

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 816 646**

51 Int. Cl.:

**C07D 405/12** (2006.01)

**A61P 1/04** (2006.01)

**A61K 31/4184** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.11.2015 PCT/KR2015/012385**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.07.2016 WO16117814**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.11.2015 E 15879068 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.06.2020 EP 3248967**

54 Título: **Forma cristalina de un derivado de benzimidazol y un método de preparación del mismo**

30 Prioridad:

**20.01.2015 KR 20150009326**

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

**05.04.2021**

73 Titular/es:

**HK INNO.N CORPORATION (100.0%)  
6F, 7F, 8F, 100, Eulji-ro, Jung-Gu  
Seoul 04551, KR**

72 Inventor/es:

**KIM, YOUNG JU;  
KIM, EUN SUN;  
LEE, JI YUN;  
LEE, HYUK WOO;  
KWEON, JAE HONG;  
LEE, SUNG AH;  
CHOI, KWANG DO;  
KO, DONG HYUN y  
HEO, SEUNG PYEONG**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 816 646 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Forma cristalina de un derivado de benzimidazol y un método de preparación del mismo

5 **[Campo técnico]**

La presente invención se refiere a una novedosa forma cristalina de un derivado de benzimidazol definido por un patrón de difracción de rayos X en polvo particular, y a un método de preparación del mismo.

10 **[Antecedentes de la técnica]**

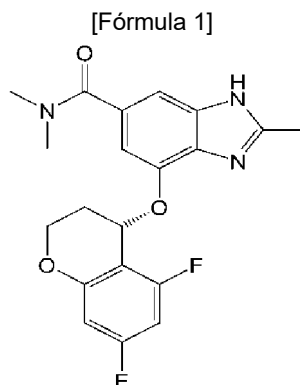
Generalmente, cuando un fármaco está presente en diversas formas incluyendo una forma no cristalina, uno o más tipos de forma cristalina, etc., es obvio en la técnica que los factores farmacéuticamente importantes tales como la solubilidad, las características de liberación y la biodisponibilidad pueden variar entre sus formas. Particularmente, en un compuesto donde pueden estar presentes isómeros ópticos, cada isómero puede presentar diferencias no solo en las propiedades fisicoquímicas sino también en las actividades farmacológicas y las toxicidades. Por lo tanto, es muy importante fabricar y/o separar un isómero óptico que tenga alta actividad farmacológica y baja toxicidad con alta pureza. Específicamente, con respecto a las formas cristalinas polimórficas, si se mezclan múltiples tipos de formas cristalinas después de completar todo el procedimiento de formulación debido a la aparición de cambios en las formas cristalinas polimórficas, puede conducir a un cambio en las propiedades farmacéuticas del fármaco final y, de esta manera, inducir respuestas farmacocinéticas inesperadas. En consecuencia, es muy importante obtener un compuesto en una forma pura, monocristalina para asegurar la reproducibilidad del fármaco.

Adicionalmente, en la selección de diversas formas cristalinas, o entre una forma cristalina y una forma no cristalina, la forma no cristalina tiene las ventajas de aumentar la eficacia farmacéutica y exhibir una acción rápida debido a su alta solubilidad en general. Sin embargo, la forma no cristalina tiene las desventajas de una vida útil corta y dificultad para ajustar la velocidad de liberación y la concentración en sangre del fármaco debido a la inestabilidad. Por el contrario, la forma cristalina, aunque tiene baja solubilidad y por lo tanto tiene una baja biodisponibilidad por peso unitario, también tiene ventajas porque puede asegurar la estabilidad y preparar formulaciones capaces de liberación de larga acción. Como tal, debido a que la forma cristalina tiene mayor estabilidad y menor solubilidad que la forma no cristalina, es necesario sacrificar la solubilidad cuando se da máxima prioridad a la estabilidad, considerando que la estabilidad puede sacrificarse cuando la solubilidad debe considerarse en primer lugar, por lo tanto, es difícil tomar la decisión sobre cómo lograr tanto estabilidad como solubilidad.

