina en un disolvente seleccionado entre el grupo consistente en tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y sulfóxido de dimetilo, a una temperatura inferior o igual al punto de ebullición del disolvente respectivo; y

b-2') precipitar la forma cristalina B de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina a partir de la solución mediante la adición de agua.

14. Proceso según la reivindicación 13, caracterizado porque la mezcla de disolventes en la etapa (a-1) es una mezcla de agua y tetrahidrofurano.

Figura 1a

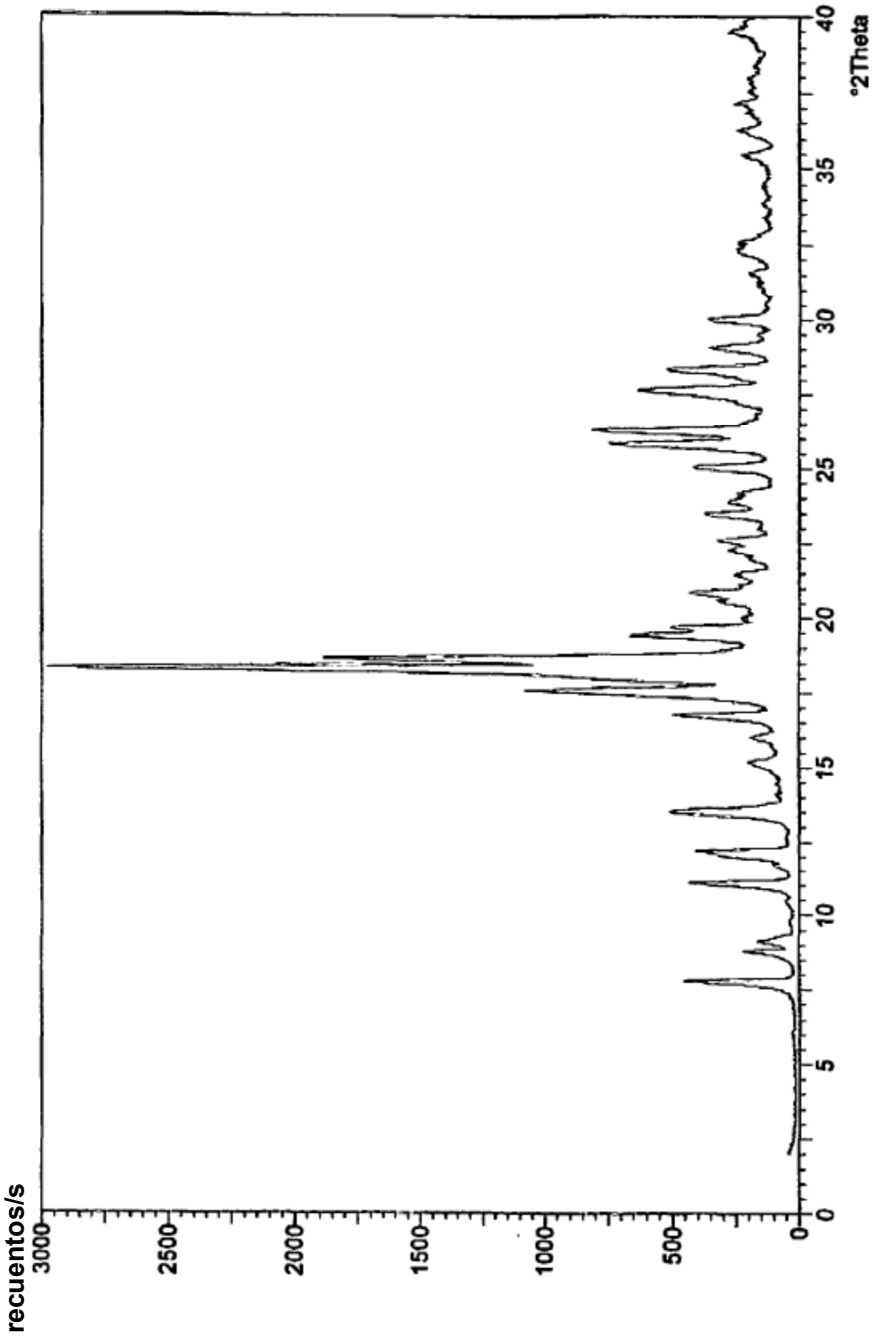

recuentos/s
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
0
5
10
15
20
25
30
35
40
°2Theta

Figura 1b

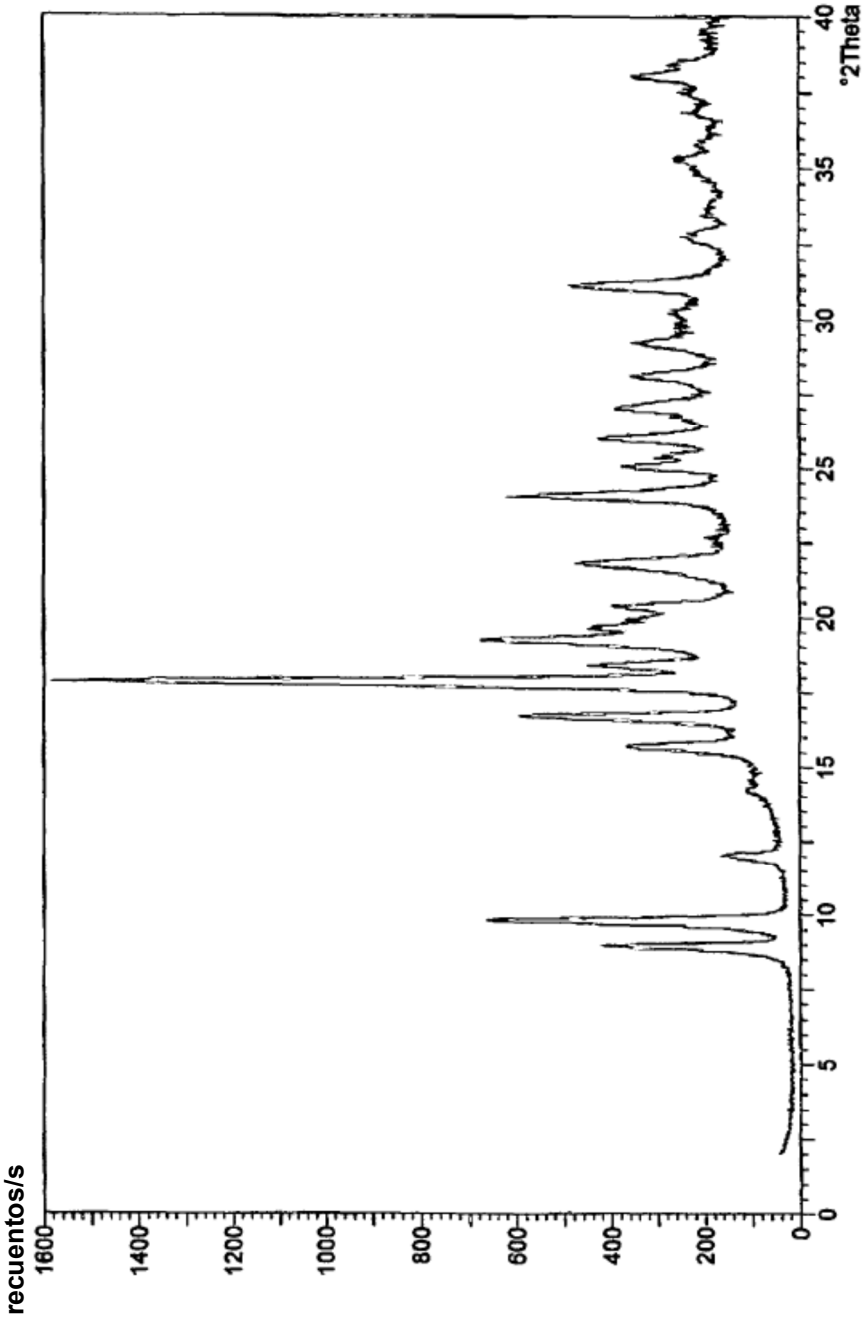

recuentos/s
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
0
5
10
15
20
25
30
35
40
°2Theta

