

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2012.07.06	(73) Titular(es): GRÜNENTHAL GMBH	
(30) Prioridade(s): 2011.07.08 EP 11005587	ZIEGLERSTRASSE 6, D-52078 AACHEN	DE
(43) Data de publicação do pedido: 2014.05.14	(72) Inventor(es):	
(45) Data e BPI da concessão: 2017.06.21	STEFAN KLUGE	CH
191/2017	MICHAEL GRUB	DE
	STEFAN PRÜHS	DE
	(74) Mandatário:	
	FERNANDO ANTÓNIO FERREIRA MAGNO	
	AV. 5 DE OUTUBRO, Nº 146, 7º ANDAR 1050-061 LISBOA	PT

(54) Epígrafe: **(1R,4R)-6'-FLUORO-N,N-DIMETIL-4-FENIL-4',9'-DI-HIDRO-3'H-ESPIRO[CICLO-
HEXANO-1,1'-PIRANO[3,4,B]INDOL]-4-AMINA CRISTALINA**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO REFERE-SE A FORMAS CRISTALINAS DE (1R,4R)-6'-FLUORO-N,N-DIMETIL-4-FENIL-4',9'-DI-HIDRO-3'H-ESPIRO[CICLO-HEXANO-1,1'-PIRANO[3,4,B]INDOL]-4-AMINA, A COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS E MEDICAMENTOS QUE COMPREENDEM ESTAS MODIFICAÇÕES, À UTILIZAÇÃO DESTAS MODIFICAÇÕES, ASSIM COMO A UM PROCESSO PARA O SEU ENRIQUECIMENTO.

RESUMO

"(1R,4R)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina cristalina"

A presente invenção refere-se a formas cristalinas de (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina, a composições farmacêuticas e medicamentos que compreendem estas modificações, à utilização destas modificações, assim como a um processo para o seu enriquecimento.

DESCRIÇÃO

"(1R,4R)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina cristalina"

CAMPO DA INVENÇÃO

A invenção refere-se a formas cristalinas específicas de (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina, a composições farmacêuticas que compreendem estas modificações, e a estas composições farmacêuticas para utilização no tratamento da dor.

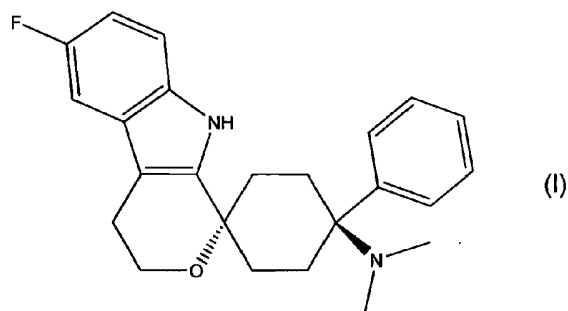
ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Os fármacos farmaceuticamente ativos podem existir em formas sólidas diferentes. Por exemplo, um fármaco pode existir em diferentes formas cristalinas, as quais possuem propriedades físicas e químicas diferentes.

Propriedades físicas diferentes podem levar a que formas cristalinas diferentes do mesmo fármaco possuam desempenhos a nível de processamento e armazenamento muito diferentes. Tais propriedades físicas incluem, por exemplo, estabilidade termodinâmica, morfologia cristalina (forma, configuração, estrutura, tamanho de partícula, distribuição de tamanhos de partícula, grau de cristalinidade, cor), comportamento de propagação de ondas, fluidez, densidade, densidade a granel, densidade do pó, densidade aparente, densidade vibrada, capacidade de esgotamento, capacidade de esvaziamento, dureza, deformabilidade, capacidade de trituração, compressibilidade, capacidade de compactação, fragilidade, elasticidade, propriedades calóricas (particularmente o ponto de fusão), solubilidade (particularmente solubilidade de equilíbrio, dependência da solubilidade do pH), dissolução (particularmente velocidade de dissolução, velocidade de dissolução intrínseca), capacidade de reconstituição, higroscopicidade, aderência, adesividade, tendência para carregamento eletrostático, e afins.

Além disso, propriedades químicas diferentes podem levar a que formas cristalinas diferentes do mesmo fármaco possuam propriedades de desempenho muito diferentes. Por exemplo, uma forma cristalina de baixa higroscopicidade (relativamente a outras formas cristalinas) pode possuir uma estabilidade química superior e uma maior estabilidade de vida em prateleira (cf. R. Hilfiker, *Polymorphism*, 2006 Wiley VCH, pp. 235-242).

Um fármaco particular que é de grande interesse para utilização no tratamento da dor de cancro (e outros distúrbios de dor aguda, visceral, neuropática e crónica) é a (1*r*,4*r*)-6'-fluoro-*N,N*-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4*b*]indol]-4-amina. Este fármaco é apresentado em seguida como o composto de fórmula (I).



(1*r*,4*r*)-6'-fluoro-*N,N*-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4-*b*]indol]-4-amina

As formas sólidas de (1*r*,4*r*)-6'-fluoro-*N,N*-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4*b*]indol]-4-amina que são conhecidas até agora não são satisfatórias em todos os aspetos e existe uma procura de formas sólidas vantajosas.

Em particular, existe uma procura de formas sólidas de (1*r*,4*r*)-6'-fluoro-*N,N*-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4*b*]indol]-4-amina que possuam propriedades diferentes das formas sólidas correspondentes ou de outras formas sólidas do diastereoisómero, isto é, de (1*s*,4*s*)-6'-fluoro-*N,N*-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4*b*]indol]-4-amina. Cada propriedade de um dos dois diastereoisómeros que difira da propriedade correspondente do

outro dos dois diastereoisómeros pode ser útil para separar os dois diastereoisómeros um do outro. O isolamento de formas sólidas puras de (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4b]indol]-4-amina é muito desejável de um ponto de vista farmacêutico.

É um objeto da invenção proporcionar formas ou modificações de (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina que possuam vantagens comparadas com as formas ou modificações do estado da técnica.

Este objeto foi alcançado pela presente invenção. Verificou-se surpreendentemente que podem ser preparadas diferentes formas cristalinas de (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4b]indol]-4-amina, as quais possuem propriedades fundamentalmente diferentes. Estas formas cristalinas da invenção são aqui descritas.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

As Figuras 1a, 1b, 1c, 1d, 1e, 1f, 1g, 1h, 1i e 1l mostram os padrões de PXRD das formas cristalinas A, B, C, D, E, F, G, H, I e L.

As Figuras 2a, 2b, 2c, 2d, 2e, 2f, 2g, 2h, 2i e 2l mostram os espectros de Raman das formas cristalinas A, B, C, D, E, F, G, H, I e L.

DESCRIÇÃO DETALHADA

O composto de acordo com a fórmula geral (I) pode ser sistematicamente referido como "1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-6-fluoro-1,3,4,9-tetra-hidropirano[3,4-b]-indol (trans)" ou como "(1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina", respetivamente.

O composto de acordo com a fórmula geral (I) pode estar presente como a base livre. A definição da base livre do composto de acordo com fórmula geral (I) tal como aqui

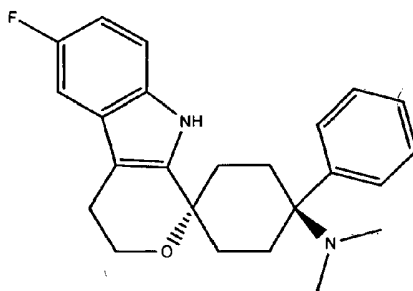
utilizada inclui solvatos, cocristais e formas cristalinas. Para efeitos do fascículo, "base livre" preferivelmente significa que o composto de acordo com fórmula geral (I) não está presente na forma de um sal, particularmente não na forma de um sal de adição de ácido. O grupo funcional mais básico do composto de acordo com fórmula geral (I) é a sua porção N,N-dimetilamino, a qual é assim, de acordo com a invenção, preferivelmente nem protonada nem quaternizada. Por outras palavras, o par de eletrões livre do átomo de azoto da porção N,N-dimetilamino está presente como uma base de Lewis. Métodos para determinar se uma substância química está presente como a base livre ou como um sal são conhecidos do perito na matéria, tal como RMN de ^{14}N ou ^{15}N de estado sólido, difração de raios X, IV, Raman, XPS. RMN de ^1H registada em solução também pode ser utilizada para ter em conta a presença de protonação.

Exceto se explicitamente referido de outro modo, todos os valores 2θ referem-se a um difratograma de raios X obtido por meio de radiação de $\text{CuK}\alpha$ com um comprimento de onda de 1,54060 Å. Os termos valores 2θ e ângulos 2θ são utilizados sinonimamente.

Exceto se explicitamente referido de outro modo, todos os valores em ppm referem-se a ppm em peso, isto é, ppmp.

Um aspeto preferido da presente invenção refere-se a formas cristalinas específicas de (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4b]indol]-4-amina.

A presente invenção refere-se a formas cristalinas do composto de acordo com a fórmula (I)



(I),

em que as respectivas formas cristalinas possuem:

A: picos de difração de raios X (radiação $\text{CuK}\alpha$) a $7,8\pm0,2$ (2θ); $13,5\pm0,2$ (2θ); $16,8\pm0,2$ (2θ); $17,6\pm0,2$ (2θ); $18,3\pm0,2$ (2θ), $18,6\pm0,2$ (2θ), $19,4\pm0,2$ (2θ); $19,7\pm0,2$ (2θ); $25,8\pm0,2$ (2θ); $26,3\pm0,2$ (2θ); $27,6\pm0,2$ (2θ) e $28,3\pm0,2$ (2θ); ou

B: picos de difração de raios X (radiação $\text{CuK}\alpha$) a $9,8\pm0,2$ (2θ), $16,7\pm0,2$ (2θ), $17,8\pm0,2$ e $24,1\pm0,2$ (2θ).

Em algumas concretizações preferidas, a forma cristalina de acordo com a invenção compreende um pico de difração de raios X a cerca de $18,9\pm0,5$ (2θ). Em algumas concretizações preferidas, a forma cristalina de acordo com a invenção compreende um pico de difração de raios X a cerca de $18,9\pm0,4$ (2θ). Em algumas concretizações preferidas, a forma cristalina de acordo com a invenção compreende um pico de difração de raios X a cerca de $18,9\pm0,3$ (2θ). Todos os valores 2θ referem-se a um difratograma de raios X medido utilizando radiação $\text{CuK}\alpha$ possuindo um comprimento de onda de $1,54060 \text{ \AA}$.

Preferivelmente, o referido pico de difração de raios X exibe uma intensidade relativa de pelo menos 30%, mais preferivelmente de pelo menos 35%, ainda mais preferivelmente de pelo menos 40%, ainda mais preferivelmente de pelo menos 45%, muito preferivelmente de pelo menos 50% e em particular, de pelo menos 55%.

Preferivelmente, a forma cristalina de acordo com a invenção possui um pico de Raman a cerca de $921\pm5 \text{ cm}^{-1}$, a cerca de $1002\pm5 \text{ cm}^{-1}$ e a cerca de $1572\pm5 \text{ cm}^{-1}$.

A forma cristalina de acordo com a invenção pode ser um não solvato (forma não solvatada) ou anidrato.

Numa concretização preferida, a forma cristalina é um não solvato.

Numa concretização preferida, a forma cristalina é um hidrato, preferivelmente selecionado do grupo consistindo em

mono-hidrato, hemi-hidrato, di-hidrato, tri-hidrato e suas misturas. Em algumas concretizações preferidas, a forma cristalina é um di-hidrato.

Foi inesperadamente constatado que algumas formas cristalinas de (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4b]indol]-4-amina aqui divulgadas possuem surpreendentemente uma maior estabilidade do que outras formas, tal como é demonstrado nos exemplos. Por exemplo, a forma cristalina A consegue de modo significativo e surpreendente uma maior estabilidade do que outras formas.

Além disso, foi surpreendentemente constatado que em alguns solventes a solubilidade de alcoolatos de (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4b]indol]-4-amina pode diferir substancialmente da solubilidade do diastereoisómero e seus solvatos, respetivamente, nomeadamente de (1s,4s)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4b]indol]-4-amina. Assim, estas solubilidades diferentes podem ser utilizadas para separar os dois diastereoisómeros um do outro. Por exemplo, quando o diastereoisómero (1r,4r) forma um alcoolato com uma solubilidade comparativamente baixa e o diastereoisómero (1s,4s) não forma nenhum alcoolato, ou forma um alcoolato com uma solubilidade substancialmente superior, o diastereoisómero (1r,4r) pode ser precipitado de modo diastereosseletivo e removido por filtração, permitindo assim uma purificação fácil em larga escala do diastereoisómero (1r,4r).

Outro aspeto da presente invenção refere-se a um processo para a produção de uma forma cristalina de acordo com a invenção.

Numa concretização preferida, o processo compreende o passo de

(a-1) suspensão de (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4,b]-indol]-4-amina num solvente.

Os solventes convencionais conhecidos dos peritos na matéria podem ser utilizados como solventes numa suspensão deste tipo, tais como água ou solventes orgânicos selecionados do grupo consistindo em álcoois tais como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol e n-butanol; ésteres tais como acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo e acetato de isobutilo; cetonas tais como acetona, 2-butanona, pentan-2-ona, pentan-3-ona, hexan-2-ona e hexan-3-ona; éteres tais como éter terc-butilmetílico, éter dietílico, tetra-hidrofurano, éter diisopropílico e 1,4-dioxano; nitrilos tais como acetonitrilo; hidrocarbonetos aromáticos tais como tolueno; hidrocarbonetos saturados tais como n-pentano, n-hexano e n-heptano; hidrocarbonetos clorados tais como diclorometano e clorofórmio; e também N-metil-2-pirrolidona, dimetilformamida e dimetilsulfóxido; e suas misturas.

Numa concretização preferida, o solvente compreende água.

Noutra concretização preferida, o solvente compreende pelo menos um solvente orgânico selecionado do grupo consistindo em metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, dimetilformamida e dimetilsulfóxido.

Ainda noutra concretização preferida, o solvente compreende pelo menos um solvente orgânico selecionado do grupo consistindo em álcoois C4 a C6 tais como n-butanol; ésteres tais como acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo e acetato de isobutilo; cetonas tais como acetona, 2-butanona, pentan-2-ona, pentan-3-ona, hexan-2-ona e hexan-3-ona, éteres tais como éter terc-butilmetílico, éter dietílico, tetra-hidrofurano, éter diisopropílico e 1,4-dioxano; nitrilos tais como acetonitrilo; hidrocarbonetos aromáticos tais como tolueno; hidrocarbonetos clorados tais como diclorometano e clorofórmio; e suas misturas. Numa concretização preferida, o solvente não contém água nem qualquer solvente selecionado do grupo consistindo em metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, dimetilformamida e dimetilsulfóxido.

Preferivelmente, no processo de acordo com a invenção, o passo (a-1) é realizado a uma temperatura inferior ou ao

ponto de ebulição do respetivo solvente, preferivelmente a uma temperatura não superior a 80 °C, mais preferivelmente não superior a 60 °C, ainda mais preferivelmente não superior a 40 °C, e em particular numa gama de temperaturas de 15-35 °C.

Preferivelmente, no processo de acordo com a invenção, a suspensão obtida no passo (a-1) é agitada durante um período de tempo de pelo menos 2 h, preferivelmente pelo menos 4 h, mais preferivelmente pelo menos 8 h, ainda mais preferivelmente pelo menos 12 h, ainda mais preferivelmente pelo menos 16 h, muito preferivelmente pelo menos 24 h, e em particular pelo menos 2 dias.

Preferivelmente, o processo de acordo com a invenção compreende ainda o passo de

(b-1) separação, preferivelmente por filtração, do sólido obtido no passo (a-1).

Preferivelmente, o processo de acordo com a invenção compreende adicionalmente o passo de

(c-1) secagem do sólido obtido no passo (b-1).

Preferivelmente, no processo de acordo com a invenção, o passo (c-1) é realizado sob ar. No entanto, é também possível a secagem sob vácuo, mais preferivelmente a um vácuo de 0 a 900 mbar, ainda mais preferivelmente a um vácuo de 1 a 500 mbar, e em particular a um vácuo de 10 a 200 mbar.

Preferivelmente, no processo de acordo com a invenção, o passo (c-1) é realizado a uma gama de temperaturas de 0 a 60 °C, preferivelmente de 10 °C a 50 °C, mais preferivelmente de 20 a 40 °C.

Noutra concretização preferida, o processo compreende o passo de

(a-2) dissolução de (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4,b]-indol]-4-amina num solvente.

Os solventes convencionais conhecidos dos peritos na matéria podem ser utilizados como solventes numa suspensão deste tipo, em particular solventes orgânicos selecionados do grupo consistindo em álcoois tais como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol e n-butanol; ésteres tais como acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo e acetato de isobutilo; cetonas tais como acetona, 2-butanona, pentan-2-ona, pentan-3-ona, hexan-2-ona e hexan-3-ona; éteres tais como éter terc-butilmetílico, éter dietílico, tetra-hidrofurano, éter diisopropílico e 1,4-dioxano; nitrilos tais como acetonitrilo; hidrocarbonetos aromáticos tais como tolueno; hidrocarbonetos clorados tais como diclorometano e clorofórmio; e também N-metil-2-pirrolidona, dimetilformamida e dimetilsulfóxido; e suas misturas.

Hidrocarbonetos saturados, tais como n-pentano, n-hexano e n-heptano, e água são menos adequados, sendo o composto (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina apenas pouco solúvel nestas substâncias. No entanto, podem também ser utilizadas misturas destas substâncias com pelo menos um dos solventes listados anteriormente, tais como misturas contendo um hidrocarboneto saturado e ainda pelo menos um solvente selecionado do grupo consistindo em cetonas, éteres e hidrocarbonetos clorados. Por exemplo, as misturas n-heptano/butanona, n-heptano/diclorometano, n-heptano/acetona, n-heptano/tetra-hidrofurano, n-hexano/butanona, n-hexano/diclorometano, n-hexano/acetona e n-hexano/tetra-hidrofurano são também preferidas.

Preferivelmente, no processo de acordo com a invenção, o passo (a-2) é realizado a uma temperatura inferior ou ao ponto de ebulição do respetivo solvente, preferivelmente a uma temperatura não superior a 80 °C, mais preferivelmente não superior a 60 °C, ainda mais preferivelmente não superior a 40 °C, e em particular numa gama de temperaturas de 20-40 °C.

Numa concretização preferida, o processo de acordo com a invenção compreende adicionalmente o passo de

(b-2) evaporação do solvente da solução obtida no passo (a-2).

Métodos adequados para evaporar o solvente são conhecidos do perito na matéria. Preferivelmente, no processo de acordo com a invenção, o solvente é evaporado em ar, corrente de ar, ou corrente de gás inerte, em particular em corrente de argon ou azoto. No entanto, dependendo da forma cristalina a ser obtida, é também possível a evaporação do solvente sob vácuo, por exemplo, por meio de um evaporador rotativo.

Preferivelmente, no processo de acordo com a invenção, o solvente é evaporado a temperatura ambiente. No entanto, dependendo da forma cristalina a ser obtida, é também possível a evaporação do solvente a uma temperatura elevada, p. ex., no intervalo de 20 °C a 60 °C.

Noutra concretização preferida, o processo compreende adicionalmente o passo de

(b-2') precipitação de (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4,b]-indol]-4-amina da solução obtida no passo (a-2).

Métodos de precipitação adequados são conhecidos do perito na matéria. No processo de acordo com a invenção, o passo (b-2') pode ser realizado por redução do volume da solução obtida no passo (a-2) e/ou por arrefecimento da solução, preferivelmente a uma temperatura de no máximo 15 °C, mais preferivelmente no máximo 10 °C, ainda mais preferivelmente no máximo 4-8 °C, e/ou por arrefecimento da solução, preferivelmente a uma temperatura de pelo menos 10 °C, mais preferivelmente pelo menos 30 °C, ainda mais preferivelmente pelo menos 60 °C abaixo da temperatura de acordo com o passo (a-2).

Numa concretização preferida, o passo (b-2') é realizado pela adição de um meio no qual a (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano-[3,4,b]indol]-4-amina é apenas pouco solúvel ("antissolvente") à solução obtida no passo (a-2). O referido meio é preferivelmente selecionado do grupo consistindo em

hidrocarbonetos saturados, tais como n-pentano, n-hexano e n-heptano; éteres tais como éter terc-butilmetílico e éter diisopropílico; etanol e água.

A quantidade do meio no qual a (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina é apenas pouco solúvel, ou seja, o precipitante ou antissolvente, é preferivelmente selecionada de tal modo que, sob a sua adição, tem início a precipitação do componente dissolvido. A precipitação do componente dissolvido começa preferível ou imediatamente após a adição do precipitante ou em alternativa com um atraso de 2 segundos a 120 minutos. Preferivelmente, a precipitação do componente dissolvido começa dentro de um período de tempo de no máximo 60 minutos, mais preferivelmente no máximo 30 minutos, ainda mais preferivelmente no máximo 10 minutos, ainda mais preferivelmente no máximo 5 minutos, muito preferivelmente no máximo 2 minutos, e em particular no máximo 30 segundos. Numa concretização especialmente preferida, a precipitação do componente dissolvido começa imediatamente após a adição do precipitante.

Além disso, a quantidade do meio no qual a (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina é apenas pouco solúvel, o precipitante ou antissolvente, é preferivelmente selecionada de tal modo que o componente dissolvido está completamente, ou pelo menos até 90% da quantidade inicial, precipitado dentro de um período de tempo de no máximo 90 minutos, mais preferivelmente de no máximo 80 minutos, ainda mais preferivelmente de no máximo 70 minutos, e muito preferivelmente de no máximo 60 minutos após o antissolvente ter sido completamente adicionado.

Preferivelmente, no processo de acordo com a invenção, após o passo (b-2) ou respetivamente (b-2'), todos os outros passos são realizados a uma temperatura entre 40 e 0 °C, preferivelmente entre 35 e 5 °C, mais preferivelmente entre 25 e 15 °C.

Preferivelmente, o processo de acordo com a invenção compreende adicionalmente o passo de

(c-2') separação, preferivelmente por filtração, do precipitado obtido no passo (b-2').

Preferivelmente, o processo de acordo com a invenção compreende adicionalmente o passo de

(d-2') secagem do sólido obtido no passo (c-2').

Preferivelmente, no processo de acordo com a invenção, o passo (d-2') é realizado sob uma corrente de ar ou gás inerte, tal como uma corrente de árgon ou azoto. No entanto, dependendo da forma cristalina a ser obtida, é também possível a evaporação do solvente a uma temperatura elevada, p. ex. dentro da gama de 20 °C a 60 °C.

No que segue, qualquer referência a uma "forma cristalina" refere-se a uma forma cristalina de (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina.

Um aspeto adicional da presente invenção refere-se a uma forma cristalina A.

A forma cristalina A compreende picos de difração de raios X a cerca de $17,6 \pm 0,2$ (2 θ), cerca de $18,3 \pm 0,2$ (2 θ), cerca de $18,6 \pm 0,2$ (2 θ), cerca de $26,3 \pm 0,2$ (2 θ), cerca de $25,8 \pm 0,2$ (2 θ), cerca de $7,8 \pm 0,2$ (2 θ), cerca de $13,5 \pm 0,2$ (2 θ), cerca de $16,8 \pm 0,2$ (2 θ), cerca de $19,4 \pm 0,2$ (2 θ), cerca de $19,7 \pm 0,2$ (2 θ), cerca de $27,6 \pm 0,2$ (2 θ) e cerca de $28,3 \pm 0,2$ (2 θ).

Em algumas concretizações, o padrão de difração de raios X de pós compreende adicionalmente picos característicos a cerca de $11,7 \pm 0,2$ graus 2 θ e cerca de $31,6 \pm 0,2$ graus 2 θ .

Além disso, a forma cristalina A de acordo com a invenção pode ser caracterizada por possuir adicionalmente pelo menos um pico de difração de raios X selecionado do grupo consistindo em cerca de $12,2 \pm 0,2$ (2 θ), cerca de $20,6 \pm 0,2$ (2 θ), cerca de $22,3 \pm 0,2$ (2 θ), cerca de $22,6 \pm 0,2$ (2 θ), cerca de $23,5 \pm 0,2$ (2 θ), cerca de $23,9 \pm 0,2$ (2 θ), cerca

de $25,0 \pm 0,2$ (2θ), cerca de $29,1 \pm 0,2$ (2θ) e cerca de $30,0 \pm 0,2$ (2θ).