35 **[Divulgación]****[Problema técnico]**

Los presentes inventores han realizado muchos esfuerzos para desarrollar una forma de compuesto que tenga estabilidad de almacenamiento a largo plazo y aplicabilidad industrial con el fin de utilizar 4-[[[(4S)-5,7-difluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]oxi]-N,N,2-trimetil-1H-benzimidazol-6-carboxamida ("Compuesto de fórmula 1", en lo sucesivo en el presente documento), que es uno de los derivados de benzimidazol que se sabe que tiene una actividad de inhibición de la bomba de ácido, para fines de formulación. Como resultado, descubrieron que la novedosa forma cristalina del compuesto que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo en particular apenas cambia química y/o físicamente bajo una condición de fotoestrés a largo plazo, tiene una baja higroscopicidad y tiene una capacidad de inducción de electricidad estática extremadamente baja y de esta manera es ventajosa para la formulación y, debido a la excelente estabilidad de la forma cristalina en sí, es muy útil para el almacenamiento a largo plazo del compuesto, completando de esta manera la presente invención.

50

**[Solución técnica]**

Un objetivo de la presente invención es proporcionar una novedosa forma cristalina de un compuesto de Fórmula 1, que sea fácil de preparar y tenga una excelente estabilidad.

#### 5 [Efectos ventajosos]

La forma cristalina A de un compuesto representado por la siguiente Fórmula 1 de acuerdo con la presente invención, en comparación con el compuesto no cristalino, apenas cambia química y/o físicamente bajo una condición de fotoestrés a largo plazo, tiene una baja higroscopicidad y tiene una capacidad de inducción de electricidad estática extremadamente baja, siendo de esta manera ventajosa para la formulación y, debido a la excelente estabilidad de la forma cristalina en sí, es muy útil para el almacenamiento a largo plazo del compuesto.

#### [Descripción de los dibujos]

15 La FIGURA 1 presenta un difractograma de rayos X de una novedosa forma cristalina A del compuesto de Fórmula 1 de acuerdo con una realización a modo de ejemplo de la presente invención.

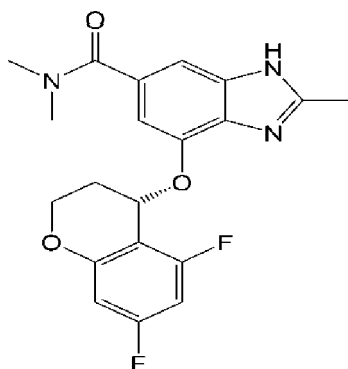
La FIGURA 2 presenta un espectro de IR de una novedosa forma cristalina A del compuesto de Fórmula 1 de acuerdo con una realización a modo de ejemplo de la presente invención.

20 La FIGURA 3 presenta un termograma de una novedosa forma cristalina A del compuesto de Fórmula 1 de acuerdo con una realización a modo de ejemplo de la presente invención mediante DSC (calorimetría diferencial de barrido).

#### [Mejor modo]

25 Para completar los objetivos anteriores, la presente invención proporciona una forma cristalina A del compuesto representado por la siguiente Fórmula 1 que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos en ángulos de difracción de 8,1°, 10,0°, 12,6°, 14,9°, 15,6°, 16,5°, 17,2°, 19,6°, 23,1°, 24,2°, 28,1°, 30,2° y 31,6° ( $2\theta \pm 0,2^\circ$ ).

[Fórmula 1]



30 La novedosa forma cristalina proporcionada en la presente invención puede especificarse además como se describe a continuación en el presente documento.

35 Por ejemplo, la forma cristalina A del compuesto representado por la Fórmula 1 se caracteriza por que tiene un pico endotérmico a una temperatura entre 220 °C y 225 °C en calorimetría diferencial de barrido.