Figura 1c

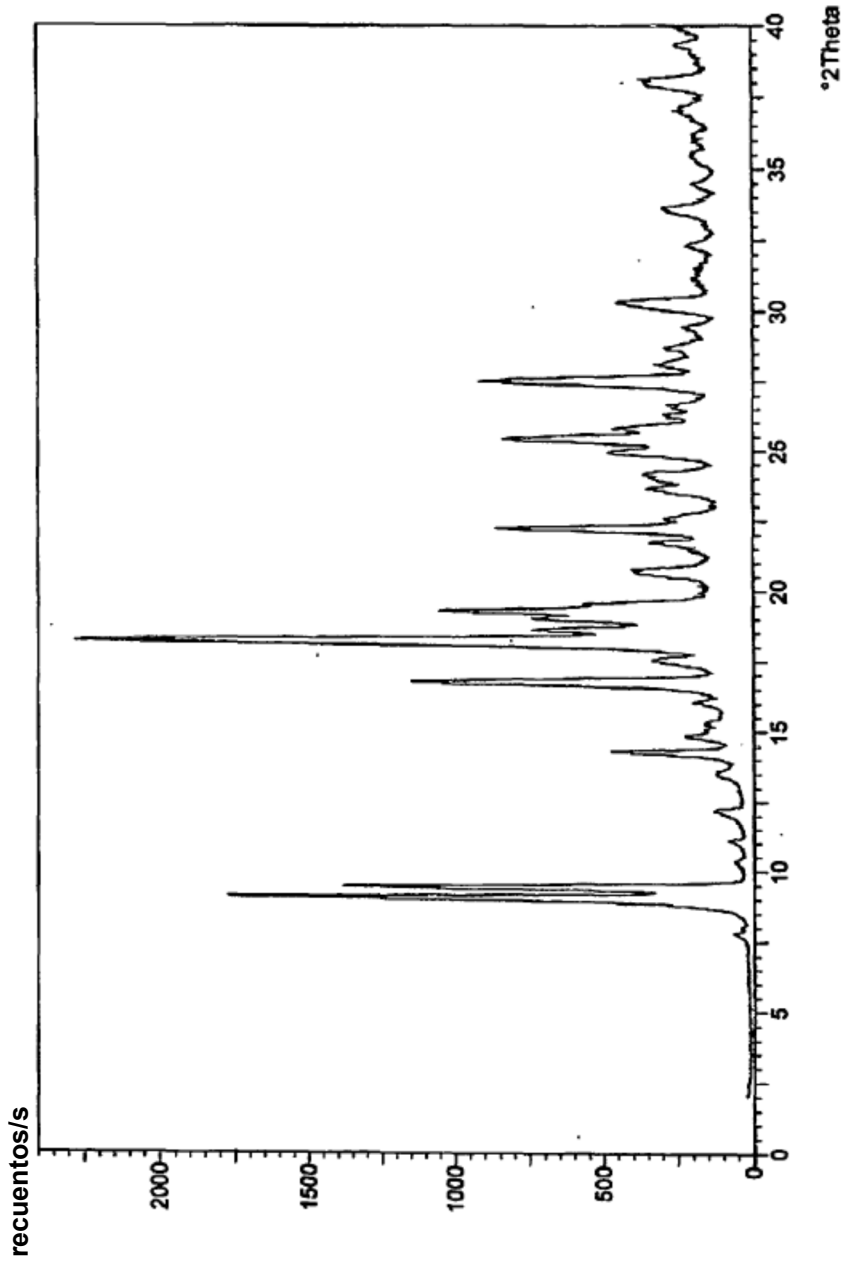


Figura 1d

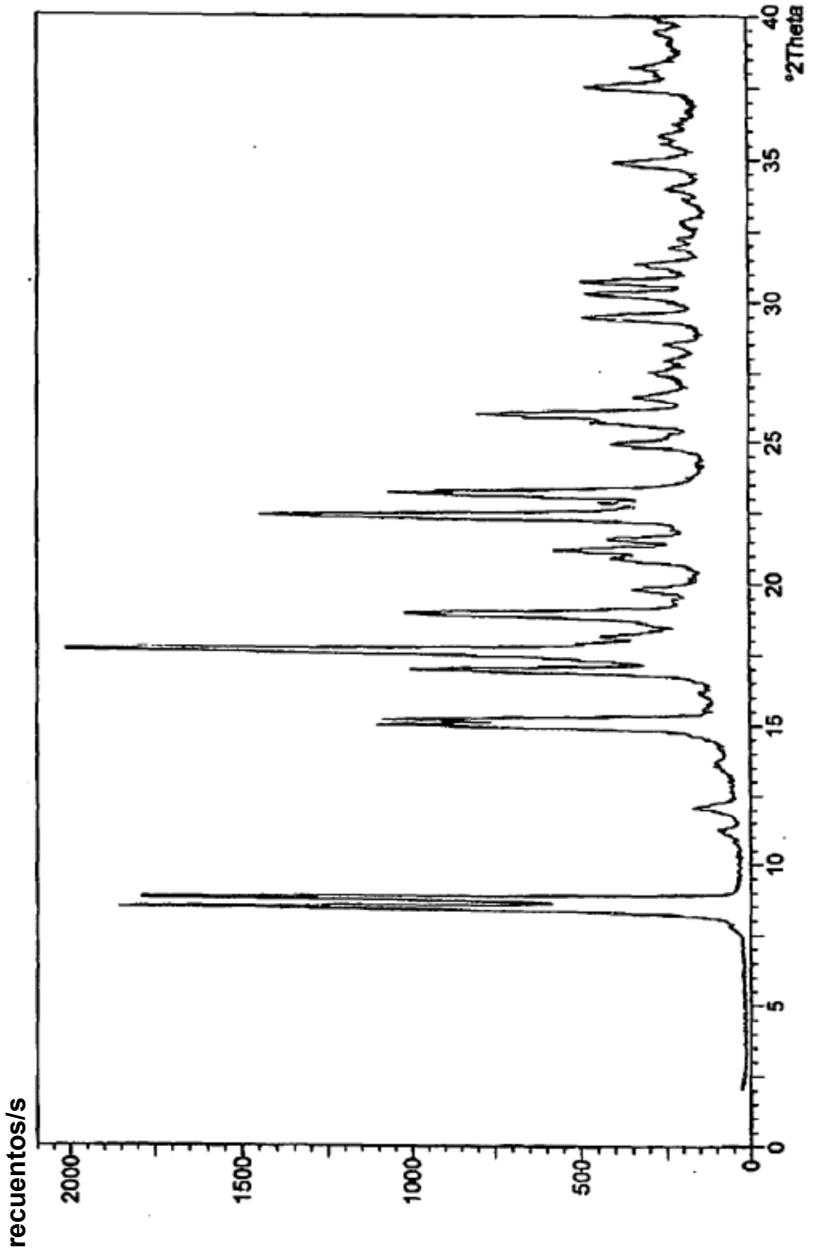


Figura 1e

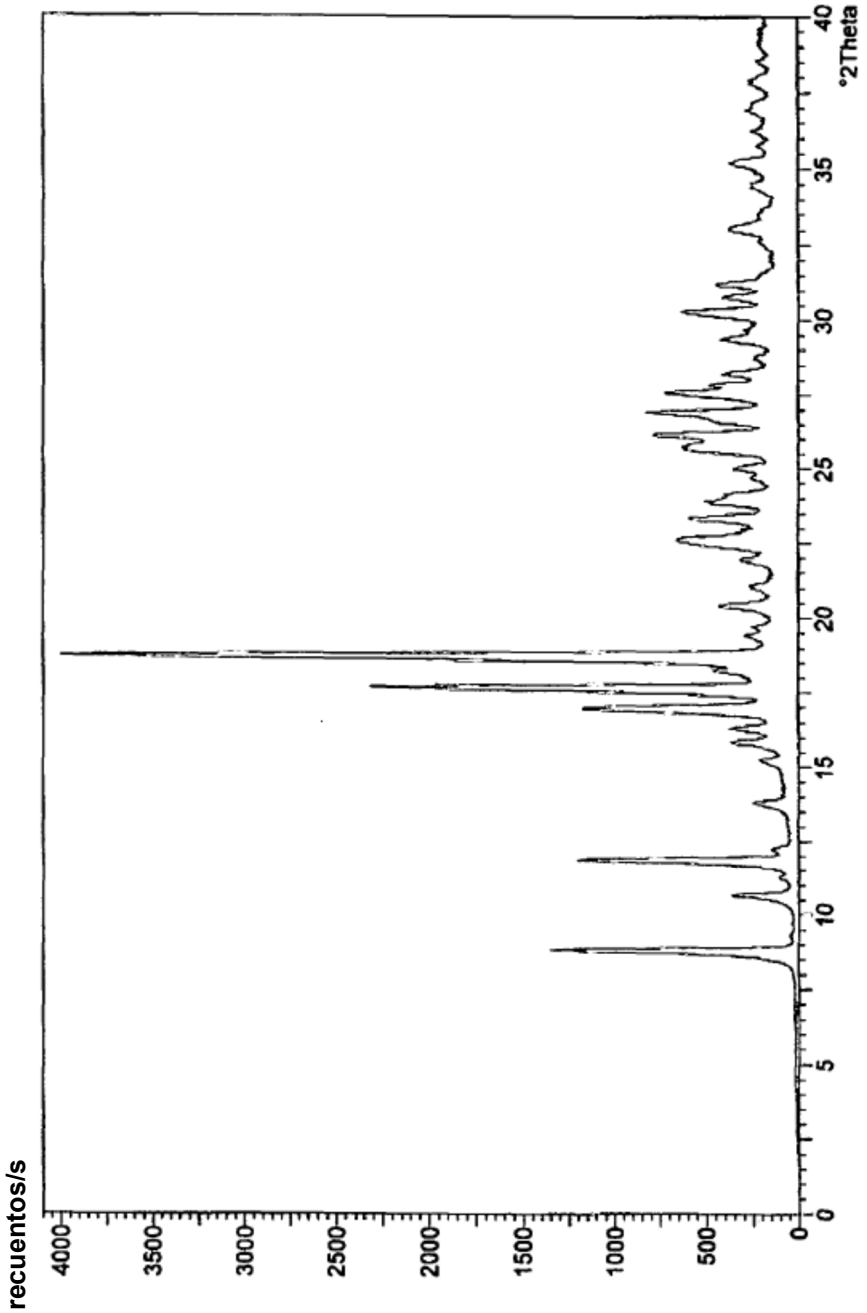

recuentos/s
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
0
5
10
15
20
25
30
35
40
°2Theta

