(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 769 581**

(51) Int. Cl.:

C07C 219/28	(2006.01)
C07C 213/10	(2006.01)
A61K 31/235	(2006.01)
A61P 25/00	(2006.01)
A61P 25/24	(2006.01)
A61P 25/22	(2006.01)
A61P 3/04	(2006.01)
A61P 25/16	(2006.01)
C07C 215/64	(2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.09.2011** **PCT/CN2011/001637**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **05.04.2012** **WO12041013**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.09.2011** **E 11827911 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2019** **EP 2621891**

(54) Título: **Polimorfos de clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)etil]fenilo, métodos para la preparación de los mismos y uso de los mismos**

(30) Prioridad:

01.10.2010 CN 201010503737

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.06.2020

(73) Titular/es:

SHAN DONG LUYE PHARMACEUTICAL CO., LTD. (50.0%)
No. 9 Baoyuan Road, Laishan District
Yantai, Shandong 264003, CN y
LI, YOUXIN (50.0%)

(72) Inventor/es:

LI, YOUXIN;
LIU, WANHUI;
LV, YANG;
DU, GUANHUA;
MENG, QINGGUO;
YANG, MINA;
ZHOU, FENGMEI;
LI, JU y
ZHANG, XUEMEI

(74) Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 769 581 T3

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

DESCRIPCIÓN

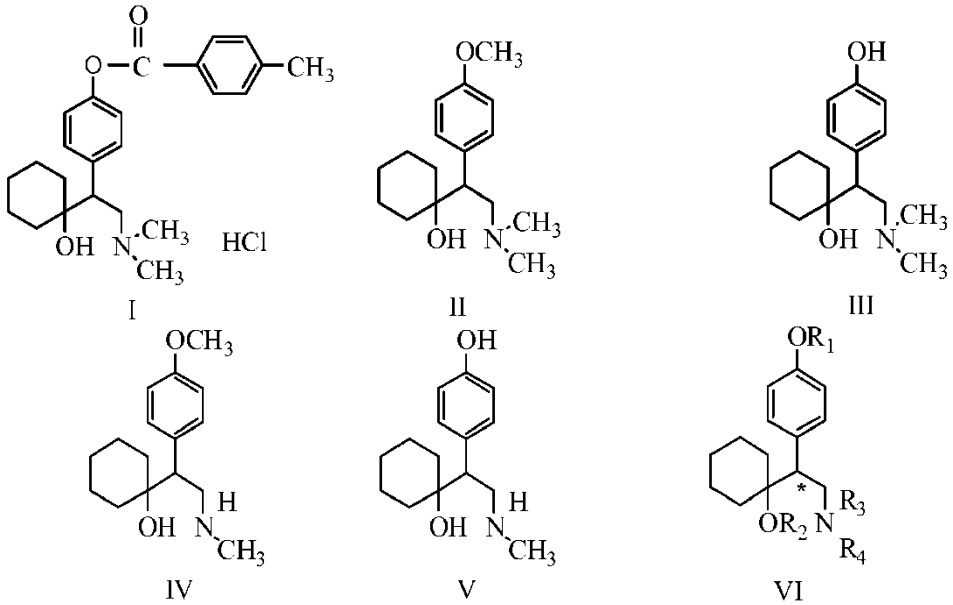
Polimorfos de clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)etil]fenilo, métodos para la preparación de los mismos y uso de los mismos

Campo técnico

La presente divulgación se refiere a polimorfos de clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)etil]fenilo, métodos para la preparación de los mismos y uso de los mismos.

Antecedentes

Se informa que la venlafaxina de fórmula (II), 1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxilfenil)etil]ciclohexanol, es un inhibidor de la recaptación de 5-hidroxitriptamina (5-HT) y norepinefrina (NA), y es ampliamente utilizada para inhibir la recaptación de 5-hidroxitriptamina (5-HT) y norepinefrina (NA) y tratar o tratar como adyuvante enfermedades del sistema nervioso central, tales como la depresión. La venlafaxina se metaboliza en el hígado para formar un metabolito fuertemente activo de fórmula (III), 1-[2-dimetilamino-1-(4-hidroxifenil)etil]ciclohexanol, un metabolito débilmente activo de fórmula (IV), 1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol y un metabolito de fórmula (V), 1-[2-metilamino-1-(4-hidroxifenil)etil]ciclohexanol, en los que el metabolito (III) y la venlafaxina tienen los mismos efectos terapéuticos (véanse los documentos US4535186A, US20040176468A1, US20040147601A1, US20030191347A1). Además, la captación directa del metabolito (III) para tratar enfermedades del sistema nervioso central, especialmente, la depresión, tiene las ventajas de utilizar un solo compuesto activo, facilita el ajuste de la dosificación y los efectos terapéuticos, alivia los efectos secundarios y reduce el riesgo de interacción con otros fármacos (véase el documento US6673838B2). Sin embargo, debido a la presencia de más grupos hidroxilo, el metabolito (III) tiene una hidrofilicidad aumentada, disminuyendo de este modo la tasa de absorción por vías de administración oral o transdérmica y posiblemente aumentando los efectos secundarios presistémicos de los fármacos no absorbidos. Para superar los defectos anteriores del metabolito (III), se sintetizaron una serie de derivados representados por la fórmula (VI). Se demostró que estos compuestos de fórmula (VI), que son profármacos del metabolito (III), se habían metabolizado *in vivo* para producir el metabolito (III), exhibiendo de este modo efectos terapéuticos (véanse las patentes chinas n.º CN1955159A, CN1706813A). La patente china n.º CN1955159A desvela un compuesto de fórmula (I), clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)etil]fenilo, y un método para preparar el mismo. El compuesto de fórmula (I), como se describe en el documento CN1955159A, es un sólido cristalino de color blanco con un punto de fusión de



Sumario

En el presente documento se desvela una Forma Cristalina I de clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)etil]fenilo, caracterizada por que la Forma Cristalina I muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido utilizando radiación de CuKα y que tiene picos característicos expresados en grados 2θ (±0,2° 2θ) a 10,690, 14,290, 16,030, 17,931, 19,009, 21,009 y 22,350.

La Forma Cristalina I muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos expresados en grados 2θ (±0,2° 2θ) a 10,690, 14,290, 15,328, 16,030, 17,931, 19,009, 21,009, 21,469, 22,350, 23,130, 24,969 y 25,232.

La Forma Cristalina I muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos expresados en grados 2θ (±0,2° 2θ) a 4,751, 8,329, 9,307, 10,690, 12,372, 14,290, 15,328, 16,030, 16,711, 17,432, 17,931, 18,433, 19,009, 19,750, 21,009, 21,469, 22,350, 23,130, 23,791, 24,149, 24,470, 24,969, 25,232, 26,491, 27,610, 28,449, 28,670, 29,511, 31,010, 31,572, 32,111, 32,789, 33,387, 34,590, 35,210, 36,070, 36,953, 38,027, 38,751 y 39,711.

La Forma Cristalina I muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la Fig. 1.

La Forma Cristalina I tiene un punto de fusión de 213,0 °C-213,8 °C.

La Forma Cristalina I tiene un espectro de DSC sustancialmente como se muestra en la Fig. 2.

En el presente documento también se proporciona una Forma Cristalina II de clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)etil]fenilo, caracterizada por que la Forma Cristalina II muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido utilizando radiación de CuK_α y que tiene picos característicos expresados en grados 2θ (±0,2° 2θ) a 5,899, 11,799, 14,481, 15,440, 18,420, 19,800 y 23,620.

La Forma Cristalina II muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos expresados en grados 2θ (±0,2° 2θ) a 5,899, 11,799, 13,779, 14,481, 15,039, 15,440, 17,701, 18,420, 19,800, 23,620 y 25,220.

La Forma Cristalina II muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos expresados en grados 2θ (±0,2° 2θ) a 5,899, 10,280, 11,799, 13,779, 14,481, 15,039, 15,440, 15,920, 16,901, 17,701, 17,900, 18,420, 19,800, 20,679, 20,938, 21,819, 22,761, 23,242, 23,620, 24,799, 25,220, 26,001, 26,440, 26,717, 27,241, 27,780, 28,160, 28,719, 29,279, 29,796, 30,604, 31,340, 31,723, 31,901, 32,425, 32,939, 33,880, 34,282, 34,460, 35,141, 36,400, 37,225, 38,377 y 39,501.

La Forma Cristalina II muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la Fig. 3.

La Forma Cristalina II tiene un punto de fusión de 209,5 °C-210,2 °C.

La Forma Cristalina II tiene un espectro de DSC sustancialmente como se muestra en la Fig. 4.

En el presente documento también se desvela una Forma Cristalina III de clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)etil]fenilo, en la que el punto de fusión es 210,1-211,9 °C.

Una Forma Cristalina III de clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)etil]fenilo tiene un espectro de DSC sustancialmente como se muestra en la Fig. 6.

En el presente documento también se desvela una Forma Cristalina IV de clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)etil]fenilo, caracterizada por que la Forma Cristalina IV muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido utilizando radiación de CuK_α y que tiene picos característicos expresados en grados 2θ (±0,2° 2θ) a 9,495, 11,135, 14,576, 15,954, 17,755, 19,114, 21,415, 23,475, 25,455 y 29,174.

La Forma Cristalina IV muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos expresados en grados 2θ (±0,2° 2θ) a 7,653, 9,136, 9,495, 11,135, 11,456, 11,714, 14,576, 15,954, 16,694, 16,995, 17,755, 18,234, 19,114, 20,176, 20,975, 21,415, 22,916, 23,475, 25,095, 25,455, 26,293 y 29,174.

La Forma Cristalina IV muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos expresados en grados 2θ (±0,2° 2θ) a 7,653, 9,136, 9,495, 11,135, 11,456, 11,714, 13,856, 14,576, 15,954, 16,694, 16,995, 17,755, 18,234, 19,114, 20,176, 20,975, 21,415, 22,037, 22,916, 23,475, 25,095, 25,455, 26,015, 26,293, 27,075, 28,035, 28,735, 29,174, 30,356, 31,916, 32,449, 33,473, 33,774, 34,714, 35,675, 36,195, 36,952, 38,596, 39,197 y 39,794.

La Forma Cristalina IV muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la Fig. 7.

La Forma Cristalina IV tiene un punto de fusión de 213,2°C-213,9°C.

La Forma Cristalina IV tiene un espectro de DSC sustancialmente como se muestra en la Fig 8.

En el presente documento también se desvela una forma cristalina V de clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)etil]fenilo, caracterizada por que la forma cristalina V muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido utilizando radiación de CuK_α y que tiene picos característicos expresados en grados 2θ (±0,2° 2θ) a 6,540, 13,541, 16,321, 17,200, 18,860, 19,520 y 19,940.

La forma cristalina V muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos expresados en grados 2θ (±0,2° 2θ) a 3,801, 6,540, 9,941, 11,280, 13,039, 13,541, 16,321, 17,200, 18,860, 19,520, 19,940 y 24,660.

La forma cristalina V muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos expresados

en grados 2θ (±0,2° 2θ) a 3,801, 6,540, 9,941, 11,280, 13,039, 13,541, 15,039, 15,534, 16,321, 17,200, 18,860, 19,520, 19,940, 22,901, 23,580, 24,660, 25,841, 26,320, 27,521, 28,598, 29,538, 30,880, 31,365, 32,421, 33,800 y 34,539.

La forma cristalina V muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la Fig. 9.

La forma cristalina V tiene un punto de fusión de 211,8 °C-212,8 °C.

La forma cristalina V tiene un espectro de DSC sustancialmente como se muestra en la Fig. 10.

En el presente documento también se desvela un método para preparar la Forma Cristalina I, que comprende: disolver clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)etil]fenilo en un disolvente; y recristalizar a 10 °C-70 °C a presión normal o vacío (-0,1 MPa), en el que el disolvente es uno cualquiera o una mezcla de dos disolventes cualesquiera de metanol, etanol, n-propanol, isopropanol o n-butanol, cloroformo, tetracloruro de carbono o dicloroetano, DMF, dioxano, piridina, acetato de etilo, acetonitrilo y éter de petróleo, la proporción en volumen de los dos disolventes en la mezcla es de 1:10 a 10:1, y la proporción en peso del clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)etil]fenilo (mg) con respecto al volumen del disolvente (ml) es de 100:1 a 4:1.

Un método para preparar la Forma Cristalina I, que comprende: disolver clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)etil]fenilo en diclorometano o acetonitrilo; y recristalizar a 40 °C-60 °C a presión normal.

Un método para preparar la Forma Cristalina I, que comprende mantener clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1 -hidroxiciclohexil)etil]fenilo a 100 °C-150 °C en ausencia de disolvente durante 1-6 h.

La Forma Cristalina I se obtiene tratando clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)etil]fenilo según las condiciones de la Tabla 7.

En el presente documento también se proporciona un método para preparar la Forma Cristalina II, que comprende: disolver clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)etil]fenilo en agua y recristalizar a 25 °C-40 °C.

Un método para preparar la Forma Cristalina II, que comprende disolver clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)etil]fenilo en acetonitrilo y recristalizar a 25 °C, en el que la proporción en peso del clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)etil]fenilo (mg) con respecto al volumen del disolvente (ml) es de 10:1 a 20:1.

Un método para preparar la Forma Cristalina II , que comprende colocar clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)etil]fenilo a 25 °C a una humedad del 75 %-92,5 % en ausencia de disolvente durante 5-10 días.

La Forma Cristalina II se obtiene tratando clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)etil]fenilo de acuerdo con las condiciones de la Tabla 8.

En el presente documento también se desvela un método para preparar la Forma Cristalina III, que comprende: disolver clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)etil]fenilo en diclorometano o cloroformo; y recristalizar clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)etil]fenilo a 50 °C al vacío (-0,09 MPa), en el que la proporción en peso del clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)etil]fenilo (mg) con respecto al volumen del disolvente (ml) es de 20:1 a 25:1.

Un método para preparar la Forma Cristalina III, que comprende calentar clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)etil]fenilo a una temperatura de 115 °C en ausencia de disolvente durante un periodo de tiempo, por ejemplo, de 8 minutos.

Un método para preparar la Forma Cristalina III, caracterizado por que se somete clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)etil]fenilo a una destrucción física de la red molecular.

En el presente documento también se desvela un método para preparar la Forma Cristalina IV, que comprende disolver clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)etil]fenilo en un disolvente mixto de dimetilsulfóxido y acetato de etilo; y recristalizar clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)etil]fenilo a 18 °C, en el que la proporción en peso del clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)etil]fenilo (mg) con respecto al volumen del disolvente (ml) es de 10:1 a 15:1, y la proporción en volumen de dimetilsulfóxido con respecto a acetato de etilo es 1:10.

En el presente documento también se desvela un método para preparar la forma cristalina V, que comprende: disolver clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)etil]fenilo en un disolvente mixto de cloroformo y éter de petróleo o un disolvente mixto de diclorometano y éter de petróleo; y recristalizar clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)etil]fenilo a 18 °C, en el que la proporción en peso del clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)etil]fenilo (mg) con respecto al volumen del

disolvente (ml) es de 9:1 a 20:1, y la proporción en volumen de cloroformo con respecto a éter de petróleo o la proporción en volumen de diclorometano con respecto a éter de petróleo es 1:10.

Además se proporciona el uso de la Forma Cristalina II en la preparación de un medicamento para tratar enfermedades asociadas con la recaptación de 5-hidroxitriptamina (5-HT) y/o norepinefrina (NA), preferiblemente, las enfermedades asociadas con la recaptación 5-hidroxitriptamina (5-HT) y/o norepinefrina (NA) son enfermedades del sistema nervioso central, más preferiblemente, depresión, trastorno de ansiedad, trastorno de pánico, agorafobia, trastorno de estrés postraumático, trastorno disfórico premenstrual, fibromialgia, trastorno de déficit de atención, síndrome obsesivo compulsivo, trastorno autístico, autismo, esquizofrenia, obesidad, hiperorexia nerviosa y anorexia nerviosa, síndrome de Tourette, sofocos vasomotores, adicción a la cocaína o el alcohol, trastorno sexual, trastorno límite de la personalidad, síndrome de fatiga crónica, incontinencia urinaria, dolor, síndrome Shy-Drager, síndrome de Raynaud, enfermedad de Parkinson o epilepsia.

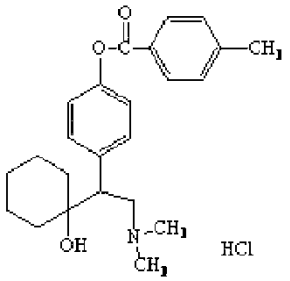
Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 es un difractograma de rayos X en polvo de una Forma Cristalina I;
La Fig. 2 es un espectro de DSC de una Forma Cristalina I;
La Fig. 3 es un difractograma de rayos X en polvo de una Forma Cristalina II;
La Fig. 4 es un espectro de DSC de una Forma Cristalina II;
La Fig. 5 es un difractograma de rayos X en polvo de una Forma Cristalina III;
La Fig. 6 es un espectro de DSC de una Forma Cristalina III;
La Fig. 7 es un difractograma de rayos X en polvo de una Forma Cristalina IV;
La Fig. 8 es un espectro de DSC de una Forma Cristalina IV;
La Fig. 9 es un difractograma de rayos X en polvo de una forma cristalina V;
La Fig. 10 es un espectro de DSC de una forma cristalina V;
La Fig. 11 es un gráfico de proyección de una estructura tridimensional molecular de difracción de un solo cristal de una Forma Cristalina I;
La Fig. 12 es un gráfico de apilamiento de una celdilla unidad molecular de difracción de un solo cristal de una Forma Cristalina I;
La Fig. 13 es un gráfico de proyección de una estructura tridimensional molecular de difracción de un solo cristal de una Forma Cristalina II;
La Fig. 14 es un gráfico de apilamiento de una celdilla unidad molecular de difracción de un solo cristal de una Forma Cristalina II;
La Fig. 15 es un gráfico de proyección de una estructura tridimensional molecular de difracción de un solo cristal de una Forma Cristalina IV;
La Fig. 16 es un gráfico de apilamiento de una celdilla unidad molecular de difracción de un solo cristal de una Forma Cristalina IV;
La Fig. 17 es un difractograma de rayos X en polvo de excipientes de referencia;
La Fig. 18 es un difractograma de rayos X en polvo del Compuesto de Fórmula (I) durante el proceso de fabricación de comprimidos por granulación húmeda, en el que 1 es polvo mixto, 2 son gránulos secos y 3 son comprimidos;
La Fig. 19 es un difractograma de rayos X en polvo de una Forma Cristalina II del Compuesto de Fórmula (I) durante el proceso de fabricación de comprimidos por granulación húmeda, en el que 1 es polvo mixto, 2 son gránulos secos y 3 son comprimidos;
La Fig. 20 es un difractograma de rayos X en polvo del Compuesto de Fórmula (I) durante el proceso de fabricación de comprimidos por granulación seca, en el que 1 es polvo mixto, 2 son gránulos secos y 3 son comprimidos;
La Fig. 21 es un difractograma de rayos X en polvo de una Forma Cristalina II del Compuesto de Fórmula (I) durante el proceso de fabricación de comprimidos por granulación seca, en el que 1 es polvo mixto, 2 son gránulos secos y 3 son comprimidos;
La Fig. 22 muestra la curva de concentración-tiempo *in vivo* en ratas de los grupos de la Forma Cristalina I, la Forma Cristalina II y la Forma Cristalina III del Compuesto de Fórmula (I), en la que 1 es la Forma Cristalina I, 2 es la Forma Cristalina II, 3 es la Forma Cristalina III y 4 es el Compuesto de Fórmula (I).