40 De forma adicional, la forma cristalina A del compuesto representado por la Fórmula 1 se caracteriza por que tiene un espectro de IR con picos de absorción característicos en 832  $\text{cm}^{-1}$ , 1071  $\text{cm}^{-1}$ , 1127  $\text{cm}^{-1}$ , 1326  $\text{cm}^{-1}$ , 1403  $\text{cm}^{-1}$ , 1440  $\text{cm}^{-1}$ , 1598  $\text{cm}^{-1}$ , 2934  $\text{cm}^{-1}$ , 3062  $\text{cm}^{-1}$  y 3124  $\text{cm}^{-1}$ .

45 En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para preparar una forma cristalina A de un compuesto representado por la Fórmula 1 que comprende suspender el compuesto representado por la Fórmula 1 en cualquier forma aleatoria en acetonitrilo, alquilacetato  $\text{C}_{1-4}$ , dicloroalcano  $\text{C}_{1-4}$ , cloroformo, tetrahidrofurano, tolueno, di(alquilo  $\text{C}_{1-4}$ )éter, (alquilo  $\text{C}_{1-4}$ )(alquilo  $\text{C}_{1-4}$ )éter, alquilo  $\text{C}_{1-4}$  éter, agua o una mezcla de los mismos; someter la solución resultante a tratamiento térmico mientras se agita durante de 1 hora a 24 horas; y enfriar la solución resultante a temperatura ambiente seguido de la maduración de los cristales mientras se agita durante de 1 hora a 48 horas.

50 En particular, la agitación con tratamiento térmico puede realizarse aumentando la temperatura hasta de 50 °C a 120 °C.

En aún otro aspecto, la presente invención proporciona un método para preparar una forma cristalina A de un compuesto representado por la Fórmula 1 que comprende disolver el compuesto representado por la Fórmula 1 en

cualquier forma aleatoria en alcohol C<sub>1-4</sub>, acetona o una mezcla de los mismos; cristalizar el compuesto añadiendo un antidisolvente a la solución resultante; y madurar el cristal resultante mientras se agita durante de 6 horas a 24 horas a temperatura ambiente.

- 5 En particular, el alcohol C<sub>1-4</sub> puede ser metanol y el antidisolvente puede ser agua o éter isopropílico, pero no se limita a los mismos.

10 Como se usa en el presente documento, el término "antidisolvente" se refiere a un disolvente que muestra baja solubilidad o insolubilidad en un compuesto diana y puede usarse para precipitar un compuesto diana añadiéndolo a una solución en donde se disuelve el compuesto diana. Por lo tanto, en el método de preparación de la forma cristalina A de acuerdo con la presente invención, la cristalización de un compuesto puede lograrse añadiendo un antidisolvente apropiado a la solución donde el compuesto ya está disuelto, considerando el tipo de disolvente y la solubilidad del compuesto en el disolvente, etc. Los cristales producidos en el mismo pueden tener un patrón de difracción de rayos X en polvo, un pico endotérmico y/o un espectro de IR con picos de absorción característicos como se describió anteriormente.

15 De forma adicional, para obtener el producto con alta pureza retirando impurezas, disolventes restantes, etc., el método puede comprender además filtrar o secar. El filtrado y/o secado pueden realizar sin limitación usando un método conocido en la técnica.

20

### [Modo para la invención]

25 En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se describirá en más detalle con referencia a los siguientes Ejemplos. Sin embargo, estos Ejemplos son solamente para fines ilustrativos y la invención no debería estar limitada por estos Ejemplos.

#### Ejemplo 1: Preparación de la forma cristalina A usando acetonitrilo

30 50 g de (-)-4-[(4S)-5,7-difluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]oxi]-N,N,2-trimetil-1 H-benzimidazol-6-carboxamida se añadieron a 400 ml de acetonitrilo y la solución mixta se calentó hasta que su temperatura interna alcanzó 60 °C. La solución mixta se agitó durante 3 horas a la misma temperatura y después se enfrió lentamente a temperatura ambiente. Los cristales se maduraron agitando la solución mezclada durante 3 horas adicionales y se filtró el sólido resultante. El sólido recolectado se secó a 40 °C al vacío para obtener 45 g del compuesto del título, la forma cristalina A del compuesto de Fórmula 1 (rendimiento: 90 %, p.f.: 222±3 °C).