Figura 1f

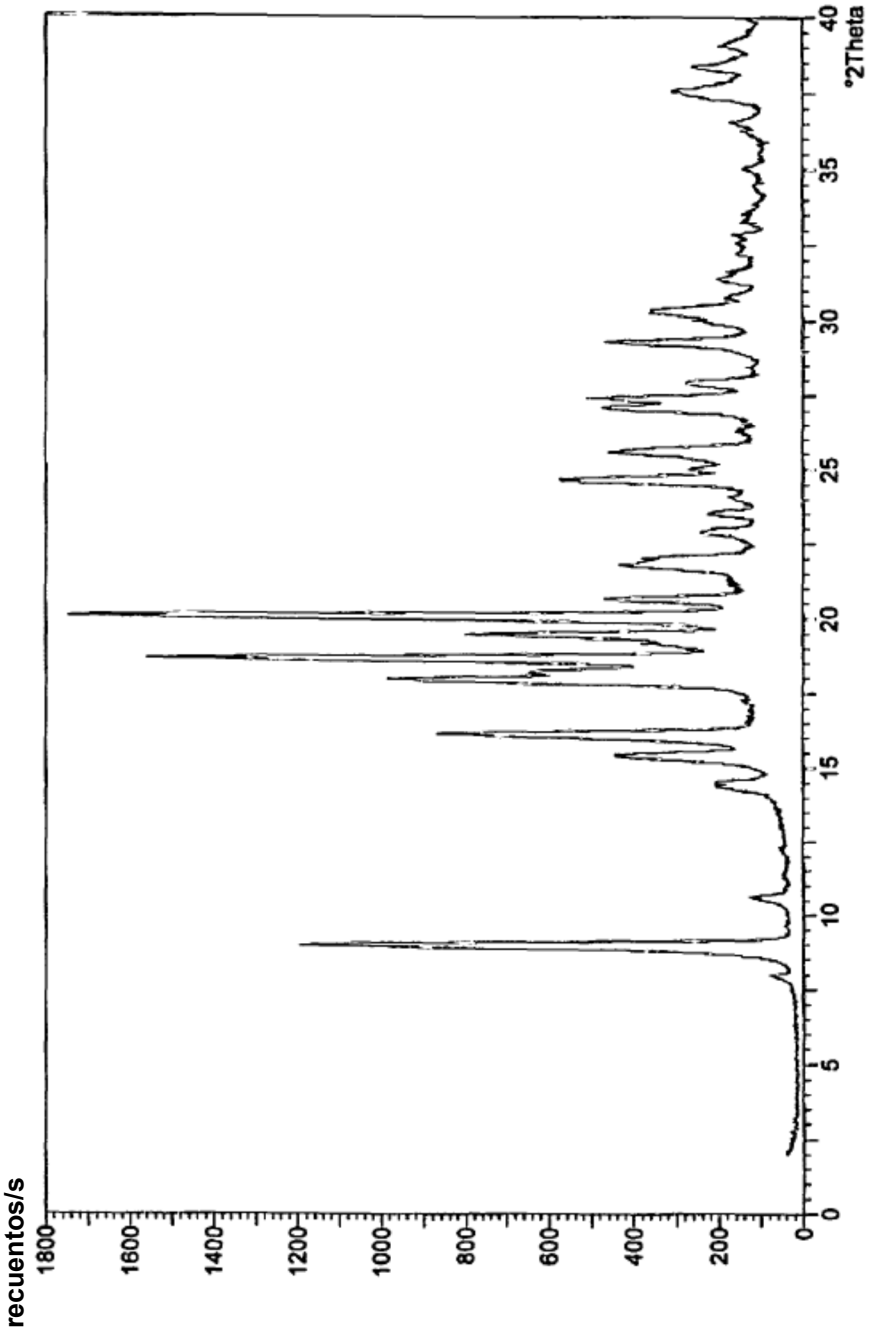

recuentos/s
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
0
5
10
15
20
25
30
35
40
°2Theta