A forma cristalina A de acordo com a invenção pode ainda ser caracterizada por poder opcionalmente compreender um ou mais picos de difração de raios X selecionados do grupo consistindo em

cerca de $12,2 \pm 0,2$ (2θ), cerca de $20,6 \pm 0,2$ (2θ), cerca de $22,3 \pm 0,2$ (2θ), cerca de $22,6 \pm 0,2$ (2θ),
cerca de $23,5 \pm 0,2$ (2θ), cerca de $23,9 \pm 0,2$ (2θ), cerca de $25,0 \pm 0,2$ (2θ), cerca de $29,1 \pm 0,2$ (2θ) e
cerca de $30,0 \pm 0,2$ (2θ), e por adicionalmente possuir pelo menos um pico de difração de raios X selecionado do grupo consistindo em

cerca de $8,8 \pm 0,2$ (2θ),
cerca de $9,1 \pm 0,2$ (2θ), cerca de $10,5 \pm 0,2$ (2θ), cerca de $11,7 \pm 0,2$ (2θ), cerca de $15,2 \pm 0,2$ (2θ), cerca de $16,0 \pm 0,2$ (2θ), cerca de $21,5 \pm 0,2$ (2θ), cerca de $22,0 \pm 0,2$ (2θ), cerca de $24,2 \pm 0,2$ (2θ), cerca de $27,2 \pm 0,2$ (2θ), cerca de $29,5 \pm 0,2$ (2θ), cerca de $31,6 \pm 0,2$ (2θ), cerca de $32,3 \pm 0,2$ (2θ), cerca de $32,6 \pm 0,2$ (2θ) e cerca de $33,8 \pm 0,2$ (2θ).

Todos os valores 2θ indicados anteriormente referem-se a um difratograma de raios X obtido por meio de radiação $\text{CuK}\alpha$ com um comprimento de onda de $1,54060 \text{ \AA}$.

Em análises de DSC, a forma cristalina A de acordo com a presente invenção preferivelmente exibe um evento endotérmico com uma temperatura de pico a cerca de $295\text{--}310^\circ\text{C}$ (isto é, a forma cristalina possui uma endotérmica de fusão a cerca de $295\text{--}310^\circ\text{C}$), tal como por exemplo a cerca de $298\text{--}308^\circ\text{C}$, ou mesmo a cerca de $300\text{--}306^\circ\text{C}$, ou a cerca de $302\text{--}305^\circ\text{C}$. Em algumas concretizações preferidas, a forma cristalina exibe um evento endotérmico com uma temperatura de pico a cerca de $303\text{--}304^\circ\text{C}$.

A forma cristalina A de acordo com a presente invenção pode ainda ser caracterizada por possuir pelo menos um pico de Raman a cerca de $1569 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ e/ou pelo menos um pico de Raman a cerca de $1002 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$. A este respeito, deve ser entendido que se considera que todos os picos de Raman aqui citados incluem adicionalmente valores que são aproximados

(ou próximos) do valor citado. Por exemplo, quando é aqui divulgado que uma forma cristalina possui um pico de Raman a $1569\pm 2\text{ cm}^{-1}$, deve ser entendido que a forma cristalina possui um pico de Raman a cerca de $1569\pm 2\text{ cm}^{-1}$.

A forma cristalina A de acordo com a presente invenção pode ainda ser caracterizada por possuir um pico de Raman a cerca de $1569\pm 2\text{ cm}^{-1}$ e/ou um pico de Raman a cerca de $1002\pm 2\text{ cm}^{-1}$; e/ou um ou mais picos de Raman selecionados do grupo consistindo em cerca de $921\pm 2\text{ cm}^{-1}$, cerca de $1308\pm 2\text{ cm}^{-1}$, cerca de $1583\pm 2\text{ cm}^{-1}$, e cerca de $3057\pm 2\text{ cm}^{-1}$; e/ou um ou mais picos de Raman selecionados do grupo consistindo em cerca de $152\pm 2\text{ cm}^{-1}$, cerca de $170\pm 2\text{ cm}^{-1}$, cerca de $184\pm 2\text{ cm}^{-1}$, cerca de $202\pm 2\text{ cm}^{-1}$, cerca de $254\pm 2\text{ cm}^{-1}$, cerca de $488\pm 2\text{ cm}^{-1}$, cerca de $679\pm 2\text{ cm}^{-1}$, cerca de $828\pm 2\text{ cm}^{-1}$, cerca de $911\pm 2\text{ cm}^{-1}$, cerca de $981\pm 2\text{ cm}^{-1}$, cerca de $1031\pm 2\text{ cm}^{-1}$, cerca de $1289\pm 2\text{ cm}^{-1}$, cerca de $1453\pm 2\text{ cm}^{-1}$, cerca de $1475\pm 2\text{ cm}^{-1}$, cerca de $2921\pm 2\text{ cm}^{-1}$, cerca de $2947\pm 2\text{ cm}^{-1}$, cerca de $2960\pm 2\text{ cm}^{-1}$, e cerca de $3066\pm 2\text{ cm}^{-1}$.

A forma cristalina A de acordo com a presente invenção pode ainda ser caracterizada por possuir um ou mais picos de Raman selecionados do grupo consistindo em cerca de $365\pm 2\text{ cm}^{-1}$, cerca de $420\pm 2\text{ cm}^{-1}$, cerca de $519\pm 2\text{ cm}^{-1}$, cerca de $544\pm 2\text{ cm}^{-1}$, cerca de $609\pm 2\text{ cm}^{-1}$, cerca de $620\pm 2\text{ cm}^{-1}$, cerca de $636\pm 2\text{ cm}^{-1}$, cerca de $694\pm 2\text{ cm}^{-1}$, cerca de $714\pm 2\text{ cm}^{-1}$, cerca de $785\pm 2\text{ cm}^{-1}$, cerca de 8, cerca de $872\pm 2\text{ cm}^{-1}$, cerca de $943\pm 2\text{ cm}^{-1}$, cerca de $1049\pm 2\text{ cm}^{-1}$, cerca de $1067\pm 2\text{ cm}^{-1}$, cerca de $1111\pm 2\text{ cm}^{-1}$, cerca de $1128\pm 2\text{ cm}^{-1}$, cerca de $1156\pm 2\text{ cm}^{-1}$, cerca de $1188\pm 2\text{ cm}^{-1}$, cerca de $1200\pm 2\text{ cm}^{-1}$, cerca de $1235\pm 2\text{ cm}^{-1}$, cerca de $1265\pm 2\text{ cm}^{-1}$, cerca de $1337\pm 2\text{ cm}^{-1}$, cerca de $1370\pm 2\text{ cm}^{-1}$, cerca de $1405\pm 2\text{ cm}^{-1}$, cerca de $1420\pm 2\text{ cm}^{-1}$, cerca de $1628\pm 2\text{ cm}^{-1}$, cerca de $2793\pm 2\text{ cm}^{-1}$, cerca de $2851\pm 2\text{ cm}^{-1}$, e cerca de $2871\pm 2\text{ cm}^{-1}$.

Outro aspeto da presente invenção refere-se a um processo para a produção da forma cristalina A descrita anteriormente.

Numa concretização preferida, o processo compreende o passo de

(a-1) suspensão de (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4,b]-indol]-4-amina num solvente.

Preferivelmente, o solvente é selecionado do grupo consistindo em álcoois C4 a C6 tais como n-butanol; ésteres tais como acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo e acetato de isobutilo; cetonas tais como acetona, 2-butanona, pentan-2-ona, pentan-3-ona, hexan-2-ona e hexan-3-ona; éteres tais como éter terc-butilmetílico, éter dietílico, tetra-hidrofurano, éter diisopropílico e 1,4-dioxano; nitrilos tais como acetonitrilo; hidrocarbonetos aromáticos tais como tolueno; hidrocarbonetos clorados tais como diclorometano e clorofórmio; e suas misturas.

Preferivelmente, o solvente não contém água nem qualquer solvente selecionado do grupo consistindo em metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, dimetilformamida e dimetilsulfóxido.

Preferivelmente, no processo de acordo com a invenção, o passo (a-1) é realizado a uma temperatura inferior ou ao ponto de ebulição do respetivo solvente, preferivelmente a uma temperatura não superior a 80 °C, mais preferivelmente não superior a 60 °C, ainda mais preferivelmente não superior a 40 °C, e em particular numa gama de temperaturas de 15-35 °C.

Preferivelmente, a suspensão obtida no passo (a-1) é agitada durante um período de tempo de pelo menos 2 h, preferivelmente pelo menos 4 h, mais preferivelmente pelo menos 8 h, ainda mais preferivelmente pelo menos 12 h, ainda mais preferivelmente pelo menos 16 h, muito preferivelmente pelo menos 24 h, e em particular pelo menos 2 dias.

Preferivelmente, o processo de acordo com a invenção compreende adicionalmente o passo de

(b-1) separação, preferivelmente por filtração, do sólido obtido no passo (a-1).

Preferivelmente, o processo de acordo com a invenção compreende adicionalmente o passo de

(c-1) secagem do sólido obtido no passo (b-1).

Preferivelmente, no processo de acordo com a invenção, o passo (c-1) é realizado sob ar. No entanto, é também possível a secagem sob vácuo, mais preferivelmente a um vácuo de 0 a 900 mbar, ainda mais preferivelmente a um vácuo de 1 a 500 mbar, e em particular a um vácuo de 10 a 200 mbar.

Preferivelmente, no processo de acordo com a invenção, o passo (c-1) é realizado numa gama de temperaturas de 0 a 60 °C, preferivelmente de 10 °C a 50 °C, mais preferivelmente de 20 a 40 °C.

Outro aspeto da presente invenção refere-se a um processo para a produção da forma cristalina A descrita anteriormente, que compreende o passo de

(a-2) dissolução de (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4,b]-indol]-4-amina num solvente.

Preferivelmente, o solvente é selecionado do grupo consistindo em álcoois C4 a C6 tais como n-butanol; ésteres tais como acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo e acetato de isobutilo; cetonas tais como acetona, 2-butanona, pentan-2-ona, pentan-3-ona, hexan-2-ona e hexan-3-ona; éteres tais como éter terc-butilmetílico, éter dietílico, tetra-hidrofurano, éter diisopropílico e 1,4-dioxano; nitrilos tais como acetonitrilo; hidrocarbonetos aromáticos tais como tolueno; hidrocarbonetos clorados tais como diclorometano e clorofórmio; e suas misturas.

Podem também ser utilizadas misturas de hidrocarbonetos saturados, tais como n-pentano, n-hexano e n-heptano, contendo adicionalmente pelo menos um solvente selecionado do grupo consistindo em cetonas, éteres e hidrocarbonetos clorados. Por exemplo, são também preferidas as misturas

n-heptano/butanona, n-heptano/diclorometano, n-heptano/acetona, n-heptano/tetra-hidrofurano, n-hexano/butanona, n-hexano/diclorometano, n-hexano/acetona e n-hexano/tetra-hidrofurano.

Preferivelmente, o solvente não contém água nem qualquer solvente selecionado do grupo consistindo em metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, dimetilformamida e dimetilsulfóxido.

Preferivelmente, no processo de acordo com a invenção, o passo (a-2) é realizado a uma temperatura não superior a 80 °C, mais preferivelmente não superior a 60 °C, ainda mais preferivelmente não superior a 40 °C, e em particular numa gama de temperaturas de 20-40 °C.

Numa concretização preferida, o processo de acordo com a invenção compreende adicionalmente o passo de

(b-2) evaporação do solvente da solução obtida no passo (a-2).

Métodos adequados para evaporação do solvente são conhecidos do perito na matéria. Preferivelmente, no processo de acordo com a invenção, o solvente é evaporado ao ar, em corrente de ar, ou corrente de gás inerte, em particular em corrente de árgon ou azoto. No entanto, é também possível a evaporação do solvente sob vácuo, por exemplo por meio de um evaporador rotativo.

Preferivelmente, no processo de acordo com a invenção, o solvente é evaporado a temperatura ambiente. No entanto, é também possível a evaporação do solvente a uma temperatura elevada, p. ex. dentro da gama de 20 °C a 60 °C.

Noutra concretização preferida, o processo de acordo com a invenção compreende adicionalmente o passo de

(b-2') precipitação de (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4,b]-indol]-4-amina da solução obtida no passo (a-2).

Métodos de precipitação adequados são conhecidos do perito na matéria. Preferivelmente, no processo de acordo com a invenção, o passo (b-2') pode ser realizado por redução do

volume da solução obtida de acordo com o passo (a-2) e/ou por arrefecimento da solução, preferivelmente a uma temperatura de no máximo 15 °C, mais preferivelmente no máximo 10 °C, ainda mais preferivelmente no máximo 4-8 °C e/ou por arrefecimento da solução, preferivelmente a uma temperatura de pelo menos 10 °C, mais preferivelmente pelo menos 30 °C, ainda mais preferivelmente pelo menos 60 °C abaixo da temperatura de acordo com o passo (a-2).

Preferivelmente, no processo de acordo com a invenção, após a precipitação no passo (b-2'), todos os outros passos são realizados a uma temperatura entre 40 e 0 °C, preferivelmente entre 35 e 5 °C, mais preferivelmente entre 25 e 15 °C.

Através dos processos anteriormente mencionados, qualquer forma de (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina, incluindo as formas cristalinas B, C, D, E, F, G, H, I e L de acordo com a invenção, pode ser convertida numa forma cristalina A de acordo com a invenção.

Um aspeto adicional da presente invenção refere-se a uma forma cristalina A que é obtenível pelo processo tal como descrito anteriormente.

A forma cristalina A é termodinamicamente estável até 60% de humidade relativa a temperatura ambiente. Pode ser obtida por suspensão de qualquer outra forma de (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4b]indol]-4-amina a temperatura ambiente em muitos solventes orgânicos, p. ex. éteres tais como éter terc-butilmetílico, cetonas tais como acetona, ésteres tais como acetato de etilo, 1-BuOH ou tolueno.

A estabilidade termodinâmica é importante. Ao utilizar a modificação mais estável num medicamento pode ser assegurado especificamente que, durante o armazenamento, não ocorre conversão cristalina ou conversão polimórfica do ingrediente ativo na formulação farmacêutica. Isto é vantajoso, porque de outro modo as propriedades do medicamento poderiam modificar-se como consequência de uma conversão de uma modificação

menos estável numa modificação mais estável. Em relação às propriedades farmacológicas de uma forma de administração, isto poderia conduzir, por exemplo, à alteração da solubilidade do ingrediente ativo, acompanhada por uma alteração nas características de libertação e, portanto, também uma alteração na biodisponibilidade. Por fim, isto poderia resultar numa inadequada estabilidade em armazenamento do medicamento.

Um aspeto adicional da presente invenção refere-se a uma forma cristalina B.

A forma cristalina B de acordo com a invenção compreende um ou mais picos de difração de raios X a $9,8 \pm 0,2$ (2θ), $16,7 \pm 0,2$ (2θ), $17,8 \pm 0,2$ (2θ) e $24,1 \pm 0,2$ (2θ) e opcionalmente possui um ou mais picos de difração de raios X selecionados do grupo consistindo em cerca de $8,9 \pm 0,2$ (2θ), cerca de $15,7 \pm 0,2$ (2θ), cerca de $18,4 \pm 0,2$ (2θ), cerca de $19,2 \pm 0,2$ (2θ), cerca de $19,7 \pm 0,2$ (2θ), cerca de $20,4 \pm 0,2$ (2θ), cerca de $21,8 \pm 0,2$ (2θ), cerca de $25,1 \pm 0,2$ (2θ), cerca de $26,0 \pm 0,2$ (2θ) e cerca de $31,1 \pm 0,2$ (2θ).

Em algumas concretizações preferidas, a forma cristalina B compreende picos de difração de raios X a cerca de $9,8 \pm 0,2$ (2θ), cerca de $16,7 \pm 0,2$ (2θ), cerca de $17,8 \pm 0,2$ (2θ), cerca de $24,1 \pm 0,2$ (2θ) e opcionalmente $19,2 \pm 0,2$ (2θ).

A forma cristalina B de acordo com a invenção pode adicionalmente possuir pelo menos um pico de difração de raios X selecionado do grupo consistindo em cerca de $20,0 \pm 0,2$ (2θ), cerca de $25,4 \pm 0,2$ (2θ), cerca de $27,1 \pm 0,2$ (2θ), cerca de $28,1 \pm 0,2$ (2θ) e cerca de $29,2 \pm 0,2$ (2θ).

Além disso, a forma cristalina B de acordo com a invenção pode ser caracterizada por compreender adicionalmente um ou mais picos de difração de raios X selecionados do grupo consistindo em cerca de $8,9 \pm 0,2$ (2θ), cerca de $15,7 \pm 0,2$ (2θ), cerca de $18,4 \pm 0,2$ (2θ), cerca de $19,2 \pm 0,2$ (2θ), cerca de $19,7 \pm 0,2$ (2θ), cerca de $20,4 \pm 0,2$ (2θ), cerca de $21,8 \pm 0,2$ (2θ), cerca de $25,1 \pm 0,2$ (2θ), cerca de $26,0 \pm 0,2$ (2θ) e cerca de $31,1 \pm 0,2$ (2θ), e opcionalmente um ou mais picos de difração de raios X selecionados do grupo

consistindo em cerca de $20,0 \pm 0,2$ (2 θ), cerca de $25,4 \pm 0,2$ (2 θ), cerca de $27,1 \pm 0,2$ (2 θ), cerca de $28,1 \pm 0,2$ (2 θ) e cerca de $29,2 \pm 0,2$ (2 θ), e adicionalmente possui pelo menos um pico de difração de raios X selecionado do grupo consistindo em cerca de $12,0 \pm 0,2$ (2 θ), cerca de $16,2 \pm 0,2$ (2 θ), cerca de $21,4 \pm 0,2$ (2 θ), cerca de $22,6 \pm 0,2$ (2 θ), cerca de $26,7 \pm 0,2$ (2 θ), cerca de $27,9 \pm 0,2$ (2 θ), cerca de $29,7 \pm 0,2$ (2 θ), cerca de $30,3 \pm 0,2$ (2 θ), cerca de $32,7 \pm 0,2$ (2 θ), cerca de $32,9 \pm 0,2$ (2 θ), cerca de $33,5 \pm 0,2$ (2 θ) e cerca de $34,9 \pm 0,2$ (2 θ).

A forma cristalina B de acordo com a invenção pode ainda ser caracterizada por compreender adicionalmente um ou mais picos de difração de raios X selecionados do grupo consistindo em cerca de $8,9 \pm 0,2$ (2 θ), cerca de $15,7 \pm 0,2$ (2 θ), cerca de $18,4 \pm 0,2$ (2 θ), cerca de $19,2 \pm 0,2$ (2 θ), cerca de $19,7 \pm 0,2$ (2 θ), cerca de $20,4 \pm 0,2$ (2 θ), cerca de $21,8 \pm 0,2$ (2 θ), cerca de $25,1 \pm 0,2$ (2 θ), cerca de $26,0 \pm 0,2$ (2 θ) e cerca de $31,1 \pm 0,2$ (2 θ), e opcionalmente um ou mais picos de difração de raios X selecionados do grupo consistindo em cerca de $20,0 \pm 0,2$ (2 θ), cerca de $25,4 \pm 0,2$ (2 θ), cerca de $27,1 \pm 0,2$ (2 θ), cerca de $28,1 \pm 0,2$ (2 θ) e cerca de $29,2 \pm 0,2$ (2 θ), e opcionalmente um ou mais picos de difração de raios X selecionados do grupo consistindo em cerca de $12,0 \pm 0,2$ (2 θ), cerca de $21,4 \pm 0,2$ (2 θ), cerca de $22,6 \pm 0,2$ (2 θ), cerca de $26,7 \pm 0,2$ (2 θ), cerca de $29,7 \pm 0,2$ (2 θ), cerca de $30,3 \pm 0,2$ (2 θ), cerca de $32,7 \pm 0,2$ (2 θ), cerca de $32,9 \pm 0,2$ (2 θ), cerca de $33,5 \pm 0,2$ (2 θ) e cerca de $34,9 \pm 0,2$ (2 θ), e adicionalmente possui pelo menos um pico de difração de raios X selecionado do grupo consistindo em cerca de $10,5 \pm 0,2$ (2 θ), cerca de $14,2 \pm 0,2$ (2 θ), cerca de $14,6 \pm 0,2$ (2 θ), cerca de $16,2 \pm 0,2$ (2 θ), cerca de $23,5 \pm 0,2$ (2 θ), cerca de $27,9 \pm 0,2$ (2 θ), cerca de $31,8 \pm 0,2$ (2 θ) e cerca de $33,9 \pm 0,2$ (2 θ).

Todos os valores 2 θ indicados anteriormente referem-se a um difratograma de raios X obtido por meio de radiação CuK α com um comprimento de onda de 1,54060 Å.

Em análises de DSC, a forma cristalina B de acordo com a presente invenção preferivelmente exibe um evento endotérmico com uma temperatura de pico a cerca de 108-118 °C, mais preferivelmente a cerca de 109-117 °C, ainda mais preferivelmente a cerca de 110-116 °C, ainda mais

preferivelmente a cerca de 111-115 °C e em particular a cerca de 111-114 °C.

Em análises de DSC, a forma cristalina B de acordo com a presente invenção preferivelmente exhibe um evento endotérmico com uma temperatura de pico a cerca de 184-194 °C, mais preferivelmente a cerca de 185-193 °C, ainda mais preferivelmente a cerca de 186-192 °C, ainda mais preferivelmente a cerca de 187-191 °C e em particular a cerca de 187-190 °C.

Em análises de DSC, a forma cristalina B de acordo com a presente invenção pode adicionalmente exhibir um evento endotérmico com uma temperatura de pico a cerca de 202-204 °C, mais preferivelmente a cerca de 203-213 °C, ainda mais preferivelmente a cerca de 204-212 °C, ainda mais preferivelmente a cerca de 205-211 °C e em particular a cerca de 206-210 °C.

A forma cristalina B de acordo com a presente invenção pode adicionalmente exhibir um evento endotérmico com uma temperatura de pico a cerca de 290-300 °C, mais preferivelmente a cerca de 291-299 °C, ainda mais preferivelmente a cerca de 292-298 °C, ainda mais preferivelmente a cerca de 293-297 °C, e em particular a cerca de 294-297 °C.

A forma cristalina B de acordo com a presente invenção pode adicionalmente ser caracterizada por possuir pelo menos um pico de Raman a cerca de $1003 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ e/ou pelo menos um pico de Raman a cerca de $1571 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ e/ou pelo menos um pico de Raman a cerca de $1581 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

A forma cristalina B de acordo com a presente invenção pode adicionalmente ser caracterizada por possuir um pico de Raman a cerca de $1003 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ e/ou pelo menos um pico de Raman a cerca de $1571 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ e/ou pelo menos um pico de Raman a cerca de $1581 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$; e/ou um ou mais picos de Raman seleccionados do grupo consistindo em cerca de $154 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, cerca de $173 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, cerca de $923 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, cerca de $1299 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, cerca de $1476 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, cerca de $3064 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ e cerca de $3072 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$; e/ou um ou mais picos de Raman seleccionados do

grupo consistindo em cerca de $217 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, cerca de $259 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, cerca de $370 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, cerca de $492 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, cerca de $683 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, cerca de $825 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, cerca de $1028 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, cerca de $1204 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, cerca de $1268 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, cerca de $1374 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, cerca de $1433 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, cerca de $1460 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, cerca de $2911 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, cerca de $2950 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, cerca de $2965 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ e cerca de $2984 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

A forma cristalina B de acordo com a presente invenção pode ainda ser caracterizada por possuir um ou mais picos de Raman selecionados do grupo consistindo em cerca de $301 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, cerca de $318 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, cerca de $395 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, cerca de $437 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, cerca de $518 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, cerca de $545 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, cerca de $560 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, cerca de $607 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, cerca de $621 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, cerca de $633 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, cerca de $716 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, cerca de $764 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, cerca de $785 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, cerca de $865 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, cerca de $947 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, cerca de $983 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, cerca de $1039 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, cerca de $1053 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, cerca de $1074 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, cerca de $1110 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, cerca de $1119 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, cerca de $1141 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, cerca de $1163 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, cerca de $1174 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, cerca de $1191 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, cerca de $1233 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, cerca de $1341 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, cerca de $1356 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, cerca de $1630 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, cerca de $2794 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, cerca de $2846 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ e cerca de $2879 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

Outro aspeto da presente invenção refere-se a um processo para a produção da forma cristalina B descrita anteriormente, que compreende o passo de

(a-1) suspensão da (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4,b]-indol]-4-amina num solvente.

No processo para a produção da forma cristalina B de acordo com a invenção, o solvente preferivelmente compreende água.

Numa concretização preferida, o solvente é água.