35

#### Ejemplo 2: Preparación de la forma cristalina A usando metanol

40 50 g de (-)-4-[(4S)-5,7-difluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]oxi]-N,N,2-trimetil-1 H-benzimidazol-6-carboxamida se añadieron a 100 ml de metanol y se disolvieron. El compuesto se cristalizó añadiendo gota a gota la solución mezclada a 900 ml de agua destilada. Los cristales se maduraron agitando la solución mezclada a temperatura ambiente durante 12 horas y se filtró el sólido resultante. El sólido recolectado se secó a 40 °C al vacío para obtener 46 g del compuesto del título, la forma cristalina A del compuesto de Fórmula 1 (rendimiento: 92 %, p.f.: 222±3 °C).

#### Ejemplo 3: Preparación de la forma cristalina A usando agua purificada

45

50 50 g de (-)-4-[(4S)-5,7-difluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]oxi]-N,N,2-trimetil-1 H-benzimidazol-6-carboxamida se añadieron a 250 ml de agua purificada y la solución mixta se calentó hasta que su temperatura interna alcanzó 100 °C. La solución mixta se agitó durante 12 horas a la misma temperatura y después se enfrió lentamente a temperatura ambiente. Los cristales se maduraron agitando la solución mezclada durante 36 horas adicionales y se filtró el sólido resultante. El sólido recolectado se secó a 40 °C al vacío para obtener 49 g del compuesto del título, la forma cristalina A del compuesto de Fórmula 1 (rendimiento: 98 %, p.f.: 222±3 °C).

#### Ejemplo 4: Preparación de la forma cristalina A usando acetona

55

50 g de (-)-4-[(4S)-5,7-difluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]oxi]-N,N,2-trimetil-1 H-benzimidazol-6-carboxamida se añadieron a 250 ml de acetona y se disolvieron. El compuesto se cristalizó añadiendo gota a gota la solución mezclada a 500 ml de éter isopropílico. Los cristales se maduraron agitando la solución mezclada durante 12 horas adicionales y se filtró el sólido resultante. El sólido recolectado se secó a 40 °C al vacío para obtener 45 g del compuesto del título, la forma cristalina A del compuesto de Fórmula 1 (rendimiento: 90 %, p.f.: 222±3 °C).

60

#### Ejemplo comparativo 1: Preparación de un compuesto no cristalino

El compuesto no cristalino 1 se preparó de acuerdo con el método desvelado en el Ejemplo 2 de la Patente Japonesa N.º 4481344.

65

#### Ejemplo experimental 1: Análisis de espectroscopía de difracción de rayos X de la forma cristalina A

Para el análisis de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina A de 4-[[[(4S)-5,7-difluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]oxi]-N,N,2-trimetil-1H-benzimidazol-6-carboxamida preparada en los Ejemplos 1 a 4, los espectros se midieron y se analizaron utilizando un dispositivo de medición de difracción de incidencia rasante STOE (longitud de onda de rayos X: 0,01 Å a 100 Å, velocidad de barrido/segundo: 0,02) y el resultado representativo se muestra en la FIGURA 1.

Específicamente, la forma cristalina A de 4-[[[(4S)-5,7-difluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]oxi]-N,N,2-trimetil-1H-benzimidazol-6-carboxamida de la presente invención preparada en los Ejemplos 1 a 4 se confirmaron todas en el difractograma de rayos X que tenían picos característicos en ángulos de difracción de 8,1°, 10,0°, 12,6°, 14,9°, 15,6°, 16,5°, 17,2°, 19,6°, 23,1°, 24,2°, 28,1°, 30,2° y 31,6° ( $2\theta \pm 0,2^\circ$ ) (FIGURA 1).