Figura 1g

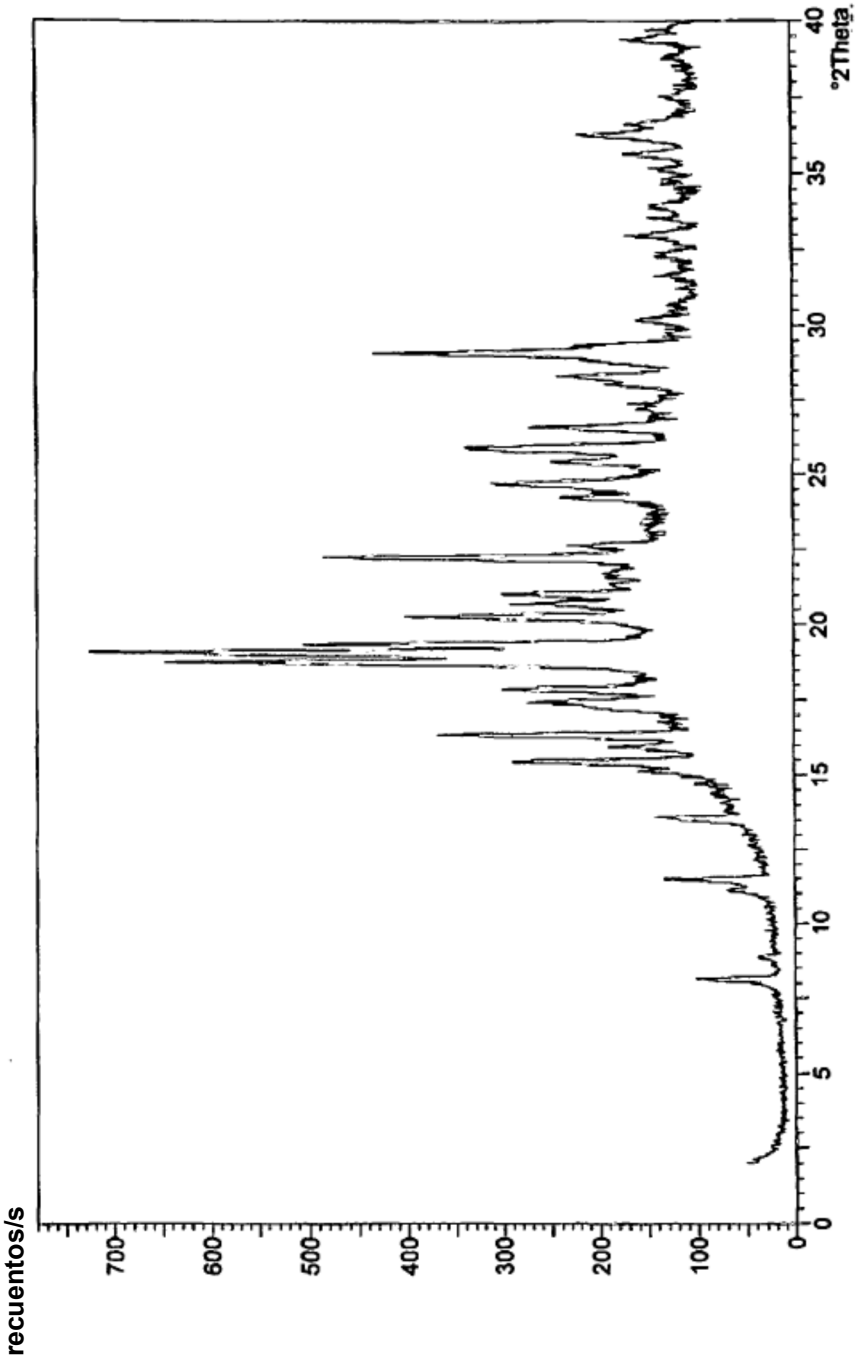

recuentos/s
700
600
500
400
300
200
100
0
0
5
10
15
20
25
30
35
40
°2Theta

Figura 1h

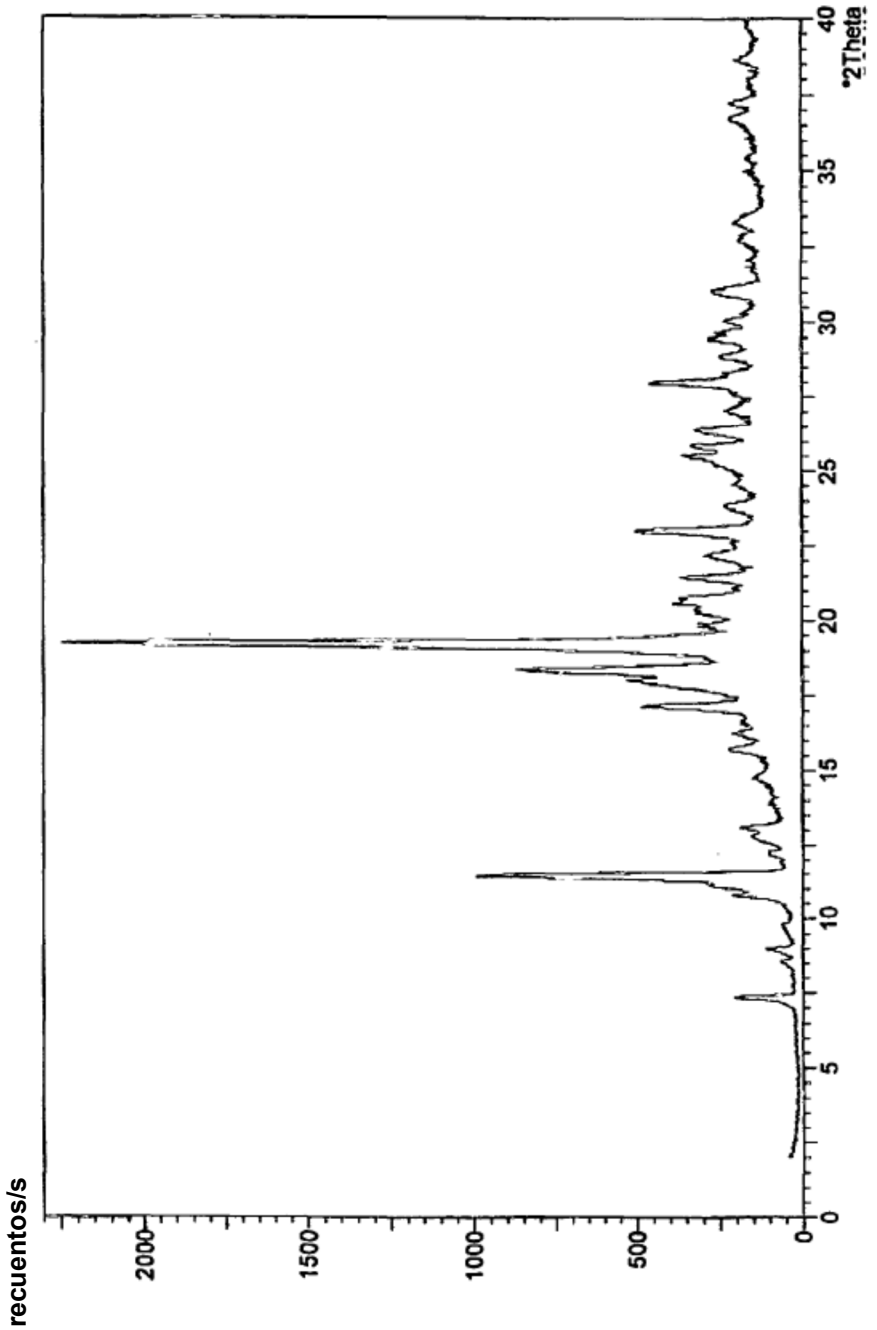


Figura 1i

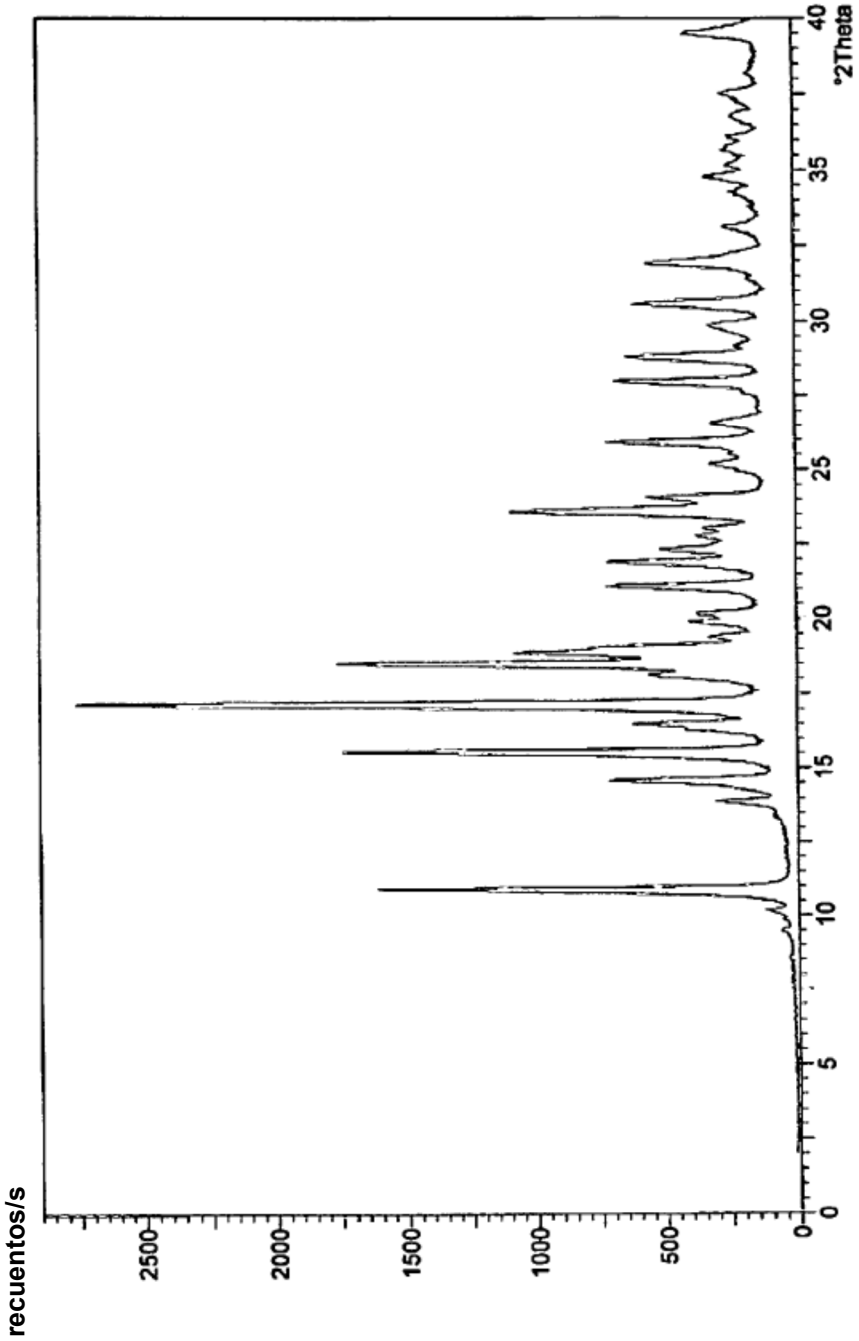
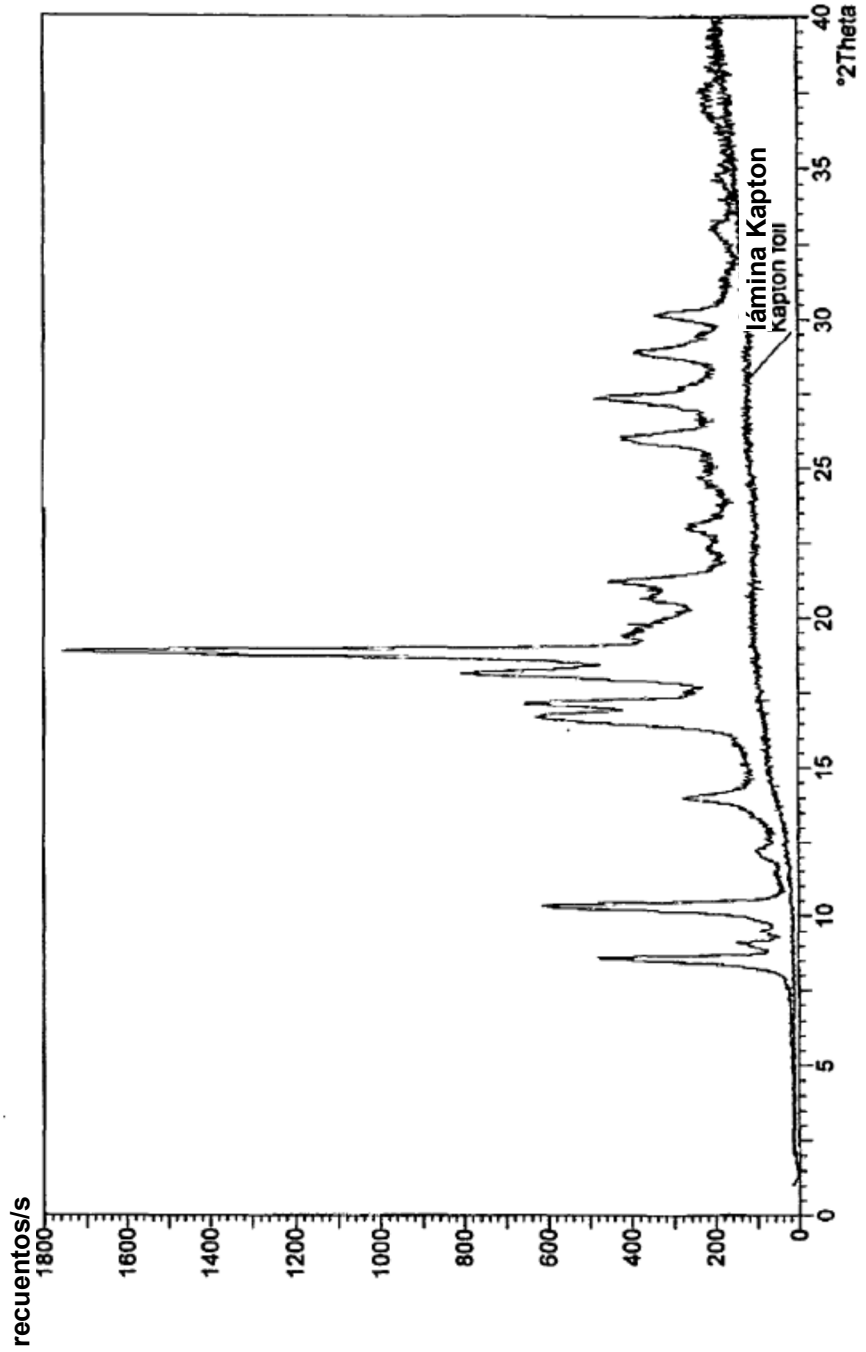

recuentos/s
2500
2000
1500
1000
500
0
0
5
10
15
20
25
30
35
40
°2Theta

Figura 1l


recuentos/s
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
0
5
10
15
20
25
30
35
40
°2Theta
lámina Kapton
Kapton foil