Noutra concretização preferida, o solvente compreende água e ainda pelo menos um solvente orgânico, preferivelmente selecionado do grupo consistindo em álcoois C4 a C6 tais como n-butanol; ésteres tais como acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo e acetato de isobutilo; cetonas tais como acetona, 2-butanona, pentan-

2-ona, pentan-3-ona, hexan-2-ona e hexan-3-ona; éteres tais como éter terc-butilmetílico, éter dietílico, tetra-hidrofurano, éter diisopropílico e 1,4-dioxano; misturas THF/água são particularmente preferidas.

Preferivelmente, o passo (a-1) é realizado a uma temperatura inferior ou ao ponto de ebulição do respetivo solvente, preferivelmente a uma temperatura não superior a 80 °C, mais preferivelmente não superior a 60 °C, ainda mais preferivelmente não superior a 40 °C, e em particular numa gama de temperaturas de 15-35 °C.

Preferivelmente, a suspensão obtida no passo (a-1) é agitada durante um período de tempo de pelo menos 2 h, preferivelmente pelo menos 4 h, mais preferivelmente pelo menos 8 h, ainda mais preferivelmente pelo menos 12 h, ainda mais preferivelmente pelo menos 16 h, muito preferivelmente pelo menos 24 h, e em particular pelo menos 2 dias.

Preferivelmente, o processo de acordo com a invenção compreende adicionalmente o passo de

(b-1) separação, preferivelmente por filtração, do sólido obtido no passo (a-1).

Preferivelmente, o processo de acordo com a invenção compreende adicionalmente o passo de

(c-1) secagem do sólido obtido no passo (b-1).

Preferivelmente, no processo de acordo com a invenção, o passo (c-1) é realizado sob ar ou corrente de gás inerte, tal como uma corrente de argon ou azoto.

Preferivelmente, o passo (c-1) é realizado a temperatura ambiente.

Outro aspeto da presente invenção refere-se a um processo para a produção da forma cristalina B descrita anteriormente, que compreende o passo de

(a-2) dissolução de (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4,b]-indol]-4-amina num solvente orgânico.

Em algumas concretizações preferidas, o solvente orgânico é selecionado do grupo consistindo em tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano e dimetilsulfóxido.

Preferivelmente, o passo (a-2) é realizado a uma temperatura inferior ou ao ponto de ebulição do respetivo solvente, preferivelmente a uma temperatura não superior a 80 °C, mais preferivelmente não superior a 60 °C, ainda mais preferivelmente não superior a 40 °C, e em particular numa gama de temperaturas de 20-40 °C.

Preferivelmente, o processo de acordo com a invenção compreende adicionalmente o passo de

(b-2') precipitação da (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4,b]-indol]-4-amina proveniente da solução obtida no passo (a-2) pela adição de água.

A quantidade de água pode preferivelmente ser selecionada de tal modo que, pela sua adição, tenha início a precipitação do componente dissolvido.

Preferivelmente, a precipitação tem início no máximo 5 minutos após a água ter sido adicionada, em particular imediatamente após a adição de água.

Preferivelmente, no processo de acordo com a invenção, após a precipitação no passo (b-2'), todos os outros passos são realizados a uma temperatura entre 40 e 0 °C, preferivelmente entre 35 e 5 °C, mais preferivelmente entre 25 e 15 °C.

Preferivelmente, o processo de acordo com a invenção compreende adicionalmente o passo de

(c-2') separação, preferivelmente por filtração, do precipitado obtido no passo (b-2').

Preferivelmente, o processo de acordo com a invenção compreende adicionalmente o passo de

(d-2') secagem do sólido obtido no passo (c-2').

Preferivelmente, no processo de acordo com a invenção, o passo (d-2') é realizado sob corrente de ar ou de gás inerte, tal como uma corrente de argon ou azoto.

Um aspeto adicional da presente invenção refere-se a uma forma cristalina B que é obtenível pelo processo tal como descrito anteriormente.

A forma cristalina B é termodinamicamente estável a $\geq 40\%$ de humidade relativa à temperatura ambiente. Pode ser obtida por suspensão de outras formas de (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina em água.

Em algumas concretizações, as formas cristalinas tornam possível obter (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4b]indol]-4-amina sob a forma da base livre com rendimentos elevados e elevada pureza. Estas formas são ainda distinguidas por possuírem propriedades fundamentalmente diferentes, o que pode proporcionar vantagens.

Em algumas concretizações, as formas cristalinas da presente invenção são caracterizadas pela sua simplicidade de manuseamento e doseamento do ingrediente ativo, isto é, da (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4b]indol]-4-amina.

Para efeitos do fascículo, o termo "ingrediente ativo" refere-se preferivelmente ao ingrediente farmacologicamente ativo (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro(ciclo-hexano-1,1'-pirano-[3,4b]indol]-4-amina e seus sais fisiologicamente aceitáveis. Exceto se expressamente referido de outro modo, refere-se preferivelmente à base livre.

Foi surpreendentemente constatado que a (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4b]indol]-4-amina é capaz de formar duas formas não solvatadas (formas cristalinas A e I), dois hidratos diferentes (formas cristalinas B e H), uma forma parcialmente desidratada (forma cristalina L) e cinco solvatos diferentes com solventes orgânicos (formas cristalinas C, D, E, F, G).

Além disso, foi surpreendentemente constatado que a forma cristalina A é termodinamicamente estável a uma humidade relativa igual ou inferior a 60%. Em algumas concretizações, constatou-se que a forma cristalina B é a forma mais estável termodinamicamente a humidades relativas superiores (h.r. $\geq$ 40%).

Além disso, foi surpreendentemente constatado que as formas cristalinas de acordo com a invenção são úteis para a separação de (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro(ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina do seu diastereoisómero, isto é, (1s,4s)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina. A síntese química da (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina gera tipicamente misturas dos dois diastereoisómeros em várias proporções, e existe uma procura para métodos que permitam uma purificação fácil e eficiente da (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina.

É também descrito um método para a separação de (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina de (1s,4s)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina, que compreende o processo de obtenção de uma forma cristalina de (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina de acordo com a invenção tal como descrito anteriormente, preferivelmente de obtenção de qualquer das formas

cristalinas C, D, E ou F. É também descrito um método para a preparação ou para a purificação de (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano-[3,4,b]indol]-4-amina, da base livre ou de um seu sal fisiologicamente aceitável, compreendendo o método os passos de

(i) proporcionar uma mistura de diastereoisómeros que compreende (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina e (1s,4s)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina; preferivelmente com um excesso de (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina; e

(ii) empregar a referida mistura de diastereoisómeros obtida no passo (i) como material de partida e preparar a partir dela uma forma cristalina de (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano-[3,4,b]indol]-4-amina selecionada do grupo consistindo em formas cristalinas A, B, C, D, E, F, G, H, I e L de acordo com qualquer dos processos de acordo com a invenção tal como descrito anteriormente; e

(iii) separar a forma cristalina de (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina obtida no passo (ii) do remanescente da mistura de diastereoisómeros; preferivelmente por precipitação e filtração; e

(iv) opcionalmente, converter a forma cristalina de (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina noutra forma cristalina da forma cristalina de (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina obtida no passo, preferivelmente por secagem, preferivelmente na forma cristalina A.

Preferivelmente, o passo (ii) envolve os subpassos de

(ii-a) dissolver a referida mistura de diastereoisómeros num solvente ou mistura solvente que compreende dimetilsulfóxido ou outro solvente dipolar aprótico;

(ii-b) adicionar um álcool, preferivelmente selecionado do grupo consistindo em metanol, etanol, 1-propanol e 2-propanol, mais preferivelmente 2-propanol;

(ii-c) precipitar o alcoolato de (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina, preferivelmente a forma cristalina C, D, E ou F de acordo com a invenção; e

(ii-d) separar o precipitado obtido no passo (ii-c) do remanescente da solução que contém (1s,4s)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina.

Foi surpreendentemente constatado que a (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina forma alcoolatos cristalinos sob condições em que o seu diastereoisómero, (1s,4s)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina, não forma alcoolatos, ou então forma alcoolatos com uma solubilidade substancialmente diferente, permitindo assim uma separação fácil e eficiente dos diastereoisómeros. Além disso, foi constatado que a precipitação pode ser efetuada proporcionando soluções dos dois diastereoisómeros em dimetilsulfóxido (DMSO) e adicionando o álcool como antissolvente. Existe indicação de que, surpreendentemente, é formado o solvato alcoólico cristalino da (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano-[3,4,b]indol]-4-amina sem que simultaneamente se formem quantidades significativas de solvato de dimetilsulfóxido cristalino. Isto é vantajoso por várias razões, particularmente em face do elevado ponto de ebulição do DMSO, pois não há necessidade de evaporar o DMSO do precipitado.

Outro aspeto da invenção refere-se à forma cristalina de

acordo com a invenção que é obtenível através do método descrito anteriormente.

As misturas que compreendem pelo menos uma das formas cristalinas da invenção com as formas cristalinas A, B, C, D, E, F, G, H, I e L, preferivelmente misturas de duas destas formas cristalinas, estão também incluídas no âmbito da presente invenção.

Por exemplo, tais misturas de duas formas cristalinas podem ser obtidas a partir da forma cristalina A, B, C, D, E, F, G, H, I ou L durante um processo de cristalização (p. ex. arrefecimento ou evaporação), ou respetivamente durante um processo de separação (p. ex. filtração), ou respetivamente durante um processo em que é aplicado calor (p. ex. secagem), ou respetivamente durante um processo em que é introduzida energia mecânica (p. ex. moagem ou trituração).

Além disso, tais misturas de duas formas cristalinas podem ser obtidas a partir da forma cristalina A, B, C, D, E, F, G, H, I ou L por uma captação parcial de água de hidratação, ou respetivamente por uma perda parcial de água de hidratação, ou respetivamente por uma permuta solvente/água.

As formas cristalinas de acordo com a invenção podem opcionalmente também formar cocristais e/ou clatratos. Todos estes estão englobados no âmbito da presente invenção.

Métodos adequados para a preparação de formas amorfas são conhecidos do perito na matéria. Por exemplo, formas amorfas ou misturas amorfas podem ser obtidas por meio dos seguintes métodos ou suas combinações:

- i) precipitação da solução;
- ii) liofilização;
- iii) secagem por pulverização;
- iv) extrusão do fundido;
- v) evaporação "flash";
- vi) arrefecimento rápido do fundido;
- vii) trituração a temperaturas ambiente ou de azoto líquido;

- viii) processamento sob proteção de uma atmosfera inerte (p. ex. árgon ou azoto gasoso); e/ou
- ix) utilização de tecnologia de cristalização capilar.

Outro aspeto da invenção refere-se a uma composição que compreende uma mistura de pelo menos duas formas cristalinas tal como aqui descrito, em que pelo menos uma das formas cristalinas é uma forma de acordo com a invenção; ou uma mistura de pelo menos uma forma cristalina de acordo com a invenção com uma forma amorfa; ou uma mistura de pelo menos uma forma cristalina de acordo com a invenção com um sal da (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina com ácido sulfúrico, preferivelmente o sal hidrogenossulfato; em qualquer proporção de mistura.

Numa concretização preferida, a composição farmacêutica de acordo com a invenção compreende um não solvato cristalino de (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina assim como o solvato cristalino de (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina, preferivelmente um solvato alcoólico, tal como um solvato alcoólico em que, por exemplo, o álcool é selecionado de etanol e isopropanol (isopropanol em algumas concretizações especialmente preferidas).

Preferivelmente, o teor do não solvato cristalino de (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina relativamente ao teor total de (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina (não solvato(s) + solvato(s)) é de pelo menos 40% em peso, mais preferivelmente pelo menos 60% em peso, ainda mais preferivelmente pelo menos 80% em peso, ainda mais preferivelmente pelo menos 90% em peso, ainda mais preferivelmente pelo menos 95% em peso, muito preferivelmente pelo menos 99% em peso, e em particular pelo menos 99,5% em peso.

Preferivelmente, o teor de não solvato cristalino de (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-

espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina relativamente ao teor total de (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina (não solvato(s) + solvato(s)) é no máximo de 99,5% em peso, mais preferivelmente no máximo 99% em peso, ainda mais preferivelmente no máximo 95% em peso, ainda mais preferivelmente no máximo 90% em peso, ainda mais preferivelmente no máximo 80% em peso, muito preferivelmente no máximo 60% em peso, e em particular no máximo 40% em peso.

Noutra concretização preferida, a composição farmacêutica de acordo com a invenção compreende a forma cristalina A de (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina, assim como a forma cristalina I de (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina.

Numa concretização preferida, o teor ponderal relativo da forma cristalina A é superior ao teor ponderal relativo da forma cristalina I. Noutra concretização preferida, o teor ponderal relativo da forma cristalina I é superior ao teor ponderal relativo da forma cristalina A.

Preferivelmente, o teor da forma cristalina A de (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina relativamente ao teor total de (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina (forma cristalina A + forma cristalina I) é pelo menos 40% em peso, mais preferivelmente pelo menos 60% em peso, ainda mais preferivelmente pelo menos 80% em peso, ainda mais preferivelmente pelo menos 90% em peso, ainda mais preferivelmente pelo menos 95% em peso, muito preferivelmente pelo menos 99% em peso, e em particular pelo menos 99,5% em peso.

Preferivelmente, o teor da forma cristalina A de (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina relativamente ao teor total de (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-

4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano-[3,4,b]indol]-4-amina (forma cristalina A + forma cristalina I) é no máximo 99,5% em peso, mais preferivelmente no máximo 99% em peso, ainda mais preferivelmente no máximo 95% em peso, ainda mais preferivelmente no máximo 90% em peso, ainda mais preferivelmente no máximo 80% em peso, muito preferivelmente no máximo 60% em peso, e em particular no máximo 40% em peso.

Ainda noutra concretização preferida, a composição farmacêutica de acordo com a invenção compreende ainda um sal de (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina com ácido sulfúrico, preferivelmente o sal hidrogenossulfato ou o sal sulfato, mais preferivelmente o sal hidrogenossulfato. Assim, de acordo com esta concretização, a composição farmacêutica compreende uma mistura de ambas, a forma cristalina de acordo com a invenção assim como um sal de ácido sulfúrico de (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina, preferivelmente o sal hidrogenossulfato.

Preferivelmente, o teor total do sal de ácido sulfúrico de (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina na composição farmacêutica, forma farmacêutica ou ingrediente ativo, tal como o sal hidrogenossulfato, é de no máximo 2000 ppm, mais preferivelmente no máximo 1000 ppm, ainda mais preferivelmente no máximo 750 ppm, ainda mais preferivelmente no máximo 500 ppm, ainda mais preferivelmente no máximo 250 ppm, muito preferivelmente no máximo 100 ppm, e em particular no máximo 50 ppm, relativamente à quantidade total de (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina (base livre + sais).

Preferivelmente, o teor total do sal de ácido sulfúrico de (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina na composição farmacêutica, forma farmacêutica ou ingrediente ativo, preferivelmente o sal hidrogenossulfato, situa-se no

intervalo de 1 ppm a 500 ppm, mais preferivelmente 4 ppm a 440 ppm, ainda mais preferivelmente 7 ppm a 380 ppm, ainda mais preferivelmente 10 ppm a 300 ppm, ainda mais preferivelmente 13 ppm a 220 ppm, muito preferivelmente 17 ppm a 140 ppm, e em particular 20 ppm a 60 ppm, relativamente à quantidade total de (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina (base livre + sais).

Métodos adequados para determinar o teor do sal de ácido sulfúrico de (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina são conhecidos dos peritos na matéria e incluem p. ex. XRPD, análise elementar, espectroscopia de Raman, espectroscopia de infravermelhos, métodos cromatográficos, espectroscopia de RMN, análise térmica, eletroforese, espectroscopia de absorção atômica, espectroscopia de raios X por dispersão de energia. Os métodos de espectroscopia térmica compreendem, entre outros, p. ex. DSC, TGA, DSC de temperatura modulada, DSC de alta velocidade, ponto de fusão, XRPD de aquecimento, termomicroscopia, calor de solução, análise microtérmica, calorimetria, microcalorimetria.

Ainda noutra concretização preferida, a composição farmacêutica de acordo com a invenção compreende uma forma cristalina da invenção assim como uma forma amorfa de (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro-[ciclo-hexano-1,1'-pirano-[3,4,b]indol]-4-amina.

Preferivelmente, o grau de cristalinidade, isto é, o teor de forma(s) cristalina(s) de (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano-[3,4,b]indol]-4-amina relativamente ao teor total de (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro-[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina (forma(s) cristalina(s) + forma(s) amorfa(s)) é de pelo menos 40% em peso, mais preferivelmente pelo menos 60% em peso, ainda mais preferivelmente pelo menos 80% em peso, ainda mais preferivelmente pelo menos 90% em peso, ainda mais preferivelmente pelo menos 95% em peso, muito preferivelmente pelo menos 99% em peso, e em particular pelo menos 99,5% em peso.

Preferivelmente, o grau de cristalinidade, isto é, o teor de forma(s) cristalina(s) de (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina relativamente ao teor total de (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina (forma(s) cristalina(s) + forma(s) amorfa(s)) é de no máximo 99,5% em peso, mais preferivelmente no máximo 99% em peso, ainda mais preferivelmente no máximo 95% em peso, ainda mais preferivelmente no máximo 90% em peso, ainda mais preferivelmente no máximo 80% em peso, muito preferivelmente no máximo 60% em peso, e em particular no máximo 40% em peso.

Noutro aspeto, a presente invenção refere-se à forma cristalina da invenção para utilização em métodos de tratamento da dor, que compreendem a administração da forma cristalina tal como aqui descrita a um doente com essa necessidade (por exemplo, um doente que foi diagnosticado com um distúrbio de dor).

Em algumas concretizações preferidas, a presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica para utilização no tratamento da dor num doente diagnosticado com um distúrbio de dor, compreendendo o referido tratamento a administração oral ao doente de uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica que compreende um ou mais aditivos ou adjuvantes e um ingrediente ativo que compreende a forma cristalina de acordo com a invenção. Em algumas concretizações, a composição farmacêutica compreende 40 ± 20 µg do ingrediente ativo. Em algumas concretizações, a composição farmacêutica compreende 400 ± 50 µg do ingrediente ativo. Em algumas concretizações, a composição farmacêutica compreende 200 ± 50 µg do ingrediente ativo. Em algumas concretizações, a composição farmacêutica compreende 600 ± 50 µg do ingrediente ativo. Em algumas concretizações preferidas, a forma cristalina está presente no ingrediente ativo numa forma substancialmente pura (por exemplo, o ingrediente ativo compreende pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 70%, pelo menos cerca de 80%, pelo menos cerca de 90%, pelo menos cerca de 95%, ou mesmo pelo menos cerca de 99% da forma cristalina).

Noutro aspeto, a presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica para utilização no tratamento da dor, que compreende a administração de uma composição farmacêutica que compreende uma forma cristalina tal como aqui descrita, a um doente com sua necessidade (por exemplo, um doente diagnosticado com um distúrbio de dor).

O termo dor tal como aqui utilizado preferivelmente inclui, mas não está limitado a, dor selecionada do grupo consistindo em dor inflamatória, dor pós-operatória, dor neuropática, dor neuropática diabética, dor aguda, dor crónica, dor visceral, dor de enxaqueca e dor de cancro. Em algumas concretizações preferidas, a forma cristalina de acordo com a invenção destina-se a utilização no tratamento de dor aguda, visceral, neuropática ou crónica (cf. WO 2008/040481).

Noutro aspeto, a presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica que compreende uma forma cristalina de acordo com a invenção e opcionalmente um ou mais aditivos e/ou adjuvantes adequados tal como descrito em seguida.

Em algumas concretizações preferidas, a composição farmacêutica compreende entre cerca de 0,001% em peso e cerca de 40% em peso de uma ou mais das formas cristalinas de acordo com a invenção. Em algumas concretizações preferidas, a composição farmacêutica compreende entre cerca de 0,001% em peso e cerca de 20% em peso de uma ou mais das formas cristalinas de acordo com a invenção. Em algumas concretizações preferidas, a composição farmacêutica compreende entre cerca de 0,001% em peso e cerca de 10% em peso de uma ou mais das formas cristalinas de acordo com a invenção. Em algumas concretizações preferidas, a composição farmacêutica compreende entre cerca de 0,001% em peso e cerca de 5% em peso de uma ou mais das formas cristalinas de acordo com a invenção. Em algumas concretizações preferidas, a composição farmacêutica compreende entre cerca de 0,001% em peso e cerca de 1% em peso de uma ou mais das formas cristalinas de acordo com a invenção. Em algumas concretizações preferidas, a composição farmacêutica compreende entre cerca de 0,01% em peso e cerca de 1% em peso

de uma ou mais das formas cristalinas de acordo com a invenção. Em algumas concretizações preferidas, a composição farmacêutica compreende entre cerca de 0,01% em peso e cerca de 1% em peso de uma ou mais das formas cristalinas de acordo com a invenção.

Preferivelmente, a referida composição farmacêutica pode ser utilizada para o tratamento da dor.

Ainda noutro aspeto, a presente invenção refere-se a um medicamento que compreende uma forma cristalina tal como aqui descrita, preferivelmente uma composição farmacêutica tal como aqui descrita. Numa concretização preferida, o medicamento é uma forma sólida de fármaco. O medicamento é preferivelmente fabricado para administração oral. No entanto, outras formas de administração são também possíveis, p. ex. para aplicação bucal, sublingual, transmucosa, retal, intralumbal, intraperitoneal, transdérmica, intravenosa, intramuscular, intragluteal, intracutânea e subcutânea.

Dependendo da configuração, o medicamento (forma farmacêutica) preferivelmente contém aditivos e/ou adjuvantes adequados. Os aditivos e/ou adjuvantes adequados no sentido da invenção são todas as substâncias conhecidas de um perito na matéria para a formação de formulações galénicas. A escolha destes adjuvantes e também as quantidades a serem utilizadas estão dependentes de como a medicação vai ser administrada, isto é, oralmente, intravenosamente, intraperitonealmente, intradermicamente, intramuscularmente, intranasalmente, bucalmente ou localmente.

Em algumas concretizações preferidas, a forma farmacêutica compreende 40 ± 35 µg, mais preferivelmente 40 ± 30 µg, ainda mais preferivelmente 40 ± 25 µg, ainda mais preferivelmente 40 ± 20 µg, ainda mais preferivelmente 40 ± 15 µg, muito preferivelmente 40 ± 10 µg, e em particular 40 ± 5 µg de uma ou mais das formas cristalinas aqui descritas. Em algumas outras concretizações preferidas, a forma farmacêutica compreende 400 ± 375 µg ou 400 ± 350 µg, mais preferivelmente 400 ± 300 µg, ainda mais preferivelmente 400 ± 250 µg, ainda mais preferivelmente 400 ± 200 µg, ainda mais preferivelmente 400 ± 150 µg, muito preferivelmente 40 ± 100 µg,

e em particular 400 ± 50 μg de uma ou mais das formas cristalinas aqui descritas. Noutras concretizações preferidas, a forma farmacêutica compreende 40 ± 5 μg da forma cristalina (ou de um ingrediente ativo que compreende a forma cristalina). Noutras concretizações preferidas, a forma farmacêutica compreende 200 ± 50 μg da forma cristalina (ou de um ingrediente ativo que compreende a forma cristalina). Em algumas outras concretizações preferidas, a forma farmacêutica compreende 400 ± 50 μg da forma cristalina (ou de um ingrediente ativo que compreende a forma cristalina). Em algumas outras concretizações preferidas, a forma farmacêutica compreende 600 ± 50 μg da forma cristalina (ou de um ingrediente ativo que compreende a forma cristalina).

Preparações adequadas para administração oral são as na forma de comprimidos, comprimidos mastigáveis, pastilhas, cápsulas, grânulos, gotas, líquidos ou xaropes, e as adequadas para administração parentérica, tópica e inalatória são soluções, suspensões, preparações secas facilmente reconstituíveis e *sprays*. Uma possibilidade adicional são supositórios para administração retal. A aplicação num depósito em forma dissolvida, num penso ou num emplastro, possivelmente com a adição de agentes promotores de penetração na pele, são exemplos de formas de aplicação percutânea adequadas.

Exemplos de adjuvantes e aditivos para formas de aplicação oral são desintegrantes, lubrificantes, aglutinantes, inertes, agentes desmoldantes, possivelmente solventes, aromatizantes, açúcar, em particular transportadores, diluentes, agentes corantes, antioxidantes, etc.

Ceras ou ésteres de ácidos gordos, entre outros, podem ser utilizados para supositórios. Substâncias transportadoras, conservantes, adjuvantes de suspensão, etc., podem ser utilizados para formas de aplicação parentérica.