Descripción detallada

Las formas cristalinas de un fármaco describen los estados de existencia de las moléculas de fármaco. Generalmente, los fármacos sólidos tienen heteromorfismo, y los fármacos con diferentes formas cristalinas tienen diferentes estructuras cristalinas y, en consecuencia, pueden tener diferentes propiedades físicas y químicas, tales como puntos de fusión, solubilidad y estabilidad, influyendo de este modo en su producción, almacenamiento y transporte, estabilidad y seguridad del fármaco. El propósito de investigar la forma cristalina es aumentar la eficacia y seguridad del fármaco. La estabilidad de la forma cristalina puede influir en la estabilidad del fármaco, influyendo de este modo en la eficacia, dosis y seguridad del fármaco. La patente china N.ºCN1955159A ha desvelado el compuesto clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)etil]fenilo. Los inventores han descubierto que la estabilidad y biodisponibilidad de determinas formas cristalinas del compuesto clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)etil]fenilo y sus diversos solvatos son mejores que las del compuesto clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)etil]fenilo del documento CN1955159A (p.f. 203,2 °C-206,5 °C).

En el presente documento se desvelan polimorfos de un compuesto de fórmula (I), [clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)etil]fenilo], que comprenden una Forma Cristalina I, una Forma Cristalina II, una Forma Cristalina III, una Forma Cristalina IV y una forma cristalina V



(I)

En el presente documento se desvelan métodos para preparar una Forma Cristalina I, una Forma Cristalina II, una Forma Cristalina III, una Forma Cristalina IV y una forma cristalina V de un compuesto de fórmula (I).

En el presente documento se desvela una composición farmacéutica, que comprende una cantidad eficaz de una cualquiera o una combinación de una Forma Cristalina I, una Forma Cristalina II, una Forma Cristalina III, una Forma Cristalina IV y una forma cristalina V de un compuesto de fórmula (I), y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En el presente documento se desvela el uso de una cualquiera de una Forma Cristalina I, una Forma Cristalina II, una Forma Cristalina III, una Forma Cristalina IV y una forma cristalina V de un compuesto de fórmula (I) en la preparación de un medicamento para tratar enfermedades asociadas con la recaptación de 5-hidroxitriptamina (5-HT) y/o norepinefrina (NA).

En una realización preferida de la presente divulgación, las enfermedades asociadas con la recaptación de 5-hidroxitriptamina (5-HT) y/o norepinefrina (NA) son enfermedades del sistema nervioso central, preferiblemente, depresión, trastorno de ansiedad, trastorno de pánico, agorafobia, trastorno de estrés postraumático, trastorno disfórico premenstrual, fibromialgia, trastorno de déficit de atención, síndrome obsesivo compulsivo, trastorno autístico, autismo, esquizofrenia, obesidad, hiperorexia nerviosa y anorexia nerviosa, síndrome de Tourette, sofocos vasomotores, adicción a la cocaína o el alcohol, trastorno sexual, trastorno límite de la personalidad, síndrome de fatiga crónica, incontinencia urinaria, dolor, síndrome Shy-Drager, síndrome de Raynaud, enfermedad de Parkinson o epilepsia.

Según se desvela en el presente documento, una Forma Cristalina I de un compuesto de fórmula (I) muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido utilizando radiación de CuK_α y que tiene picos característicos expresados en grados 2θ (±0,2° 2θ) a 10,690, 14,290, 16,030, 17,931, 19,009, 21,009 y 22,350; preferiblemente, muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos expresados en grados 2θ (±0,2° 2θ) a 10,690, 14,290, 15,328, 16,030, 17,931, 19,009, 21,009, 21,469, 22,350, 23,130, 24,969 y 25,232; más preferiblemente, muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos expresados en grados 2θ (±0,2° 2θ) a 4,751, 8,329, 9,307, 10,690, 12,372, 14,290, 15,328, 16,030, 16,711, 17,432, 17,931, 18,433, 19,009, 19,750, 21,009, 21,469, 22,350, 23,130, 23,791, 24,149, 24,470, 24,969, 25,232, 26,491, 27,610, 28,449, 28,670, 29,511, 31,010, 31,572, 32,111, 32,789, 33,387, 34,590, 35,210, 36,070, 36,953, 38,027, 38,751 y 39,711; lo más preferiblemente, muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la Fig. 1.

Según se desvela en el presente documento, la Forma Cristalina I tiene un punto de fusión de 213,0 °C-213,8 °C y un espectro de DSC (calorimetría de exploración diferencial) sustancialmente como se muestra en la Fig. 2, que tiene un pico endotérmico a 218 °C.

Según se desvela en el presente documento, la Forma Cristalina I tiene una longitud de enlace de difracción de un solo cristal mostrada en la Tabla 1 y ángulo de enlace de difracción de un solo cristal mostrado en la Tabla 2. El tamaño del cristal utilizado en el ensayo de difracción es 0,12×0,18×0,50mm. El cristal pertenece al sistema monocíclico y el grupo espacial $P2_1/c$ con parámetros de celdilla unidad: a=5,775(2) Å, b=11,072(3) Å, c=37,361(1) Å y β =90,007(5)°. El volumen de la celdilla unidad es V=2388,9(11) Å^3, y el número de moléculas en la celdilla unidad es Z=4. La fórmula estequiométrica en una unidad asimétrica se determina como $C_{24}H_{31}NO_3{\cdot}HCl$, y la densidad del cristal es 1,162 g/cm^3. El gráfico de proyección de una estructura molecular tridimensional de difracción de un solo cristal de una Forma Cristalina I se muestra en la Fig. 11; El gráfico de apilamiento de la celdilla unidad molecular de difracción de un solo cristal de una Forma Cristalina I se muestra en la Fig. 12;

Tabla 1. Longitud de enlace de difracción de un solo cristal de la Forma Cristalina I

N(1)-C(15)	1,482(2)	C(7)-C(8)	1,566(2)
N(1)-C(14)	1,487(2)	C(7)-H(7A)	0,9800

N(1)-C(16)	1,491(2)	C(8)-C(9)	1,530(2)
N(1)-H(10C)	0,9100	C(8)-C(13)	1,532(2)
O(1)-C(17)	1,354(2)	C(9)-C(10)	1,521(3)
O(1)-C(1)	1,407(2)	C(9)-H(9A)	0,9700
O(2)-C(17)	1,195(2)	C(9)-H(9B)	0,9700
O(3)-C(8)	1,434(2)	C(10)-C(11)	1,529(3)
O(3)-H(3B)	0,81(2)	C(10)-H(10A)	0,9700
C(1)-C(2)	1,370(3)	C(10)-H(10B)	0,9700
C(1)-C(6)	1,371(2)	C(11)-C(12)	1,512(3)
C(2)-C(3)	1,392(2)	C(11)-H(11A)	0,9700
C(2)-H(2A)	0,9300	C(11)-H(11B)	0,9700
C(3)-C(4)	1,389(2)	C(12)-C(13)	1,524(3)
C(3)-H(3A)	0,9300	C(12)-H(12A)	0,9700
C(4)-C(5)	1,387(2)	C(12)-H(12B)	0,9700
C(4)-C(7)	1,520(2)	C(13)-H(13A)	0,9700
C(5)-C(6)	1,392(2)	C(13)-H(13B)	0,9700
C(5)-H(5A)	0,9300	C(14)-H(14A)	0,9700
C(6)-H(6A)	0,9300	C(14)-H(14B)	0,9700
C(7)-C(14)	1,536(2)	C(15)-H(15A)	0,9600
C(15)-H(15B)	0,9600	C(15)-H(15C)	0,9600
C(16)-H(16A)	0,9600	C(16)-H(16B)	0,9600
C(16)-H(16C)	0,9600	C(17)-C(18)	1,482(2)
C(18)-C(19)	1,376(3)	C(18)-C(23)	1,376(3)
C(19)-C(20)	1,386(3)	C(19)-H(19A)	0,9300
C(20)-C(21)	1,369(4)	C(20)-H(20A)	0,9300
C(21)-C(22)	1,364(4)	C(21)-C(24)	1,517(3)
C(22)-C(23)	1,381(3)	C(22)-H(22A)	0,9300
C(23)-H(23A)	0,9300	C(24)-H(24A)	0,9600
C(24)-H(24B)	0,9600	C(24)-H(24C)	0,9600

Tabla 2. Ángulo de enlace de difracción de un solo cristal de la Forma Cristalina I

C(15)-N(1)-C(14)	113,6(1)	C(9)-C(8)-C(13)	109,1(1)
C(15)-N(1)-C(16)	111,1(1)	O(3)-C(8)-C(7)	109,1(1)
C(14)-N(1)-C(16)	110,3(1)	C(9)-C(8)-C(7)	112,2(1)
C(15)-N(1)-H(10C)	107,2	C(13)-C(8)-C(7)	109,7(1)
C(14)-N(1)-H(10C)	107,2	C(10)-C(9)-C(8)	112,3(2)

C(16)-N(1)-H(10C)	107,2	C(10)-C(9)-H(9A)	109,2
C(17)-O(1)-C(1)	118,1(1)	C(8)-C(9)-H(9A)	109,2
C(8)-O(3)-H(3B)	103,6(2)	C(10)-C(9)-H(9B)	109,2
C(2)-C(1)-C(6)	121,5(1)	C(8)-C(9)-H(9B)	109,2
C(2)-C(1)-O(1)	122,0(2)	H(9A)-C(9)-H(9B)	107,9
C(6)-C(1)-O(1)	116,4(2)	C(9)-C(10)-C(11)	111,8(2)
C(1)-C(2)-C(3)	119,2(2)	C(9)-C(10)-H(10A)	109,3
C(1)-C(2)-H(2A)	120,4	C(11)-C(10)-H(10A)	109,3
C(3)-C(2)-H(2A)	120,4	C(9)-C(10)-H(10B)	109,3
C(4)-C(3)-C(2)	120,8(2)	C(11)-C(10)-H(10B)	109,3
C(4)-C(3)-H(3A)	119,6	H(10A)-C(10)-H(10B)	107,9
C(2)-C(3)-H(3A)	119,6	C(12)-C(11)-C(10)	110,4(2)
C(5)-C(4)-C(3)	118,3(1)	C(12)-C(11)-H(11A)	109,6
C(5)-C(4)-C(7)	119,4(1)	C(10)-C(11)-H(11A)	109,6
C(3)-C(4)-C(7)	122,2(1)	C(12)-C(11)-H(11B)	109,6
C(4)-C(5)-C(6)	121,2(2)	C(10)-C(11)-H(11B)	109,6
C(4)-C(5)-H(5A)	119,4	H(11A)-C(11)-H(11B)	108,1
C(6)-C(5)-H(5A)	119,4	C(11)-C(12)-C(13)	110,3(2)
C(1)-C(6)-C(5)	118,9(2)	C(11)-C(12)-H(12A)	109,6
C(1)-C(6)-H(6A)	120,5	C(13)-C(12)-H(12A)	109,6
C(5)-C(6)-H(6A)	120,5	C(11)-C(12)-H(12B)	109,6
C(4)-C(7)-C(14)	113,4(1)	C(13)-C(12)-H(12B)	109,6
C(4)-C(7)-C(8)	113,4(1)	H(12A)-C(12)-H(12B)	108,1
C(14)-C(7)-C(8)	108,8(1)	C(12)-C(13)-C(8)	112,5(1)
C(4)-C(7)-H(7A)	107,0	C(12)-C(13)-H(13A)	109,1
C(14)-C(7)-H(7A)	107,0	C(8)-C(13)-H(13A)	109,1
C(8)-C(7)-H(7A)	107,0	C(12)-C(13)-H(13B)	109,1
O(3)-C(8)-C(9)	106,2(1)	C(8)-C(13)-H(13B)	109,1
O(3)-C(8)-C(13)	110,5(1)	H(13A)-C(13)-H(13B)	107,8
N(1)-C(14)-C(7)	114,1(1)	C(23)-C(18)-C(17)	118,7(2)

(continuación)

N(1)-C(14)-H(14A)	108,7	C(18)-C(19)-C(20)	119,7(2)
C(7)-C(14)-H(14A)	108,7	C(18)-C(19)-H(19A)	120,2
N(1)-C(14)-H(14B)	108,7	C(20)-C(19)-H(19A)	120,2
C(7)-C(14)-H(14B)	108,7	C(21)-C(20)-C(19)	121,7(2)
H(14A)-C(14)-H(14B)	107,6	C(21)-C(20)-H(20A)	119,1
N(1)-C(15)-H(15A)	109,5	C(19)-C(20)-H(20A)	119,1
N(1)-C(15)-H(15B)	109,5	C(22)-C(21)-C(20)	117,7(2)
H(15A)-C(15)-H(15B)	109,5	C(22)-C(21)-C(24)	121,6(3)
N(1)-C(15)-H(15C)	109,5	C(20)-C(21)-C(24)	120,7(3)
H(15A)-C(15)-H(15C)	109,5	C(21)-C(22)-C(23)	121,9(2)
H(15B)-C(15)-H(15C)	109,5	C(21)-C(22)-H(22A)	119,1
N(1)-C(16)-H(16A)	109,5	C(23)-C(22)-H(22A)	119,1
N(1)-C(16)-H(16B)	109,5	C(18)-C(23)-C(22)	119,9(2)
H(16A)-C(16)-H(16B)	109,5	C(18)-C(23)-H(23A)	120,0
N(1)-C(16)-H(16C)	109,5	C(22)-C(23)-H(23A)	120,0
H(16A)-C(16)-H(16C)	109,5	C(21)-C(24)-H(24A)	109,5
H(16B)-C(16)-H(16C)	109,5	C(21)-C(24)-H(24B)	109,5
O(2)-C(17)-O(1)	123,1(2)	H(24A)-C(24)-H(24B)	109,5
O(2)-C(17)-C(18)	125,6(2)	C(21)-C(24)-H(24C)	109,5
O(1)-C(17)-C(18)	111,3(2)	H(24A)-C(24)-H(24C)	109,5
C(19)-C(18)-C(23)	119,0(2)	H(24B)-C(24)-H(24C)	109,5
C(19)-C(18)-C(17)	122,3(2)		

Una realización proporciona una Forma Cristalina II de un compuesto de fórmula (I), que es un hidrato (es decir, hidrato de clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)etil]fenilo) del compuesto de fórmula (I). La Forma Cristalina II muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido utilizando radiación de CuK_α y que tiene picos característicos expresados en grados 2θ (±0,2° 2θ) a 5,899, 11,799, 14,481, 15,440, 18,420, 19,800 y 23,620; preferiblemente, muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos expresados en grados 2θ (±0,2° 2θ) a 5,899, 11,799, 13,779, 14,481, 15,039, 15,440, 17,701, 18,420, 19,800, 23,620 y 25,220; más preferiblemente, muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos expresados en grados 2θ (±0,2° 2θ) a 5,899, 10,280, 11,799, 13,779, 14,481, 15,039, 15,440, 15,920, 16,901, 17,701, 17,900, 18,420, 19,800, 20,679, 20,938, 21,819, 22,761, 23,242, 23,620, 24,799, 25,220, 26,001, 26,440, 26,717, 27,241, 27,780, 28,160, 28,719, 29,279, 29,796, 30,604, 31,340, 31,723, 31,901, 32,425, 32,939, 33,880, 34,282, 34,460, 35,141, 36,400, 37,225, 38,377 y 39,501; lo más preferiblemente, muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la Fig. 3.

En una realización preferida de la presente divulgación, la Forma Cristalina II tiene un punto de fusión de 209,5 °C-210,2 °C y un espectro de DSC sustancialmente como se muestra en la Fig. 4, que tiene tres picos endotérmicos a 96 °C, 104 °C y 215 °C, respectivamente.

En una realización preferida de la presente divulgación, la Forma Cristalina II tiene una longitud de enlace de difracción de un solo cristal mostrado en la Tabla 3 y un ángulo de enlace de difracción de un solo cristal mostrado en la Tabla 4. El tamaño del cristal utilizado en el ensayo de difracción es 0,44×0,45×1,00 mm. El cristal pertenece al sistema monocíclico y el grupo espacial $P2_1/c$ con parámetros de celdilla unidad: a=15,081(6) Å, b=10,459 (5) Å, c=16,380 (7) Å y β=96,34(1)°. El volumen de la celdilla unidad es V=2567,7(1) $Å^3$, y el número de moléculas en la celdilla unidad es

Z=4. La fórmula estequiométrica en una unidad asimétrica se determina como $C_{24}H_{31}NO_3 \cdot HCl \cdot (H_2O)_2$, y la densidad del cristal es 1,174 g/cm^3. El gráfico de apilamiento de una celdilla unidad molecular de difracción de un solo cristal de una Forma Cristalina II se muestra en la Fig. 14.