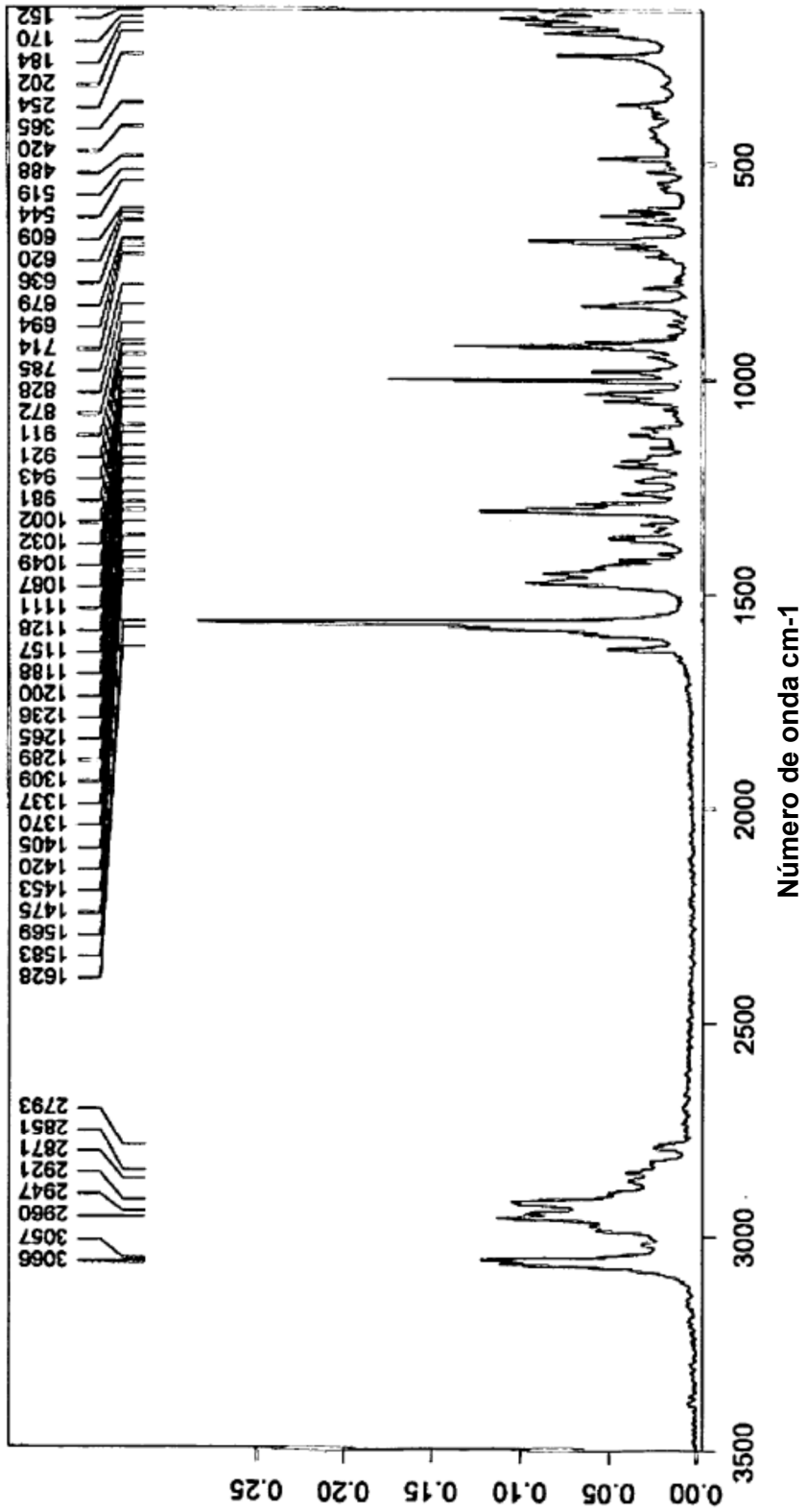

3066
3057
2960
2947
2921
2871
2851
2793
1628
1583
1569
1475
1453
1420
1405
1370
1337
1309
1289
1265
1236
1200
1188
1157
1128
1111
1087
1049
1032
1002
981
943
921
911
872
828
785
714
694
679
636
620
609
544
519
488
420
365
254
202
184
170
152
0.25
0.20
0.15
0.10
0.05
0.00
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
Número de onda cm-1

Figura 2a

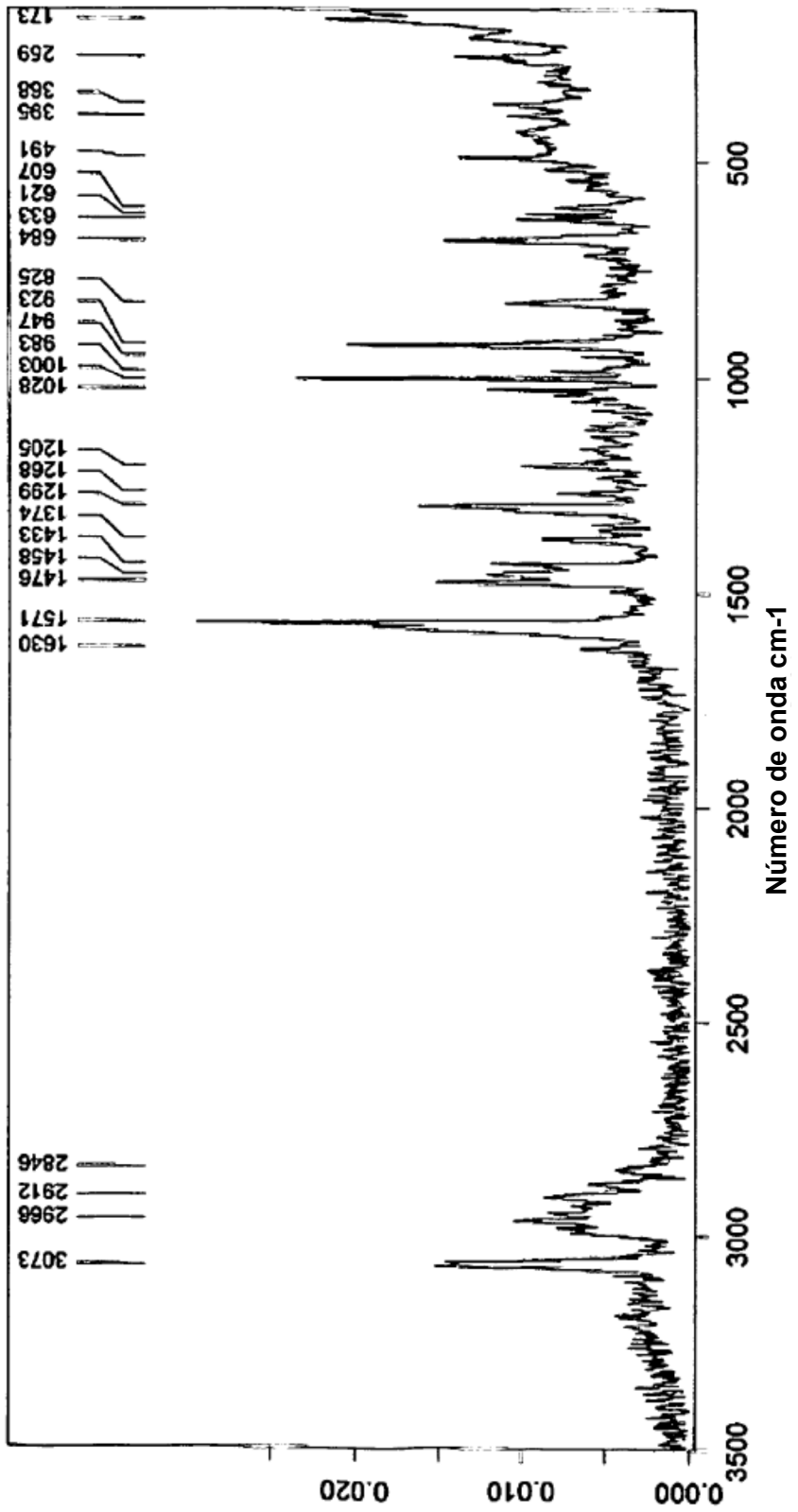

173
269
368
395
491
607
621
633
684
825
923
947
983
1003
1028
1205
1268
1299
1374
1433
1458
1476
1571
1630
2846
2912
2966
3073
0.000
0.010
0.020
500
1000
1500
2000
2500
3000
3500
Número de onda cm-1

Figura 2b

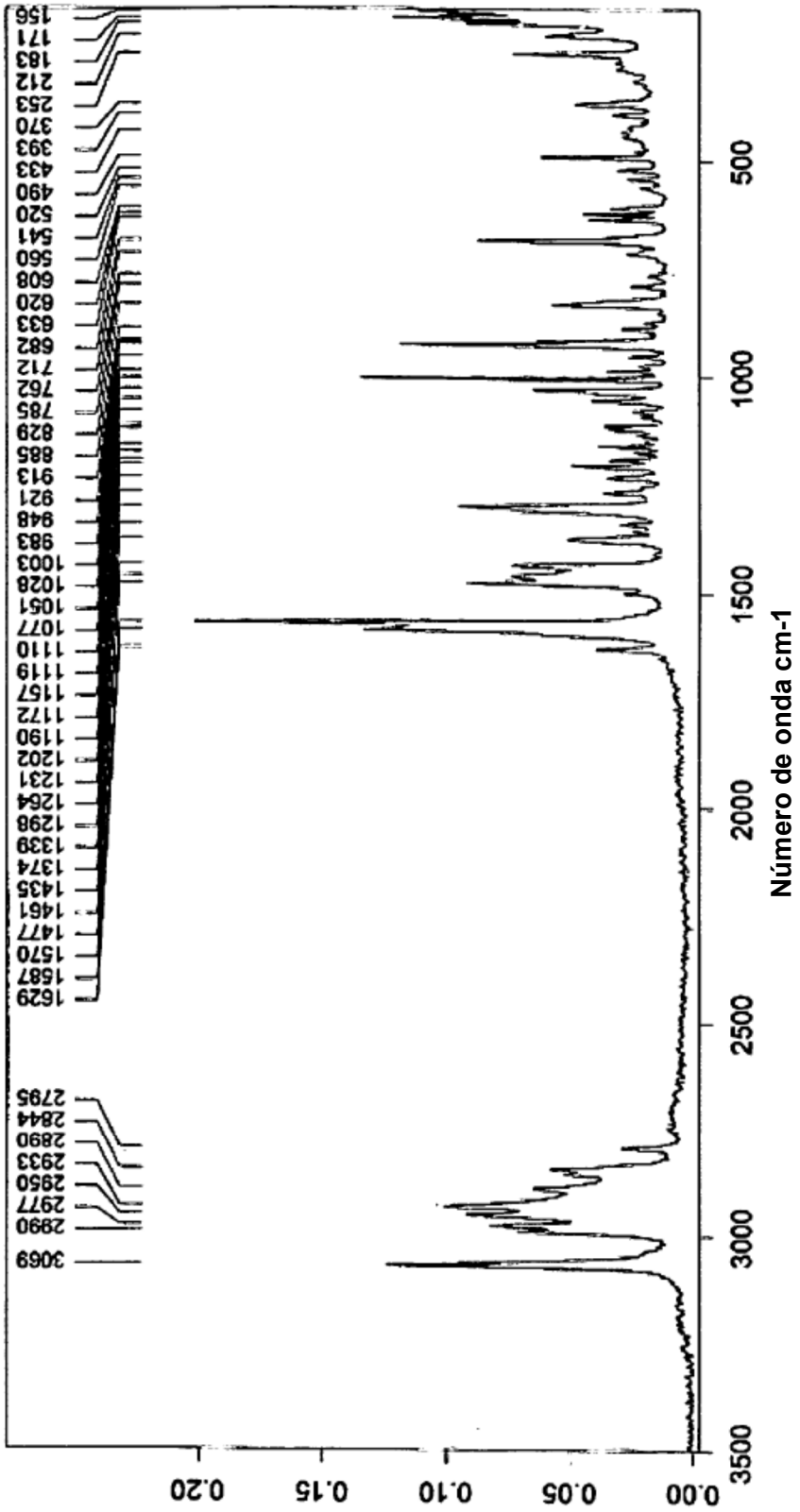

156
171
183
212
253
370
393
433
490
520
541
560
608
620
633
682
712
762
785
829
885
913
921
948
983
1003
1028
1051
1077
1110
1119
1157
1172
1190
1202
1231
1264
1298
1339
1374
1435
1461
1477
1570
1587
1629
2795
2844
2890
2933
2950
2977
2990
3069
0.00
0.05
0.10
0.15
0.20
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
Número de onda cm-1