Os adjuvantes podem ser, por exemplo: água, etanol, 2-propanol, glicerina, etilenoglicol, propilenoglicol, poletilenoglicol, polipropilenoglicol, glicose, frutose, lactose, sacarose, dextrose, melão, amido, amido modificado,

gelatina, sorbitol, inositol, manitol, celulose microcristalina, metilcelulose, carboximetilcelulose, acetato de celulose, goma-laca, álcool cetílico, polivinilpirrolidona, parafinas, ceras, borrachas naturais e sintéticas, goma arábica, alginatos, dextrano, ácidos gordos saturados e insaturados, ácido esteárico, estearato de magnésio, estearato de zinco, estearato de glicerilo, laurilsulfato de sódio, óleos comestíveis, óleo de sésamo, óleo de coco, óleo de amendoim, óleo de soja, lecitina, lactato de sódio, ésteres de ácidos gordos de polioxietileno e propileno, ésteres dos ácidos gordos de sorbitano, ácido sórbico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido tânico, cloreto de sódio, cloreto de potássio, cloreto de magnésio, cloreto de cálcio, óxido de magnésio, óxido de zinco, dióxido de silício, óxido de titânio, dióxido de titânio, sulfato de magnésio, sulfato de zinco, sulfato de cálcio, potassa, fosfato de cálcio, fosfato dicálcico, brometo de potássio, iodeto de potássio, talco, caulino, pectina, crospovidona, ágar e bentonite.

A produção destes medicamentos e composições farmacêuticas é conduzida utilizando meios, dispositivos, métodos e processos que são bem conhecidos na arte da tecnologia farmacêutica, tal como descrito, por exemplo, em "Remington's Pharmaceutical Sciences", A.R. Gennaro, 17^a ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), em particular na parte 8, capítulos 76 a 93.

Assim, por exemplo, para uma formulação sólida tal como um comprimido, a substância ativa do fármaco pode ser granulada com uma substância transportadora farmacêutica, p. ex. constituintes convencionais de comprimidos tais como amido de milho, lactose, sacarose, sorbitol, talco, estearato de magnésio, fosfato dicálcico ou borrachas farmaceuticamente aceitáveis, e diluentes farmacêuticos tais como água, por exemplo, de modo a formar uma composição sólida que contém a substância ativa numa dispersão homogênea. Dispersão homogênea é aqui entendida como significando que as substâncias ativas estão uniformemente dispersas através da composição, de modo que esta pode ser prontamente dividida em formas farmacêuticas padronizadas e identicamente eficazes, tais como comprimidos, cápsulas, pastilhas. A composição

sólida é depois dividida em formas farmacêuticas padronizadas. Os comprimidos ou pílulas podem também ser revestidos ou de outro modo compostados para preparar uma forma farmacêutica de libertação lenta. Os agentes de revestimento adequados incluem ácidos poliméricos e misturas de ácidos poliméricos com materiais tais como goma-laca, álcool cetílico e/ou acetato de celulose, por exemplo.

Numa concretização da presente invenção, a forma cristalina da invenção está presente numa forma de libertação imediata.

Noutra concretização da presente invenção, a forma cristalina da invenção está pelo menos parcialmente presente numa forma de libertação controlada. Em particular, o ingrediente ativo pode ser libertado lentamente de preparações que podem ser administradas oralmente, retalmente ou percutaneamente.

O medicamento pode ser preferivelmente fabricado para administração uma vez por dia, duas vezes por dia (bid), ou três vezes por dia, sendo preferidas as administrações uma vez por dia ou duas vezes por dia (bid).

O termo libertação controlada tal como aqui utilizado refere-se a qualquer tipo de libertação diferente da libertação imediata, tal como libertação retardada, libertação sustentada, libertação lenta, libertação prolongada e similares. Estes termos são bem conhecidos de qualquer perito na matéria, tal como o são os meios, dispositivos, métodos e processos para obter um tal tipo de libertação.

Noutra concretização da presente invenção

- o medicamento é fabricado para administração oral; e/ou
- o medicamento é uma forma de fármaco sólida e/ou comprimida e/ou revestida com película; e/ou
- o medicamento liberta a forma cristalina tal como aqui descrito, lentamente a partir de uma matriz; e/ou
- o medicamento contém a forma cristalina numa quantidade de 0,001 a 99,999% em peso, sendo mais preferido 0,1 a 99,9%

em peso, ainda mais preferido 1,0 a 99,0% em peso, ainda mais preferido 2,5 a 80% em peso, muito preferido 5,0 a 50% em peso, e em particular 7,5 a 40% em peso, com base no peso total do medicamento; e/ou

- o medicamento contém um transportador farmacêuticamente compatível e/ou adjuvantes farmacêuticamente compatíveis; e/ou
- o medicamento possui uma massa total na gama de 25 a 2000 mg, sendo mais preferido 50 a 1800 mg, ainda mais preferido 60 a 1600 mg, mais preferido 70 a 1400 mg, muito preferido 80 a 1200 mg e em particular 100 a 1000 mg; e/ou
- o medicamento é selecionado do grupo que compreende comprimidos, cápsulas, peletes e grânulos.

O medicamento pode ser proporcionado como um comprimido simples e como um comprimido revestido (p. ex. como um comprimido ou pastilha revestidos por película). Os comprimidos são habitualmente redondos e biconvexos, mas são também possíveis formas oblongas. Grânulos, esferas, peletes ou microcápsulas, os quais estão contidos em saquetas ou cápsulas ou estão prensados para formar comprimidos desintegráveis, são também possíveis.

Ainda noutro dos seus aspetos, a presente invenção refere-se à utilização da forma cristalina da invenção para a produção de um medicamento. Preferivelmente, o referido medicamento é adequado para o tratamento da dor.

Ainda noutro dos seus aspetos, a presente invenção refere-se à forma cristalina tal como aqui descrita para o tratamento da dor.

A frase "consistindo essencialmente em" quando utilizada em referência à composição farmacêutica significa que a composição não contém outros ingredientes farmacêuticos ativos para além dos especificados, mas que pode conter componentes ou excipientes inativos adicionais. Por exemplo, se uma composição farmacêutica é descrita como consistindo essencialmente em (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano-[3,4,b]indol]-4-amina, deve ser entendido que a composição farmacêutica contém (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-

3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano-[3,4,b]indol]-4-amina (isto é, sua(s) forma(s) cristalina(s) e/ou amorfa(s)) e nenhuns outros ingredientes farmacêuticos ativos, mas que a forma farmacêutica pode conter qualquer número de componentes ou excipientes inativos adicionais. A frase "consistindo em", quando utilizada em referência à composição farmacêutica, significa que a composição não contém outro ingrediente farmacêutico ativo para além do especificado mas pode conter componentes adicionais que não estão relacionados com a invenção e/ou impurezas ordinariamente associadas com os componentes citados. Similarmente, quando a frase "consistindo em" é utilizada para definir o ingrediente ativo, significa que o ingrediente ativo não contém substancialmente outra forma cristalina para além da especificada, mas pode conter componentes adicionais que não estão relacionados com a invenção e/ou impurezas ordinariamente associadas com os componentes citados.

São também descritas as seguintes concretizações (Conc-1 a Conc-37):

Conc-1. Uma forma cristalina de (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro [ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina com um padrão de difração de raios X de pós que compreende picos característicos a cerca de $18,3 \pm 0,2$ graus 2θ , cerca de $18,6 \pm 0,2$ graus 2θ e cerca de $26,3 \pm 0,2$ graus 2θ .

Conc-2. A forma cristalina da Conc-1, em que o padrão de difração de raios X de pós compreende adicionalmente um pico característico a cerca de $31,6 \pm 0,2$ graus 2θ .

Conc-3. A forma cristalina da Conc-1, em que o padrão de difração de raios X de pós compreende adicionalmente um pico característico a cerca de $11,7 \pm 0,2$ graus 2θ .

Conc-4. A forma cristalina da Conc-1, em que o padrão de difração de raios X de pós compreende adicionalmente picos característicos a cerca de $11,7 \pm 0,2$ graus 2θ e cerca de $31,6 \pm 0,2$ graus 2θ .

Conc-5. A forma cristalina da Conc-1, em que o padrão de difração de raios X de pós compreende adicionalmente um pico característico a cerca de $7,8 \pm 0,2$ graus 2θ .

Conc-6. A forma cristalina da Conc-1, em que o padrão de difração de raios X de pós compreende adicionalmente um pico característico a cerca de $33,6 \pm 0,2$ graus 2θ .

Conc-7. A forma cristalina de Conc-1, em que o padrão de difração de raios X de pós compreende adicionalmente picos característicos a cerca de $7,8 \pm 0,2$ graus 2θ e cerca de $33,6 \pm 0,2$ graus 2θ .

Conc-8. A forma cristalina da Conc-1, em que o padrão de difração de raios X de pós compreende adicionalmente picos característicos a (i) um ou ambos a cerca de $11,7 \pm 0,2$ graus 2θ e cerca de $31,6 \pm 0,2$ graus 2θ , e (ii) um ou ambos a $7,8 \pm 0,2$ graus 2θ e cerca de $33,6 \pm 0,2$ graus 2θ .

Conc-9. A forma cristalina da Conc-8, em que o padrão de difração de raios X de pós compreende adicionalmente picos característicos a cerca de $7,8 \pm 0,2$ graus 2θ e cerca de $31,6 \pm 0,2$ graus 2θ .

Conc-10. A forma cristalina da Conc-1, em que o padrão de difração de raios X de pós compreende adicionalmente picos característicos a cerca de $17,6 \pm 0,2$ graus 2θ e/ou cerca de $19,4 \pm 0,2$ graus 2θ .

Conc-11. A forma cristalina de qualquer das Concs-1-10, em que a forma cristalina possui um evento endotérmico com uma temperatura de pico a cerca de 298-308 °C, tal como determinado por DSC.

Conc-12. A forma cristalina de qualquer das Concs-1-10, em que a forma cristalina possui um pico de Raman a cerca de 1569 ± 2 cm^{-1} e/ou a cerca de 1002 ± 2 cm^{-1} .

Conc-13. Um método de tratamento da dor num doente diagnosticado com um distúrbio de dor, que compreende a administração oral ao doente de uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica que compreende um ou mais aditivos ou

adjuvantes e um ingrediente ativo que compreende a forma cristalina de qualquer das Concs-1-10.

Conc-14. O método da Conc-13, em que o distúrbio de dor é dor crónica.

Conc-15. O método da Conc-13, em que o distúrbio de dor é um distúrbio de dor neuropática.

Conc-16. O método da Conc-13, em que a composição farmacêutica compreende 40 ± 20 µg do ingrediente ativo.

Conc-17. O método da Conc-13, em que a composição farmacêutica compreende 400 ± 50 µg do ingrediente ativo.

Conc-18. O método da Conc-13, em que a forma cristalina está presente no ingrediente ativo numa forma substancialmente pura.

Conc-19. O método da Conc-18, em que o ingrediente ativo compreende pelo menos cerca de 50% da forma cristalina.

Conc-20. O método da Conc-18, em que o ingrediente ativo compreende pelo menos cerca de 70% da forma cristalina.

Conc-21. O método da Conc-18, em que o ingrediente ativo compreende pelo menos cerca de 90% da forma cristalina.

Conc-22. O método da Conc-18, em que o ingrediente ativo compreende pelo menos cerca de 95% da forma cristalina.

Conc-23. O método da Conc-18, em que o ingrediente ativo compreende pelo menos cerca de 99% da forma cristalina.

Conc-24. Uma composição farmacêutica que compreende um ou mais aditivos e/ou adjuvantes e um ingrediente ativo que compreende a forma cristalina da Conc-1.

Conc-25. A composição farmacêutica da Conc-24, em que a composição farmacêutica consiste em um ou mais aditivos e/ou adjuvantes e o ingrediente ativo.

Conc-26. A composição farmacêutica de qualquer das Concs-24-25, em que a forma cristalina está presente no ingrediente ativo numa forma substancialmente pura.

Conc-27. A composição farmacêutica de qualquer das Concs-24-25, em que o ingrediente ativo compreende pelo menos cerca de 50% da forma cristalina.

Conc-28. A composição farmacêutica de qualquer das Concs-24-25, em que o ingrediente ativo compreende pelo menos cerca de 70% da forma cristalina.

Conc-29. A composição farmacêutica de qualquer das Concs-24-25, em que o ingrediente ativo compreende pelo menos cerca de 90% da forma cristalina.

Conc-30. A composição farmacêutica de qualquer das Concs-24-25, em que o ingrediente ativo compreende pelo menos cerca de 95% da forma cristalina.

Conc-31. A composição farmacêutica de qualquer das Concs-24-25, em que o ingrediente ativo compreende pelo menos cerca de 99% da forma cristalina.

Conc-32. A composição farmacêutica de qualquer das Concs 24 e 26-31, em que a composição farmacêutica compreende adicionalmente um sal de (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano-[3,4,b]indol]-4-amina com ácido sulfúrico.

Conc-33. A composição farmacêutica de qualquer das Concs-25-31, em que o ingrediente ativo compreende adicionalmente um sal de (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina com ácido sulfúrico.

Conc-34. A composição farmacêutica da Conc-32, em que a composição farmacêutica compreende de 1 ppm a 500 ppm do sal de (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina com ácido sulfúrico, relativamente à quantidade total de

(1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina.

Conc-35. A composição farmacêutica da Conc-33, em que o ingrediente ativo compreende de 1 ppm a 500 ppm do sal de (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina com ácido sulfúrico, relativamente à quantidade total de (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina.

Conc-36. Um processo para obtenção de uma forma cristalina de (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina de acordo com qualquer das Concs-1-8, que compreende os passos de

- a-1) suspensão da (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro-[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina num solvente, e agitação da suspensão resultante; e
- b-1) separação, preferivelmente por filtração, do sólido; ou
- a-2) dissolução da (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro-[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina num solvente; e
- b-2) evaporação do solvente a partir da solução; ou
- b-2') precipitação de (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro-[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina da solução, preferivelmente pela adição de um precipitante.

Conc-37. Um método para a separação de (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina de (1s,4s)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina que compreende o processo da Conc-36.

EXEMPLOS

Os Exemplos seguintes servem para explicar a invenção em maior detalhe, mas não devem ser interpretados como restritivos.

São utilizadas as seguintes abreviaturas nos Exemplos:

iBuOAc	acetato de isobutilo
1BuOH	n-butanol (1-butanol)
DMSO	dimetilsulfóxido
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
Ex	Exemplo
FT-Raman	Espectroscopia de Raman com transformada de Fourier
IPE	éter diisopropílico
Δm	variação em massa
MeCN	acetonitrilo
MEK	2-butanona
MeOH	metanol
min	minuto
NMP	N-metil-2-pirrolidona
1PrOH	n-propanol (1-propanol)
2PrOH	isopropanol (2-propanol)
PXRD	difração de raios X de pós
h.r.	humidade relativa
TA	temperatura ambiente, preferivelmente 20-25 °C
SCXRD	difração de raios X de monocristal
sec	segundos
t	tempo (duração)
TBME	éter terc-butilmetílico
TG-FTIR	termogravimetria acoplada a espectroscopia de infravermelhos com transformada de Fourier
THF	tetra-hidrofurano
XRPD	difração de raios X de pós

Salvo indicação em contrário, as misturas de solventes são sempre em volume/volume.

A) Síntese da forma cristalina A

Suspendeu-se 100 mg de (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano-[3,4,b]indol]-4-amina (forma cristalina D de acordo com D))

em 0,5 mL de TBME. A suspensão foi agitada a TA durante seis dias. O sólido resultante foi filtrado e seco ao ar. Foi obtido um sólido cristalino da forma cristalina A, que foi caracterizado por FT-Raman, TG-FTIR e PXRD.

B) Síntese da forma cristalina B

Suspendeu-se 100 mg da forma cristalina D (de acordo com D)) em 0,5 mL de THF/H₂O. A suspensão foi agitada a TA durante seis dias. O sólido resultante foi filtrado e seco ao ar. Foi obtido um sólido cristalino da forma cristalina B, que foi caracterizado por FT-Raman, TG-FTIR e PXRD.

C) Síntese da forma cristalina C (Exemplo Comparativo)

Colocou-se 107,5 g de 5-fluorotriptofol num recipiente. Subsequentemente, adicionou-se 138,7 g de DMAPh-ciclohexanona (4-(dimetilamino)-4-fenilciclo-hexanona) e 8,40 kg de diclorometano. Montou-se no recipiente um funil gotejador e o recipiente foi purgado com azoto gasoso. A mistura foi agitada e aquecida a 39,4 °C. Sob atmosfera de azoto introduziu-se 160,0 g de TMS-triflato (éster trimetilsilílico de ácido trifluorometanossulfónico) ao funil, subsequentemente adicionou-se 0,2 kg de diclorometano ao funil gotejador e misturou-se com o TMS-triflato. Esta mistura foi doseada para o recipiente ao longo de 2 horas. A mistura reacional foi depois agitada durante 23 horas a 40±5 °C e 40 horas a 22±2 °C. Preparou-se uma solução de hidróxido de sódio 1 N diluindo 224 g de uma solução de hidróxido de sódio (30%) com 1,45 kg de água desionizada. Esta solução de hidróxido de sódio 1 N foi adicionada a 21-22 °C à mistura reacional até o produto (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano-[3,4,b]indol]-4-amina cristalizar como um sólido amarelado. A solução foi arrefecida de 21,5 °C para 4,3 °C em 1 hora e foi agitada durante 3,5 horas entre 1 e 5 °C. A suspensão resultante foi transferida para um Nutsche, filtrada por aplicação de pressão e lavada 2 vezes com 0,65 L de etanol durante 15-20 min. Aplicou-se pressão após a filtração durante 5 min adicionais.

Pureza do produto (HPLC): 99,5%

O produto foi depois seco sob vácuo (50 °C, 17,5 horas, 2 bar) até a massa permanecer constante.

Rendimento: 206,9 g, 91%

D) Síntese da forma cristalina D (Exemplo Comparativo)

Colocou-se num balão 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona (3 g, 13,82 mmole), 2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)etanol (2,47 g, 13,82 mmole) e 150 mL de diclorometano a 0 °C. Adicionou-se rapidamente uma solução de éster trimetilsilílico de ácido trifluorometanossulfônico (3 mL, 15,5 mmole) em 3 mL de diclorometano. A mistura reacional mudou de cor para violeta e a temperatura subiu para 10 °C. A mistura reacional foi arrefecida num banho de gelo e agitada durante 20 min. Entretanto, um sólido precipitou. O banho de gelo foi removido e a mistura reacional foi agitada durante 3 a 3,5 horas à temperatura ambiente. Subsequentemente, juntou-se 50 mL de NaOH (1 N) e a mistura reacional foi agitada durante mais 10 min. A cor mudou para amarelo e um sólido precipitou. De modo a completar a precipitação, a mistura reacional (duas fases líquidas) foi agitada durante mais 20 min enquanto era arrefecida num banho de gelo. O sólido foi por fim filtrado. O sólido resultante (4,2 g) foi subsequentemente recristalizado em 800 mL de 2-propanol. Rendimento: 3,5 g.

Para aumentar o rendimento, o filtrado líquido (água e diclorometano) foi separado. A solução aquosa foi extraída 3 vezes com 20 mL de diclorometano. As fases orgânicas foram reunidas e secas com MgSO₄ e subsequentemente o solvente foi removido até à secura. O sólido resultante (1,7 g) foi subsequentemente recristalizado sob refluxo em 800 mL de 2-propanol.

Testes de Cristalização

Exemplo 1

Suspendeu-se a forma cristalina C (de acordo com C)) em diferentes solventes e a suspensão foi agitada a TA durante oito dias. Os sólidos resultantes foram filtrados, secos ao ar e caracterizados por FT-Raman. Uma amostra de cada forma obtida foi adicionalmente caracterizada por TG-FTIR e PXRD.

As condições experimentais e os resultados detalhados estão resumidos na tabela seguinte. Para pormenores da caracterização das formas obtidas ver a Secção "Análise".

Tabela 1

Ex.	Solvente	Quant. forma cristalina C/ Quant. solvente	t (dias)	Resultado	TG-FTIR	Modificação cristalina
1-1	acetona	120 mg/5 mL	8	sólido cristalino branco	isento de solvente	A
1-2	CH ₂ Cl ₂	120 mg/5 mL	8	sólido cristalino branco	-	A
1-3	EtOAc	120 mg/5 mL	8	sólido cristalino branco	-	A
1-4	tolueno	120 mg/5 mL	8	sólido cristalino amarelado	-	A
1-5	MeCN	120 mg/5 mL	8	sólido cristalino amarelado	-	A
1-6	EtOH	120 mg/5 mL	8	sólido cristalino amarelado	contém EtOH	C
1-7	MeOH	120 mg/5 mL	8	sólido cristalino amarelado	contém MeOH	E
1-8	2PrOH	120 mg/5 mL	8	sólido cristalino branco	contém 2PrOH	D
1-9	H ₂ O	120 mg/5 mL	8	sólido cristalino amarelado	contém H ₂ O	B
1-10	TBME	120 mg/5 mL	8	sólido cristalino branco	-	A
1-11	1BuOH	150 mg/4 mL	4	sólido cristalino branco	-	A
1-12	1PrOH	150 mg/4 mL	4	sólido cristalino amarelado	contém 1PrOH	F
1-13	iBuOAc	150 mg/4 mL	4	sólido cristalino branco	-	A
1-14	NMP	150 mg/4 mL	4	não foi obtido precipitado		-
1-15	DMSO	150 mg/4 mL	4	sólido cristalino amarelado	contém DMSO	G
1-16	H ₂ O	400 mg/5 mL	2	sólido cristalino amarelado	contém H ₂ O, EtOH(vestig.)	"K"
"K": foi obtido um novo espectro FT-Raman, o qual diferia ligeiramente do da forma cristalina B						

1-17) A nova "forma cristalina K" (amostra do Ex. 1-16) foi analisada ainda por meio das experiências seguintes:

Armazenou-se 100 mg da "forma cristalina K" a TA sob vácuo (100 mbar) antes da sua caracterização por FT-Raman, TG-FTIR e PXRD. As análises revelaram a presença de uma nova

forma cristalina (forma cristalina L), uma forma dessolvatada. Após obtenção dos dados da forma cristalina L, o material de partida ("forma cristalina K") foi identificado como uma mistura de formas cristalinas B e L por FT-Raman.

A TG-FTIR após quatro semanas de armazenamento (TA, 100 mbar) revelou que a amostra ainda continha H₂O. Adicionalmente a amostra continha EtOH, indicando que o hidrato utilizado (amostras 1-16) estava contaminado com vestígios de EtOH do material de partida. Enquanto a maior parte da água tinha sido removida sob vácuo (redução de 9% para 1,5% de H₂O), o teor de EtOH remanescente variou menos (redução de 1,8% para 0,8% de EtOH). Nem FT-Raman nem PXRD mostraram qualquer indicação da presença da forma C (solvato de EtOH).

A forma cristalina L é provavelmente metastável. Em condições ambiente (TA, 40-60% de h.r.) a forma cristalina L reconverte-se lentamente na forma cristalina B.

Exemplo 2

Foram preparadas soluções da forma cristalina C (de acordo com C), 50 mg) em THF, 1,4-dioxano e DMSO. Juntou-se rapidamente 6 mL de precipitante (H₂O, EtOH, TBME, IPE).

Foi realizado um segundo conjunto de testes utilizando acetona, MEK, CH₂Cl₂ e THF como solventes, e heptano, hexano e EtOH como precipitantes (antissolventes). Os solventes e precipitantes foram selecionados com base na determinação aproximada da solubilidade na fase A. Os sólidos resultantes foram filtrados, secos ao ar e caracterizados por FT-Raman.

As condições experimentais e os resultados detalhados estão resumidos na tabela seguinte. Para pormenores da caracterização das formas obtidas ver a Secção "Análise".