Tabla 3. Longitud de enlace de difracción de un solo cristal de la Forma Cristalina II

N(1)-C(15)	1,475(3)	C(3)-H(3B)	0,9300
N(1)-C(16)	1,499(3)	C(4)-C(5)	1,390(3)
N(1)-C(14)	1,508(3)	C(4)-C(7)	1,526(2)
N(1)-H(1N)	0,95(5)	C(5)-C(6)	1,381(3)
O(1)-C(17)	1,351(2)	C(5)-H(5A)	0,9300
O(1)-C(1)	1,414(2)	C(6)-H(6A)	0,9300
O(2)-C(17)	1,205(2)	C(7)-C(14)	1,526(3)
O(3)-C(8)	1,433(2)	C(7)-C(8)	1,565(3)
O(3)-H(3A)	0,8200	C(7)-H(7A)	0,9800
C(1)-C(6)	1,369(3)	C(8)-C(13)	1,524(3)
C(1)-C(2)	1,372(3)	C(8)-C(9)	1,525(3)
C(2)-C(3)	1,392(3)	C(9)-C(10)	1,529(3)
C(2)-H(2A)	0,9300	C(9)-H(9A)	0,9700
C(3)-C(4)	1,387(3)	C(9)-H(9B)	0,9700
C(10)-C(11)	1,514(4)	C(17)-C(18)	1,474(2)
C(10)-H(10A)	0,9700	C(18)-C(23)	1,387(3)
C(10)-H(10B)	0,9700	C(18)-C(19)	1,387(3)
C(11)-C(12)	1,513(5)	C(19)-C(20)	1,371(3)
C(11)-H(11A)	0,9700	C(19)-H(19A)	0,9300
C(11)-H(11B)	0,9700	C(20)-C(21)	1,387(3)
C(12)-C(13)	1,533(3)	C(20)-C(20A)	0,9300
C(12)-H(12A)	0,9700	C(21)-C(22)	1,390(4)
C(12)-H(12B)	0,9700	C(21)-C(24)	1,517(3)
C(13)-H(13A)	0,9700	C(22)-C(23)	1,375(3)
C(13)-H(13B)	0,9700	C(22)-H(22A)	0,9300
C(14)-H(14A)	0,9700	C(23)-H(23A)	0,9300
C(14)-H(14B)	0,9700	C(24)-H(24A)	0,9600
C(15)-H(15A)	0,9600	C(24)-H(24B)	0,9600
C(15)-H(15B)	0,9600	C(24)-H(24C)	0,9600
C(15)-H(15C)	0,9600	O(1W)-H(1WA)	0,8500
C(16)-H(16A)	0,9600	O(1W)-H(1WB)	0,8500
C(16)-H(16B)	0,9600	O(2W)-H(2WA)	0,8499

(continuación)

C(16)-H(16C)	0,9600	O(2W)-C(2WB)	0,8500

Tabla 4. Ángulo de enlace de difracción de un solo cristal de la Forma Cristalina II

C(15)-N(1)-C(16)	109,4(2)	C(5)-C(6)-H(6A)	120,3
C(15)-N(1)-C(14)	114,5(2)	C(4)-C(7)-C(14)	110,4(2)
C(16)-N(1)-C(14)	109,7(2)	C(4)-C(7)-C(8)	115,1(2)
C(15)-N(1)-H(1N)	106(3)	C(14)-C(7)-C(8)	112,3(2)
C(16)-N(1)-H(1N)	105(3)	C(4)-C(7)-H(7A)	106,1
C(14)-N(1)-H(1N)	112(3)	C(14)-C(7)-H(7A)	106,1
C(17)-O(1)-C(1)	116,1(1)	C(8)-C(7)-H(7A)	106,1
C(8)-O(3)-H(3A)	109,5	O(3)-C(8)-C(13)	105,6(2)
C(6)-C(1)-C(2)	121,5(2)	O(3)-C(8)-C(9)	110,1(2)
C(6)-C(1)-O(1)	119,3(2)	C(13)-C(8)-C(9)	110,2(2)
C(2)-C(1)-O(1)	119,1(2)	O(3)-C(8)-C(7)	107,3(2)
C(1)-C(2)-C(3)	118,8(2)	C(13)-C(8)-C(7)	115,4(2)
C(1)-C(2)-H(2A)	120,6	C(9)-C(8)-C(7)	108,1(2)
C(3)-C(2)-H(2A)	120,6	C(8)-C(9)-C(10)	112,2(2)
C(4)-C(3)-C(2)	121,1(2)	C(8)-C(9)-H(9A)	109,2
C(4)-C(3)-H(3B)	119,5	C(10)-C(9)-H(9A)	109,2
C(2)-C(3)-H(3B)	119,5	C(8)-C(9)-H(9B)	109,2
C(5)-C(4)-C(3)	118,3(2)	C(10)-C(9)-H(9B)	109,2
C(5)-C(4)-C(7)	118,3(2)	H(9A)-C(9)-H(9B)	107,9
C(3)-C(4)-C(7)	123,2(2)	C(11)-C(10)-C(9)	110,6(2)
C(6)-C(5)-C(4)	121,0(2)	C(11)-C(10)-H(10A)	109,5
C(6)-C(5)-H(5A)	119,5	C(9)-C(10)-H(10A)	109,5
C(4)-C(5)-H(5A)	119,5	C(11)-C(10)-H(10B)	109,5
C(1)-C(6)-C(5)	119,4(2)	C(9)-C(10)-H(10B)	109,5
C(1)-C(6)-H(6A)	120,3	H(10A)-C(10)-H(10B)	108,1
C(10)-C(11)-C(12)	110,8(2)	N(1)-C(16)-H(16C)	109,5
C(10)-C(11)-H(11A)	109,5	H(16A)-C(16)-H(16C)	109,5
C(12)-C(11)-H(11A)	109,5	H(16B)-C(16)-H(16C)	109,5
C(12)-C(11)-H(11B)	109,5	O(2)-C(17)-O(1)	122,1(2)
C(10)-C(11)-H(11B)	109,5	O(2)-C(17)-C(18)	125,2(2)
H(11A)-C(11)-H(11B)	108,1	O(1)-C(17)-C(18)	112,7(2)

(continuación)

C(11)-C(12)-C(13)	111,5(2)	C(23)-C(18)-C(19)	119,1(2)
C(11)-C(12)-H(12A)	109,3	C(23)-C(18)-C(17)	122,6(2)
C(13)-C(12)-H(12A)	109,3	C(19)-C(18)-C(17)	118,3(2)
C(11)-C(12)-H(12B)	109,3	C(20)-C(19)-C(18)	120,7(2)
C(13)-C(12)-H(12B)	109,3	C(20)-C(19)-H(19A)	119,7
H(12A)-C(12)-H(12B)	108,0	C(18)-C(19)-H(19A)	119,7
C(8)-C(13)-C(12)	111,3(2)	C(19)-C(20)-C(21)	121,0(2)
C(8)-C(13)-H(13A)	109,4	C(19)-C(20)-H(20A)	119,5
C(12)-C(13)-H(13A)	109,4	C(21)-C(20)-H(20A)	119,5
C(8)-C(13)-H(13B)	109,4	C(20)-C(21)-C(22)	117,9(2)
C(12)-C(13)-H(13B)	109,4	C(20)-C(21)-C(24)	120,3(2)
H(13A)-C(13)-H(13B)	108,0	C(22)-C(21)-C(24)	121,8(2)
N(1)-C(14)-C(7)	110,8(2)	C(23)-C(22)-C(21)	121,6(2)
N(1)-C(14)-H(14A)	109,5	C(23)-C(22)-H(22A)	119,2
C(7)-C(14)-H(14A)	109,5	C(21)-C(22)-H(22A)	119,2
N(1)-C(14)-H(14B)	109,5	C(22)-C(23)-C(18)	119,8(2)
C(7)-C(14)-H(14B)	109,5	C(22)-C(23)-H(23A)	120,1
H(14A)-C(14)-H(14B)	108,1	C(18)-C(23)-H(23A)	120,1
N(1)-C(15)-H(15A)	109,5	C(21)-C(24)-H(24A)	109,5
N(1)-C(15)-H(15B)	109,5	C(21)-C(24)-H(24B)	109,5
H (15A)-C(15)-H(15B)	109,5	H(24A)-C(24)-H(24B)	109,5
N(1)-C(15)-H(15C)	109,5	C(21)-C(24)-H(24C)	109,5
H(15A)-C(15)-H(15C)	109,5	H(24A)-C(24)-H(24C)	109,5
H(15B)-C(15)-H(15C)	109,5	H(24B)-C(24)-H(24C)	109,5
N(1)-C(16)-H(16A)	109,5	H(1WA)-O(1W)-H(1WB)	104,9
N(1)-C(16)-H(16B)	109,5	H(2WA)-O(2W)-H(2WB)	102,3
H(16A)-C(16)-H(16B)	109,5		

En el presente documento se desvela una Forma Cristalina III de un compuesto de fórmula (I). La Forma Cristalina III muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido utilizando radiación de CuK_α y que tiene un pico característico expresado en grados 2θ (±0,2° 2θ) a 18,840; preferiblemente, muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la Fig. 5.

Según se desvela en el presente documento, la Forma Cristalina III tiene un punto de fusión de 210,1-211,9 °C y un

espectro de DSC (calorimetría de exploración diferencial) sustancialmente como se muestra en la Fig. 6, que tiene un pico endotérmico a 216 °C y un pico exotérmico a 105 °C.

En el presente documento se desvela una Forma Cristalina IV de un compuesto de fórmula (I), que es un solvato de dimetilsulfóxido de (es decir, solvato de dimetilsulfóxido de clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)etil]fenilo) del compuesto de fórmula (I). La Forma Cristalina IV muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido utilizando radiación de CuK_α y que tiene picos característicos expresados en grados 2θ (±0,2° 2θ) a 9,495, 11,135, 14,576, 15,954, 17,755, 19,114, 21,415, 23,475, 25,455 y 29,174; preferiblemente, muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos expresados en grados 2θ (±0,2° 2θ) a 7,653, 9,136, 9,495, 11,135, 11,456, 11,714, 14,576, 15,954, 16,694, 16,995, 17,755, 18,234, 19,114, 20,176, 20,975, 21,415, 22,916, 23,475, 25,095, 25,455, 26,293 y 29,174; más preferiblemente, muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos expresados en grados 2θ (±0,2° 2θ) a 7,653, 9,136, 9,495, 11,135, 11,456, 11,714, 13,856, 14,576, 15,954, 16,694, 16,995, 17,755, 18,234, 19,114, 20,176, 20,975, 21,415, 22,037, 22,916, 23,475, 25,095, 25,455, 26,015, 26,293, 27,075, 28,035, 28,735, 29,174, 30,356, 31,916, 32,449, 33,473, 33,774, 34,714, 35,675, 36,195, 36,952, 38,596, 39,197 y 39,794; de un modo todavía más preferible, muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la Fig. 7.

Según se desvela en el presente documento, la Forma Cristalina IV tiene un punto de fusión de 213,2 °C-213,9 °C y un espectro de DSC sustancialmente como se muestra en la Fig. 8, que tiene dos picos endotérmicos a 122 °C y 217 °C, respectivamente.

Según se desvela en el presente documento, la Forma Cristalina IV tiene una longitud de enlace de difracción de un solo cristal mostrada en la Tabla 5 y un ángulo de enlace de difracción de un solo cristal mostrado en la Tabla 6. El tamaño del cristal utilizado en el ensayo de difracción es 0,12×0,18×0,24 mm. El cristal pertenece al sistema triclínico y el grupo espacial P-1 con parámetros de celdilla unidad: a=5,704(1) Å, b=10,617(2) Å, c=23,446(4) Å, α=86,23(1)°, β=84,33(2)° e γ=81,16(1)°. El volumen de la celdilla unidad es V=1394,2(4) Å^3, y el número de moléculas en la celdilla unidad es Z=2. La fórmula estequiométrica en una unidad asimétrica se determina como $C_{24}H_{31}NO_3{\cdot}HCl{\cdot}C_2H_6SO$, y la densidad del cristal es 1,183g/cm^3. El gráfico de proyección de una estructura molecular tridimensional de difracción de un solo cristal de una Forma Cristalina IV se muestra en la Fig. 15; El gráfico de apilamiento de la celdilla unidad molecular de difracción de un solo cristal de una Forma Cristalina IV se muestra en la Fig. 16;

Tabla 5. Longitud de enlace de difracción de un solo cristal de la Forma Cristalina IV

N(1)-C(15)	1,481(3)	C(2)-C(3)	1,388(3)
N(1)-C(14)	1,483(2)	C(2)-H(2A)	0,9300
N(1)-C(16)	1,490(3)	C(3)-C(4)	1,394(2)
N(1)-H(1N)	0,9100	C(3)-H(3B)	0,9300
O(1)-C(17)	1,357(2)	C(4)-C(5)	1,384(3)
O(1)-C(1)	1,407(2)	C(4)-C(7)	1,520(2)
O(2)-C(17)	1,197(2)	C(5)-C(6)	1,386(2)
O(3)-C(8)	1,438(2)	C(5)-H(5A)	0,9300
O(3)-H(3A)	0,89(2)	C(6)-H(6A)	0,9300
C(1)-C(2)	1,370(3)	C(7)-C(14)	1,533(2)
C(1)-C(6)	1,378(3)	C(7)-C(8)	1,564(2)
C(7)-H(7A)	0,9800	C(17)-C(18)	1,480(2)
C(8)-C(9)	1,525(2)	C(18)-C(19)	1,374(3)
C(9)-C(10)	1,519(3)	C(18)-C(23)	1,378(3)
C(8)-C(13)	1,531(2)	C(19)-C(20)	1,383(3)
C(9)-H(9A)	0,9700	C(19)-H(19A)	0,9300
C(9)-H(9B)	0,9700	C(20)-C(21)	1,375(4)

(continuación)

C(10)-C(11)	1,522(3)	C(20)-H(20A)	0,9300
C(10)-H(10A)	0,9700	C(21)-C(22)	1,367(4)
C(10)-H(10B)	0,9700	C(21)-C(24)	1,509(3)
C(11)-C(12)	1,520(3)	C(22)-C(23)	1,384(3)
C(11)-H(11A)	0,9700	C(22)-H(22A)	0,9300
C(11)-H(11B)	0,9700	C(23)-H(23A)	0,9300
C(12)-C(13)	1,519(3)	C(24)-H(24A)	0,9600
C(12)-H(12A)	0,9700	C(24)-H(24B)	0,9600
C(12)-H(12B)	0,9700	C(24)-H(24C)	0,9600
C(13)-H(13A)	0,9700	S(1)-O(1W)	1,539(3)
C(13)-H(13B)	0,9700	S(1)-C(2W)	1,648(5)
C(14)-H(14A)	0,9700	S(1)-C(1W)	1,768(4)
C(14)-H(14B)	0,9700	C(1W)-H(1WB)	0,9600
C(15)-H(15A)	0,9600	C(1W)-H(1WC)	0,9600
C(15)-H(15B)	0,9600	C(1W)-H(1WD)	0,9600
C(15)-H(15C)	0,9600	C(2W)-H(2WA)	0,9600
C(16)-H(16A)	0,9600	C(2W)-H(2WB)	0,9600
C(16)-H(16B)	0,9600	C(2W)-H(2WC)	0,9600
C(16)-H (16C)	0,9600		

Tabla 6. Ángulo de enlace de difracción de un solo cristal de la Forma Cristalina IV

C(15)-N(1)-C(14)	113,3(2)	C(3)-C(4)-C(7)	120,0(2)
C(15)-N(1)-C(16)	111,3(2)	C(6)-C(5)-C(4)	121,5(2)
C(14)-N(1)-C(16)	110,1(2)	C(6)-C(5)-H(5A)	119,2
C(15)-N(1)-H(1N)	107,3	C(4)-C(5)-H(5A)	119,2
C(14)-N(1)-H(1N)	107,3	C(1)-C(6)-C(5)	118,8(2)
C(16)-N(1)-H(1N)	107,3	C(1)-C(6)-H(6A)	120,6
C(17)-O(1)-C(1)	118,7(1)	C(5)-C(6)-H(6A)	120,6
C(8)-O(3)-H(3A)	109,2(2)	C(4)-C(7)-C(14)	113,1(1)
C(2)-C(1)-C(6)	121,4(2)	C(4)-C(7)-C(8)	112,1(1)
C(2)-C(1)-C(1)	117,0(2)	C(14)-C(7)-C(8)	109,7(1)
C(6)-C(1)-O(1)	121,5(2)	C(4)-C(7)-H(7A)	107,2
C(1)-C(2)-C(3)	119,1(2)	C(14)-C(7)-H(7A)	107,2
C(1)-C(2)-H(2A)	120,4	C(8)-C(7)-H(7A)	107,2

(continuación)

C(3)-C(2)-H(2A)	120,4	O(3)-C(8)-C(9)	106,3(2)
C(2)-C(3)-C(4)	121,1(2)	O(3)-C(8)-C(13)	110,3(1)
C(2)-C(3)-H(3B)	119,5	C(9)-C(8)-C(13)	109,1(2)
C(4)-C(3)-H(3B)	119,5	O(3)-C(8)-C(7)	109,0(1)
C(5)-C(4)-C(3)	118,0(2)	C(9)-C(8)-C(7)	111,6(1)
C(5)-C(4)-C(7)	121,9(2)	C(13)-C(8)-C(7)	110,4(1)
C(10)-C(9)-C(8)	112,8(2)	N(1)-C(15)-H(15C)	109,5
C(10)-C(9)-H(9A)	109,0	H(15A)-C(15)-H(15C)	109,5
C(8)-C(9)-H(9A)	109,0	H(15B)-C(15)-H(15C)	109,5
C(10)-C(9)-H(9B)	109,0	N(1)-C(16)-H(16A)	109,5
C(8)-C(9)-H(9B)	109,0	N(1)-C(16)-H(16B)	109,5
H(9A)-C(9)-H(9B)	107,8	H(16A)-C(16)-H(16B)	109,5
C(9)-C(10)-C(11)	112,0(2)	N(1)-C(16)-H(16C)	109,5
C(9)-C(10)-H(10A)	109,2	H(16A)-C(16)-H(16C)	109,5
C(11)-C(10)-H(10A)	109,2	H(16B)-C(16)-H(16C)	109,5
C(9)-C(10)-H(10B)	109,2	O(2)-C(17)-O(1)	123,3(2)
C(11)-C(10)-H(10B)	109,2	O(2)-C(17)-C(18)	125,5(2)
H(10A)-C(10)-H(10B)	107,9	O(1)-C(17)-C(18)	111,2(2)
C(12)-C(11)-C(10)	110,0(2)	C(19)-C(18)-C(23)	118,5(2)
C(12)-C(11)-H(11A)	109,7	C(19)-C(18)-C(17)	122,8(2)
C(10)-C(11)-H(11A)	109,7	C(23)-C(18)-C(17)	118,6(2)
C(12)-C(11)-H(11B)	109,7	C(18)-C(19)-C(20)	120,4(2)
C(10)-C(11)-H(11B)	109,7	C(18)-C(19)-H(19A)	119,8
H(11A)-C(11)-H(11B)	108,2	C(20)-C(19)-H(19A)	119,8
C(13)-C(12)-C(11)	110,3(2)	C(21)-C(20)-C(19)	121,5(2)
C(13)-C(12)-H(12A)	109,6	C(21)-C(20)-H(20A)	119,3
C(11)-C(12)-H(12A)	109,6	C(19)-C(20)-H(20A)	119,3
C(13)-C(12)-H(12B)	109,6	C(20)-C(21)-C(22)	117,7(2)
C(11)-C(12)-H(12B)	109,6	C(20)-C(21)-C(24)	120,6(3)
H(12A)-C(12)-H(12B)	108,1	C(22)-C(21)-C(24)	121,6(3)
C(12)-C(13)-C(8)	112,9(2)	C(21)-C(22)-C(23)	121,6(2)
C(12)-C(13)-H(13A)	109,0	C(21)-C(22)-H(22A)	119,2
C(8)-C(13)-H(13A)	109,0	C(23)-C(22)-H(22A)	119,2
C(12)-C(13)-H(13B)	109,0	C(18)-C(23)-C(22)	120,3(2)

(continuación)

C(8)-C(13)-H(13B)	109,0	C(18)-C(23)-H(23A)	119,8
H(13A)-C(13)-H(13B)	107,8	C(22)-C(23)-H(23A)	119,8
N(1)-C(14)-C(7)	114,2(2)	C(21)-C(24)-H(24A)	109,5
N(1)-C(14)-H(14A)	108,7	C(21)-C(24)-H(24B)	109,5
C(7)-C(14)-H(14A)	108,7	H(24A)-C(24)-H(24B)	109,5
N(1)-C(14)-H(14B)	108,7	C(21)-C(24)-H(24C)	109,5
C(7)-C(14)-H(14B)	108,7	H(24A)-C(24)-H(24C)	109,5
H(14A)-C(14)-H(14B)	107,6	H(24B)-C(24)-H(24C)	109,5
N(1)-C(15)-H(15A)	109,5	O(1W)-S(1)-C(2W)	110,9(3)
N(1)-C(15)-H(15B)	109,5	O(1W)-S(1)-C(1W)	104,1(2)
H(15A)-C(15)-H(15B)	109,5	C(2W)-S(1)-C(1W)	103,3(2)

En el presente documento se desvela una forma cristalina V de un compuesto de fórmula (I). La forma cristalina V muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido utilizando radiación de CuK_α y que tiene picos característicos expresados en grados 2θ (±0,2° 2θ) a 6,540, 13,541, 16,321, 17,200, 18,860, 19,520 y 19,940; preferiblemente, muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos expresados en grados 2θ (±0,2° 2θ) a 3,801, 6,540, 9,941, 11,280, 13,039, 13,541, 16,321, 17,200, 18,860, 19,520, 19,940 y 24,660; más preferiblemente, muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos expresados en grados 2θ (±0,2° 2θ) a 3,801, 6,540, 9,941, 11,280, 13,039, 13,541, 15,039, 15,534, 16,321, 17,200, 18,860, 19,520, 19,940, 22,901, 23,580, 24,660, 25,841, 26,320, 27,521, 28,598, 29,538, 30,880, 31,365, 32,421, 33,800 y 34,539; de un modo todavía más preferible, muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la Fig. 9.