#### Ejemplo experimental 2: Análisis de espectro IR de la forma cristalina A

Se realizaron análisis de espectro de IR para la forma cristalina A de los compuestos de Fórmula 1 preparados en los Ejemplos 1 a 4. Las mediciones y los análisis del espectro se realizaron usando un Espectrómetro de Fourier-IR (Bruker Corporation) y el resultado representativo se muestra en la FIGURA 2. A partir de la FIGURA 2, se confirmó que toda la forma cristalina A de los compuestos de Fórmula 1 preparados en los Ejemplos 1 a 4 de la presente invención tenían espectros de IR con picos de absorción característicos en 832  $\text{cm}^{-1}$ , 1071  $\text{cm}^{-1}$ , 1127  $\text{cm}^{-1}$ , 1326  $\text{cm}^{-1}$ , 1403  $\text{cm}^{-1}$ , 1440  $\text{cm}^{-1}$ , 1598  $\text{cm}^{-1}$ , 2934  $\text{cm}^{-1}$ , 3062  $\text{cm}^{-1}$  y 3124  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Ejemplo experimental 3: Análisis de calorimetría diferencial de barrido de la forma cristalina A

Se realizó calorimetría diferencial de barrido (DSC) para la forma cristalina A de los compuestos de Fórmula 1 preparados en los Ejemplos 1 a 4. Se usó el analizador térmico de DSC de TA Instruments para analizar el termograma de DSC y el resultado representativo se muestra en la FIGURA 3. A partir de los resultados, se confirmó que toda la forma cristalina A de los compuestos de Fórmula 1 preparados en los Ejemplos 1 a 4 de la presente invención tenían picos endotérmicos a una temperatura entre 220 °C y 225 °C.

A partir de los Ejemplos Experimentales anteriores, se confirmó que toda la forma cristalina A de los compuestos de Fórmula 1 preparados en los Ejemplos 1 a 4 tenían las mismas características. En consecuencia, se realizaron experimentos adicionales usando la forma cristalina A representativa del compuesto de Fórmula 1 preparado en el Ejemplo 1.

#### Ejemplo experimental 4: Prueba de estabilidad de la forma cristalina A en una condición de fotoestrés

Para examinar la estabilidad de la forma cristalina A del compuesto de Fórmula 1 preparado en el Ejemplo 1 en una condición de fotoestrés, el compuesto se expuso en unas condiciones de prueba dadas, es decir, 1.200.000 lux o más y 200  $\text{W}/\text{m}^2$  o más y se midieron los cambios en su apariencia, la pureza óptica y el contenido de compuestos relacionados. De forma adicional, el cambio de color se observó a simple vista y los resultados se muestran en la Tabla 1 a continuación.

[Tabla 1]

| Forma de cristal              | Forma no cristalina |                      | Forma cristalina A |                      |
|-------------------------------|---------------------|----------------------|--------------------|----------------------|
|                               | fase inicial        | después de 4 semanas | fase inicial       | después de 4 semanas |
| Apariencia                    | polvo blanco        | polvo amarillo       | polvo blanco       | polvo blanco         |
| Contenido de isómeros ópticos | 0,04 %              | 0,47 %               | N.D.               | N.D.                 |
| Contenido de impurezas        | 0,16 %              | 0,49 %               | 0,10               | 0,10                 |