Tabela 2

Ex.	Solvente/ Precipitante	Quantidades de Solvente/Precipitante	Resultado/ Caracterização	Forma cristalina
2-1	THF/H ₂ O (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	solução límpida	-

Ex.	Solvente/ Precipitante	Quantidades de Solvente/Precipitante	Resultado/ Caracterização	Forma cristalina
2-4	THF/IPE	3 mL/6 mL	solução límpida	-
2-5	1,4-dioxano/H ₂ O (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 ₂ O	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	solução límpida	-
2-12	DMSO/IPE	3 mL/6 mL	solução límpida	-
2-13	acetona/ n-heptano	12 mL/20 mL	solução límpida	-
2-14	MEK/ n-heptano	10 mL/20 mL	solução límpida	-
2-15	CH ₂ Cl ₂ /n-heptano	10 mL/20 mL	solução límpida	-
2-16	THF/n-heptano + EtOH	3 mL/15 mL/5 mL	sólido cristalino	C
2-17	acetona/n-hexano	12 mL/20 mL	solução límpida	-
2-18	MEK/n-hexano	10 mL/20 mL	solução límpida	-
2-19	CH ₂ Cl ₂ /n-hexano	10 mL/20 mL	solução límpida	-
2-20	THF/n-hexano	3 mL/15 mL	sólido cristalino	B
(MeOH): as amostras foram lavadas com 0,5 mL de MeOH				

Obteve-se suficiente precipitado para a caracterização a partir de testes com H₂O ou EtOH como precipitante e THF/hexano. Enquanto a adição de água resultou em precipitação imediata, no caso de EtOH ou n-alcanos foram obtidas soluções límpidas. A precipitação começou com um atraso de 10 segundos (THF/EtOH) a vários minutos (DMSO/EtOH; THF/n-hexano; THF/n-heptano+EtOH).

Alguns dos sólidos obtidos eram muito húmidos e difíceis de filtrar. As amostras foram lavadas com 0,5 mL de MeOH de modo a melhorar a capacidade de filtração. A filtração foi acelerada, mas os sólidos foram convertidos no solvato de MeOH (forma cristalina E) indicando um tempo de conversão muito curto.

Foi obtido um hidrato a partir de THF/n-hexano (identificado por FT-Raman). A formação de hidrato deve ser causada por água residual nos solventes utilizados ou pela elevada humidade no dia da preparação durante a filtração.

Quando TBME ou IPE foram utilizados como precipitante,

nenhuma ou muito pequenas quantidades de sólido foram obtidas (ocorrendo após dias), insuficientes para caracterização.

Exemplo 3

A forma cristalina C (de acordo com C)) foi dissolvida em diferentes solventes. O solvente foi evaporado a TA sob corrente de azoto (8-10 mL/min). As soluções ou suspensões límpidas obtidas a partir de testes de precipitação sem material suficiente para a caracterização foram utilizadas em testes de evaporação adicionais a cerca de 50 °C.

O tempo de evaporação foi ajustado para tão curto quanto possível, de modo a favorecer as formas metastáveis. Devido à solubilidade bastante baixa na maioria dos solventes, ou devido à reduzida pressão de vapor, o tempo de evaporação foi de pelo menos um dia.

Foram obtidos sólidos cristalinos em todos os casos, que foram caracterizados por FT-Raman. Na maioria dos casos foi obtido material da forma cristalina A.

Formas com novos espectros de Raman foram obtidas a partir de dioxano (ou misturas contendo dioxano, forma cristalina H, hemi-hidrato) e de CH₂Cl₂/heptano (forma cristalina I, não solvato 2, contendo vestígios de água). Estas duas amostras foram caracterizadas adicionalmente por TG-FTIR e PXRD.

As condições experimentais e os resultados detalhados estão resumidos na Tabela seguinte. Para pormenores da caracterização das formas obtidas ver a Secção "Análise".

Tabela 3

Ex.	Solvente	T (evap.)	Quant. forma cristalina C/ Quant. solvente	TG-FTIR	Modificação cristalina
3-1	THF	TA	40 mg/10 mL	-	A
3-2	1,4-dioxano	TA	40 mg/10 mL	contém H ₂ O	H
3-3	MEK	TA	40 mg/10 mL	-	A
3-4	acetona	TA	40 mg/10 mL	-	A
3-5	CH ₂ Cl ₂	TA	40 mg/10 mL	-	A
3-6	THF/TBME	50 °C	50 mg/3 mL/6 mL	-	A
3-7	THF/IPE	50 °C	50 mg/3 mL/6 mL	-	A

Ex.	Solvente	T (evap.)	Quant. forma cristalina C/ Quant. solvente	TG-FTIR	Modificação cristalina
3-8	1,4-dioxano/TBME	50 °C	50 mg/3 mL/6 mL	-	H
3-9	1,4-dioxano/IPE	50 °C	50 mg/3 mL/6 mL	-	H
3-10	CH ₂ Cl ₂ /n-heptano	50 °C	50 mg/10 mL/20 mL	contém H ₂ O	I
3-11	CH ₂ Cl ₂ /n-hexano	50 °C	50 mg/10 mL/20 mL	-	A
3-12	acetona/n-heptano	50 °C	50 mg/12 mL/20 mL	-	A
3-13	acetona/n-hexano	50 °C	50 mg/12 mL/20 mL	-	A
3-14	MEK/n-hexano	50 °C	50 mg/10 mL/20 mL	-	A

Exemplo 4

Foi analisado o efeito da tensão mecânica resultante da trituração com um almofariz de ágata.

4-1) Triturou-se 30 mg da forma cristalina A num almofariz de ágata durante 10 min. O sólido resultante foi caracterizado por FT-Raman. Nenhum efeito foi observado.

4-2) Triturou-se 30 mg da forma cristalina C num almofariz de ágata durante 10 min. O sólido resultante foi caracterizado por FT-Raman. Nenhum efeito foi observado.

Exemplo 5

Foram realizadas sete testes com o objetivo de obter monocristais da forma cristalina A (não solvato), forma cristalina (di-hidrato) e forma cristalina (solvato de EtOH). Utilizou-se difusão de vapor e arrefecimento lento das soluções saturadas como técnicas fiáveis para o crescimento do monocristal.

5-1) Adicionou-se 17 mL de acetona a 179 mg da forma cristalina C (de acordo com C)) e a mistura foi agitada a 45 °C durante 30 min. A suspensão resultante foi filtrada (quente) e a solução obtida foi arrefecida de 40 °C para 5 °C, a 0,5 °C/h, e depois armazenada a 5 °C durante duas semanas. Foram obtidos pequenos cristais.

5-2) Adicionou-se 2 ml de THF a 179 mg da forma cristalina C (de acordo com C)) e a mistura foi agitada a 45 °C durante 30 min. A suspensão resultante foi filtrada (quente) e a solução

obtida foi arrefecida de 40 °C para 5 °C, a 0,5 °C/h, e depois armazenada a 5 °C durante duas semanas. Foram obtidos pequenos cristais.

5-3) Adicionou-se 9 mL de DMSO a 179 mg da forma cristalina C (de acordo com C)) e a mistura foi agitada a 45 °C durante 30 min. A suspensão resultante foi filtrada (quente) e a solução obtida foi arrefecida de 40 °C para 5 °C, a 0,5 °C/h, e depois armazenada a 5 °C durante duas semanas. Foram obtidos pequenos cristais de acordo com a forma cristalina G e caracterizados por FT-Raman.

5-4) Adicionou-se 12 mL de DMSO a 179 mg da forma cristalina C (de acordo com C)) e a mistura foi agitada a TA durante 30 min. A suspensão resultante foi filtrada. Armazenou-se 4 mL da solução obtida a TA numa atmosfera saturada de H₂O durante duas semanas. Foram obtidos cristais do tipo agulha de acordo com a forma cristalina G e caracterizados por FT-Raman e SCXRD.

5-5) Adicionou-se 12 mL de DMSO a 179 mg da forma cristalina C (de acordo com C)) e a mistura foi agitada a TA durante 30 min. A suspensão resultante foi filtrada. Armazenou-se 4 mL da solução obtida a TA numa atmosfera saturada de EtOH durante duas semanas. Foram obtidos cristais compridos do tipo agulha de acordo com a forma cristalina C e caracterizados por FT-Raman e SCXRD.

5-6) Adicionou-se 12 mL de DMSO a 179 mg da forma cristalina C (de acordo com C)) e a mistura foi agitada a TA durante 30 min. A suspensão resultante foi filtrada. Armazenou-se 4 mL da solução obtida a TA numa atmosfera saturada de TBME durante duas semanas. Não foi observada precipitação.

5-7) Adicionou-se 2 mL de THF a 77 mg da forma cristalina A (de acordo com A)) e a mistura foi agitada a TA durante 30 min. A suspensão resultante foi filtrada. A solução obtida foi armazenada a TA numa atmosfera saturada de n-hexano durante duas semanas. Foram obtidos pequenos cristais de acordo com a forma cristalina A e caracterizados por FT-Raman e SCXRD.

Análise - XRPD (Difração de pós por raios X) ou PXRD (Difração de raios X de pós)

As análises de XRPD foram realizadas em geometria de transmissão com um difratómetro de raios X de pós Philips X'pert PW 3040, sendo utilizada radiação $\text{CuK}\alpha$ monocromatizada por meio de um monocristal de germânio. As distâncias d foram calculadas a partir dos valores 2θ , sendo tomado como base o comprimento de onda de $1,54060 \text{ \AA}$. A análise aos valores d foi realizada com o software EVA versão 10,0,0,0. A radiação $\text{CuK}\alpha_2$ foi removida pelo software e apenas foram listadas as linhas até 2θ de 35° . Em geral, os valores 2θ possuem uma taxa de erro de $\pm 0,2^\circ$ em 2θ . O erro experimental nos valores da distância d está portanto dependente da localização do pico. Os valores 2θ podem ser convertidos em valores de distância d por meio da lei de Bragg.

As amostras foram medidas sem qualquer outro tratamento especial para além da aplicação de uma pressão ligeira para obter uma superfície plana. Foi utilizada uma atmosfera de ar ambiente.

A Figura 1 mostra os padrões de PXRD sobrepostos das formas cristalinas A, B, C, D, E, F, G, H, I e L.

Forma cristalina A

A Tabela 4 mostra a lista de picos para a forma cristalina A. A incerteza nos valores 2θ é de $\pm 0,2^\circ$ em 2θ ; I rel. é a intensidade relativa dos respetivos picos. A intensidade máxima é de 100.

Tabela 4

2θ	Valor d $\text{\AA}$	Intensidade Cps	I rel. %
7,8	11,3	324	16
8,8	10,1	156	8
9,1	9,7	120	6
10,5	8,4	40	2
11,1	8,0	300	15
11,7	7,6	64	3

2θ	Valor d Å	Intensidade Cps	I rel. %
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

A Tabela 5 mostra a lista de picos para a forma cristalina B. A incerteza nos valores 2θ é de $\pm 0,2^\circ$ em 2θ ; I rel. é a intensidade relativa dos respetivos picos. A intensidade máxima é de 100.

Tabela 5

2θ	Valor d Å	Intensidade 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
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

2θ	Valor d Å	Intensidade Cps	I rel. %
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 (Exemplo Comparativo)

A Tabela 6 mostra a lista de picos para a forma cristalina C. A incerteza nos valores 2θ é de $\pm 0,2^\circ$ em 2θ ; I rel. é a intensidade relativa dos respetivos picos. A intensidade máxima é de 100.

Tabela 6

2θ	Valor d Å	Intensidade 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
17,5	5,1	238	15
18,2	4,9	1572	100

2θ	Valor d Å	Intensidade Cps	I rel. %
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
34,5	2,6	143	9

Forma cristalina D (Exemplo Comparativo)

A Tabela 7 mostra a lista de picos para a forma cristalina D. A incerteza nos valores 2θ é de $\pm 0,2^\circ$ em 2θ ; I rel. é a intensidade relativa dos respetivos picos. A intensidade máxima é de 100.

Tabela 7

2θ	Valor d Å	Intensidade Cps	I rel. %
8,4	10,5	1238	88
8,8	10,1	1207	86

2θ	Valor d Å	Intensidade Cps	I rel. %
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

2θ	Valor d Å	Intensidade Cps	I rel. %
34,0	2,6	178	13
34,9	2,6	266	19

Forma cristalina E (Exemplo Comparativo)

A Tabela 8 mostra a lista de picos para a forma cristalina E. A incerteza nos valores 2θ é de $\pm 0,2^\circ$ em 2θ ; I rel. é a intensidade relativa dos respetivos picos. A intensidade máxima é de 100.

Tabela 8

2θ	Valor d Å	Intensidade 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
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

2θ	Valor d Å	Intensidade Cps	I rel. %
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 (Exemplo Comparativo)

A Tabela 9 mostra a lista de picos para a forma cristalina F. A incerteza nos valores 2θ é de $\pm 0,2^\circ$ em 2θ ; I rel. é a intensidade relativa dos respetivos picos. A intensidade máxima é de 100.

Tabela 9

2θ	Valor d Å	Intensidade 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

2θ	Valor d Å	Intensidade Cps	I rel. %
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
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 (Exemplo Comparativo)

A Tabela 10 mostra a lista de picos para a forma cristalina G. A incerteza nos valores 2θ é de $\pm 0,2^\circ$ em 2θ ; I rel. é a intensidade relativa dos respetivos picos. A intensidade máxima é de 100.

Tabela 10

2θ	Valor d Å	Intensidade 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

2θ	Valor d Å	Intensidade Cps	I rel. %
33,5	2,7	93	19
33,9	2,6	101	21
34,7	2,6	106	22

Forma cristalina H (Exemplo Comparativo)

A Tabela 11 mostra a lista de picos para a forma cristalina H. A incerteza nos valores 2θ é de $\pm 0,2^\circ$ em 2θ ; I rel. é a intensidade relativa dos respetivos picos. A intensidade máxima é de 100.

Tabela 11

2θ	Valor d Å	Intensidade 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

2θ	Valor d Å	Intensidade Cps	I rel. %
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 (Exemplo Comparativo)

A Tabela 12 mostra a lista de picos para a forma cristalina I. A incerteza nos valores 2θ é de $\pm 0,2^\circ$ em 2θ ; I rel. é a intensidade relativa dos respetivos picos. A intensidade máxima é de 100.

Tabela 12

2θ	Valor d Å	Intensidade 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

2θ	Valor d Å	Intensidade Cps	I rel. %
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
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 (Exemplo Comparativo)

A Tabela 13 mostra a lista de picos para a forma cristalina L. A incerteza nos valores 2θ é de $\pm 0,2^\circ$ em 2θ ; I rel. é a intensidade relativa dos respetivos picos. A intensidade máxima é de 100.

Tabela 13

2θ	Valor d Å	Intensidade 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

Análise - Espetroscopia de FT-Raman

Os espectros de FT-Raman foram registados num espectrómetro de Raman Bruker RFS100 (laser Nd-YAG 100 mW, excitação a 1064 nm, detetor de Ge, 64 varrimentos, 25-3500 cm^{-1} , resolução de 2 cm^{-1}).

A Figura 2 mostra os espectros de Raman sobrepostos das formas cristalinas A, B, C, D, E, F, G, H, I e L.

As tabelas de picos de Raman foram geradas utilizando o software OPUS, versão 3.1, construção: 3, 0, 17 (20010216). A sensibilidade da função de captação de picos foi escolhida de modo que a maioria dos picos fosse encontrada (tipicamente entre 0,5% e 3%). Elementos que foram acidentalmente atribuídos a picos e que eram obviamente ruído foram

removidos manualmente. Os picos são listados numa região espectral entre 3200 cm^{-1} e 150 cm^{-1} . Para a classificação de intensidade foi utilizada a intensidade absoluta e o pico mais intenso foi escalado para 100%. A classificação é como segue: muito forte (vs): $I > 80\%$; forte (s): $80\% \geq I > 60\%$; média (m): $60\% \geq I > 40\%$; fraca (w): $40\% \geq I > 20\%$; e muito fraca (vw): $20\% \geq I$.

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 (Exemplo 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 (Exemplo 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 (Exemplo 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 (Exemplo 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 (Exemplo 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 (Exemplo 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 (Exemplo Comparativo)

3085 (vw); 3066 (m); 3051 (vw); 3011 (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 (Exemplo 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).

Análise - DSC

Calorimetria diferencial de varrimento (DSC): dispositivo de referência Perkin Elmer DSC 7 ou Perkin Elmer Pyris 1. Salvo indicação em contrário, as amostras foram pesadas num cadinho de ouro selado. A medição teve lugar numa corrente de azoto, num intervalo de temperaturas de -50 °C a 350 °C, com uma velocidade de aquecimento de 10 °C/min. As temperaturas especificadas em relação às análises de DSC são, salvo indicação em contrário, as temperaturas dos máximos dos picos.

Nas tabelas seguintes, "ΔH" significa "calor específico" e "pico" significa que foi observada um evento térmico à temperatura com a temperatura de pico indicada.

Tabela 14

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

Análise - TG-FTIR

Os testes analíticos de termogravimetria acoplados aos espectros de infravermelhos com transformada de Fourier (TG-FTIR) foram registados com um Netzsch Thermo-Microwaage TG 209 e um espectrómetro Bruker FT-IR Vector 22 (cadinho de

alumínio (aberto ou com microabertura), atmosfera de azoto, velocidade de aquecimento 10 °C/min, 25 até 350 °C).

A análise de TG-FTIR mostrou que a forma cristalina A não contém nenhum solvente no seu interior e como tal é uma forma não solvatada.

As análises de TG-FTIR realizadas com amostras da forma cristalina B revelaram que estas amostras continham 8-9% de água, em consonância com um di-hidrato.

As análises de TG-FTIR realizadas com amostras da forma cristalina C revelaram que estas amostras continham 6-22% de EtOH. Ou os diferentes tempos de secagem após a filtração causaram a variação no teor de EtOH ou foram obtidos solvatos diferentes mas isomorfos (teor de EtOH: ~6% - hemi-solvato, ~12% - mono-solvato).

As análises de TG-FTIR realizadas com amostras da forma cristalina D revelaram que estas amostras continham 12-13% de 2PrOH, em consonância com um mono-solvato.

A análise de TG-FTIR realizada com uma amostra da forma cristalina E revelou que esta amostra continha 7,2% de MeOH, em consonância com um hemi-solvato.

A análise de TG-FTIR realizada com uma amostra da forma cristalina F revelou que esta amostra continha 13% de 1PrOH, em consonância com um hemi-solvato.

A análise de TG-FTIR realizada com uma amostra da forma cristalina G revelou que esta amostra continha 40% de DMSO. Este teor de DMSO é muito elevado, provavelmente indicando solvente contido e adsorvido.

A análise de TG-FTIR realizada com uma amostra da forma cristalina H revelou que esta amostra continha 2,8% de água, em consonância com o hemi-hidrato.

A análise de TG-FTIR realizada com uma amostra da forma cristalina I revelou que esta amostra continha 0,5% de água. Esta poderia ser uma segunda forma não solvatada.

Análise - DVS

As formas cristalinas A, B, C e D foram, cada uma, caracterizadas por sorção dinâmica de vapor (DVS) utilizando um analisador de sorção de vapor de água multiamostra Projekt Messtechnik SPS 11-100n. Para a análise de DVS, deixou-se cada amostra equilibrar a 50% de h.r. (humidade relativa) antes de iniciar um programa de humidade pré-definida durante o qual é determinada a variação no peso da amostra. Todas as medições foram realizadas de acordo com o seguinte programa: 2 h a 50% de h.r.; 50% de h.r. $\rightarrow$ 0% de h.r. (10%/h); 5 h a 0% h.r.; 0 $\rightarrow$ 95% de h.r. (5%/h); 3 h a 95% de h.r.; 95 $\rightarrow$ 50% (10%/h), e 2 h a 50% de h.r.

Embora a higroscopicidade tenha sido medida de um modo ligeiramente diferente, foi classificada de acordo com a Farmacopeia Europeia como segue: muito higroscópica (vh): aumento de massa $\geq$ 15%; higroscópica (h): aumento de massa é inferior a 15% e igual ou superior a 2%; ligeiramente higroscópica (sh): aumento de massa é inferior a 2% e igual ou superior a 0,2%; não higroscópica (nh): aumento de massa é inferior a 0,2%; deliquescente (d): é absorvida água suficiente para formar um líquido.

Forma cristalina A

Foi realizada uma DVS de dois ciclos numa amostra da forma cristalina A. O primeiro ciclo não foi simétrico, a amostra continha ainda água quando o ciclo de DVS voltou a 50% de h.r. (humidade relativa em %). O segundo ciclo era reversível. Abaixo de 40% de h.r., a massa relativa voltou a ~100% (teor de água = 0%). A histerese entre 40% e 70% de h.r. indica uma zona metastável. O segundo ciclo indicou as seguintes transformações: hemi-hidrato $\rightarrow$ não solvato ($< 38\%$ de h.r.) $\rightarrow$ hemi-hidrato ($> 70\%$ de h.r.). A amostra foi classificada como sendo higroscópica ($\Delta m = 3-4\%$ a 85% de h.r.; Δm : variação na massa).

Forma cristalina B

Foi realizada uma DVS de dois ciclos numa amostra da forma cristalina B. A DVS mostrou dois ciclos reversíveis com

variações na massa de 8-9% a 20% de h.r. e a 80% de h.r., indicando as seguintes transformações: di-hidrato → forma dessolvatada (< 20% de h.r.; -8% de variação na massa) → di-hidrato (> 80% de h.r.; +8% de variação na massa). A amostra foi classificada como ligeiramente higroscópica ($\Delta m = 0,5\%$ a 85% de h.r.).

Forma cristalina C (Exemplo Comparativo)

Foi realizada uma DVS de dois ciclos numa amostra da forma cristalina C. O primeiro ciclo não foi simétrico e indicou uma transformação do solvato de EtOH (forma cristalina C) para o hemi-hidrato. O segundo ciclo era reversível e indicou as seguintes transformações: hemi-hidrato → não solvato (< 20% de h.r.) → hemi-hidrato (> 65% de h.r.). A amostra foi classificada como higroscópica ($\Delta m = 2\%$ a 85% de h.r.).

Forma cristalina D (Exemplo Comparativo)

Verificou-se que o ciclo de DVS de uma amostra da forma cristalina D não era reversível e, a 80-85% de h.r., observou-se uma variação na massa de 3-4%. A amostra foi classificada como higroscópica ($\Delta m = 3-4\%$ a 85% de h.r.). A captação de água - provavelmente combinada com a permuta 2PrOH/H₂O começa a aproximadamente 65% de h.r.

Análise - "forma cristalina K" (mistura das formas cristalinas B e L)

Armazenou-se 60 mg da "forma cristalina K" (amostra 1-16; mistura de modificações B e L) durante duas semanas a TA em Mg(NO₃)₂ saturado (55% de h.r.) durante duas semanas. De acordo com FT-Raman, foi obtida uma mistura da forma cristalina B e "forma cristalina K".

Armazenou-se 60 mg da "forma cristalina K" (amostra 1-16; mistura de modificações B e L) durante duas semanas a TA em NH₄Cl saturado (79% de h.r.) durante duas semanas. De acordo com FT-Raman, foi obtida uma mistura da forma cristalina B e "forma cristalina K".

Armazenou-se 60 mg da "forma cristalina K" (amostra 1-16; mistura de modificações B e L) durante duas semanas a TA em K_2SO_4 saturado (97% de h.r.) durante duas semanas. De acordo com FT-Raman, foi obtida a forma cristalina B.

Uma comparação dos três espectros de FT-Raman revelou que a "forma cristalina K" é convertida na forma cristalina B com o aumento de h.r.

As análises de TG-FTIR das três amostras revelou apenas pequenos desvios no teor de água (7,8% a 55% de h.r. para 9,0% a 97% de h.r.).

Análise - higroscopicidade da forma cristalina A

A higroscopicidade da forma cristalina A foi estudada adicionalmente armazenando amostras da forma cristalina A a diferentes valores de humidade relativa antes de as analisar por TG-FTIR.

7-1) Armazenou-se 54 mg da forma cristalina A durante duas semanas a TA em $Mg(NO_3)_2$ saturado (55% de h.r.) durante duas semanas.

7-2) Armazenou-se 52 mg da forma cristalina A durante duas semanas a TA em NH_4Cl saturado (79% de h.r.) durante duas semanas.

7-3) Armazenou-se 51 mg da forma cristalina A durante duas semanas a TA em K_2SO_4 saturado (97% de h.r.) durante duas semanas.

A TG-FTIR confirmou que o teor de água das amostras a 55% (0,7%) e 79% (1,1%) de h.r. está de acordo com o resultado da DVS. A 97% de h.r. foi observado um teor de água superior (16,5%), provavelmente causado por condensação de água na superfície do pó. A análise de FT-Raman revelou que o teor de água não alterou a forma cristalina ou que a conversão não é detetável por Raman.

Análise - Difração de monocristal

As medições foram realizadas utilizando radiação de $\text{MoK}\alpha$ ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) e um goniómetro Bruker D8 equipado com um detetor APEX-CCD.

Os dados do cristal das formas cristalinas A, C, D, G e I estão resumidos nas seguintes tabelas 15-39.

Forma cristalina A

Tabela 15: Dados relativos ao cristal e ao refinamento de estrutura para a forma cristalina A.