Según se desvela en el presente documento, la forma cristalina V tiene un punto de fusión de 211,8 °C-212,8 °C y un espectro de DSC sustancialmente como se muestra en la Fig. 10, que tiene dos picos endotérmicos a 86 °C y 217 °C, respectivamente, y un pico exotérmico a 152 °C.

En comparación con el documento descrito en el documento CN1955159A, las formas cristalinas I, II, III, IV y V de fórmula (I) (incluyendo sus solvatos) muestran todas un intervalo mayor y mucho más estrecho de puntos de fusión.

De acuerdo con métodos convencionales para fabricar medicamentos en la técnica, la Forma Cristalina I, la Forma Cristalina II, la Forma Cristalina III, la Forma Cristalina IV y la forma cristalina V de clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)etil]fenilo de la presente divulgación puede prepararse en formas farmacéuticas adecuadas, tales como formas farmacéuticas para administración oral, en inyección, transdérmica, nasal, mucosal y de inhalación. Las formas farmacéuticas para administración oral pueden ser una cualquier de comprimidos, cápsulas, cápsulas blandas, píldoras, soluciones, suspensiones, emulsiones y polvos, o pueden ser formas farmacéuticas de liberación sostenida, liberación específica del sitio, liberación rápida o bucodispersables. Las formas farmacéuticas para administración por inyección pueden ser formas farmacéuticas para administración por inyección intravenosa, subcutánea, intramuscular o intraperitoneal, pueden ser soluciones, suspensiones o emulsiones, y también pueden ser formas farmacéuticas normales o formas farmacéuticas de acción prolongada, tales como implantes, microesferas o geles. Las formas farmacéuticas para administración transdérmica pueden ser parches transdérmicos, geles u otras formas. Las formas farmacéuticas para administración nasal y de inhalación pueden ser soluciones, suspensiones, emulsiones o polvos. Las formas farmacéuticas para administración mucosal pueden ser soluciones, suspensiones, emulsiones, polvos o supositorios.

La presente divulgación se refiere además a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de la Forma Cristalina I, la Forma Cristalina II, la Forma Cristalina III, la Forma Cristalina IV o la forma cristalina V de clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)etil]fenilo, y vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Los vehículos pueden ser cualquiera orgánico o inorgánico inerte, tales como agua, gelatina, celulosa y almidón, y también pueden ser otros aditivos convencionales, tales como estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, agentes saborizantes y tampones.

Se desvela además el uso de la Forma Cristalina I, la Forma Cristalina II, la Forma Cristalina III, la Forma Cristalina IV o la forma cristalina V del compuesto de fórmula (I) en la preparación de un medicamento para tratar enfermedades asociadas con la recaptación de 5-hidroxitriptamina (5-HT) y/o norepinefrina (NA).

En una realización preferida de la presente divulgación, las enfermedades asociadas con la recaptación de 5-hidroxitriptamina (5-HT) y/o norepinefrina (NA) son enfermedades del sistema nervioso central, preferiblemente, depresión, trastorno de ansiedad, trastorno de pánico, agorafobia, trastorno de estrés postraumático, trastorno disfórico premenstrual, fibromialgia, trastorno de déficit de atención, síndrome obsesivo compulsivo, trastorno autístico, autismo, esquizofrenia, obesidad, hiperorexia nerviosa y anorexia nerviosa, síndrome de Tourette, sofocos vasomotores, adicción a la cocaína o el alcohol, trastorno sexual, trastorno límite de la personalidad, síndrome de fatiga crónica, incontinencia urinaria, dolor, síndrome Shy-Drager, síndrome de Raynaud, enfermedad de Parkinson o epilepsia. La dosis diaria puede estar dentro de un intervalo de 1 mg a 1000 mg al día por administración diaria individual o múltiple.

En el presente documento se desvela un método para preparar la Forma Cristalina I del compuesto de fórmula (I), que comprende: disolver clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)etil]fenilo en un disolvente; y recristalizar clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)etil]fenilo a 10 °C-70 °C a presión normal o vacío (-0,1 Mpa), en el que el disolvente es uno cualquiera o una mezcla de dos disolventes cualesquiera seleccionados entre el grupo de metanol, etanol, n-propanol, isopropanol o n-butanol, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, DMF, dioxano, piridina, acetato de etilo, acetonitrilo y éter de petróleo, y en el que la proporción en volumen de los dos disolventes en la mezcla es 1:10 a 10:1, y la proporción en peso de clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)etil]fenilo (mg) con respecto al volumen del disolvente (ml) es de 100:1 a 4:1, o disolver clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)etil]fenilo en diclorometano o acetonitrilo y recristalizar a 40 °C-60 °C a presión normal; o mantener clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)etil]fenilo a 100 °C-150 °C en ausencia de disolvente durante 1-6 h.

Otra realización de la presente divulgación proporciona un método para preparar la Forma Cristalina II del compuesto de fórmula (I), que comprende: disolver clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1 -hidroxiciclohexil)etil]fenilo en agua; y recristalizar clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)etil]fenilo a 25 °C-40 °C; o disolver clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)etil]fenilo en acetonitrilo y recristalizar clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)etil]fenilo a 25 °C, en el que la proporción en peso del clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)etil]fenilo (mg) con respecto al volumen del disolvente (ml) es de 10:1 a 20:1; o colocar clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)etil]fenilo a 25 °C a una humedad del 75 %-92,5 % en ausencia de disolvente durante 5-10 días.

En el presente documento se desvela un método para preparar la Forma Cristalina III del compuesto de fórmula (I), que comprende: disolver clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)etil]fenilo en diclorometano o cloroformo; y recristalizar clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)etil]fenilo a 50 °C al vacío (-0,09 Mpa), en el que la proporción en peso del clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)etil]fenilo (mg) con respecto al volumen del disolvente (ml) es de 20:1 a 25:1; o tener clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)etil]fenilo a una temperatura de 115 °C en ausencia de disolvente durante un periodo de tiempo, por ejemplo, 8 minutos; o alterara físicamente la red molecular de clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)etil]fenilo.

En el presente documento se desvela un método para preparar la Forma Cristalina IV del compuesto de fórmula (I), que comprende: disolver clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)etil]fenilo en un disolvente mixto de dimetilsulfóxido y acetato de etilo; y recristalizar clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)etil]fenilo a 18 °C, en el que la proporción en peso del clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)etil]fenilo (mg) con respecto al volumen del disolvente (ml) es de 10:1 a 15:1, y la proporción en volumen de dimetilsulfóxido con respecto a acetato de etilo es 1:10.

En el presente documento se desvela un método para preparar la forma cristalina V del compuesto de fórmula (I), que comprende: disolver clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)etil]fenilo en un disolvente mixto de cloroformo y éter de petróleo o un disolvente mixto de diclorometano y éter de petróleo; y recristalizar clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)etil]fenilo a 18 °C, en el que la proporción en peso del clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)etil]fenilo (mg) con respecto al volumen del disolvente (ml) es de 9:1 a 20:1, y la proporción en volumen de cloroformo con respecto a éter de petróleo o la proporción en volumen de diclorometano con respecto a éter de petróleo es 1:10.

El método para ensayar las formas cristalinas de la presente divulgación comprende las siguientes etapas.

1. Ensayo de difracción de rayos X de un solo cristal

   1) Instrumento de ensayo: difractómetro de un solo cristal Rigaku MicroMax 002+.

   2) Condiciones de ensayo: radiación de CuKα, monocromador confocal, el diámetro del colimador es Φ = 0,30mm, la distancia entre el cristal y el detector es d=50mm, el voltaje del tubo es 45 KV, la corriente del tubo es 0,88 mA, el modo de exploración es ω y κ.

2. Ensayo de difracción de rayos X en polvo

1) Tratamiento de la muestra: la muestra se muele y se pasa a través de un tamiz de malla 100, y se usan 50 mg de la muestra tamizada.
2) Instrumento de ensayo: difractómetro de rayos X en polvo Japan Rigaku D/max-2550.
3) Condiciones de ensayo: radiación de CuKα, monocromador de grafito, un voltaje de tubo de 40 KV, una corriente de tubo de 150 mA, in intervalo de exploración 2θ de 3-80°, una velocidad de exploración de 8 °C/min y una etapa de 0,02°. Condiciones de rendija: una rendija de divergencia de 1°, una rendija limitante de altura de 10 mm, una rendija anti dispersión de 1° y una rendija receptora de 0,15 mm.

3. Ensayo de punto de fusión

1) Instrumento de ensayo: aparato de punto de fusión digital WRS-1B disponible de Shanghai Suoguang Light & Electricity Technology. Co., Ltd.
2) Condiciones de ensayo:

la Forma Cristalina I, una temperatura inicial de 200 °C y una tasa de calentamiento de 1 °C/min.
la Forma Cristalina II, una temperatura inicial de 80 °C y una tasa de calentamiento de 1 °C/min.
la Forma Cristalina III, una temperatura inicial de 80 °C y una tasa de calentamiento de 1 °C/min.
la Forma Cristalina IV, una temperatura inicial de 80 °C y una tasa de calentamiento de 1 °C/min.
la forma cristalina V, una temperatura inicial de 60 °C y una tasa de calentamiento de 1 °C/min.

4. Ensayo de DSC (calorimetría de exploración diferencial), condiciones de ensayo: Analizador térmico Switzerland DSC1, una temperatura inicial establecida a 30 °C, una temperatura final establecida a 260 °C, y una tasa de calentamiento establecida a 10 K/min.

Según se desvela en los Antecedentes, el compuesto clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)etil]fenilo puede obtenerse en forma de un sólido cristalino de color blanco con un punto de fusión de 203,2 °C-206,5 °C. El mismo compuesto, cuando se cristaliza de acuerdo con las diversas realizaciones descritas en el presente documento, da lugar a las formas cristalinas I-V, que se ha demostrado que tienen propiedades diferentes. En particular, una o más de las formas cristalinas I, II, III, IV y V del compuesto (incluyendo sus solvatos) muestran una estabilidad y biodisponibilidad muy mejoradas en comparación con el compuesto en una forma cristalina que corresponde a un punto de fusión de 203,2 °C-206,5 °C.

Los siguientes ejemplos describen con mayor detalle la presente divulgación. Estos ejemplos no deben interpretarse como limitantes de la presente divulgación.

Ejemplo 1. Preparación de Compuesto de Fórmula (I)

Se disolvieron 10 g de desmetil-venlafaxina (compuesto III) en 200 ml de piridina anhidra, y se enfriaron a 0 °C. Se añadió gota a gota cloruro de 4-metilbenzoílo equimolar disuelto en tetrahidrofurano anhidro, y la reacción se realizó a esta temperatura con agitación durante 5 horas. Después, la mayoría del disolvente se retiró mediante evaporación al vacío. El residuo se vertió en 400 ml de agua, se ajustó con agitación hasta que el pH fue 9 y se almacenó durante una noche. El sólido precipitado se retiró por filtración, se lavó tres veces con agua y se secó para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se recristalizó en 80 ml de etanol anhidro/acetato de etilo (1:1) para obtener 8,0 g de un sólido de color blanco con un punto de fusión de 159,0 °C-162,2 °C y un rendimiento del 55,2 %.

Se añadieron 20 ml de etanol anhidro a 2,0 g del producto anterior, y se añadió gota a gota ácido clorhídrico concentrado hasta que el producto se disolvió por completo. Después de retirar el disolvente por evaporación al vacío, se añadieron 20 ml de acetato de etilo al residuo con agitación. El sólido precipitado se retiró por filtración para obtener 2,0 g de un sólido cristalino de color blanco con un punto de fusión de 203,2 °C-206,5 °C. Este punto de fusión coincide con el resultado del documento CN1955159A.

Ejemplo 2 no relacionado con la invención. Preparación de la Forma Cristalina I

Se recristalizaron 500 mg del compuesto de fórmula (I) en un disolvente mixto de 3 ml de etanol y 30 ml de acetato de etilo a 18 °C durante 1 día para obtener la Forma Cristalina I en forma de un cristal transparente e incoloro parecido a una aguja.

El punto de fusión de la Forma Cristalina I es 213,0 °C-213,8 °C, el difractograma de rayos X en polvo de la Forma Cristalina I se muestra en la Fig. 1, y el espectro de DSC de la Forma Cristalina I se muestra en la Fig. 2.

Además, según se determinó mediante la difracción de rayos X en polvo, el cristal obtenido de acuerdo con las condiciones de la Tabla 7 también es la Forma Cristalina I.

Tabla 7. Preparación de la Forma Cristalina I

N.º	Peso de la muestra (mg)	Disolvente	Volumen de disolvente (ml)	Condiciones de tratamiento
1	50	diclorometano	1,4	60 °C
2	50	acetonitrilo	3,2	60 °C
3	50	DMF	0,6	60 °C
4	50	dioxano	2,4	60 °C
5	50	etanol	0,5	60 °C
6	50	isopropanol	0,8	60 °C
7	50	n-propanol	0,6	60 °C
8	50	n-butanol	0,6	60 °C
9	50	diclorometano	1,4	40°C
10	50	acetonitrilo	3,2	40°C
11	50	DMF	0,6	40°C
12	50	dioxano	2,4	40°C
13	50	n-propanol	0,6	40°C
14	50	n-butanol	0,6	40°C
15	50	piridina	0,8	40°C
16	50	diclorometano	1,4	25°C
17	50	n-propanol	0,6	25°C
18	300	metanol	10	50 °C, vacío: -0,1 Mpa
19	300	n-butanol	14	70°C, vacío: -0,1 Mpa
20	300	acetonitrilo	25	50 °C, vacío: -0,1 Mpa
21	300	piridina	10	50 °C, vacío: -0,1 Mpa
22	300	dioxano	50	50 °C, vacío: -0,1 Mpa
23	500	isopropanol:éter de petróleo	8:80	18 °C, método de precipitación
24	500	DMF:acetato de etilo	4:40	18 °C, método de precipitación
25	500	acetonitrilo:acetato de etilo	10:100	18 °C, método de precipitación
26	500	etanol:acetato de etilo	3:30	18 °C, método de precipitación
27	200	piridina:acetato de etilo	5:50	18 °C, método de precipitación
28	200	-	-	105 °C, 4 h

(continuación)

N.º	Peso de la muestra (mg)	Disolvente	Volumen de disolvente (ml)	Condiciones de tratamiento

29	200	-	-	105 °C, 6 h
30	200	-	-	115 °C, 2 h
31	200	-	-	115°C, 4 h
32	200	-	-	140 °C, 1 h

Ejemplo 3. Preparación de la Forma Cristalina II

Se recristalizaron 50 mg del compuesto de fórmula (I) en 3,2 ml de acetonitrilo a 22 °C durante 15 días para obtener la Forma Cristalina II en forma de un cristal columnar transparente e incoloro.

El punto de fusión de la Forma Cristalina II es 209,5 °C-210,2 °C, el difractograma de rayos X en polvo de la Forma Cristalina II se muestra en la Fig. 3, y el espectro de DSC de la Forma Cristalina II se muestra en la Fig. 4.

Además, según se determinó mediante la difracción de rayos X en polvo, el cristal obtenido de acuerdo con las condiciones de la Tabla 8 también es la Forma Cristalina II.

Tabla 8. Preparación de la Forma Cristalina II

N.º	Peso de la muestra (mg)	Disolvente	Volumen de disolvente (ml)	Condiciones físicas
1	50	agua	4,5	40 °C
2	50	agua	4,5	25 °C
3	300	--	--	25 °C, humedad: 92,5 %, 5 días

Ejemplo 4 no relacionado con la invención. Preparación de la Forma Cristalina III

Se recristalizaron 300 mg del compuesto de fórmula (I) en 14 ml de cloroformo a 50 °C al vacío, y el disolvente se retiró rápidamente para obtener la Forma Cristalina III en forma de un sólido en polvo de color blanco.

El punto de fusión de la Forma Cristalina III es 210,1-211,9 °C, el difractograma de rayos X en polvo de la Forma Cristalina III se muestra en la Fig. 5, y el espectro de DSC de la Forma Cristalina III se muestra en la Fig. 6.

Además, según se determinó por el ensayo de punto de fusión y el DSC, el cristal obtenido de acuerdo con las condiciones de la Tabla 9 también es la Forma Cristalina III.

Tabla 9. Preparación de la Forma Cristalina III

N.º	Peso de la muestra (mg)	Disolvente	Volumen de disolvente (ml)	Condiciones físicas
1	300	diclorometano	15	50 °C, vacío: -0,09 Mpa
2	3000	--	--	alteración física de la red molecular
3	50	--	--	115 °C, 8 min

Ejemplo 5 no relacionado con la invención. Preparación de la Forma Cristalina IV

Se recristalizaron 500 mg del compuesto de fórmula (I) en un disolvente mixto de 4 ml de DMSO y 40 ml de acetato de etilo a 18 °C durante 1 día para obtener la Forma Cristalina IV en forma de un cristal transparente e incoloro parecido a un conglomerado.

El difractograma de rayos X en polvo de la Forma Cristalina IV se muestra en la Fig. 7, el punto de fusión de la Forma Cristalina IV es 213,2 °C-213,9 °C, y el espectro de DSC de la Forma Cristalina IV se muestra en la Fig. 8.

Ejemplo 6 no relacionado con la invención. Preparación de la Forma Cristalina V

Se recristalizaron 500 mg del compuesto de fórmula (I) en un disolvente mixto de 5 ml de cloroformo y 50 ml de éter de petróleo a 18 °C, y un sólido se precipitó rápidamente para obtener la forma cristalina V en forma de un sólido en polvo de color blanco.

El difractograma de rayos X en polvo de la forma cristalina V se muestra en la Fig. 9, el punto de fusión de la forma cristalina V es 211,8 °C-212,8 °C, y el espectro de DSC de la forma cristalina V se muestra en la Fig. 10.

Además, la forma cristalina V también puede obtenerse recristalizando el compuesto de fórmula (I) en un disolvente mixto de diclorometano y éter de petróleo con una proporción en volumen de 1:10 a 18 °C usando el método de precipitación.

Ejemplo 7. Ensayo de estabilidad durante el proceso de preparación del Compuesto de Fórmula (I) y Forma Cristalina II del Compuesto de Fórmula (I).

1. Instrumento de ensayo

Granulador húmedo de alta velocidad	Beijing Aeronautical manufacturing Technology Research Institute HLSH2-6A
8 prensas rotativas de troquel	Shanghai Tianxiang & Chentai Pharmaceutical Machinery Co., Ltd.
Difracción de rayos X en polvo	SHIMADZU, Japón, XRD-7000

2. Materiales de ensayo

(1) Materias primas

Compuesto de Fórmula (I)	Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 1
Forma Cristalina II	Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 3

(2) Excipientes

Hidroxipropil metil celulosa K4M (lote N.º WK19012NO2)	Dow Chemical, Estados Unidos
Celulosa microcristalina (lote N.º C1006066-S)	FMC, Estados Unidos
Povidona K30 (lote N.º 05400111258)	ISP, Estados Unidos
Estearato de magnesio (lote N.º 20091011)	Hunan ER-KANG Pharmaceutical Co., Ltd.