Figura 2c

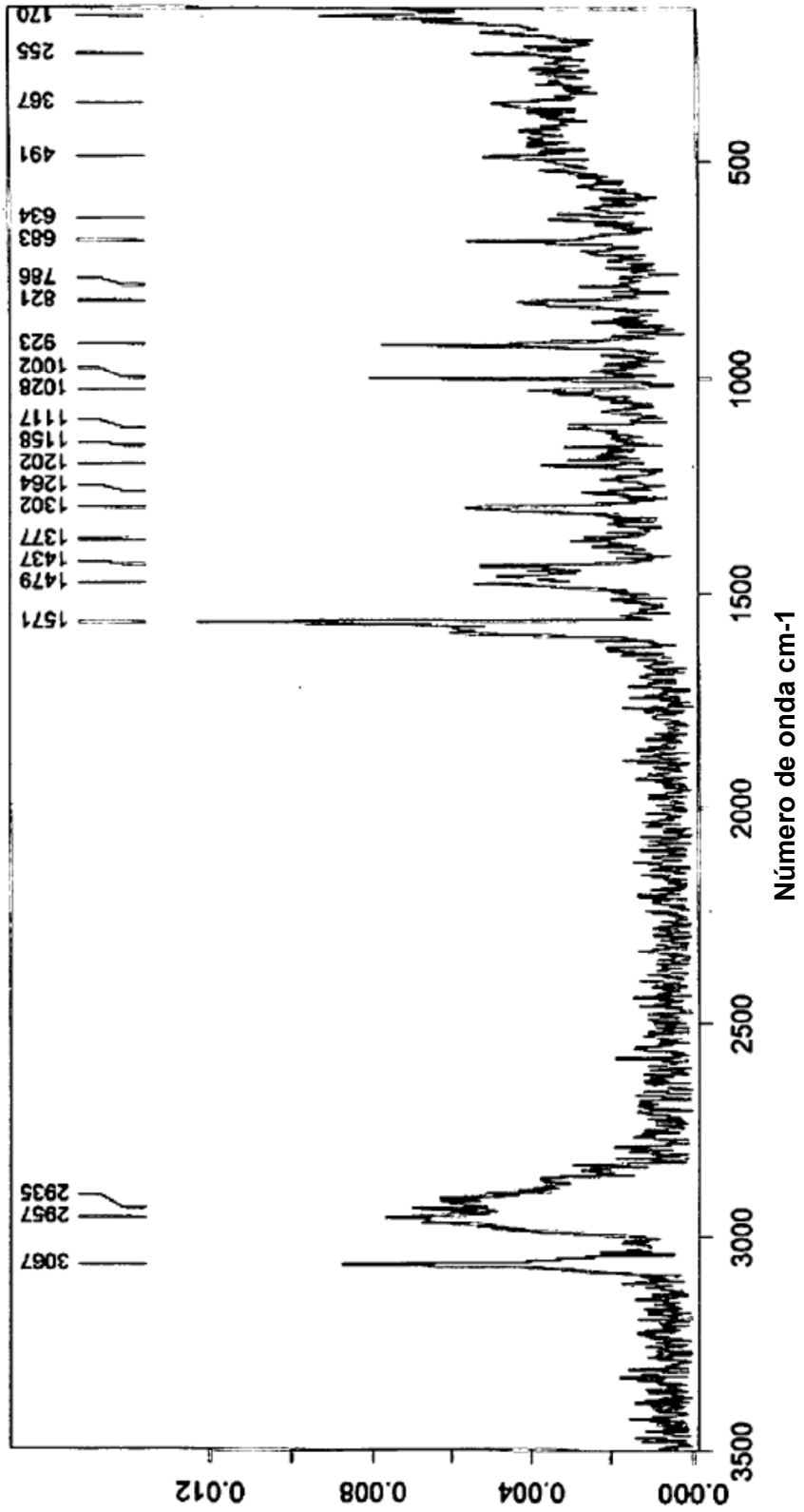

120
255
367
491
634
683
786
821
923
1002
1028
1117
1158
1202
1264
1302
1377
1437
1479
1571
2935
2957
3067
0.012
0.008
0.004
0.000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
Número de onda cm-1

Figura 2d

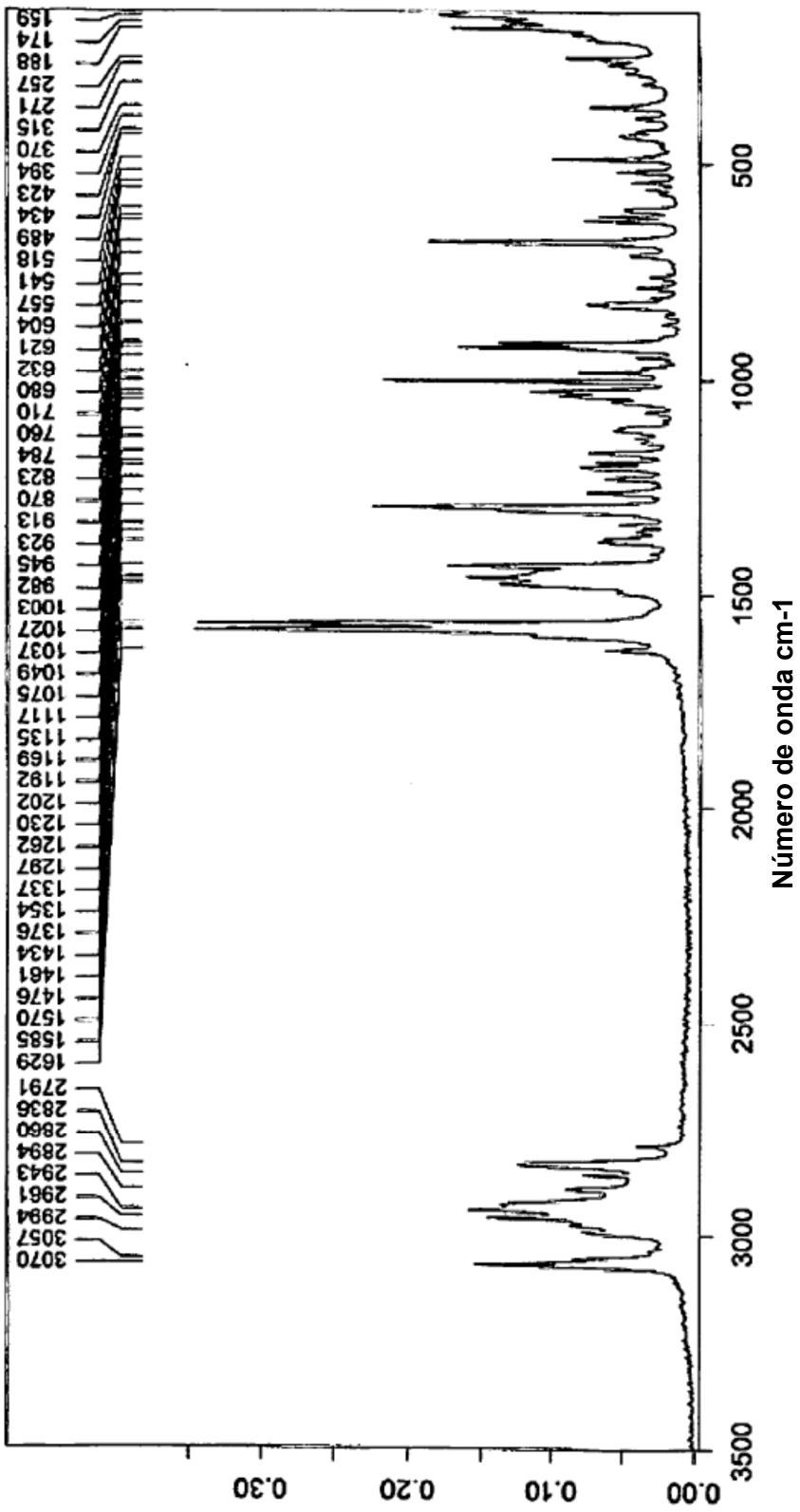

159
174
188
257
271
315
370
394
423
434
489
518
541
557
604
621
632
680
710
760
784
823
870
913
923
945
982
1003
1027
1037
1049
1075
1117
1135
1169
1192
1202
1230
1262
1297
1337
1354
1376
1434
1461
1476
1570
1585
1629
2791
2836
2860
2894
2943
2961
2994
3057
3070
0.00
0.10
0.20
0.30
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
Número de onda cm-1