Fórmula empírica	$\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}$
Peso da fórmula	378,48
Temperatura	130(2) K
Comprimento de onda	0,71073 $\text{\AA}$
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P 21/c
Dimensões da célula unitária	a = 14,7104(14) $\text{\AA}$ $\alpha = 90^\circ$ b = 13,8726(14) $\text{\AA}$ $\beta = 101,846(2)^\circ$ c = 19,4704(19) $\text{\AA}$ $\gamma = 90^\circ$
Volume	3888,7(7) $\text{\AA}^3$
z	8
Densidade (calculada)	1,293 mg/m^3
Coeficiente de absorção	0,086 mm^{-1}
F(000)	1616
Tamanho do cristal	0,44 x 0,12 x 0,07 mm
Gama teta para recolha de dados	2,43 a $30,52^\circ$
Gamas dos índices	$-20 \leq h \leq 20$, $-19 \leq k \leq 19$, $-27 \leq l \leq 27$
Reflexões recolhidas	58460
Reflexões independentes	11821 [$R(\text{int}) = 0,0953$]
Correção de absorção	Nenhuma
Método de refinamento	Mínimos quadráticos em F^2 de matriz completa
Dados/restrições/parâmetros	11821/0/517
Qualidade do ajuste em F^2	1,069
Índices R finais [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0,0607$, $wR_2 = 0,0880$
Índices R (todos os dados)	$R_1 = 0,1235$, $wR_2 = 0,0969$
Pico e cavidade de maior difração	0,584 e -0,384 e. $\text{\AA}^{-3}$

Tabela 16: Coordenadas atômicas ($\times 10^4$) (isto é, ($\times 10^4$)) e parâmetros de deslocamento isotrópico equivalente ($^2 \times 10^3$) (isto é, ($^2 \times 10^3$)) para a forma cristalina A. $U(eq)$ é definido como um terço do curso do tensor U_{ij} 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)
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)

	x	y	z	U(eq)
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)

Tabela 17A: Comprimento [Å] e ângulo [graus] de ligação para a forma cristalina A.

	Comprimento [Å] e ângulo [graus] da ligação		Comprimento [Å] e ângulo [graus] da ligação		Comprimento [Å] e ângulo [graus] da ligação
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

	Comprimento [Å] e ângulo [graus] da ligação		Comprimento [Å] e ângulo [graus] da ligação		Comprimento [Å] e ângulo [graus] da ligação
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)
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		

Tabela 17B: (Tabela 17A - continuação) Comprimento [Å] e ângulo [graus] de ligação para a forma cristalina A.

	Comprimento [Å] e ângulo [graus] da ligação		Comprimento [Å] e ângulo [graus] da ligação
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

	Comprimento [Å] e ângulo [graus] da ligação		Comprimento [Å] e ângulo [graus] da ligação
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
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

	Comprimento [Å] e ângulo [graus] da ligação		Comprimento [Å] e ângulo [graus] da ligação
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
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(31B)	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)

	Comprimento [Å] e ângulo [graus] da ligação		Comprimento [Å] e ângulo [graus] da ligação
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		

Tabela 18: Coordenadas de hidrogénio ($\times 10^4$) (isto é ($\times 10^4$)) e parâmetros de deslocamento isotrópico ($^2 \times 10^3$) (isto é ($^2 \times 10^3$)) para a forma cristalina A.

	x	y	z	U(eq)
H(1)	2191(11)	592(11)	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

	x	y	z	U(eq)
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
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

	x	y	z	U(eq)
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

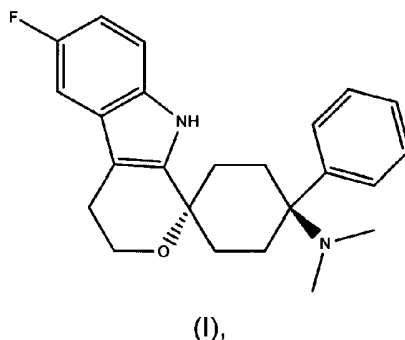
Tabela 19: Parâmetros de deslocamento anisotrópico ($^2 \times 10^3$) (isto é ($^2 \times 10^3$)) para a forma cristalina A. O expoente do fator de deslocamento anisotrópico toma a forma:
 $-2 \pi^2 [h^2 a^2 U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$.

	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)

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C (21)	24 (1)	45 (1)	36 (1)	-9 (1)	5 (1)	0 (1)
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)

REIVINDICAÇÕES

1. Forma cristalina do composto de acordo com a fórmula (I)



em que a forma cristalina possui

A: picos de difração de raios X (radiação CuK α) a $7,8 \pm 0,2$ (2θ); $13,5 \pm 0,2$ (2θ); $16,8 \pm 0,2$ (2θ); $17,6 \pm 0,2$ (2θ); $18,3 \pm 0,2$ (2θ), $18,6 \pm 0,2$ (2θ), $19,4 \pm 0,2$ (2θ); $19,7 \pm 0,2$ (2θ); $25,8 \pm 0,2$ (2θ); $26,3 \pm 0,2$ (2θ); $27,6 \pm 0,2$ (2θ) e $28,3 \pm 0,2$ (2θ); ou

B: picos de difração de raios X (radiação CuK α) a $9,8 \pm 0,2$ (2θ), $16,7 \pm 0,2$ (2θ), $17,8 \pm 0,2$ e $24,1 \pm 0,2$ (2θ).

2. Forma cristalina A de acordo com a reivindicação 1, que possui picos de Raman a 921 ± 2 cm⁻¹, 1002 ± 2 cm⁻¹, 1308 ± 2 cm⁻¹, 1569 ± 2 cm⁻¹, 1583 ± 2 cm⁻¹ e 3057 ± 2 cm⁻¹.

3. Forma cristalina B de acordo com a reivindicação 1, que possui picos de 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 e 3072 ± 2 cm⁻¹.

4. Forma cristalina A de acordo com a reivindicação 1 ou 2, que exhibe, em análise de DSC, um evento endotérmico com uma temperatura de início ou uma temperatura de pico na gama de 298-308 °C.

5. Forma cristalina B de acordo com a reivindicação 1 ou 3, que exhibe, em análise de DSC, um evento endotérmico com uma temperatura de início ou uma temperatura de pico na gama

de 108-118 °C e/ou um evento endotérmico com uma temperatura de início ou uma temperatura de pico na gama de 184-194 °C.

6. Composição farmacêutica que compreende pelo menos uma forma cristalina de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5.

7. Composição farmacêutica da reivindicação 6, que compreende entre cerca de 0,001% em peso e cerca de 20% em peso da forma cristalina.

8. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 6 ou 7, que consiste em um ou mais aditivos e/ou adjuvantes e o ingrediente ativo, em que o ingrediente ativo compreende pelo menos cerca de 95% da forma cristalina A.

9. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 8, em que o ingrediente ativo compreende pelo menos cerca de 99% da forma cristalina A.

10. Composição farmacêutica de acordo com qualquer das reivindicações 6 a 9 para utilização no tratamento da dor.

11. Processo para obtenção de uma forma cristalina A de (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina de acordo com a reivindicação 1, o qual compreende os passos de

a-1) suspensão de (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina num solvente selecionado do grupo consistindo em 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, éter terc-butilmetílico, éter dietílico, tetra-hidrofurano, éter diisopropílico, 1,4-dioxano, acetonitrilo, tolueno, diclorometano, clorofórmio, e suas misturas, a uma temperatura inferior ou igual ao ponto de ebulição do respetivo solvente, e agitação da suspensão resultante; e

- b-1) filtração do sólido; ou
- a-2) dissolução de (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4,b]-indol]-4-amina num solvente selecionado do grupo consistindo em 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; éter terc-butilmetílico, éter dietílico, tetra-hidrofurano, éter diisopropílico, 1,4-dioxano, acetonitrilo, tolueno, diclorometano, clorofórmio; e suas misturas, assim como misturas de n-heptano/butanona, n-heptano/acetona, n-heptano/tetra-hidrofurano, n-hexano/butanona, n-hexano/acetona e n-hexano/tetra-hidrofurano, a uma temperatura não superior a 80 °C;
- b-2) evaporação do solvente da solução; ou
- b-2') precipitação da forma cristalina A de (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina da solução.

12. Processo de acordo com a reivindicação 11, em que o solvente no passo (a-2) é selecionado do grupo consistindo em 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; éter terc-butilmetílico, éter dietílico, tetra-hidrofurano, éter diisopropílico, 1,4-dioxano, acetonitrilo e tolueno.

13. Processo para obtenção de uma forma cristalina B de (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina de acordo com a reivindicação 1, que compreende os passos de

- a-1) suspensão de (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4,b]-indol]-4-amina em água ou numa mistura

solvente que compreende água e pelo menos um solvente orgânico selecionado do grupo consistindo em 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, éter terc-butilmetílico, éter dietílico, tetra-hidrofurano, éter diisopropílico e 1,4-dioxano a uma temperatura inferior ou igual ao ponto de ebulição da respetiva mistura solvente, e agitação da suspensão resultante; e

- b-1) filtração do sólido; ou
- a-2) dissolução de (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4,b]-indol]-4-amina num solvente selecionado do grupo consistindo em tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano e dimetilsulfóxido, a uma temperatura inferior ou igual ao ponto de ebulição do respetivo solvente; e
- b-2') precipitação da forma cristalina B de (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina da solução pela adição de água.

14. Processo de acordo com a reivindicação 13, em que a mistura solvente no passo (a-1) é uma mistura de água e tetra-hidrofurano.