3. Método de ensayo

Se pesaron la materia prima y los excipientes de acuerdo con la formulación. Se usaron el método de fabricación de comprimidos por granulación seca y el método de fabricación de comprimidos por granulación húmeda para preparar los comprimidos del Compuesto de Fórmula (I) y la Forma Cristalina II del Compuesto de Fórmula (I), respectivamente, se usó el método de difracción de rayos X en polvo para controlar la transición cristalina de la materia prima en el polvo mixto, los gránulos secos y los comprimidos. Se preparó polvo de excipientes mixtos sin materia prima ni estearato de magnesio (excipientes de referencia) de acuerdo con la formulación de comprimidos, y se usó el método de difracción de rayos X en polvo para controlar los excipientes de referencia. El difractograma de rayos X en polvo de los excipientes de referencia se muestra en la Fig. 17.

(1) Método de fabricación de comprimidos por granulación húmeda

Formulación: 25 g del Compuesto de Fórmula (I) o la Forma Cristalina II del Compuesto de Fórmula (I) (calculados en base a una sustancia anhidra), 75 g de HPMC K4M CR, 150 g de celulosa microcristalina, una cantidad adecuada de una solución al 5 % de PVP etanol, y 2,5 g de estearato de magnesio.

Método de preparación:

① Todos los excipientes se secaron a 80 °C hasta que la pérdida por secado fue inferior al 3 %, y se pasaron a través de un tamiz de malla 80 para su uso adicional. El Compuesto de Fórmula (I) y la Forma Cristalina II del Compuesto de Fórmula (I) se pasaron a través de un tamiz de malla 80 para su uso adicional;
② La materia prima anterior y los excipientes se pesaron de acuerdo con la formulación (excepto el estearato de magnesio), se pusieron en un granulador húmedo de alta velocidad y se premezclaron durante 4 minutos para obtener el polvo mixto;
③ Una cantidad adecuada de la solución al 5 % de PVP K30 etanol se añadió al polvo mixto, que después se granuló y se secó con aire forzado a 60 °C, hasta que la pérdida por secado fue inferior al 4 %, y después los gránulos secos se obtuvieron después de granulación.
④ Los gránulos secos se mezclaron con el estearato de magnesio de acuerdo con la cantidad de formulación, para obtener comprimidos después de comprimir. El peso del comprimido fue 250 mg±15 mg, y la dureza fue 6±1 kg.

(2) Método de fabricación de comprimidos por granulación seca

Formulación: 25 g del Compuesto de Fórmula (I) o la Forma Cristalina II del Compuesto de Fórmula (I) (calculados en base a una sustancia anhidra), 75 g de HPMC K4M CR, 150 g de celulosa microcristalina y 2,5 g de estearato de magnesio.

Método de preparación:

① Todos los excipientes se secaron a 80 °C hasta que la pérdida por secado fue inferior al 3 %, y se pasaron a través de un tamiz de malla 80 para su uso adicional. Y el Compuesto de Fórmula (I) y la Forma Cristalina II del Compuesto de Fórmula (I) se pasaron a través de un tamiz de malla 80 para su uso adicional;
② La materia prima anterior y los excipientes se pesaron de acuerdo con la formulación (excepto el estearato de magnesio), mezclados por el método de adición de equivalentes, después se pasaron tres veces a través de un tamiz de malla 60, y se mezclaron bien para obtener el polvo mixto;
③ Se utilizaron troqueles de 18 mm para producir comprimidos grandes, con una dureza de 1 kg-2 kg. Los comprimidos grandes se fragmentaron y granularon para obtener los gránulos secos.
④ Los gránulos secos se mezclaron con el estearato de magnesio de acuerdo con la cantidad de formulación, para obtener comprimidos después de la fabricación de comprimidos. El peso del comprimido fue 250 mg±15 mg, y la dureza fue 6±1 kg.

4. Resultados del ensayo

(1) Método de fabricación de comprimidos por granulación húmeda

El difractograma de rayos X en polvo del Compuesto de Fórmula (I) durante el proceso de fabricación de comprimidos por granulación húmeda se muestra en la Fig.18.

El difractograma de rayos X en polvo de la Forma Cristalina II del Compuesto de Fórmula (I) durante el proceso de fabricación de comprimidos por granulación húmeda se muestra en la Fig.19.

Resultados: Puede verse a partir del difractograma de rayos X en polvo de los excipientes que, cuando 2θ<14, los excipientes no interfirieron con la detección de la materia prima, en consecuencia, se seleccionó el pico característico en 2θ<14 para controlar y evaluar la forma cristalina de la materia prima. Durante el proceso de fabricación de comprimidos por granulación húmeda, los picos característicos del Compuesto de Fórmula (I) expresados en grados 2θ a 5,9, 10,6 y 11,8 cambiaron significativamente en las fases de preparación de polvo mixto, gránulos secos y comprimidos, lo que significa que el Compuesto de Fórmula (I) no es estable durante el proceso de preparación. Durante el proceso de fabricación de comprimidos por granulación húmeda, los picos característicos de la Forma Cristalina II del Compuesto de Fórmula (I) expresados en grados 2θ a 5,9 y 11,8 no tienen cambios en las fases de preparación de polvo mixto, gránulos secos y comprimidos, lo que significa que la Forma Cristalina II es estable durante el proceso de preparación.

(2) Método de fabricación de comprimidos por granulación seca

El difractograma de rayos X en polvo del Compuesto de Fórmula (I) durante el proceso de fabricación de comprimidos por granulación seca se muestra en la Fig.20.

El difractograma de rayos X en polvo de la Forma Cristalina II del Compuesto de Fórmula (I) durante el proceso de fabricación de comprimidos por granulación seca se muestra en la Fig.21.

Resultados: Puede verse a partir del difractograma de rayos X en polvo de los excipientes que, cuando 2θ<14, los excipientes no interfirieron con el control de la materia prima, en consecuencia, se seleccionó el pico característico en 2θ<14 para controlar y evaluar la forma cristalina de la materia prima. Durante el proceso de fabricación de comprimidos por granulación seca, los picos característicos de la Compuesto de Fórmula (I) expresados en grados 2θ

a 10,6 y 11,7 tienen cambios en las fases de preparación de polvo mixto, gránulos secos y comprimidos, lo que significa que las propiedades físicas del Compuesto de Fórmula (I) no son estables durante el proceso de preparación. Durante el proceso de fabricación de comprimidos por granulación seca, los picos característicos de la Forma Cristalina II del Compuesto de Fórmula (I) expresados en grados 2θ a 5,9, 11,8 no tienen cambios en las fases de preparación de polvo mixto, gránulos secos y comprimidos, lo que significa que la Forma Cristalina II es estable durante el proceso de preparación.

Ejemplo 8. Estudio farmacocinético y de biodisponibilidad del Compuesto de Fórmula (I) y la Forma Cristalina I, la Forma Cristalina II y la Forma Cristalina III del Compuesto de Fórmula (I) en ratas

1. Instrumento y equipo

Espectrómetro de masas de triple cuadrupolo API 4000, con una fuente de ionización por nebulización iónica y un software de procesado de datos Analyst 1.4.1, Estados Unidos, empresa Applied Biosystem.

Sistema de HPLC Agilent 1200, que incluye una bomba de infusión binaria, un automuestreador, un calentador de columna y una válvula de intercambio, Estados Unidos, empresa Agilent; La columna es una columna C18 Agilent Eclipse XDB. Concentrador de muestras (50×4,6 mm, 1,8 μm) L-128, Beijing Laiheng Scientific Co. Ltd

2. Reactivo y material

n-Hexano (reactivo analítico)	China National Medicines Corporation Ltd.
Diclorometano (reactivo analítico)	Tianjin Fuchen Chemical Reagent Factory
Acetato de amonio (lote N.º 431311, 99,99+%)	Aldrich
Ácido acético (lote N.º 45727, ≥99 %)	Fluka
Metanol (calidad cromatográfica, lote N.º 1422107813)	Merck

3. Fármaco de ensayo

Suspensión en CMCNa del Compuesto de Fórmula (I) (preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 1)
Suspensión en CMCNa de la Forma Cristalina I (preparada de acuerdo con el método del Ejemplo 2)
Suspensión en CMCNa de la Forma Cristalina II (preparada de acuerdo con el método del Ejemplo 3)
Suspensión en CMCNa de la Forma Cristalina III (preparada de acuerdo con el método del Ejemplo 4)

4. Animal

24 ratas SD, mitad macho y mitad hembra, peso 200-260 g, proporcionadas por el centro de animales de Shandong Luye Pharmaceutical Co., Ltd., N.º de certificado SYXK-20090013.

5. Método

Las ratas se dividieron aleatoriamente en cuatro grupos (6 ratas/grupo) para recibir una dosis oral del Compuesto de Fórmula (I), la Forma Cristalina I, la Forma Cristalina II y la Forma Cristalina III a 4,5 mg/kg. Se recogieron muestras de sangre (0,40 ml) a través de la vena oftálmica a los 0 (para que sirva como control), 5 min, 0,25 h, 0,5 h, 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 6 h, 8 h, 10 h, 12 h, 24 h. Después de la centrifugación (10 min, 10000 rpm) de las muestras de sangre, se recogieron muestras de plasma y se almacenaron a -35 °C hasta el análisis.

6. Resultados

La curva de concentración en plasma-tiempo de los grupos del Compuesto de Fórmula (I), la Forma Cristalina I, la Forma Cristalina II y la Forma Cristalina III en las ratas se muestra en la Fig. 22.

Los parámetros farmacocinéticos *in vivo* de las ratas de los grupos del Compuesto de Fórmula (I), la Forma Cristalina I, la Forma Cristalina II y la Forma Cristalina III se muestran en la Tabla 10.

Tabla 10. Parámetros farmacocinéticos y biodisponibilidad relativa de la Fórmula (I), la Forma Cristalina I, la Forma Cristalina II y la Forma Cristalina III.

Parámetros	Unidad	Forma Cristalina I	Forma Cristalina II	Forma Cristalina III	Compuesto de Fórmula (I)*
Puntos de fusión	°C	213,0~213,8	209,5~210,2	209,5-212,6	203,2-206,5
AUC(0-t)	ug/l*h	194	130	187	138
AUC(0-∞)	ug/l*h	237	138	197	150
MRT(0-t)	h	5,20	4,95	3,69	4,86
MRT(0-∞)	h	8,13	5,60	4,36	5,33
t1/2z	h	4,68	2,38	2,83	2,59
Tmáx	h	2,75	3,5	0,54	2,77
CLz	l/h/kg	7,28	11,37	9,08	10,68
Vz	l/kg	43,0	38,5	38,3	40,1
Cmáx	ug/l	32,5	23,3	59,7	25,9
Biodisponibilidad relativa	(%)	141	94	135*	100
* P<0,05 * Compuesto de Fórmula (I) sin recristalización.					

cuando a las ratas se les administraron isodosis de suspensión en CMCNa del Compuesto de Fórmula (I), la Forma Cristalina I, la Forma Cristalina II y la Forma Cristalina III, las biodisponibilidades relativas de la Forma Cristalina I, la Forma Cristalina II y la Forma Cristalina III fueron del 141 %, 94 % y 135 % en las ratas, respectivamente. La biodisponibilidad de la Forma Cristalina II es equivalente al Compuesto de Fórmula (I), no existen diferencias significativas entre ellas no (p>0,05). Sin embargo, la biodisponibilidad de la Forma Cristalina I y la Forma Cristalina III es mejor que la del Compuesto de Fórmula (I) y tienen diferencias significativas en comparación con el Compuesto de Fórmula (I) (p<0,05). Los resultados demostraron que las diferentes formas cristalinas del Compuesto de Fórmula (I) tiene diferente absorción *in vivo*.

REIVINDICACIONES

1. Una Forma Cristalina II de [clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)etil]fenilo], **caracterizada porque** la Forma Cristalina II muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido utilizando radiación de CuK_α y que tiene picos característicos expresados en grados 2θ (±0,2° 2θ) a 5,899, 11,799, 14,481, 15,440, 18,420, 19,800 y 23,620.

2. La Forma Cristalina II de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada porque** la Forma Cristalina II muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos expresados en grados 2θ (±0,2° 2θ) a 5,899, 11,799, 13,779, 14,481, 15,039, 15,440, 17,701, 18,420, 19,800, 23,620 y 25,220.

3. La Forma Cristalina II de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizada porque** la Forma Cristalina II muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos expresados en grados 2θ (±0,2° 2θ) a 5,899, 10,280, 11,799, 13,779, 14,481, 15,039, 15,440, 15,920, 16,901, 17,701, 17,900, 18,420, 19,800, 20,679, 20,938, 21,819, 22,761, 23,242, 23,620, 24,799, 25,220, 26,001, 26,440, 26,717, 27,241, 27,780, 28,160, 28,719, 29,279, 29,796, 30,604, 31,340, 31,723, 31,901, 32,425, 32,939, 33,880, 34,282, 34,460, 35,141, 36,400, 37,225, 38,377 y 39,501.

4. La Forma Cristalina II de acuerdo con la reivindicación 3, **caracterizada porque** la Forma Cristalina II muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la Fig. 3.

5. La Forma Cristalina II de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene un punto de fusión de 209,5 °C-210,2 °C.

6. La Forma Cristalina II de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene un espectro de DSC con tres picos endotérmicos a 96 °C, 104 °C y 215 °C.

7. La Forma Cristalina II de acuerdo con la reivindicación 6, que tiene un espectro de DSC sustancialmente como se muestra en la Fig.4.

8. Un método para preparar la Forma Cristalina II de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende: disolver clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)etil] fenilo] en agua y recristalizar a 25 °C-40 °C.

9. Un método para preparar la Forma Cristalina II de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende: disolver clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)etil]fenilo en acetonitrilo y recristalizar a 25 °C, en el que la proporción en peso del clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)etil]fenilo (mg) con respecto al volumen del disolvente (ml) es de 10:1 a 20:1.

10. Un método para preparar la Forma Cristalina II de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende: colocar clorhidrato de 4-metilbenzoato de 4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)etil]fenilo a 25 °C a una humedad del 75 %-92,5 % en ausencia de disolvente durante 5-10 días.

11. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de la Forma Cristalina II de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

12. La Forma Cristalina II de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para su uso en el tratamiento de enfermedades asociadas con la recaptación de 5-hidroxitriptamina (5-HT) y/o norepinefrina (NA).

13. La Forma Cristalina II para el uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que las enfermedades asociadas con la recaptación de 5-hidroxitriptamina (5-HT) y/o norepinefrina (NA) son enfermedades del sistema nervioso central.

14. La Forma Cristalina II para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12 o 13, en la que las enfermedades asociadas con la recaptación de 5-hidroxitriptamina (5-HT) y/o norepinefrina (NA) son depresión, trastorno de ansiedad, trastorno de pánico, agorafobia, trastorno de estrés postraumático, trastorno disfórico premenstrual, fibromialgia, trastorno de déficit de atención, síndrome obsesivo compulsivo, trastorno autístico, autismo, esquizofrenia, obesidad, hiperorexia nerviosa y anorexia nerviosa, síndrome de Tourette, sofocos vasomotores, adicción a la cocaína o el alcohol, trastorno sexual, trastorno límite de la personalidad, síndrome de fatiga crónica, incontinencia urinaria, dolor, síndrome Shy-Drager, síndrome de Raynaud, enfermedad de Parkinson o epilepsia.

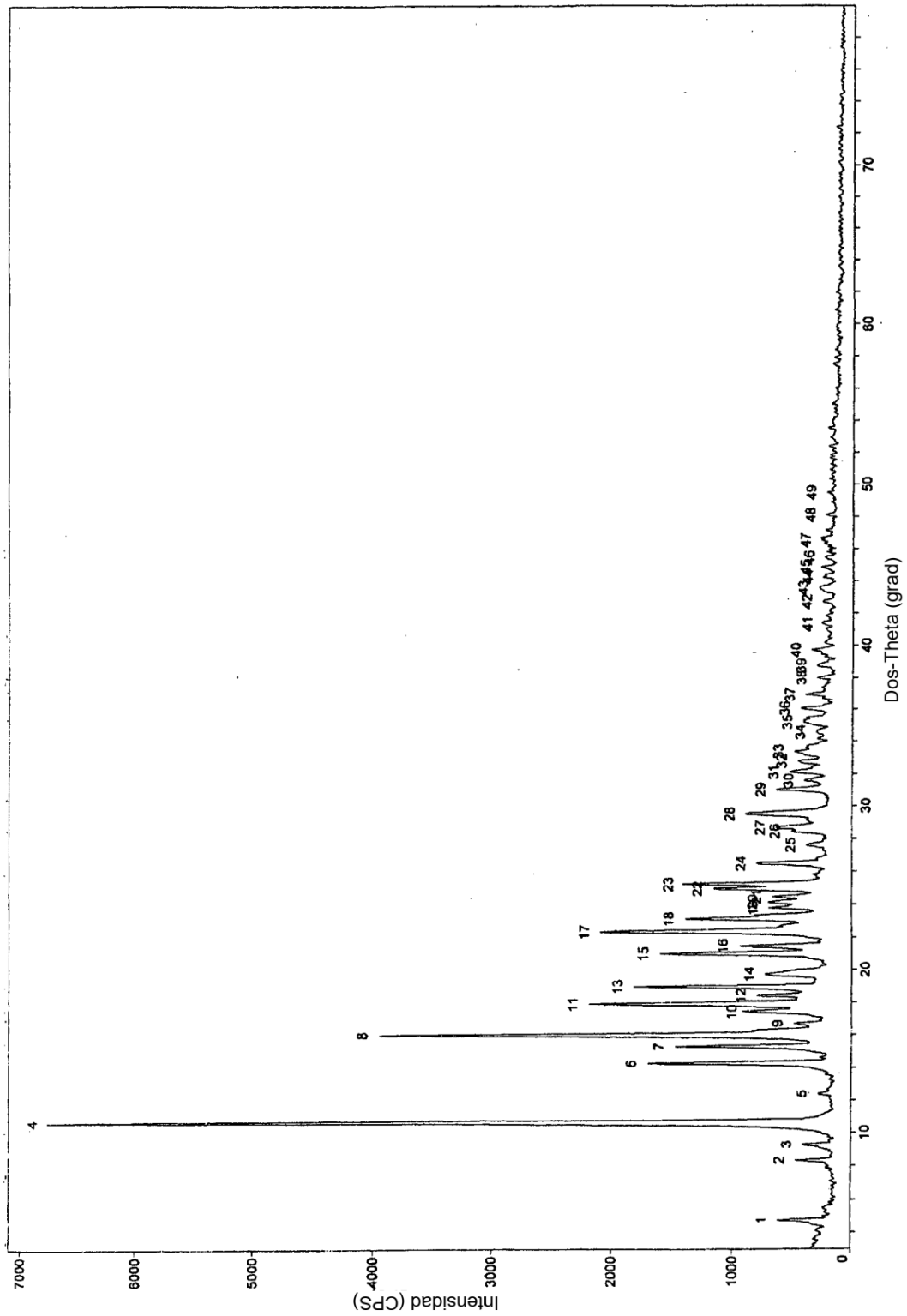

Intensidad (CPS)
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
Dos-Theta (grad)
10
20
30
40
50
60
70