Figura 2e

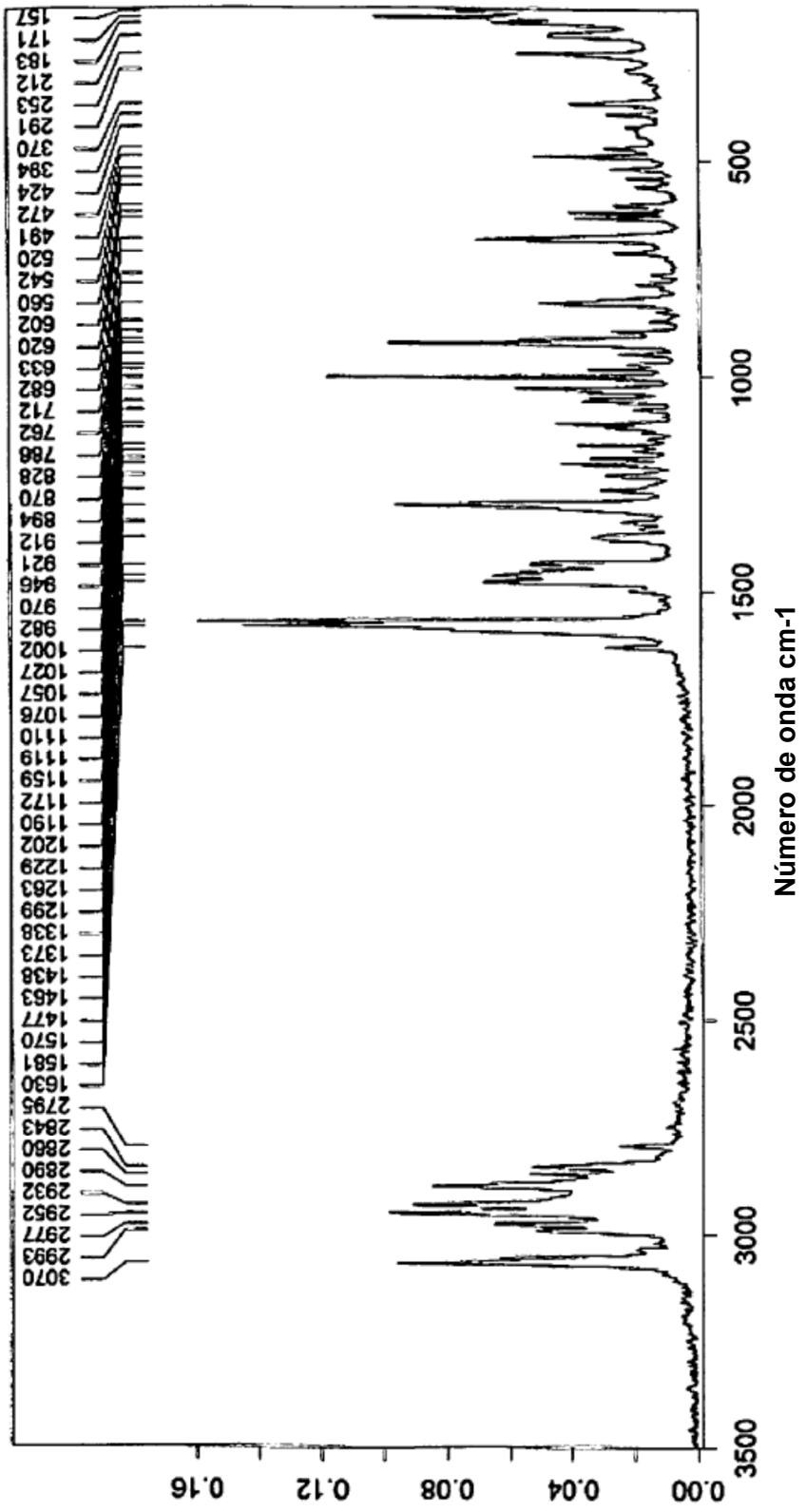

0.00
0.04
0.08
0.12
0.16
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
Número de onda cm-1
157
171
183
212
253
291
370
394
424
472
491
520
542
560
602
620
633
682
712
762
786
828
870
894
912
921
946
970
982
1002
1027
1057
1076
1110
1119
1159
1172
1190
1202
1229
1263
1299
1338
1373
1438
1463
1477
1570
1581
1630
2795
2843
2860
2890
2932
2952
2977
2993
3070

Figura 2f

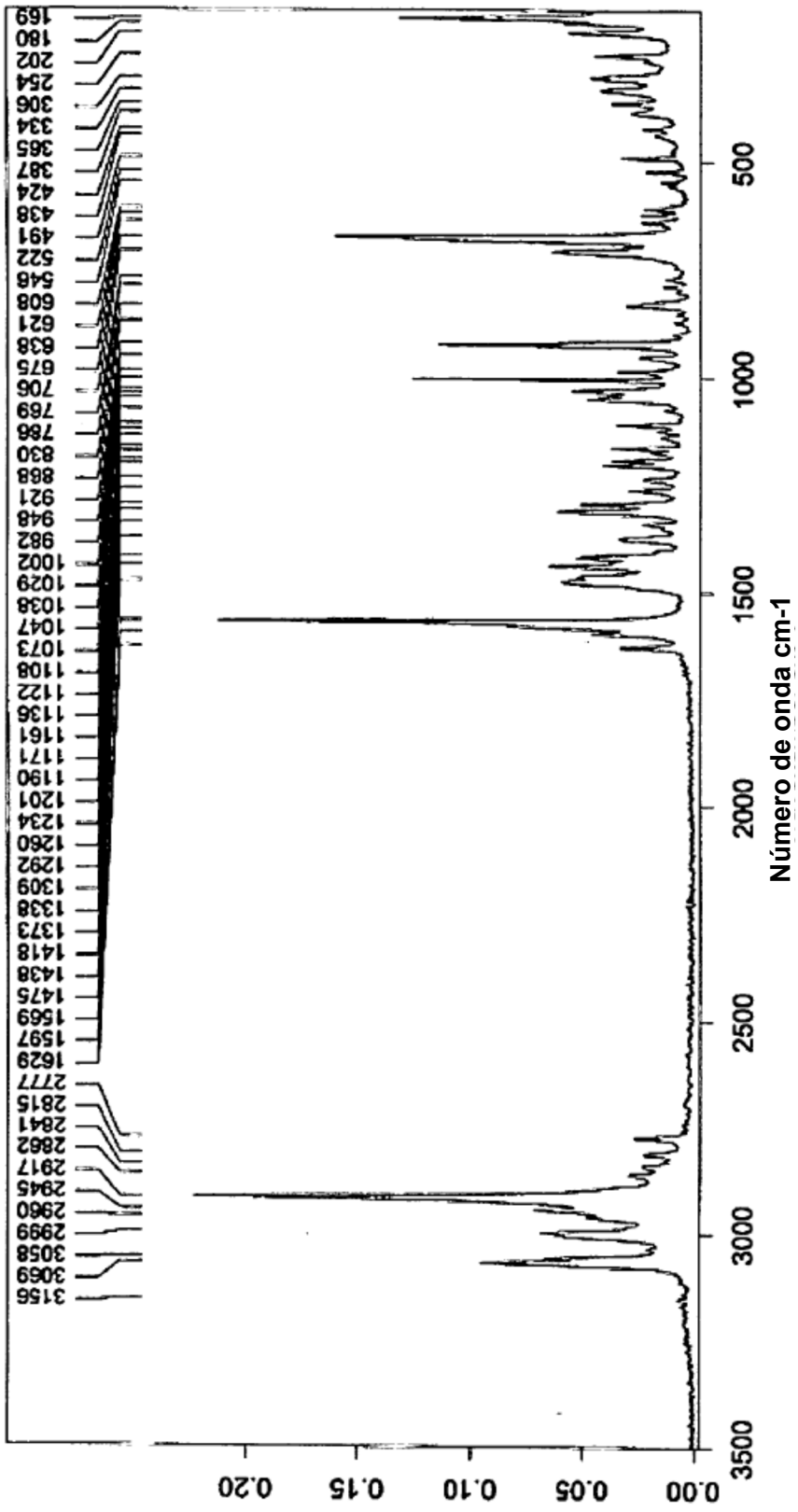

0.00
0.05
0.10
0.15
0.20
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
Número de onda cm-1
169
180
202
254
306
334
365
387
424
438
491
522
548
608
621
638
675
706
769
786
830
868
921
948
982
1002
1029
1038
1047
1073
1108
1122
1136
1161
1171
1190
1201
1234
1260
1292
1309
1338
1373
1418
1438
1475
1569
1597
1629
2777
2815
2841
2862
2917
2945
2960
2999
3058
3069
3156

Figura 2g

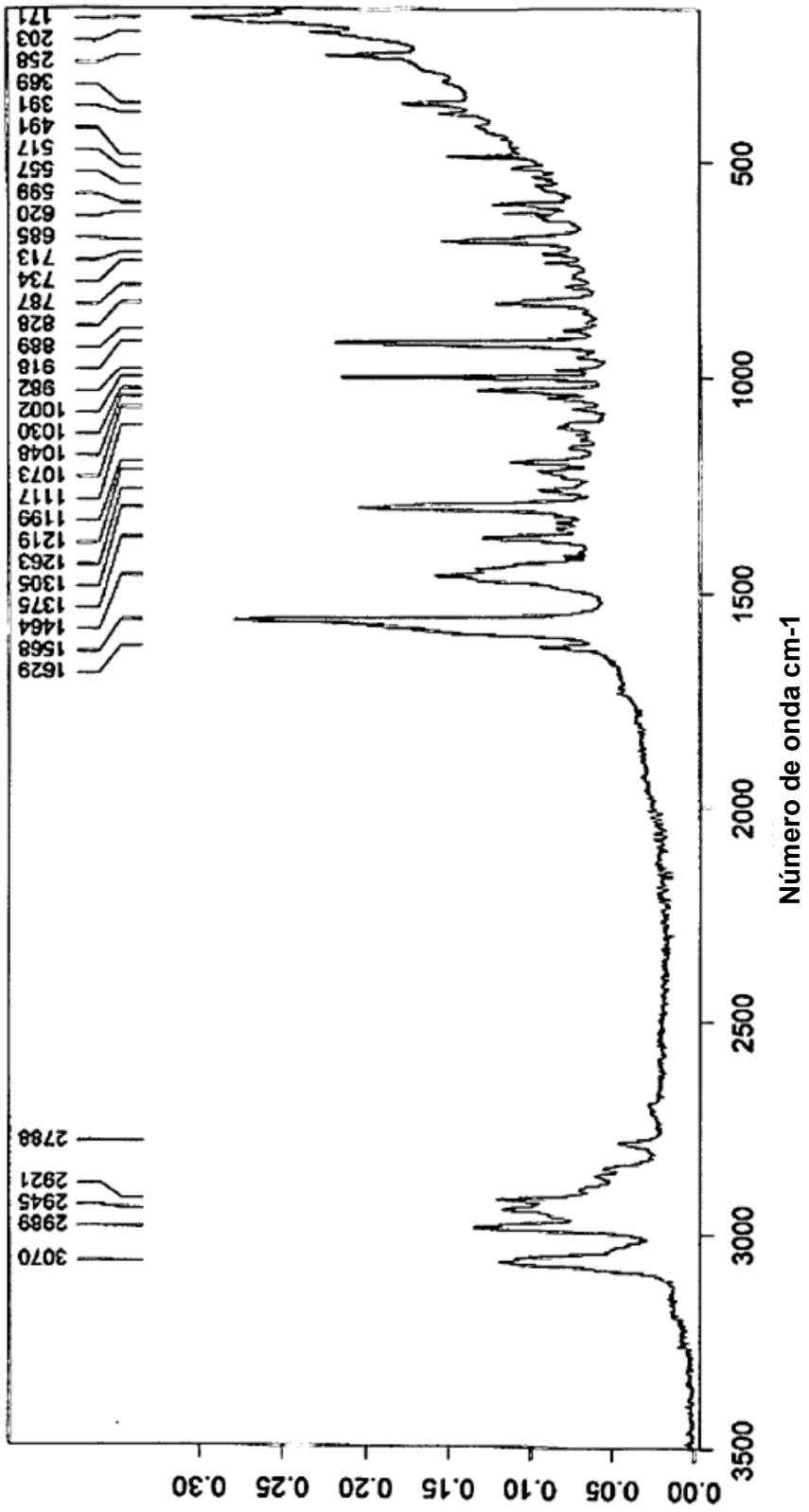

171
203
258
369
391
491
517
557
599
620
685
713
734
787
828
889
918
982
1002
1030
1048
1073
1117
1199
1219
1263
1305
1375
1464
1568
1629
2788
2921
2945
2989
3070
0.00
0.05
0.10
0.15
0.20
0.25
0.30
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
Número de onda cm-1