Como se muestra en la Tabla 1, se demostró que la forma A cristalina del compuesto de Fórmula 1 tenía una pureza óptica excelente en comparación con la forma no cristalina. De forma adicional, no se detectó isómero óptico en la forma cristalina A, es decir, se mantuvo una pureza óptica del 100 %, incluso después de estar expuesta bajo una condición de fotoestrés durante 4 semanas, mientras que el contenido de isómeros ópticos aumentó 10 veces en la forma no cristalina, disminuyendo de esta manera marcadamente su pureza óptica. De forma adicional, cuando se observa a simple vista, la forma no cristalina mostró un color blanco como el compuesto puro y gradualmente se volvió amarillo debido a la exposición a la luz, mientras que no se observó ningún cambio de color apreciable en la forma cristalina A bajo la misma condición. Adicionalmente, se demostró que la forma cristalina A mantiene un contenido de compuestos relacionados del 0,1 % o menos, que es un valor normativo para la aprobación de fármacos farmacéuticos, no solo como estaba, sino después de tratarse bajo una condición de fotoestrés de 4 semanas, mientras que la forma no cristalina mostró un contenido de compuestos relacionados del 0,16 %, que fue más alto que el valor normativo mencionado anteriormente, para el compuesto en sí, y su contenido de compuestos relacionados aumentó en 3 veces o más después de una fotoexposición de 4 semanas. A partir de estos resultados, es obvio que habrá marcadas diferencias entre las dos formas en términos de pureza óptica y el contenido de compuestos relacionados, considerando más de un año de vida útil requerida para los fármacos farmacéuticos convencionales desde la fabricación hasta la distribución a los clientes.

En conclusión, estos resultados demuestran que la forma cristalina A de 4-(((4S)-5,7-difluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)oxi)-N,N,2-trimetil-1H-benzimidazol-6-carboxamida de acuerdo con la presente invención tiene una excelente fotoestabilidad en comparación con el mismo compuesto en una forma no cristalina, preparado en el Ejemplo Comparativo 1.

#### Ejemplo experimental 5: Prueba de higroscopicidad de la forma cristalina A

Los compuestos con baja higroscopicidad son ventajosos en la preparación de formulaciones y también son ventajosos para el almacenamiento. De forma adicional, los compuestos con alta higroscopicidad no son ventajosos porque son difíciles de formular y difícilmente pueden obtenerse resultados reproducibles aunque puedan lograrse formulaciones exitosamente. En este sentido, se midió la higroscopicidad de la forma cristalina A de 4-(((4S)-5,7-difluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)oxi)-N,N,2-trimetil-1H-benzimidazol-6-carboxamida de acuerdo con la presente invención y se comparó con aquellos de los compuestos no cristalinos, y los resultados se muestran en la Tabla 2 a continuación.

[Tabla 2]

| Forma de cristal | Forma no cristalina |                      | Forma cristalina A |                      |
|------------------|---------------------|----------------------|--------------------|----------------------|
|                  | fase inicial        | después de 4 semanas | fase inicial       | después de 4 semanas |
| 33 % de HR       | 1,32                | 1,90                 | N.D.               | 0,17                 |
| 75 % de HR       |                     | 4,09                 |                    | 0,20                 |
| 93 % de HR       |                     | 5,25                 |                    | 0,28                 |

Como se muestra en la Tabla 2, el compuesto no cristalino en la fase inicial mostró una higroscopicidad de 1,32 y la higroscopicidad medida después de 4 semanas aumentó marcadamente, junto con el aumento de la humedad relativa. Por el contrario, el compuesto de forma cristalina A en sí mismo no mostró ninguna higroscopicidad, sino que, después de almacenarse en condiciones del 33 %, el 75 % y el 93 % de humedad relativa durante 4 semanas, respectivamente, mostró un aumento gradual en los valores de higroscopicidad, aunque los valores eran tan bajos como por debajo de 0,3, correspondientes a del 5 % al 9 % de la del compuesto no cristalino. A partir de estos resultados, se confirmó que el compuesto de forma cristalina A tiene una higroscopicidad significativamente menor que la del mismo compuesto en una forma no cristalina y es, por lo tanto, útil para preparar formulaciones y almacenamiento.

#### Ejemplo experimental 6: Prueba de inducibilidad por electricidad estática de la forma cristalina A

Considerando que los materiales con alta inducibilidad de electricidad estática son generalmente difíciles de manipular en las condiciones de la tecnología farmacéutica y, en particular, en las condiciones farmacológicas de los fármacos brutos industriales convencionales, y tampoco se obtienen fácilmente como fármacos con contenido uniforme, se examinó la inducibilidad por electricidad estática de la forma cristalina A del compuesto de Fórmula 1 de la presente invención y se comparó con las de los mismos compuestos en forma no cristalina y los resultados se muestran en la Tabla 3 a continuación.