Fig.1

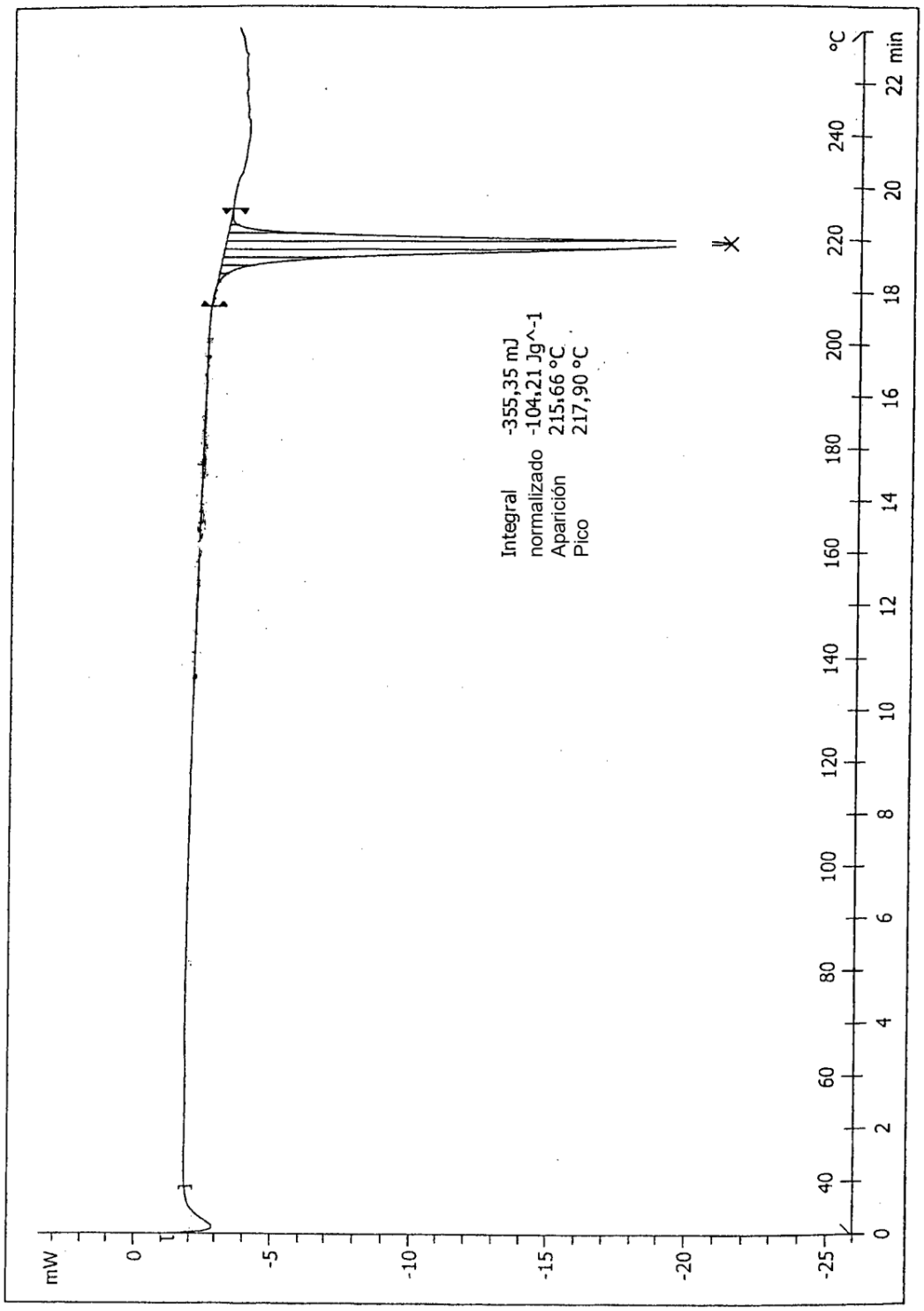

mW
0
-5
-10
-15
-20
-25
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
°C
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22 min
Integral -355,35 mJ
normalizado -104,21 Jg^-1
Aparición 215,66 °C
Pico 217,90 °C

Fig. 2

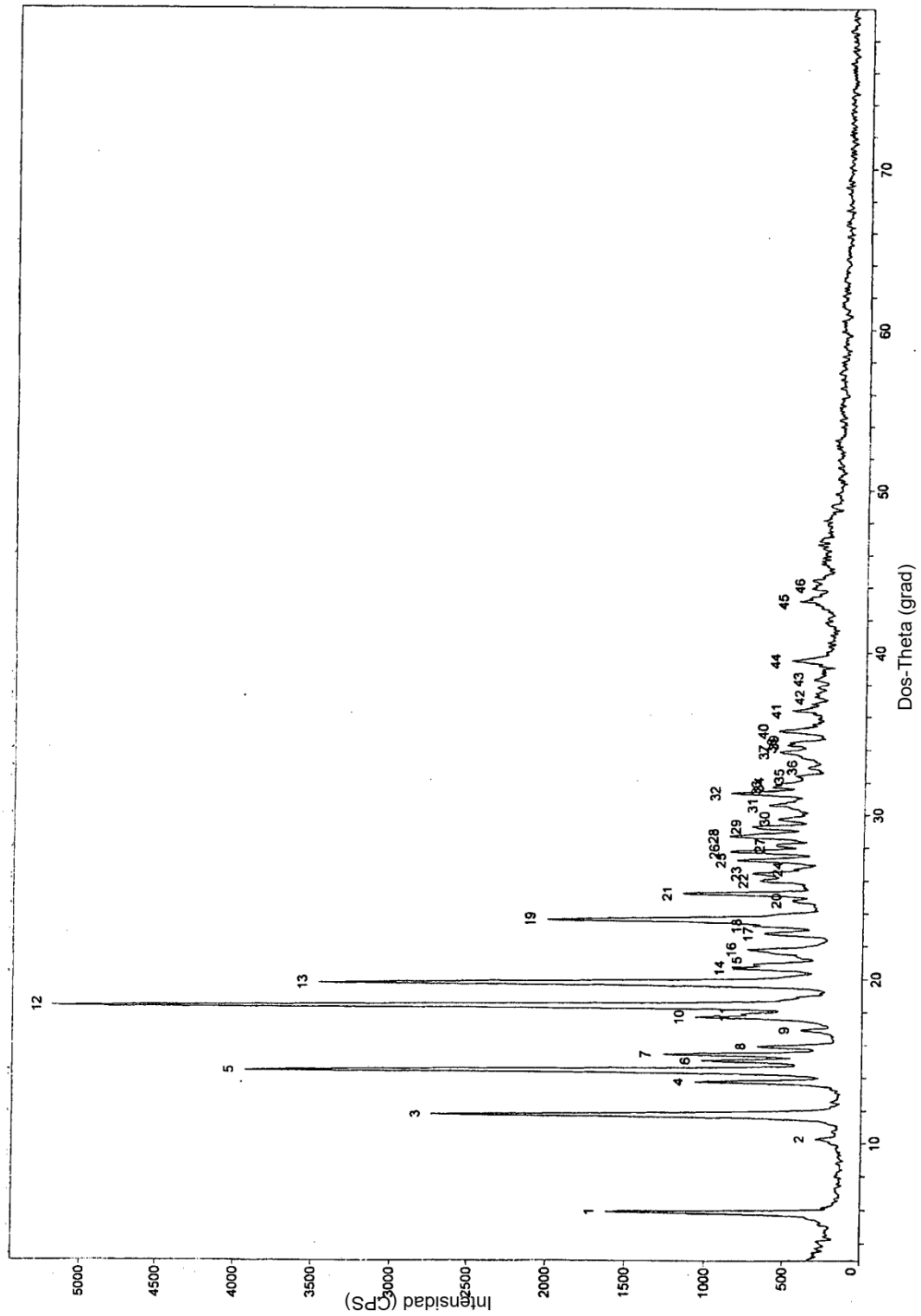


Fig. 3

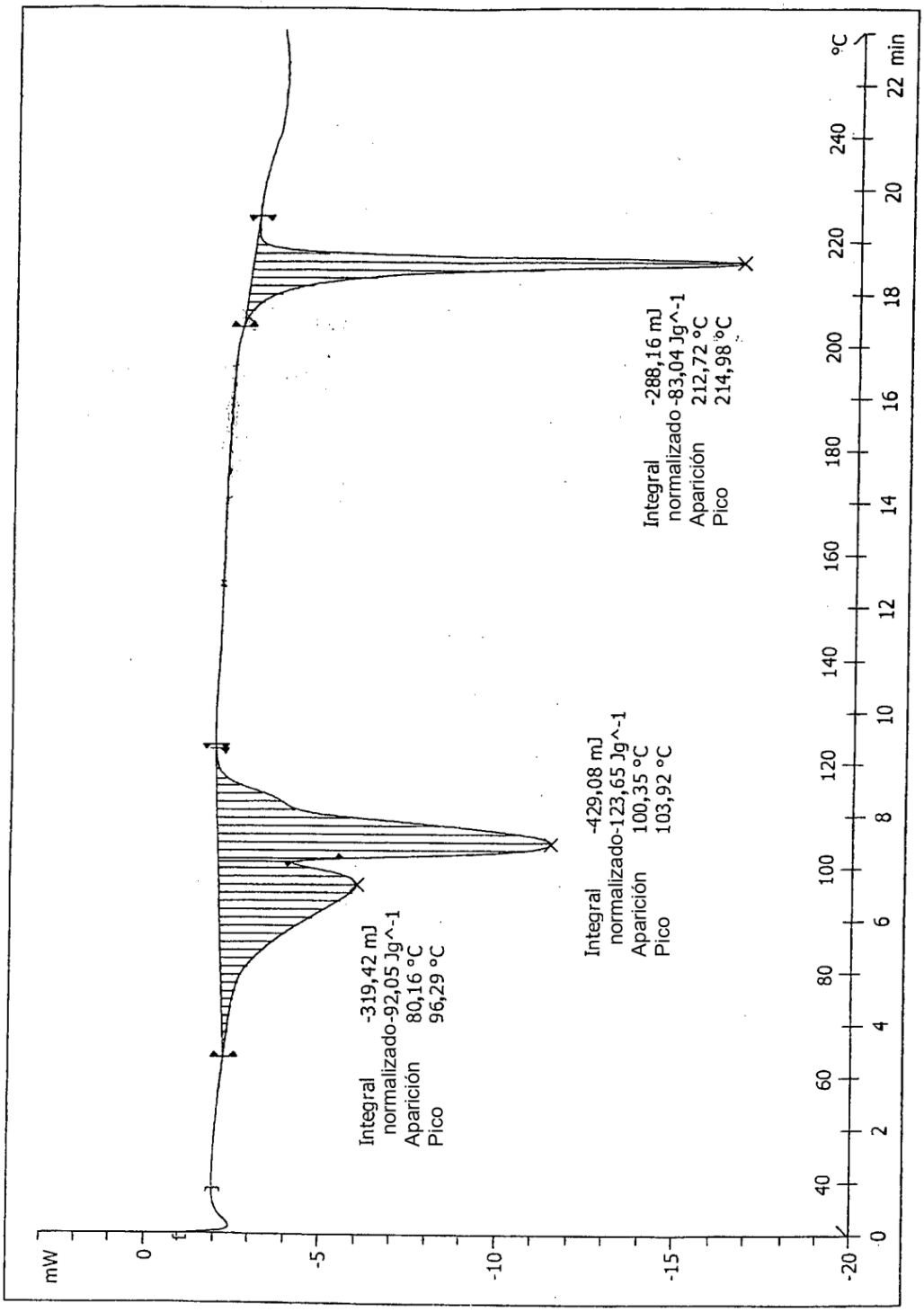

mW
0
-5
-10
-15
-20
°C
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22 min
Integral -319,42 mJ
normalizado-92,05 Jg^-1
Aparición 80,16 °C
Pico 96,29 °C
Integral -429,08 mJ
normalizado-123,65 Jg^-1
Aparición 100,35 °C
Pico 103,92 °C
Integral -288,16 mJ
normalizado-83,04 Jg^-1
Aparición 212,72 °C
Pico 214,98 °C

Fig. 4

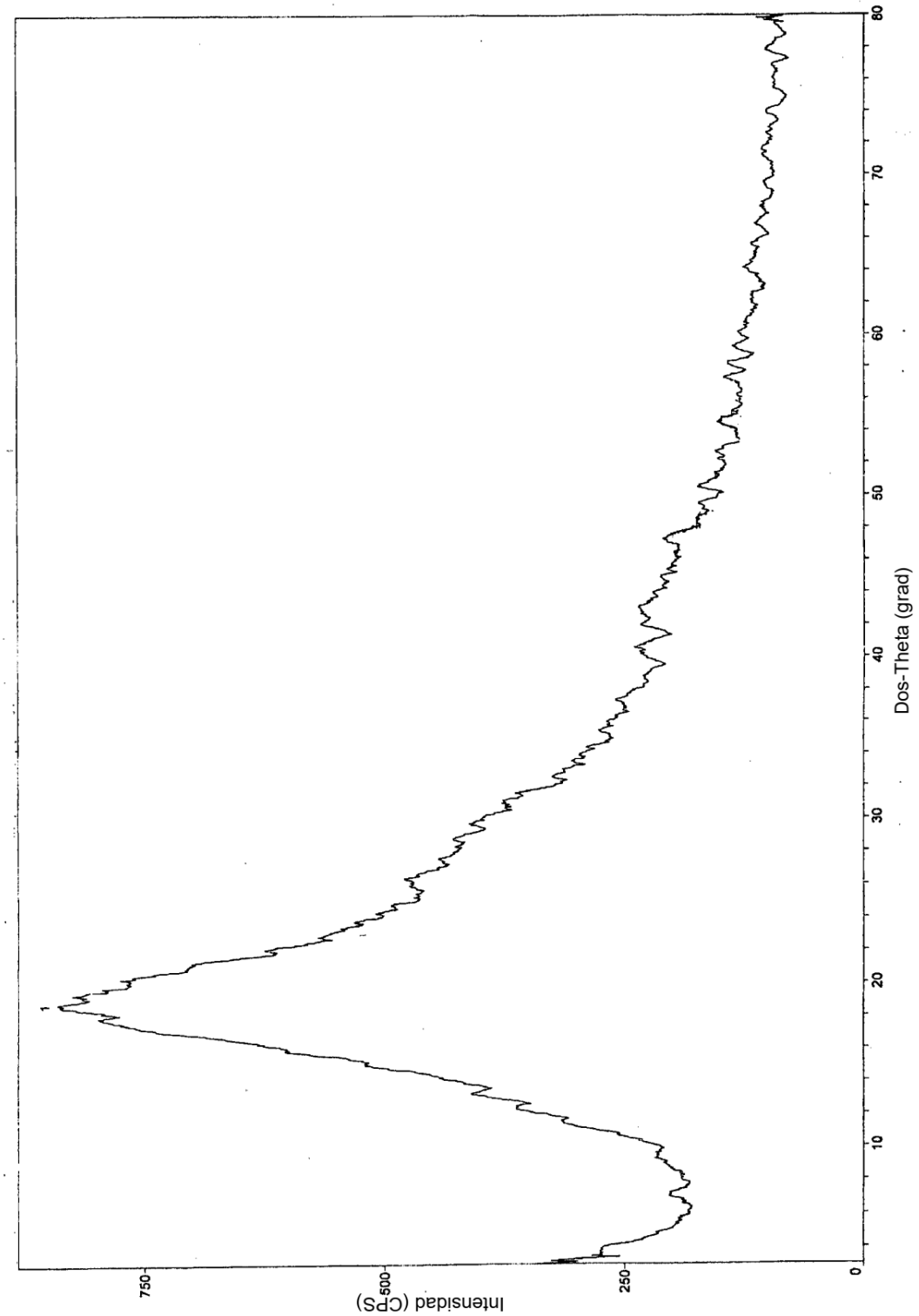

Intensidad (CPS)
750
500
250
0
10
20
30
40
50
60
70
80
Dos-Theta (grad)

Fig. 5

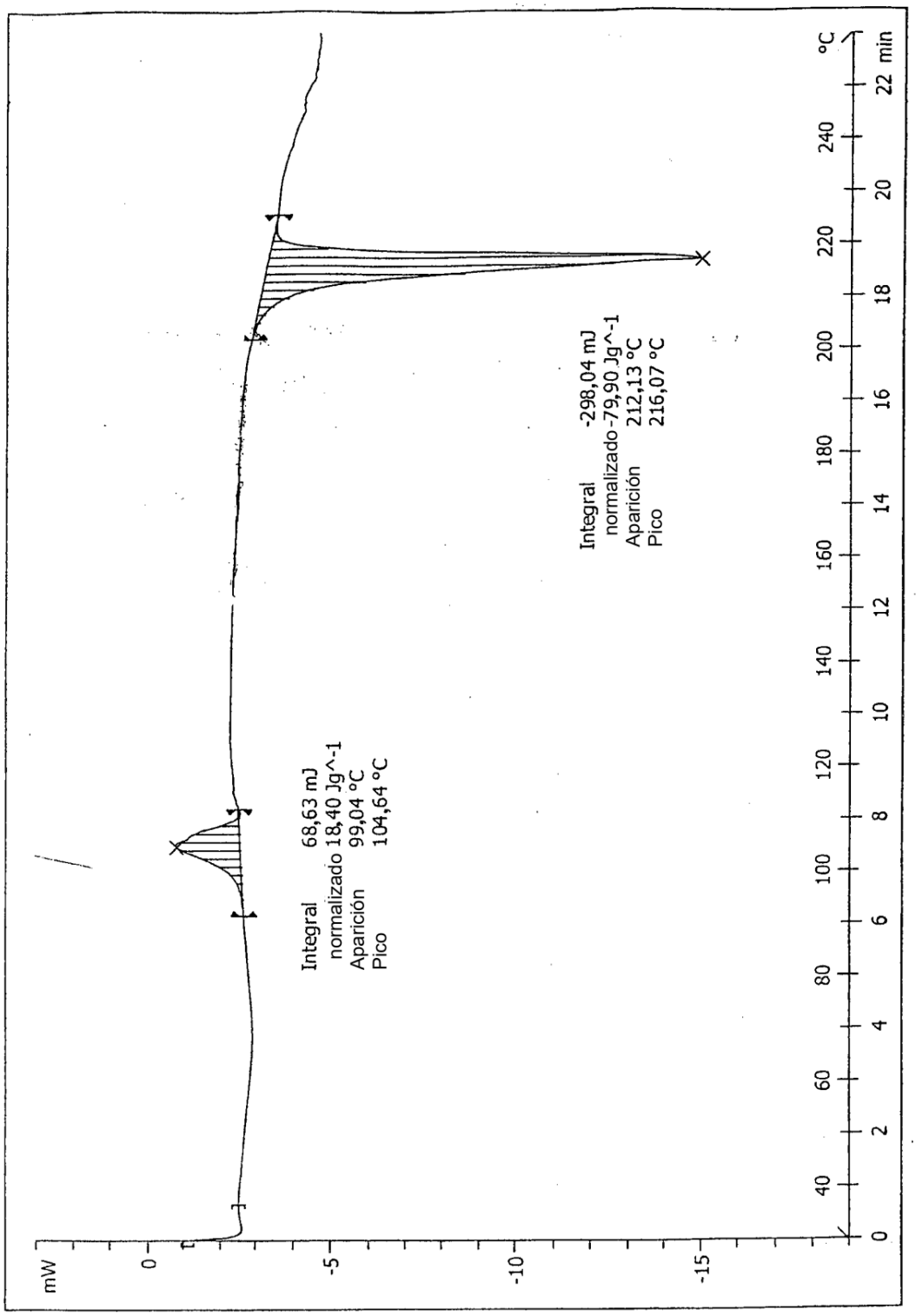

mW
0
-5
-10
-15
Integral 68,63 mJ
normalizado 18,40 Jg^-1
Aparición 99,04 °C
Pico 104,64 °C
Integral -298,04 mJ
normalizado -79,90 Jg^-1
Aparición 212,13 °C
Pico 216,07 °C
0
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
°C
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22 min