Figura 2h

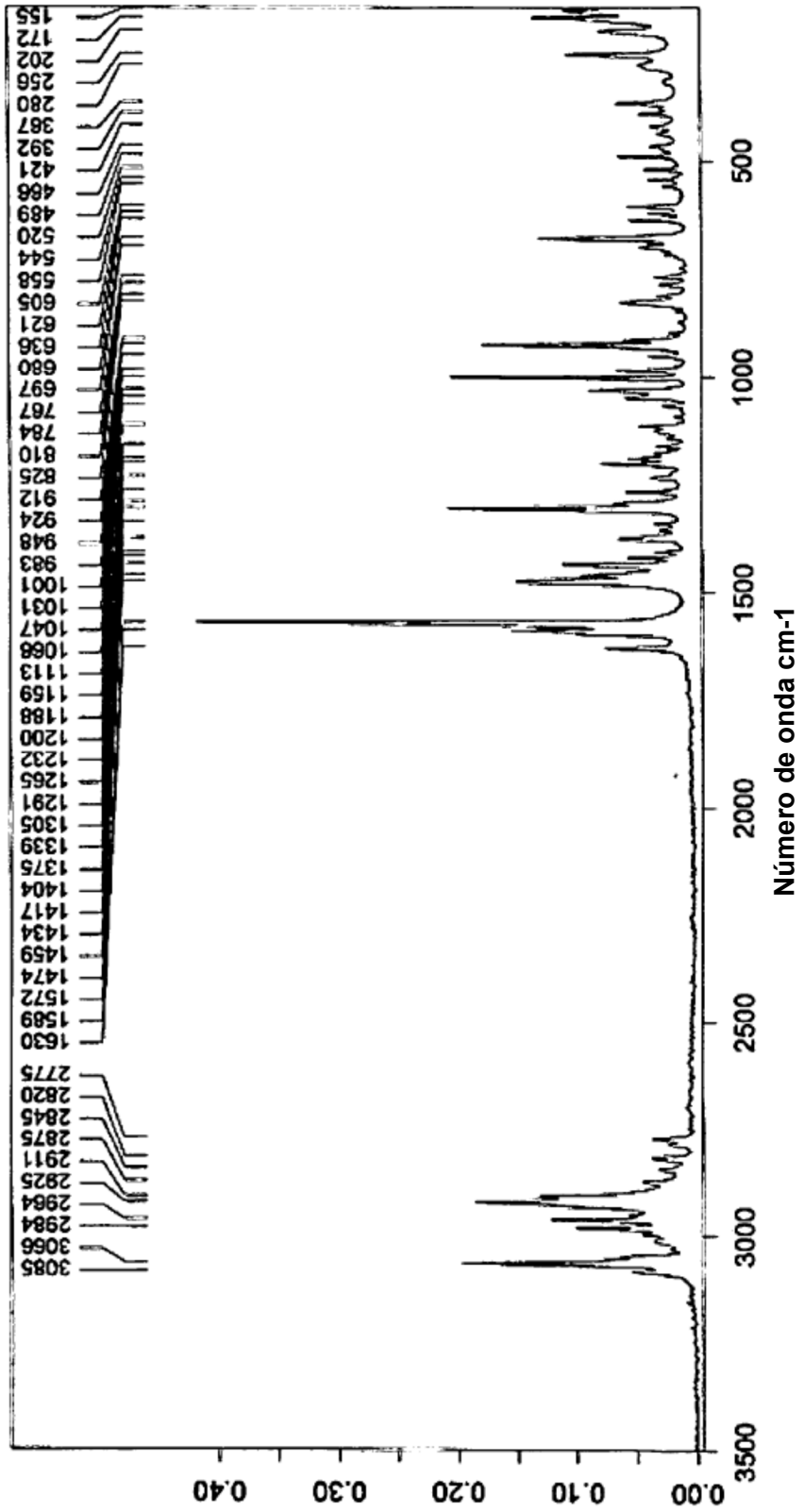

155
172
202
256
280
387
392
421
466
489
520
544
558
605
621
636
680
697
767
784
810
825
912
924
948
983
1001
1031
1047
1068
1113
1159
1188
1200
1232
1265
1291
1305
1339
1375
1404
1417
1434
1459
1474
1572
1589
1630
2775
2820
2845
2875
2911
2925
2964
2984
3066
3085
0.00
0.10
0.20
0.30
0.40
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
Número de onda cm-1

Figura 2i

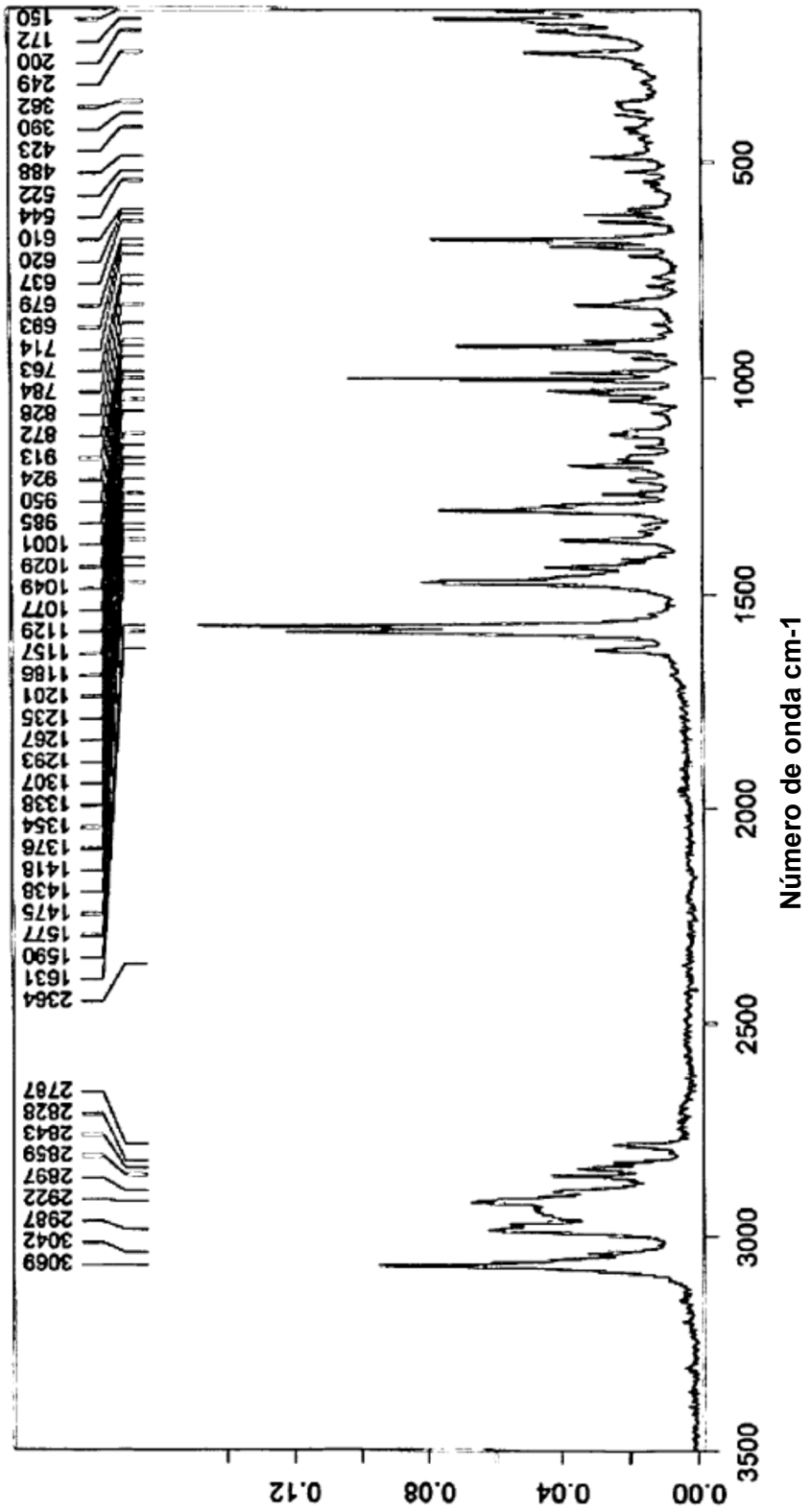

150
172
200
249
362
390
423
488
522
644
610
620
637
679
693
714
763
784
828
872
913
924
950
985
1001
1029
1049
1077
1129
1157
1186
1201
1235
1267
1293
1307
1338
1354
1376
1418
1438
1475
1577
1590
1631
2364
2787
2828
2843
2859
2897
2922
2987
3042
3069
0.00
0.04
0.08
0.12
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
Número de onda cm-1

Figura 2l