[Tabla 3]

| Forma API           | BD (g/ml) | TD (g/ml) | CI* (%) |
|---------------------|-----------|-----------|---------|
| Forma no cristalina | 0,23      | 0,39      | 41,02   |
|                     | 0,22      | 0,38      | 42,11   |
| Forma cristalina A  | 0,34      | 0,45      | 24,44   |
|                     | 0,32      | 0,45      | 28,89   |

\*Índice de Carr (CI): valor  $\leq$  30 - buena fluidez

Como se muestra en la Tabla 3, se demostró que la forma cristalina A del compuesto de Fórmula 1 de la presente invención tiene mayor densidad aparente (BD) y densidad compactada (TD), en comparación con aquellas del compuesto no cristalino, respectivamente. Los valores de CI obtenidos a partir de estos parámetros mediante la siguiente ecuación estaban en el intervalo del 24 % al 29 %, mucho más bajo que los valores de CI del 41 % al 42 % para el compuesto no cristalino, confirmando de esta manera que la forma cristalina A del compuesto de Fórmula 1 de la presente invención tiene una inducibilidad por electricidad estática significativamente menor y una excelente fluidez en comparación con la del compuesto no cristalino.

$$CI = 100 \times (1 - BD/TD)$$

A partir de lo anterior, se confirmó que, debido a que la forma cristalina A del compuesto de Fórmula 1 de la presente invención ha reducido la inducibilidad por electricidad estática y ha mejorado la fluidez, a diferencia del compuesto no cristalino que es difícil de formular debido a su baja densidad y alta electricidad estática, las formulaciones se preparan usando la forma cristalina A del compuesto de Fórmula 1 de la presente invención y tiene propiedades fisicoquímicas ventajosas para mejorar la conveniencia en la preparación y mejorar la uniformidad del contenido durante el proceso de formulación.

**Ejemplo experimental 7: Estabilidad del cristal de la forma cristalina A**

5 Por último, se realizó una prueba de estabilidad de los cristales para examinar la estabilidad de la propia forma cristalina y los resultados se muestran en la Tabla 4 a continuación.

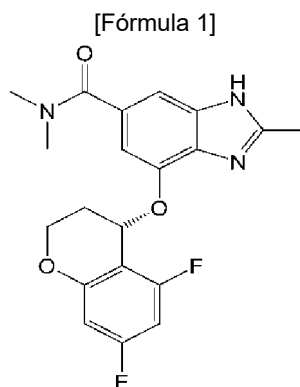
[Tabla 4]

| Forma API            | Forma cristalina   | DSC (°C) |
|----------------------|--------------------|----------|
| Fase inicial         | forma cristalina A | 223      |
| Después de 4 semanas | forma cristalina A | 223      |

10 Como se muestra en la Tabla 4, se demostró que la forma cristalina A del compuesto representado por la Fórmula 1 mantiene la forma cristalina A como una forma de principio farmacéutico activo (API, por sus siglas en inglés), que es la misma que en la fase inicial, después del tratamiento de 4 semanas en condiciones graves de prueba de estabilidad (60±2 °C, 80±5 % de HR). Esto sugiere que la forma cristalina A del compuesto representado por la Fórmula 1 puede mantener sus propiedades fisicoquímicas sin ningún cambio en las características cristalinas incluso después de un almacenamiento a largo plazo, teniendo así una ventaja que permite el almacenamiento a largo plazo.