Fig. 6

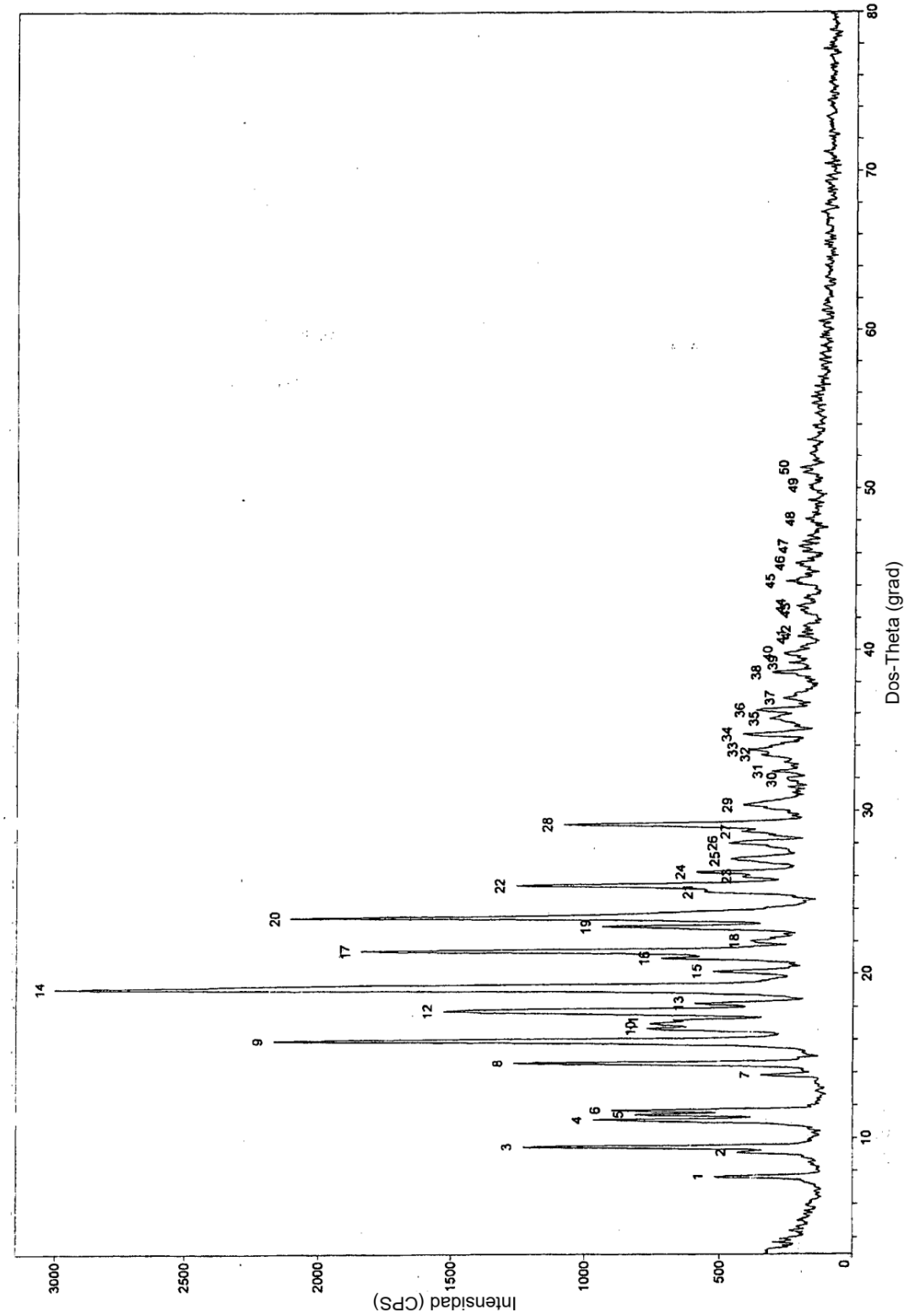


Fig. 7

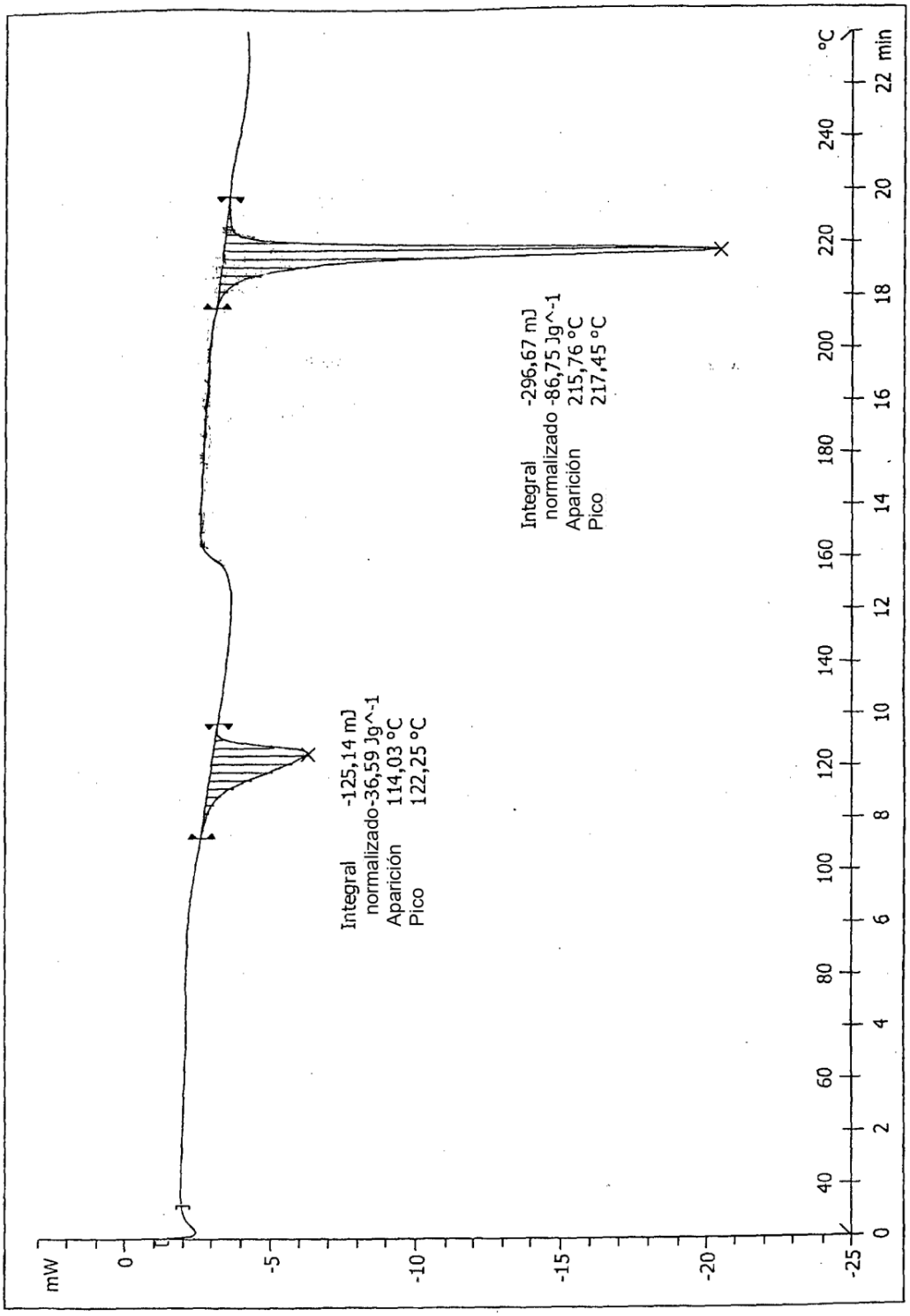

mW
0
-5
-10
-15
-20
-25
0
40
2
60
4
80
6
100
8
120
10
140
12
160
14
180
16
200
18
220
20
240
22 min
°C
Integral -125,14 mJ
normalizado -36,59 Jg^-1
Aparición 114,03 °C
Pico 122,25 °C
Integral -296,67 mJ
normalizado -86,75 Jg^-1
Aparición 215,76 °C
Pico 217,45 °C

Fig. 8

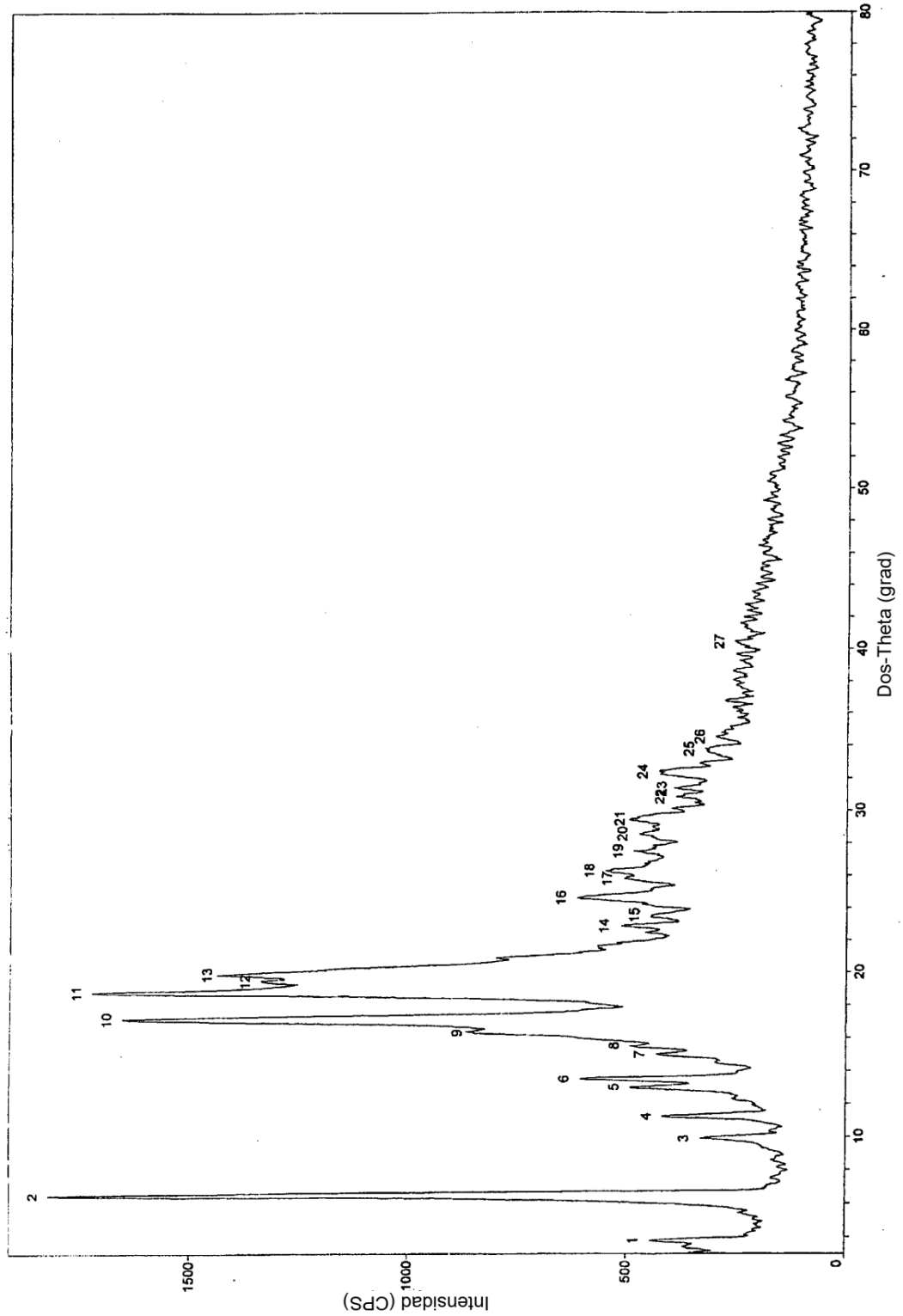

Intensidad (CPS)
1500
1000
500
0
Dos-Theta (grad)
10
20
30
40
50
60
70
80
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27

Fig. 9

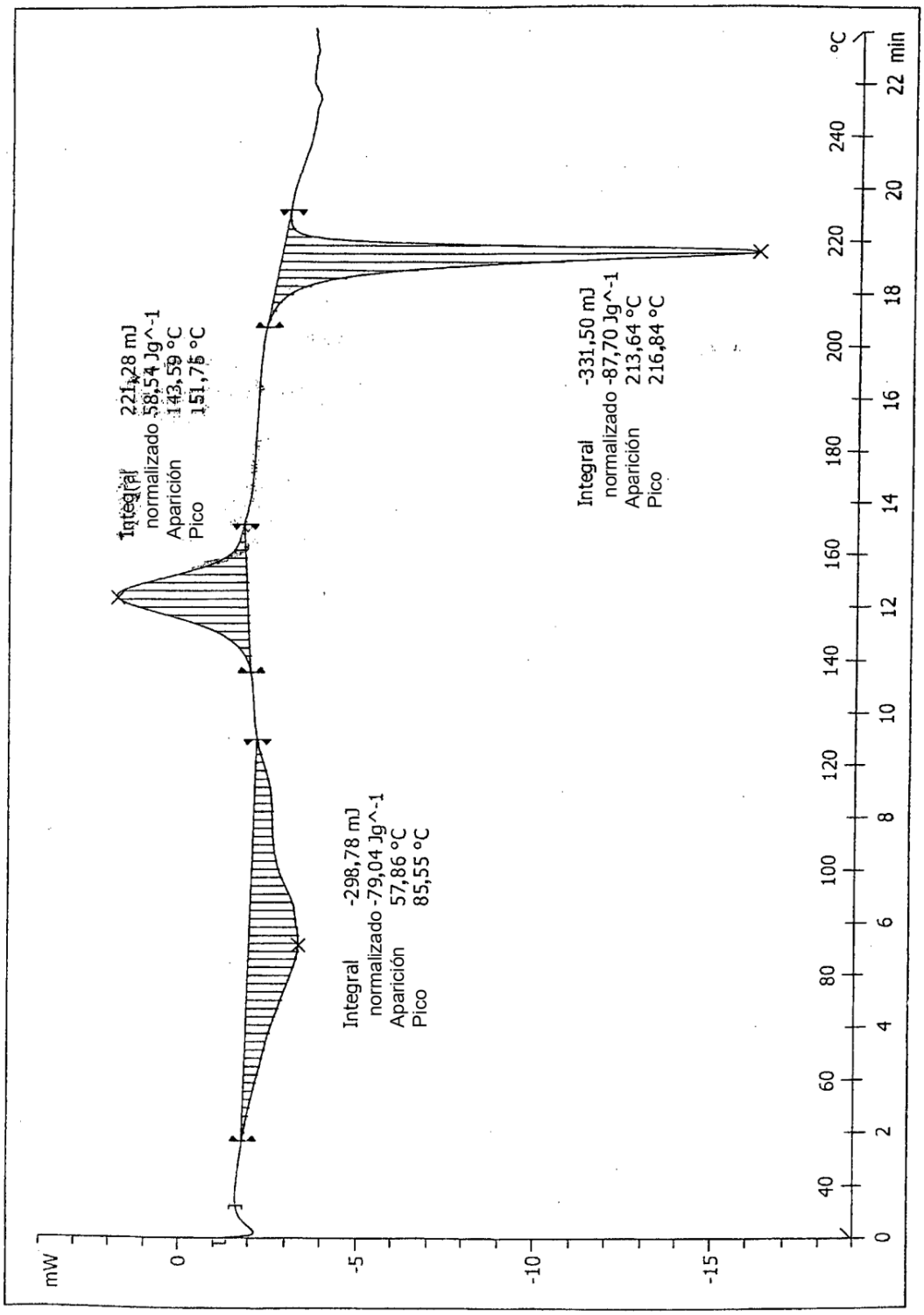

mW
0
-5
-10
-15
Integral 221,28 mJ
normalizado 58,54 Jg^-1
Aparición 143,59 °C
Pico 151,75 °C
Integral -298,78 mJ
normalizado -79,04 Jg^-1
Aparición 57,86 °C
Pico 85,55 °C
Integral -331,50 mJ
normalizado -87,70 Jg^-1
Aparición 213,64 °C
Pico 216,84 °C
0 40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 °C
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 min