Lisboa, 2017-09-19

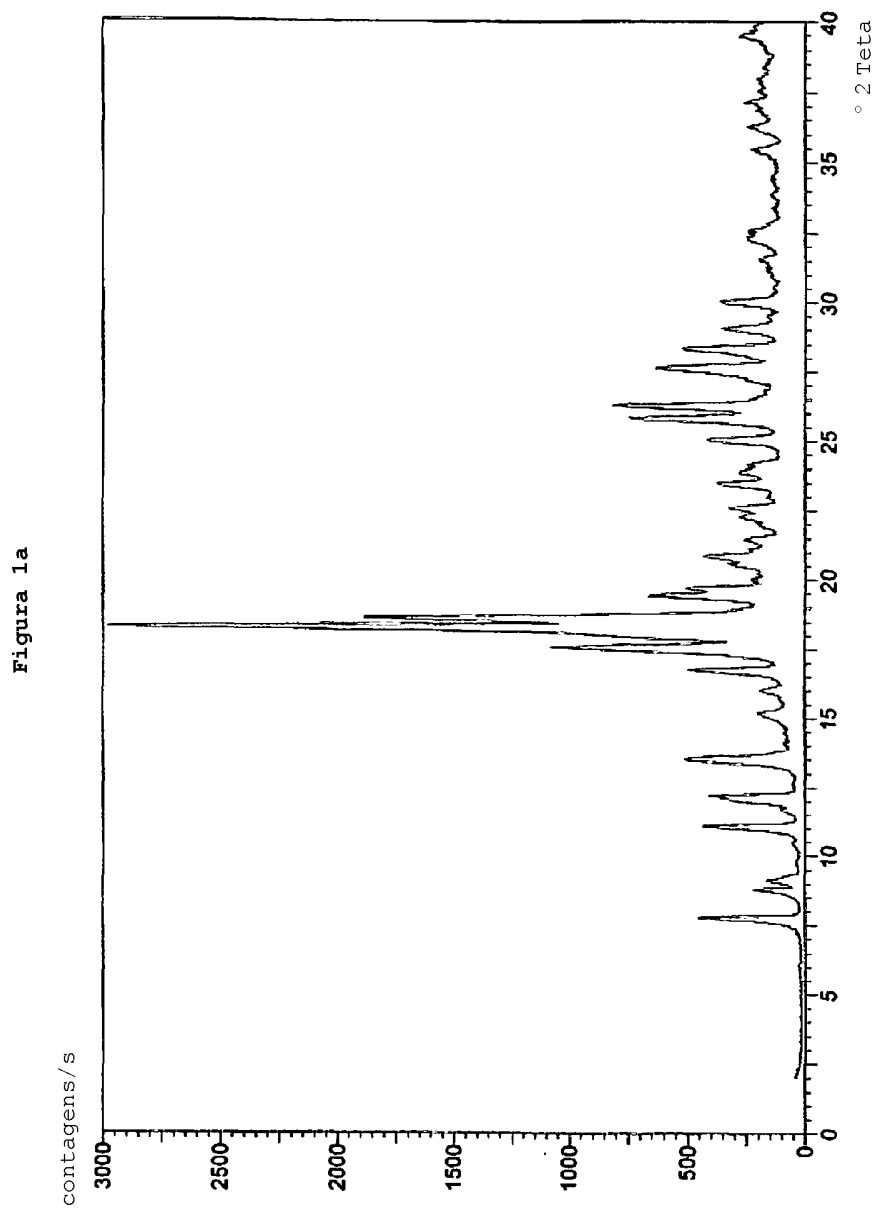


Figura 1b

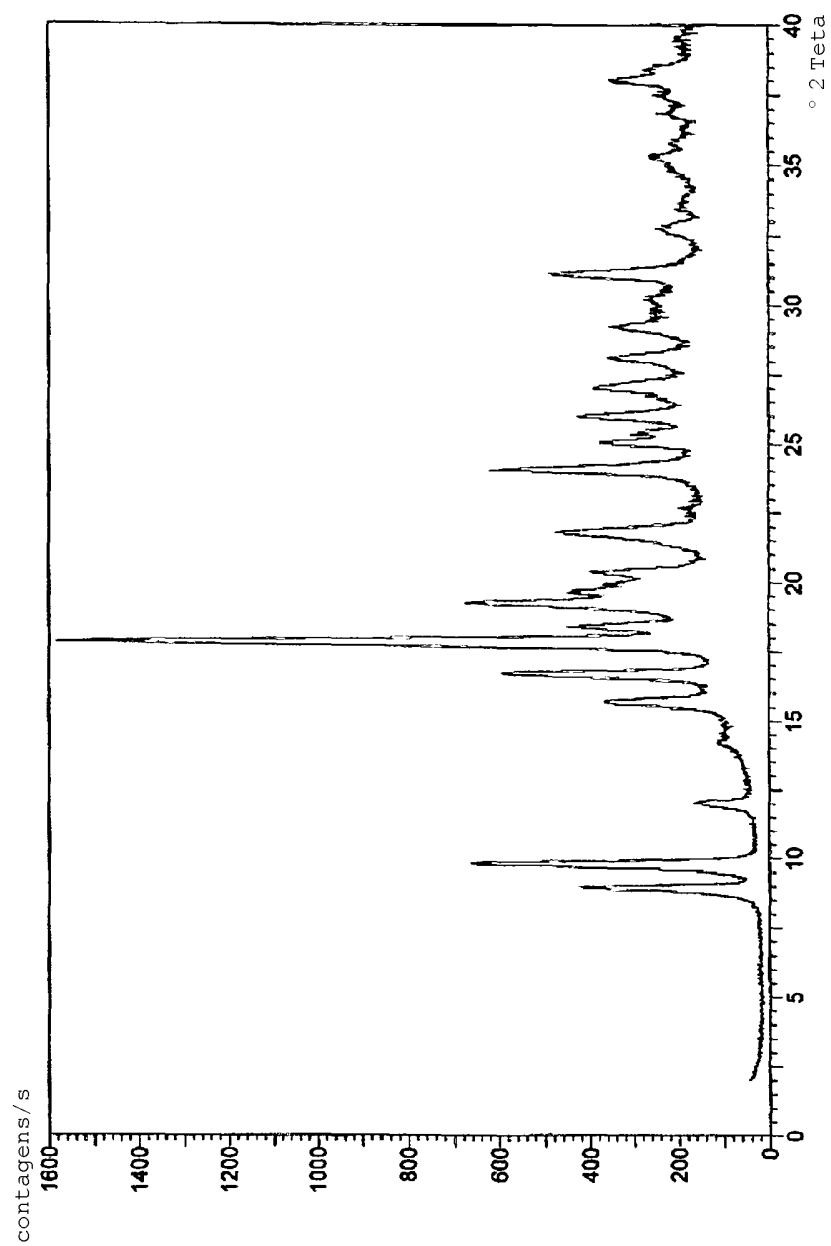


Figura 1c

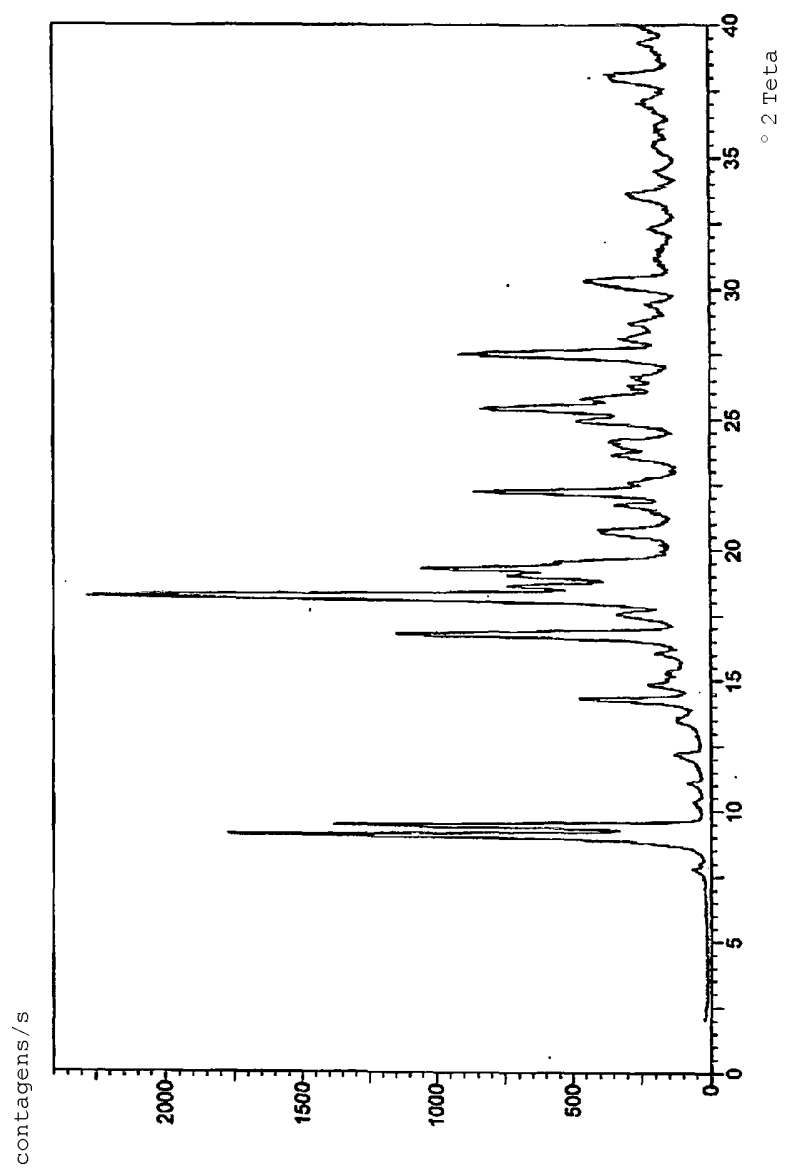


Figura 1d

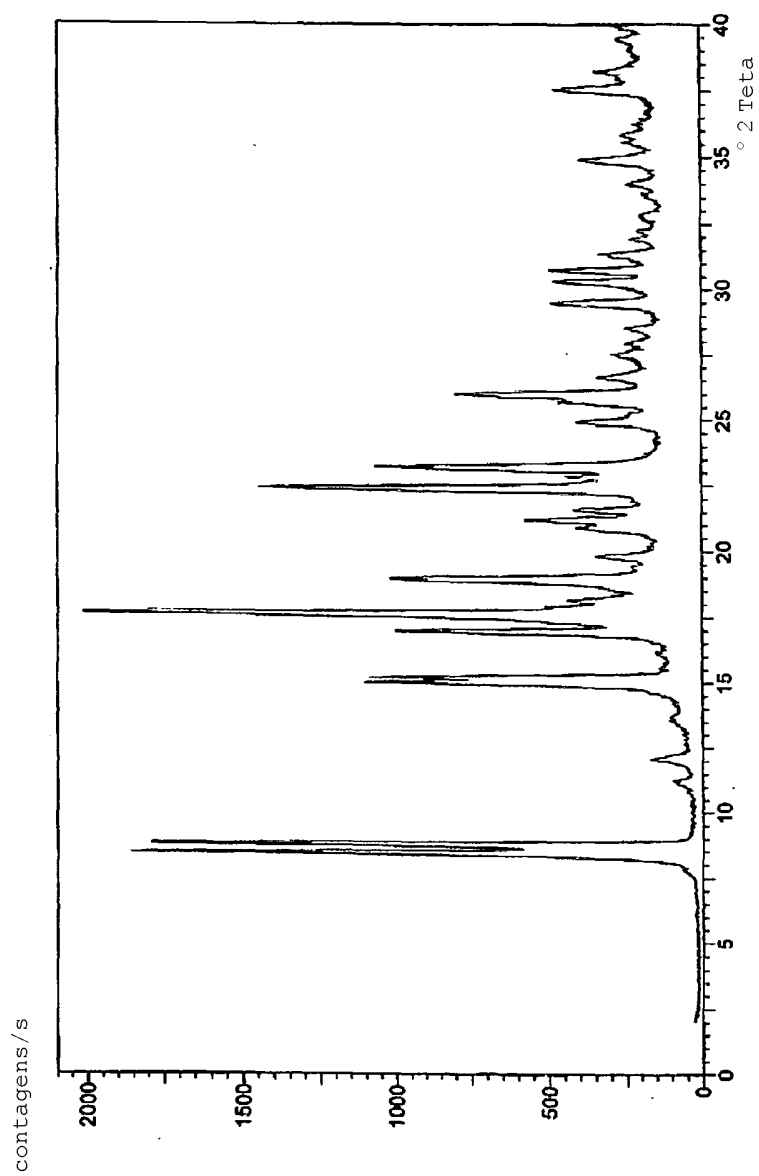


Figura 1e

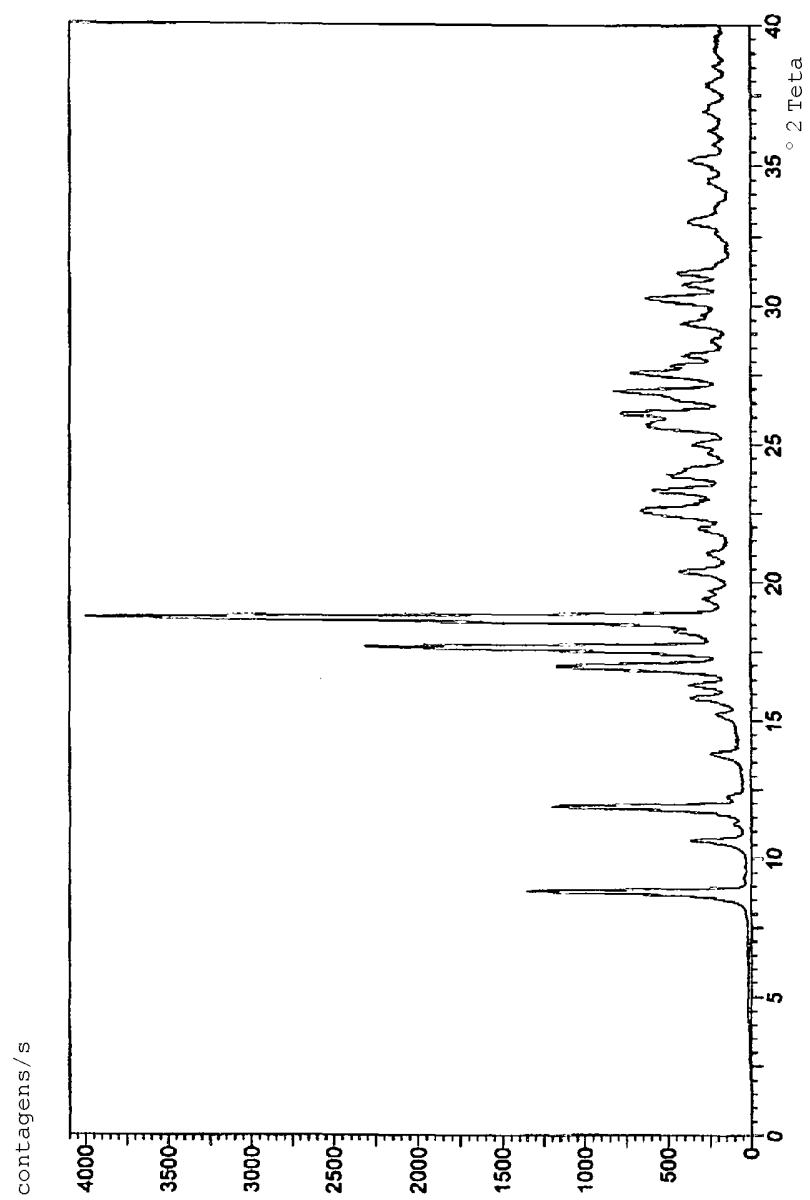


Figura 1f

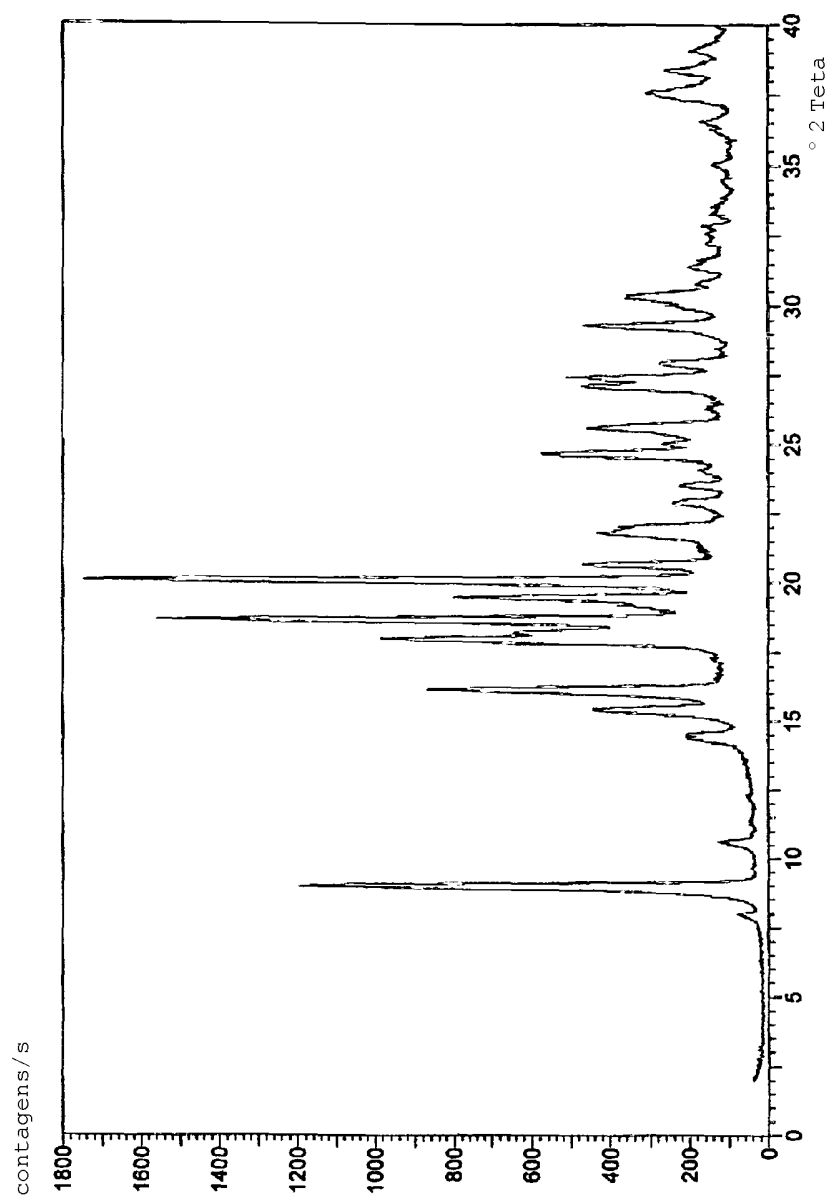


Figura 1g

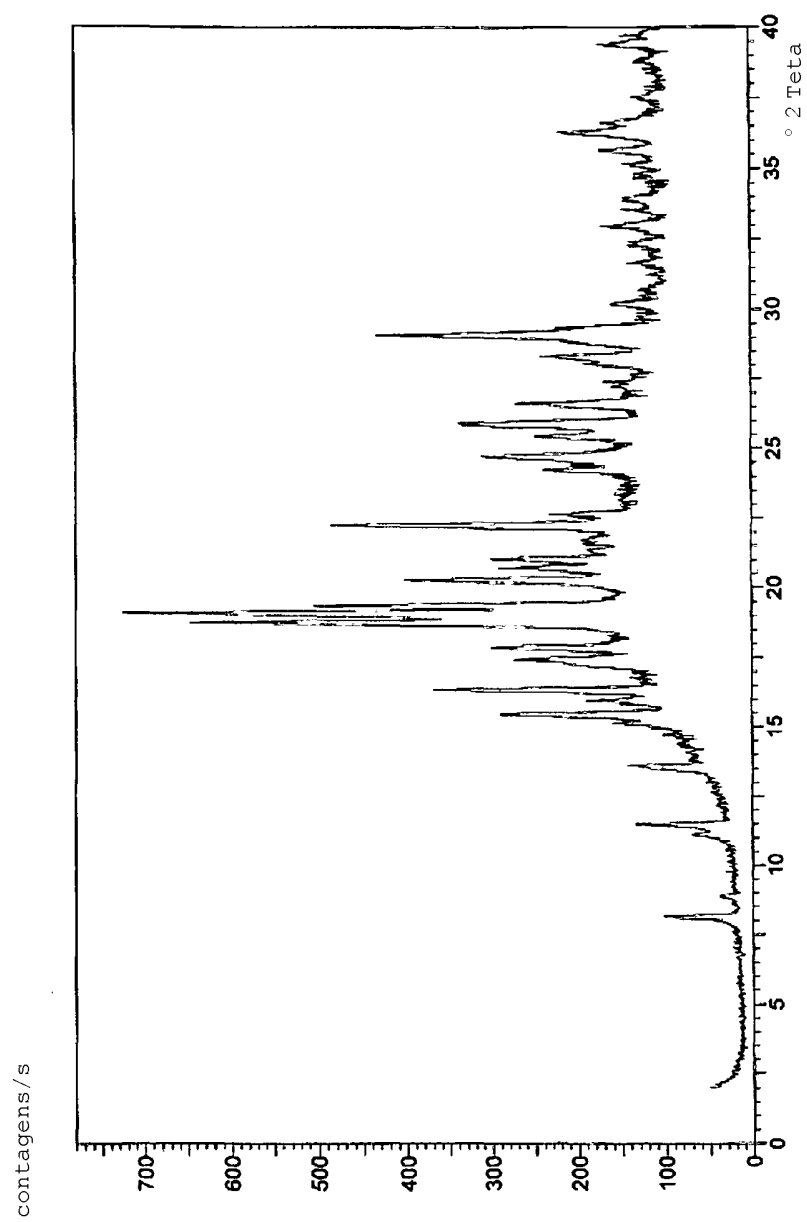


Figura 1h

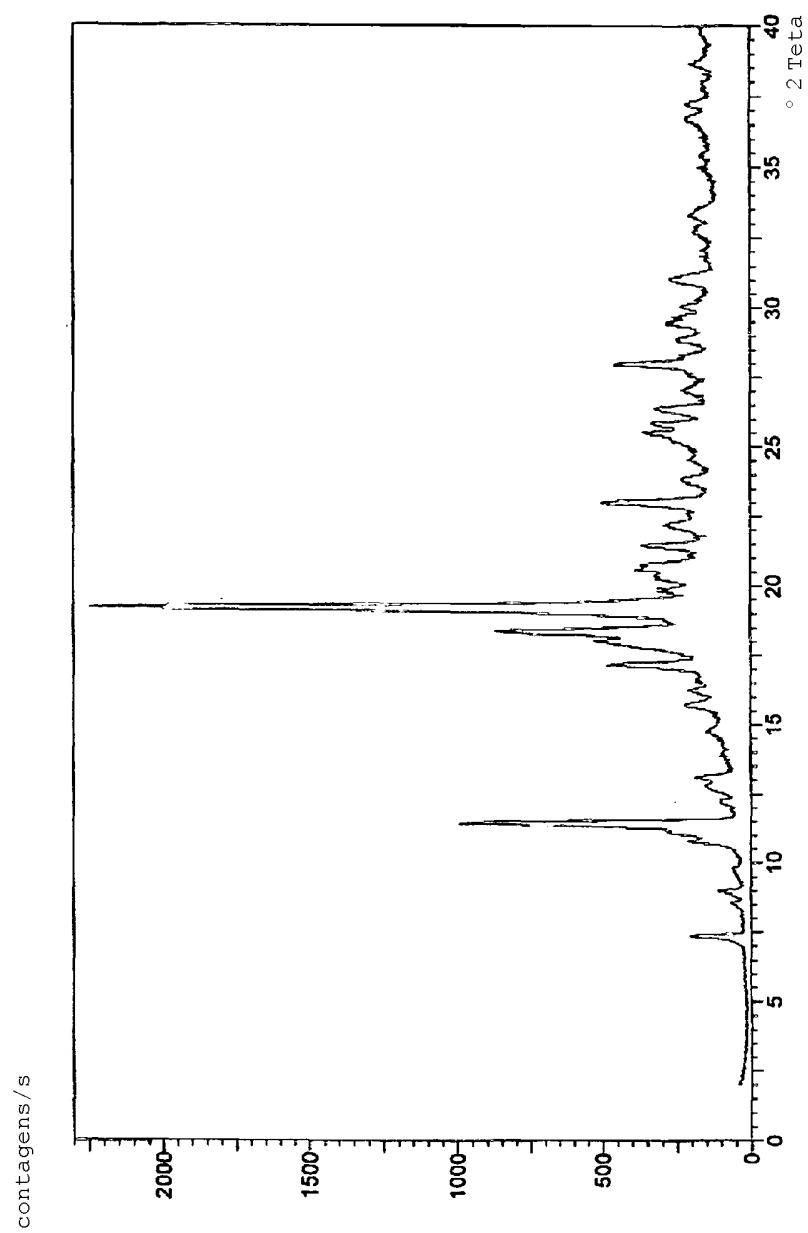


Figura 1i

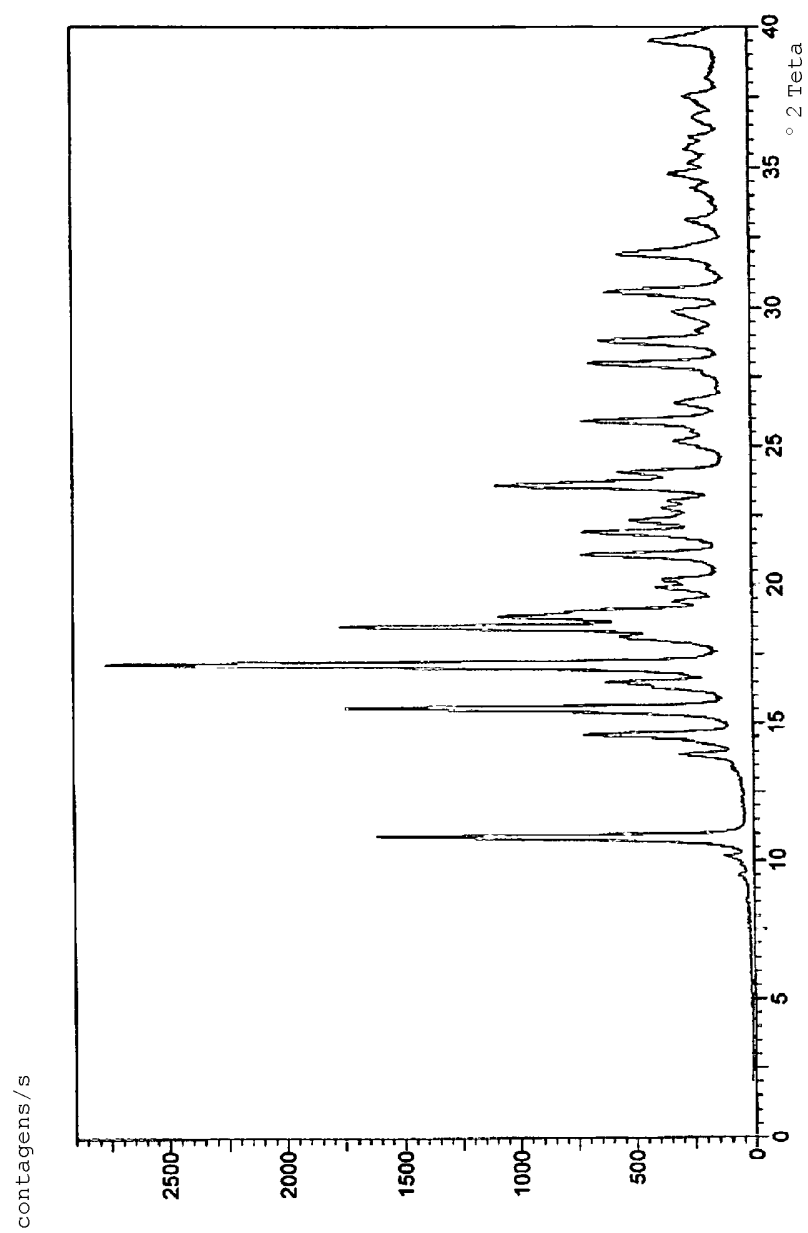


Figura 11