Fig. 10

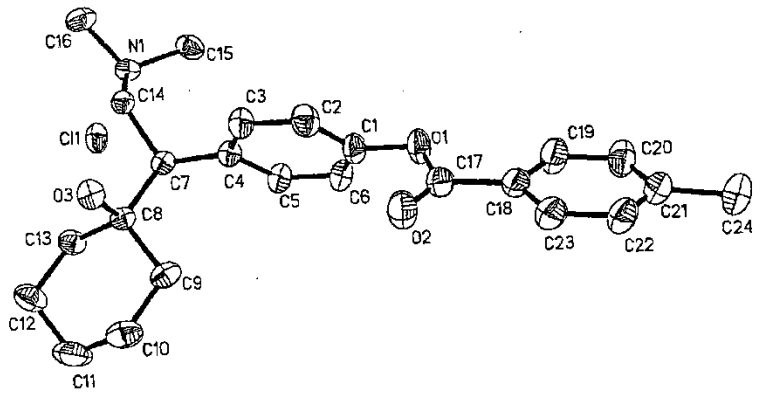

C16
N1
C15
C14
C3
C2
C1
O1
C19
C20
Cl1
C7
C4
C5
C6
C17
O3
C8
C18
C21
C24
C13
O2
C23
C22
C9
C12
C10
C11

Fig. 11

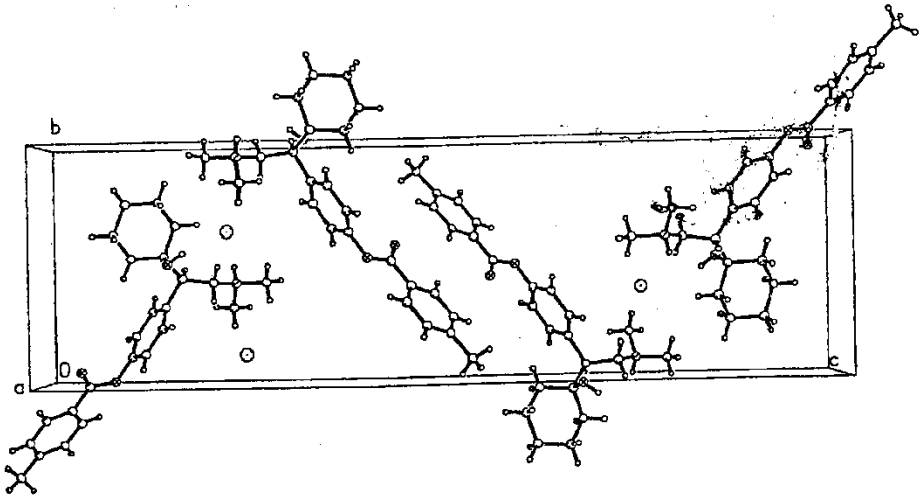

b
a
0
c

Fig. 12

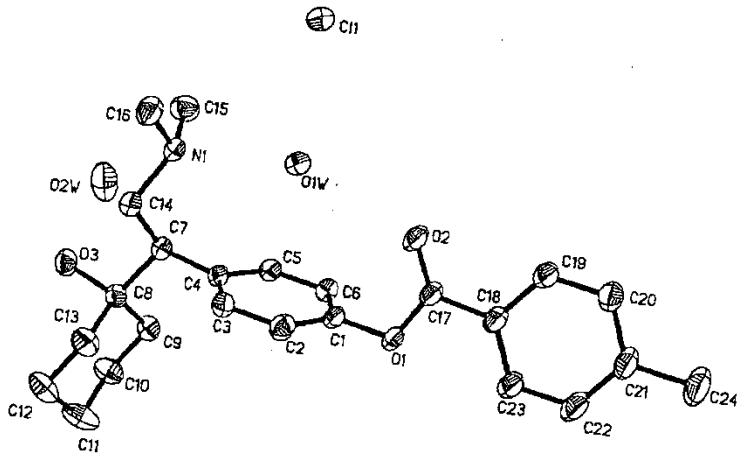

Cl1
C16
C15
N1
O2W
O1W
C14
C7
O3
C8
C4
C5
C6
O2
C19
C18
C20
C13
C9
C3
C2
C1
C17
O1
C10
C12
C11
C23
C22
C21
C24

Fig. 13

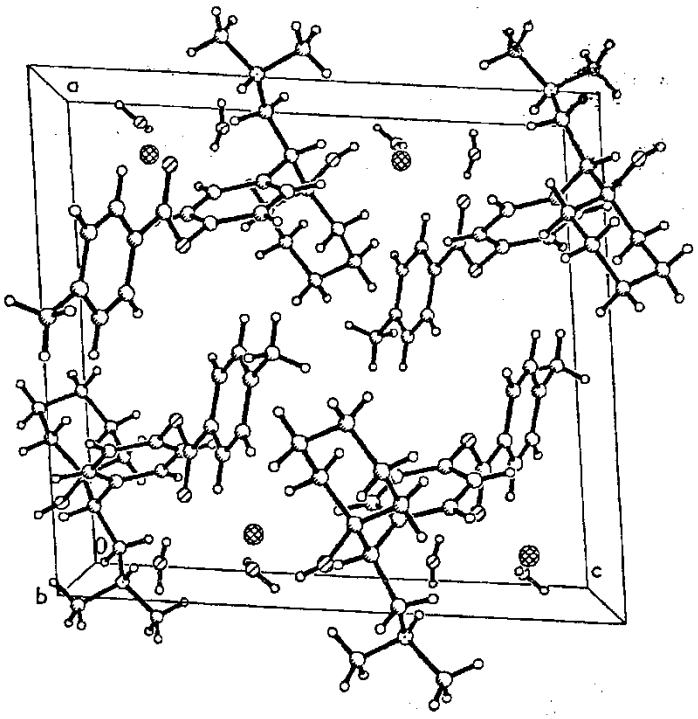

a
b
c

Fig. 14

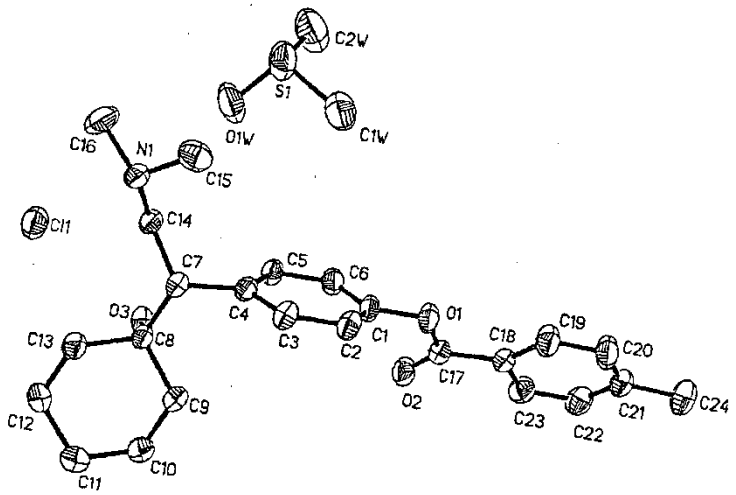

C2W
S1
O1W
C1W
C16
N1
C15
Cl1
C14
C7
C5
C6
O3
C4
O1
C13
C8
C3
C2
C1
C18
C19
C20
C17
O2
C12
C9
C23
C22
C21
C24
C11
C10

Fig. 15

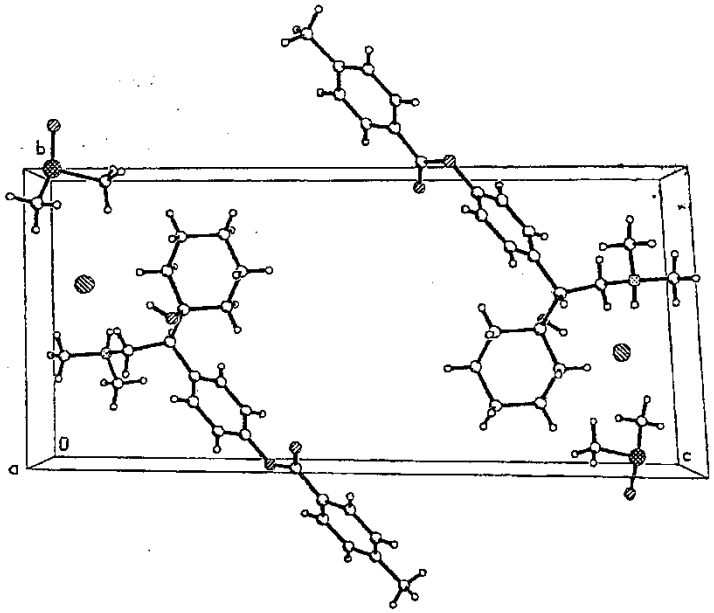

b
a
0
c

Fig. 16

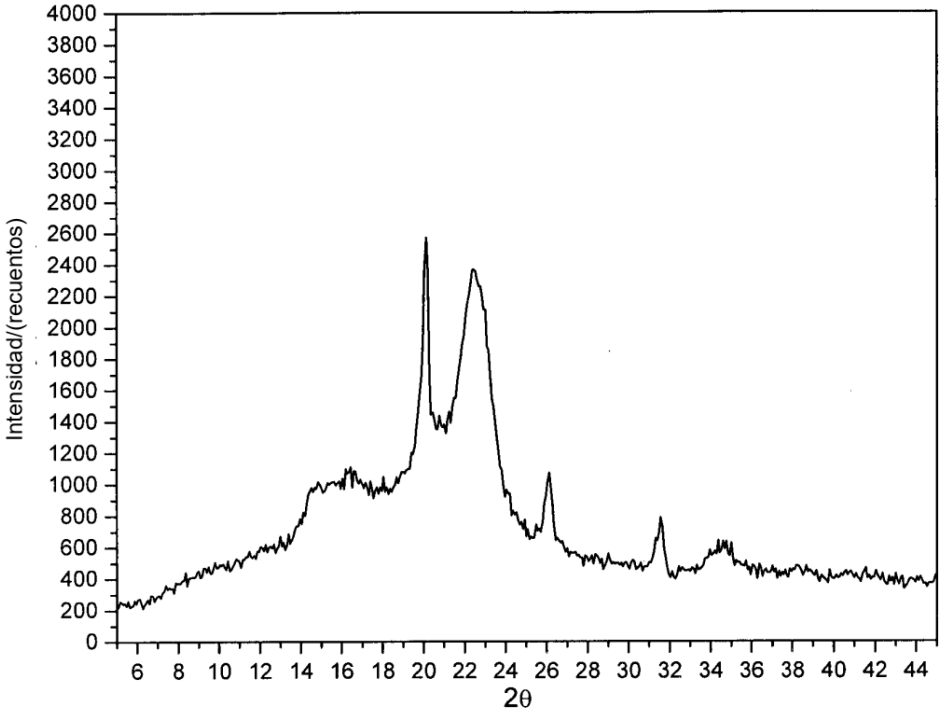

Intensidad/(recuentos)
2θ

Fig. 17

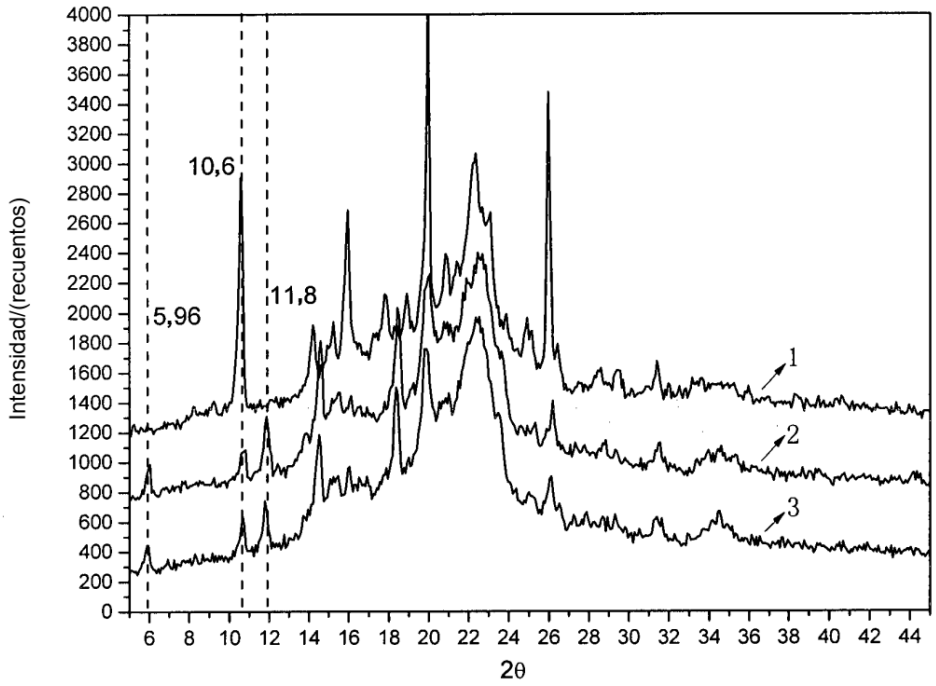

Intensidad/(recuentos)
10,6
5,96
11,8
1
2
3
2θ

Fig. 18

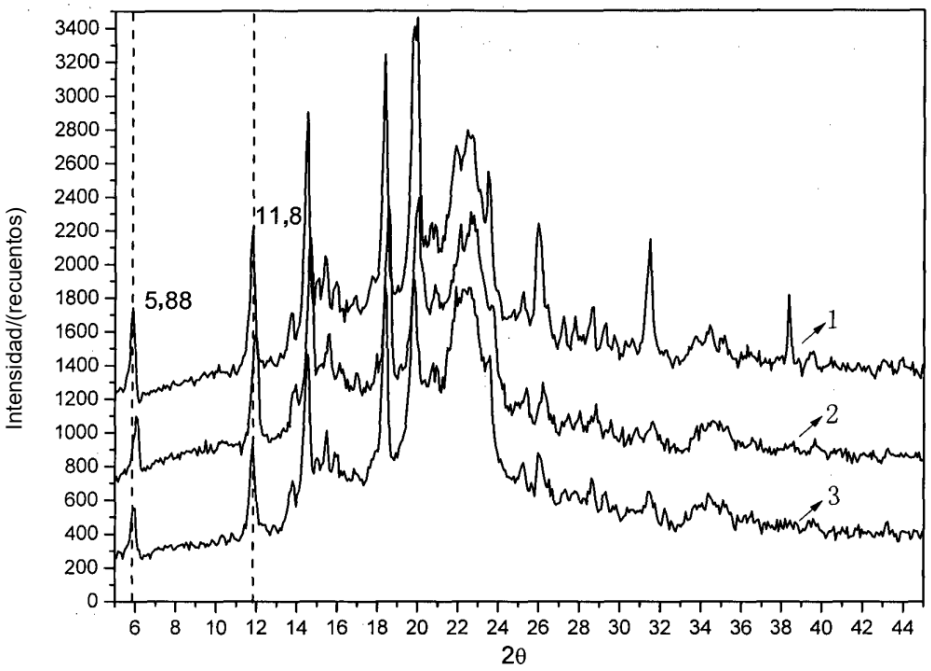

Intensidad/(recuentos)
2θ
5,88
11,8
1
2
3

Fig. 19

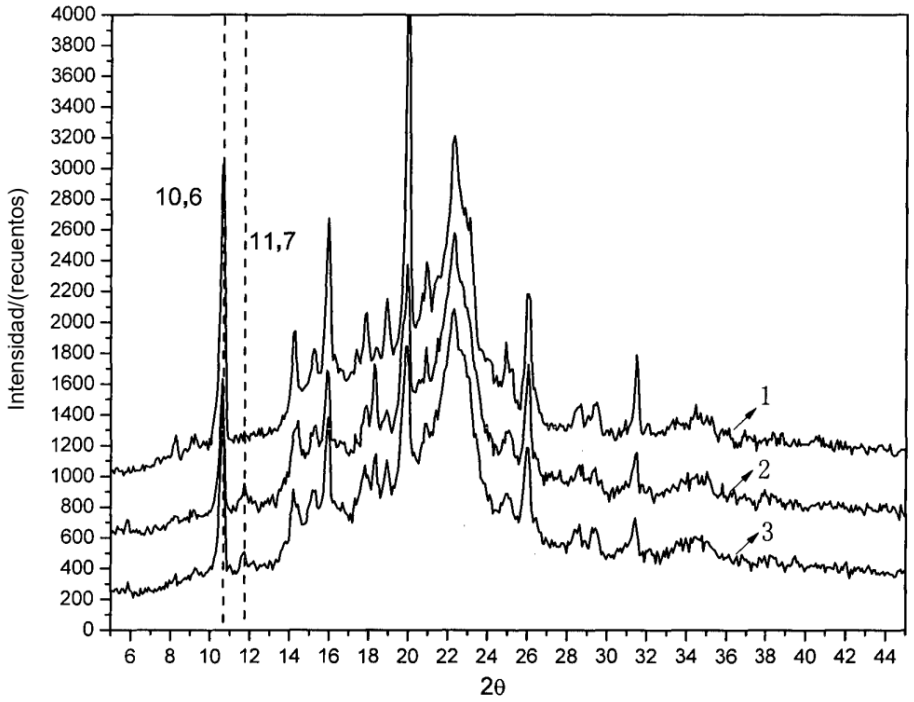

Intensidad/(recuentos)
2θ
10,6
11,7
1
2
3

Fig. 20

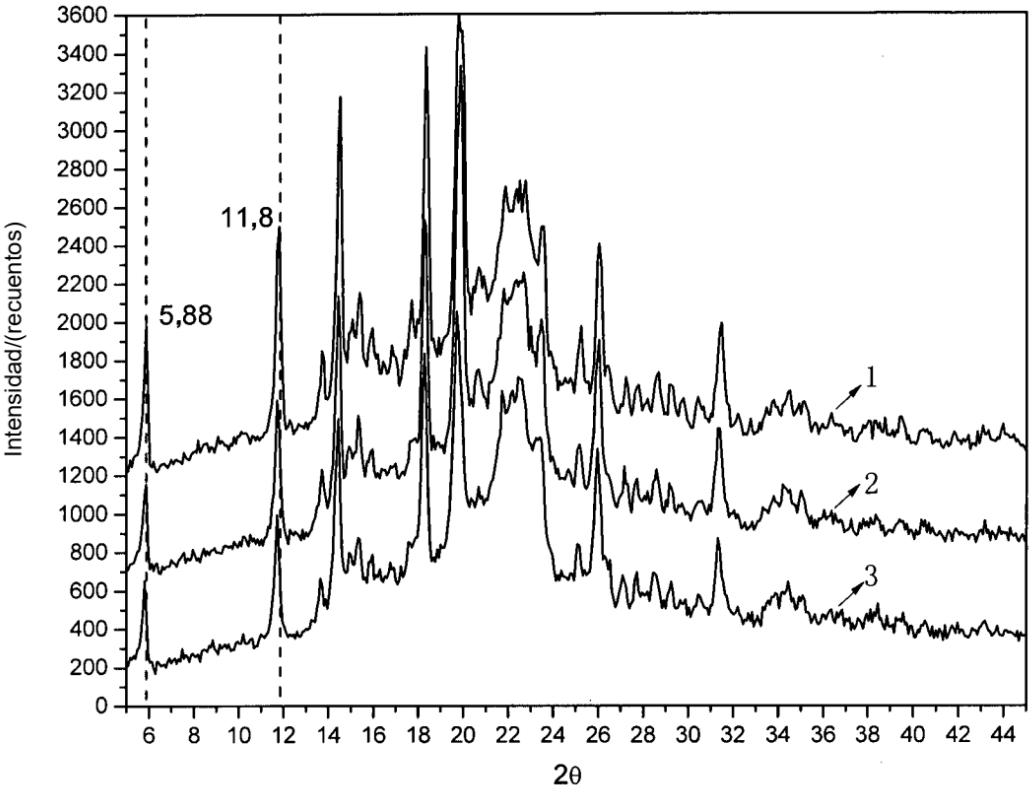

Intensidad/(recuentos)
2θ
5,88
11,8
1
2
3

Fig. 21

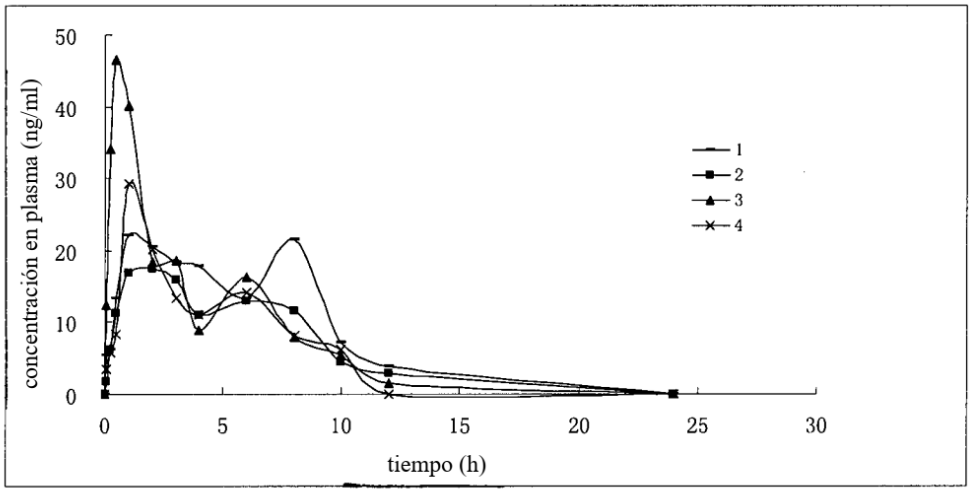

concentración en plasma (ng/ml)
tiempo (h)
1
2
3
4

Fig. 22