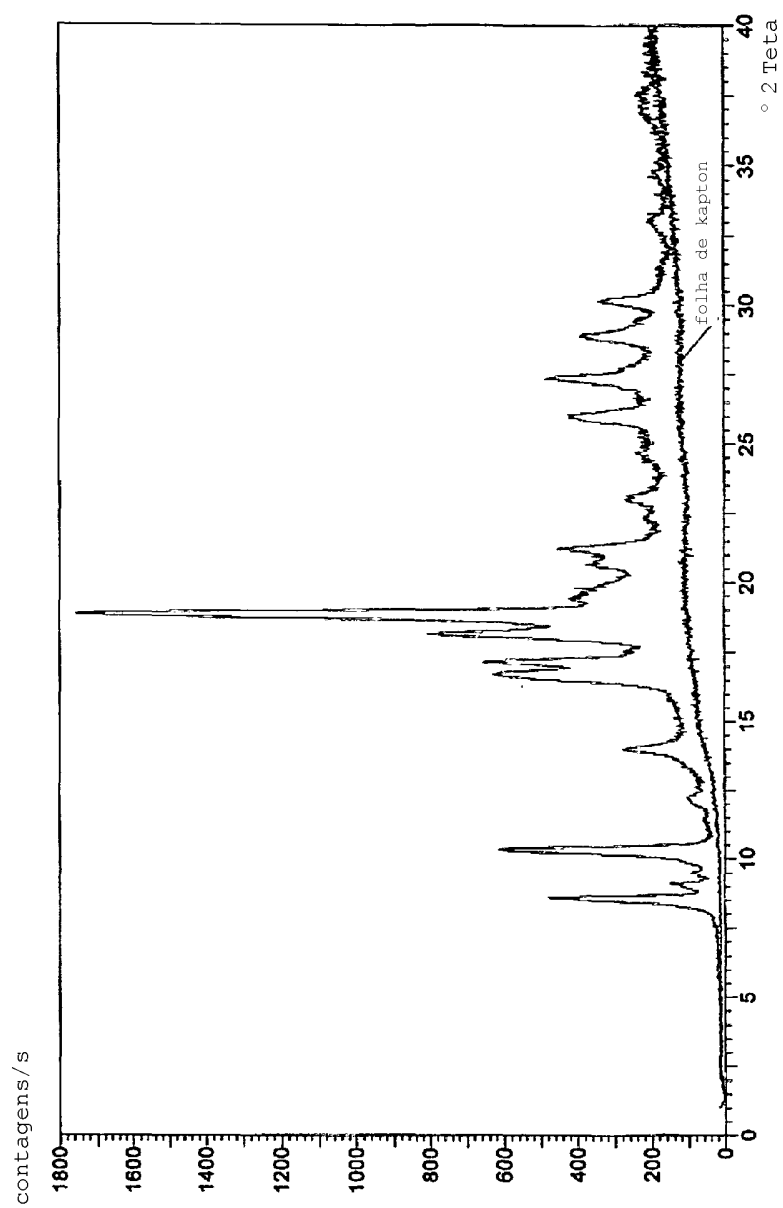


Figura 2a

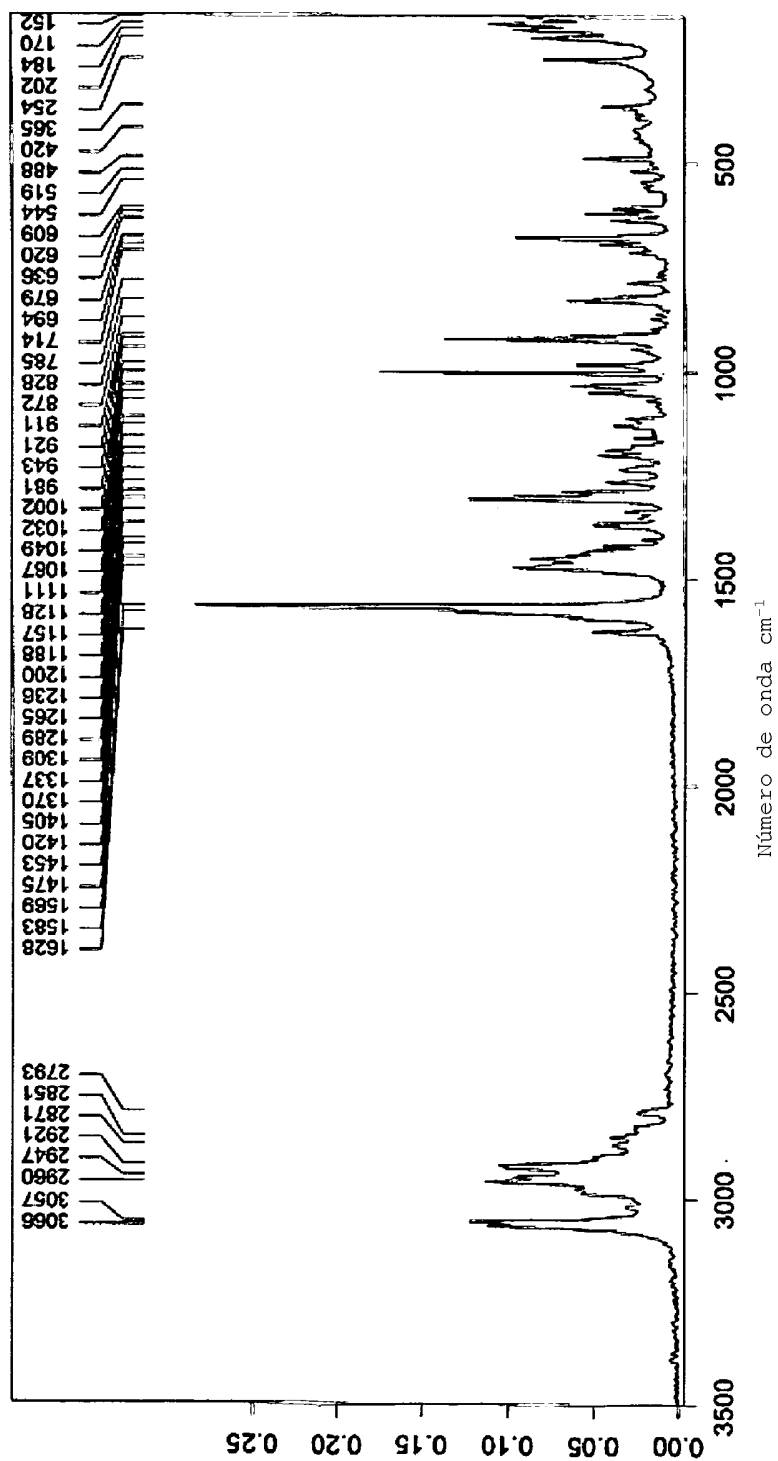


Figura 2b

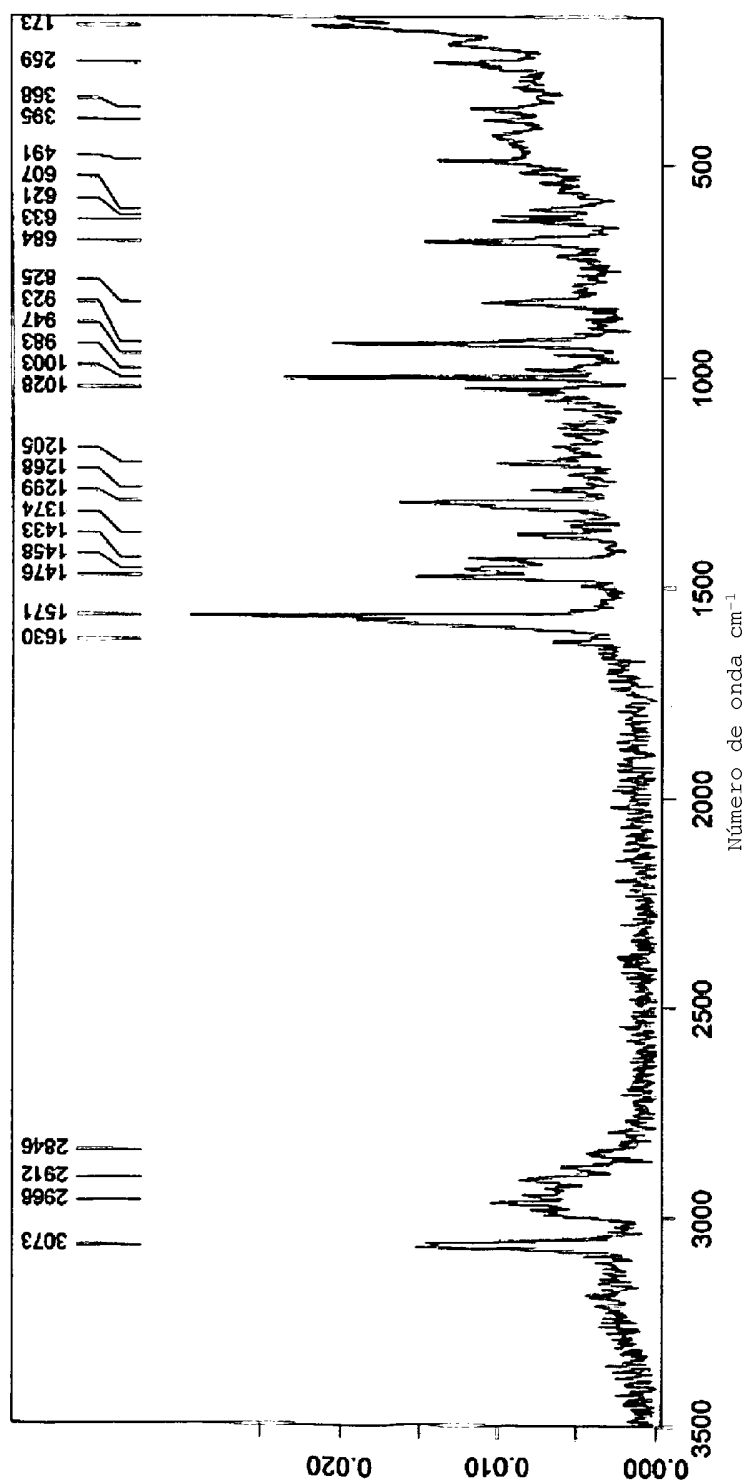


Figura 2c

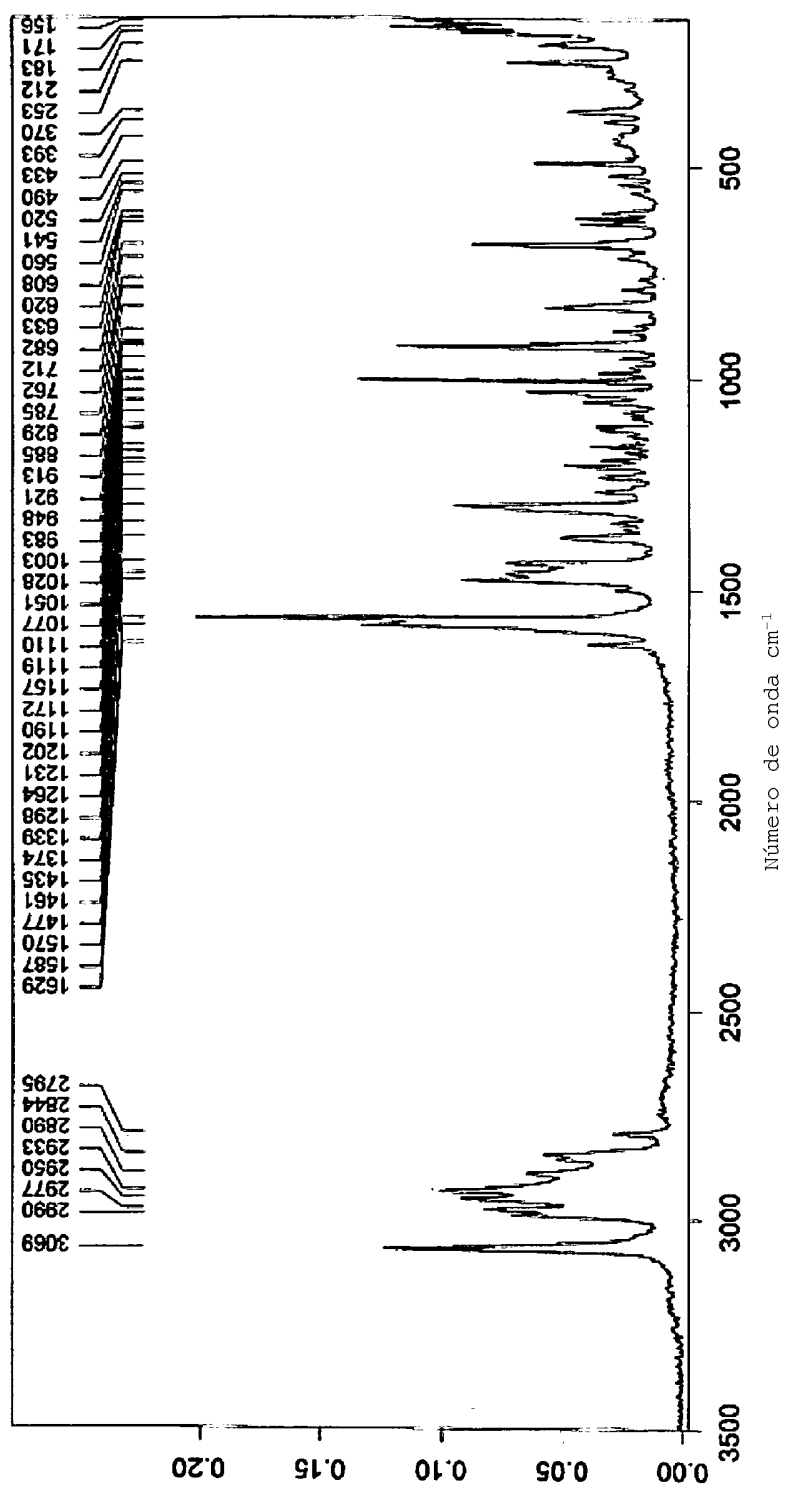


Figura 2d

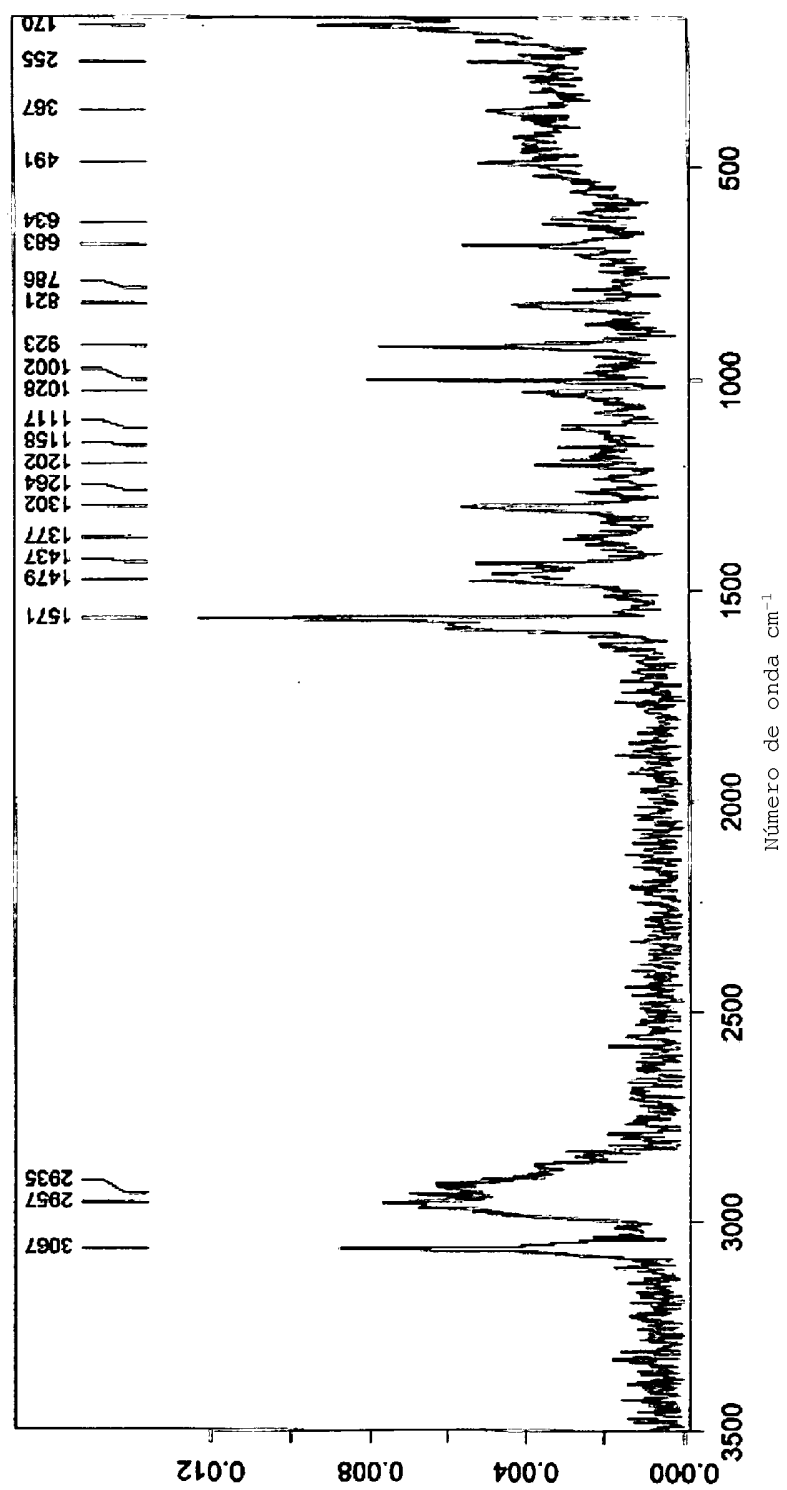


Figura 2e

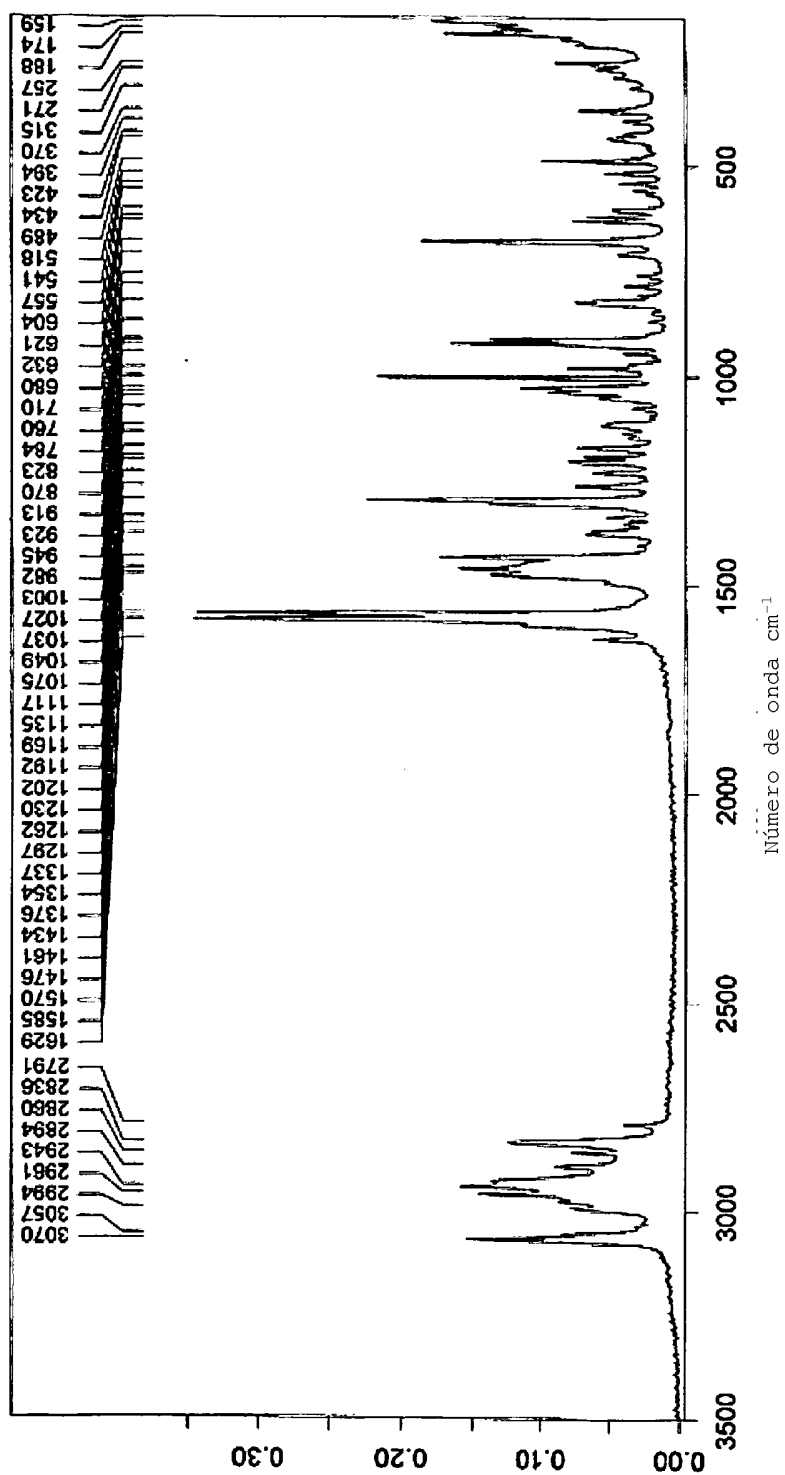


Figura 2f

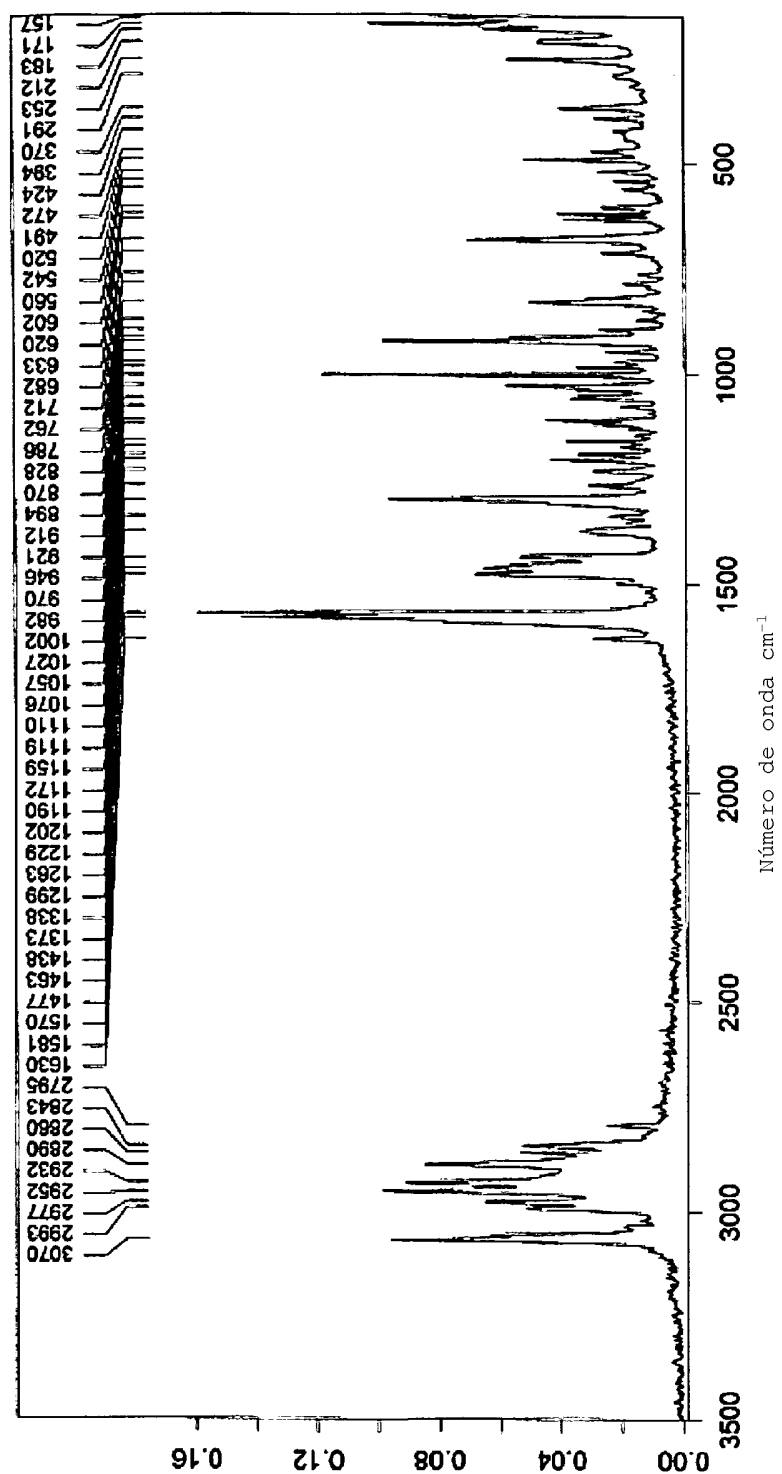


Figura 2g

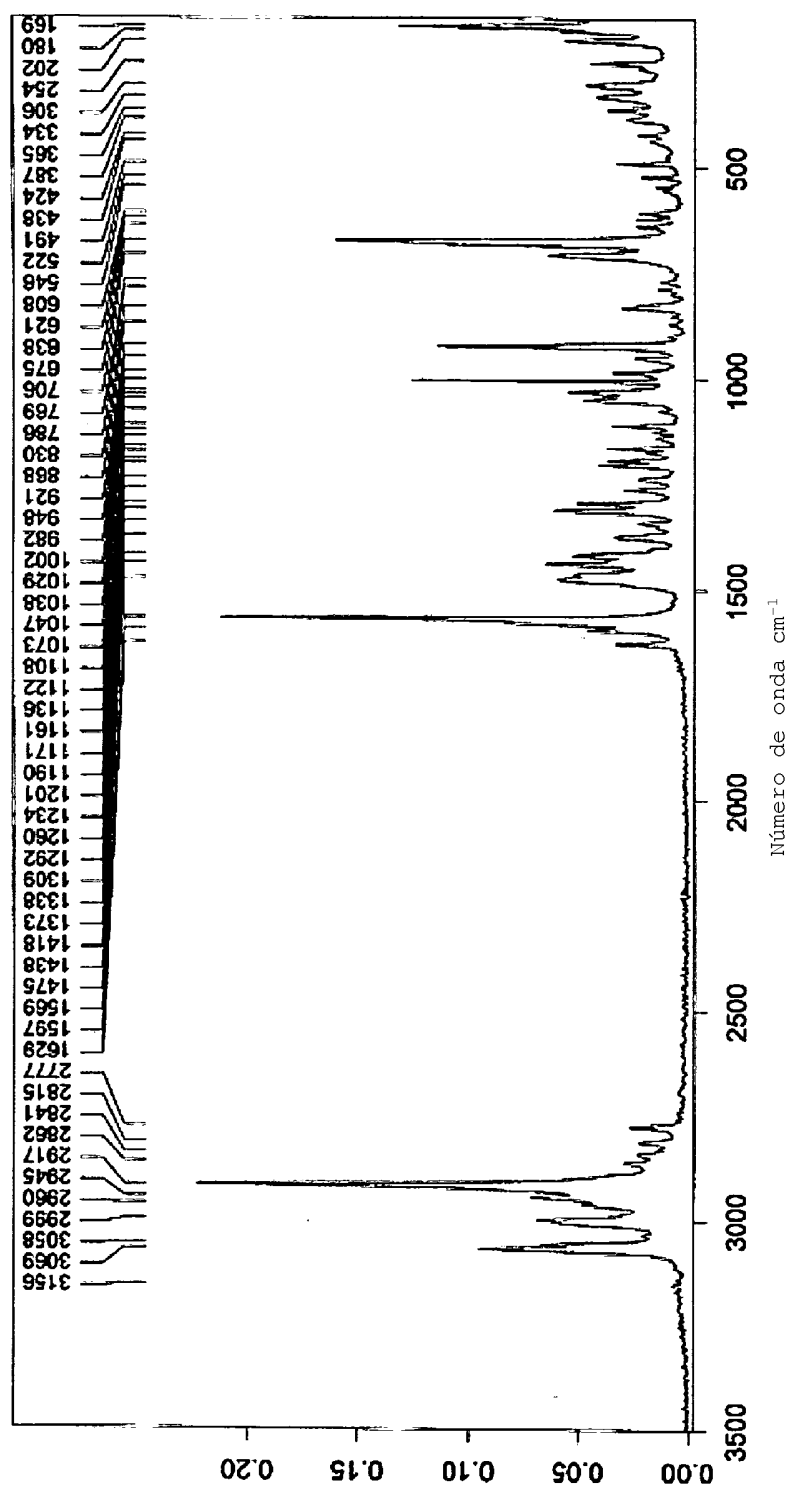


Figura 2h

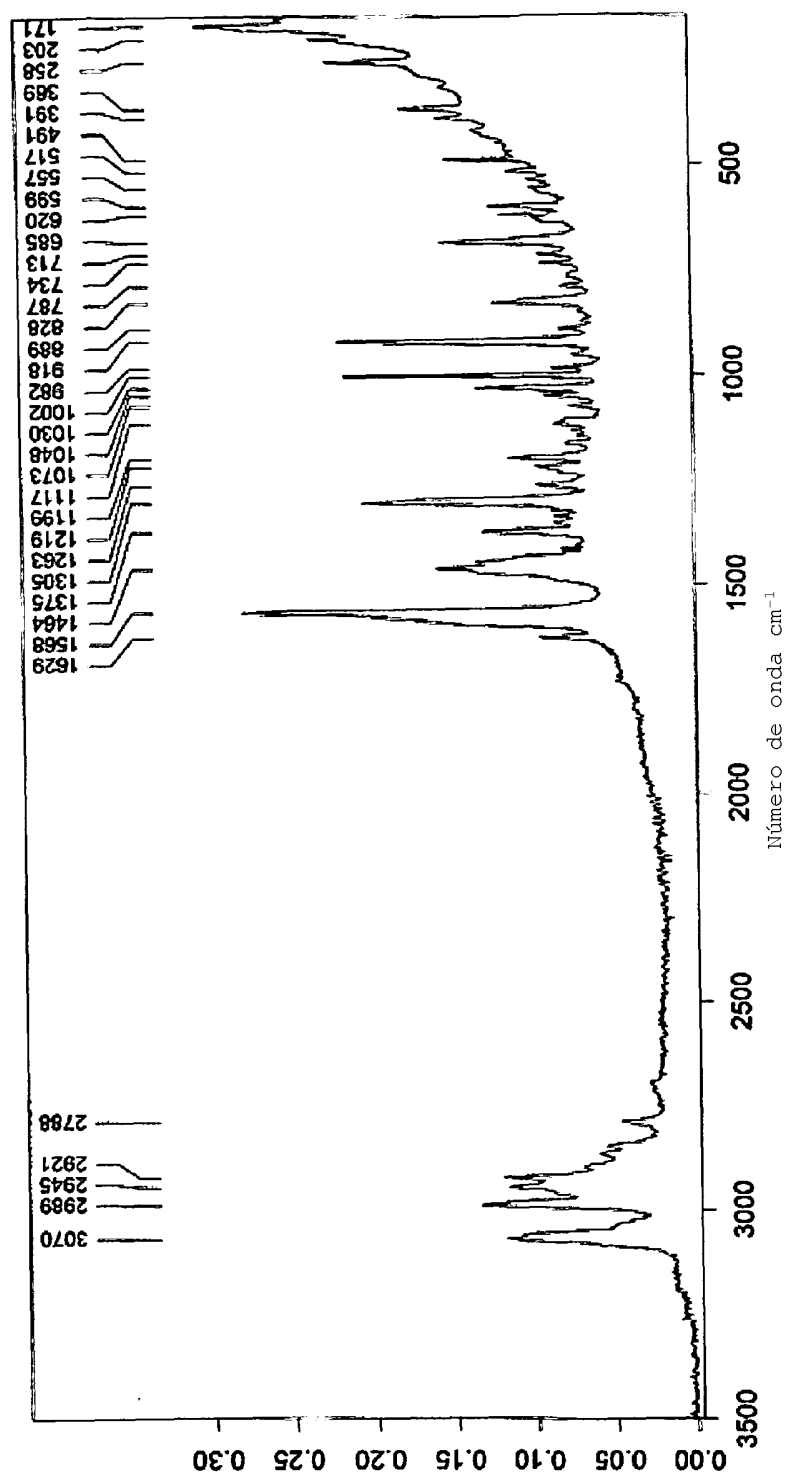


Figura 2i

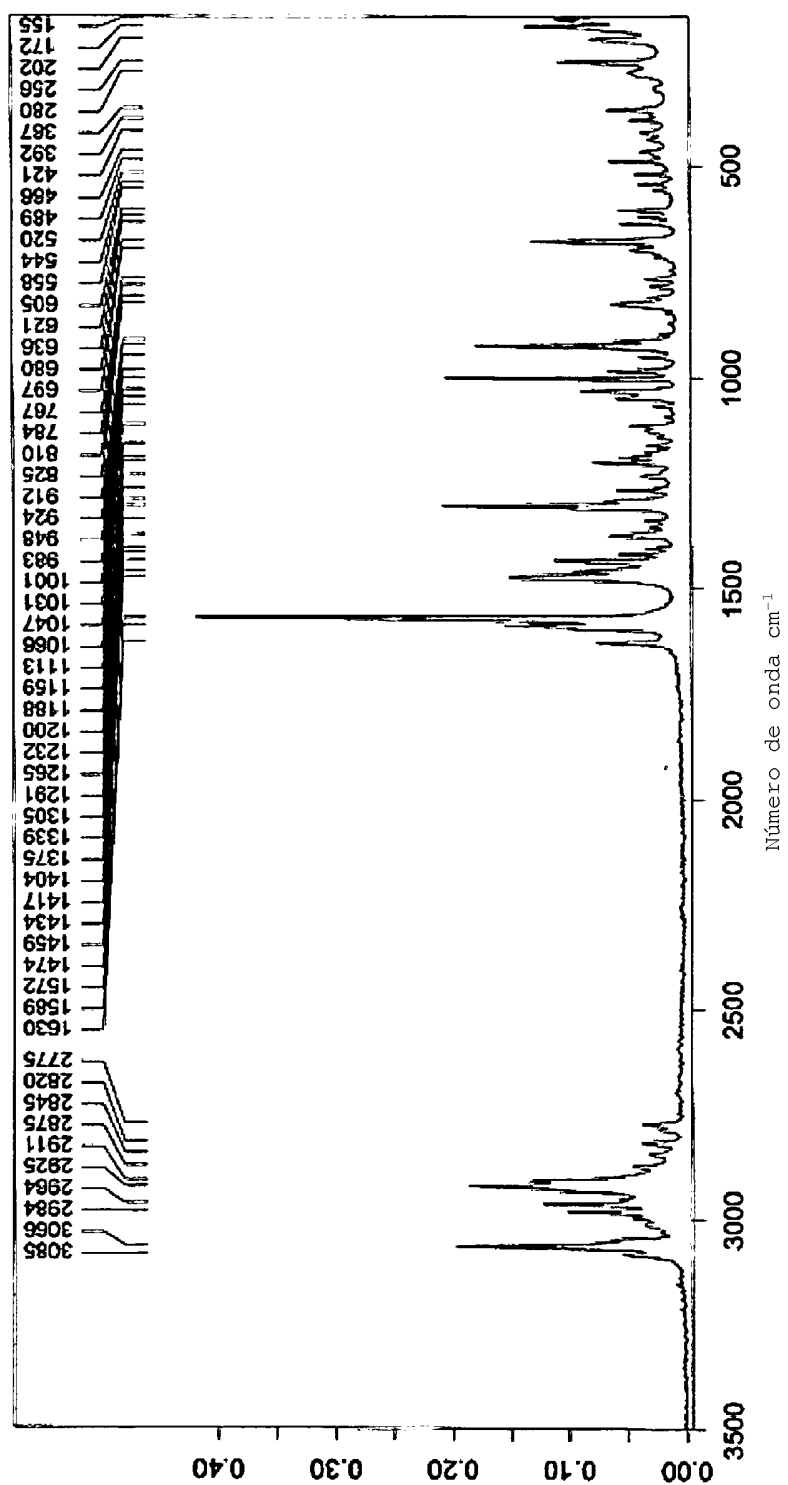


Figura 21