## REIVINDICACIONES

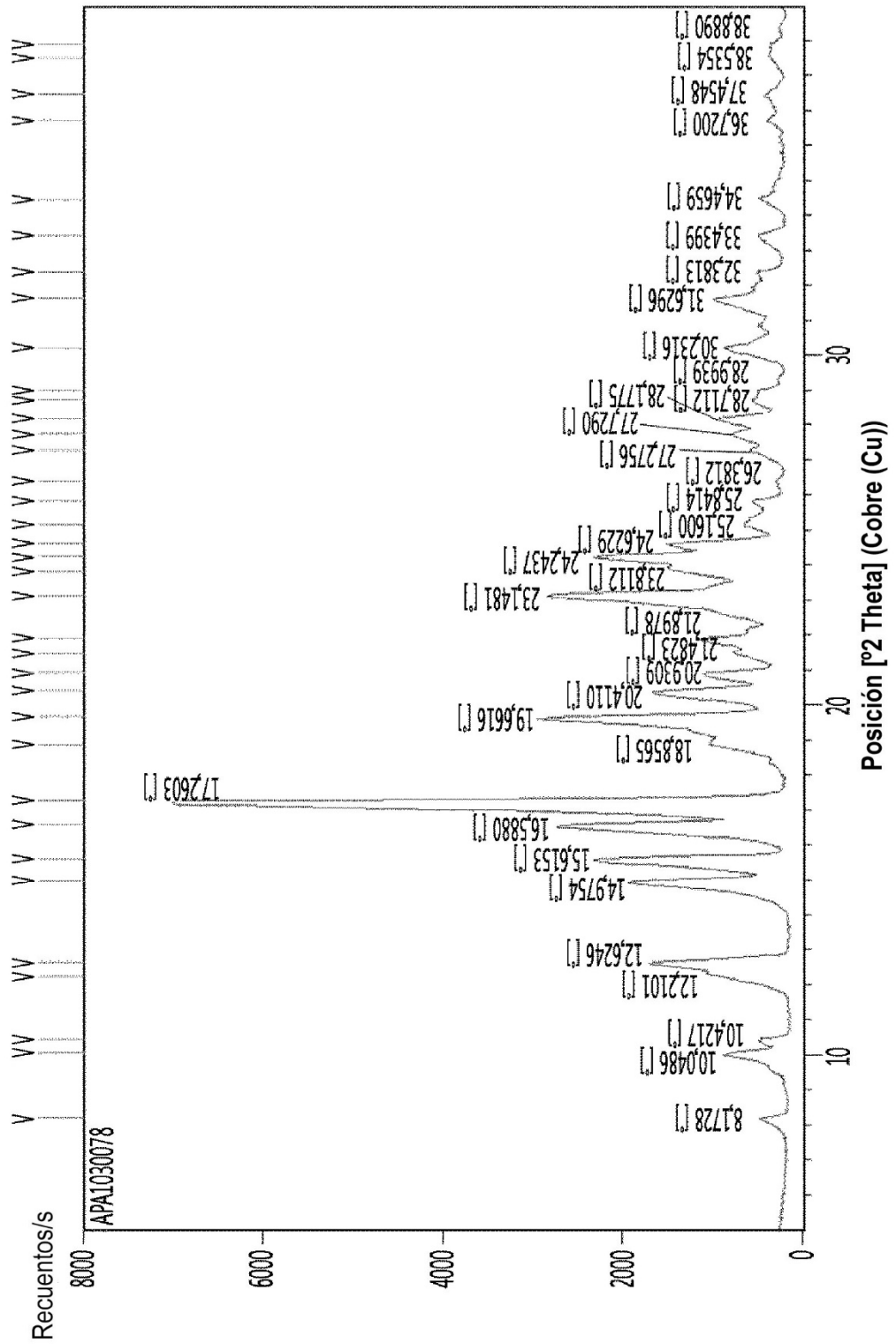
1. Una forma cristalina A de un compuesto representado por la siguiente Fórmula 1 que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo usando radiación Cu-K $\alpha$ , con picos en ángulos de difracción de 8,1°, 10,0°, 12,6°, 14,9°, 15,6°, 16,5°, 17,2°, 19,6°, 23,1°, 24,2°, 28,1°, 30,2° y 31,6° (2 $\theta$ ±0,2°):



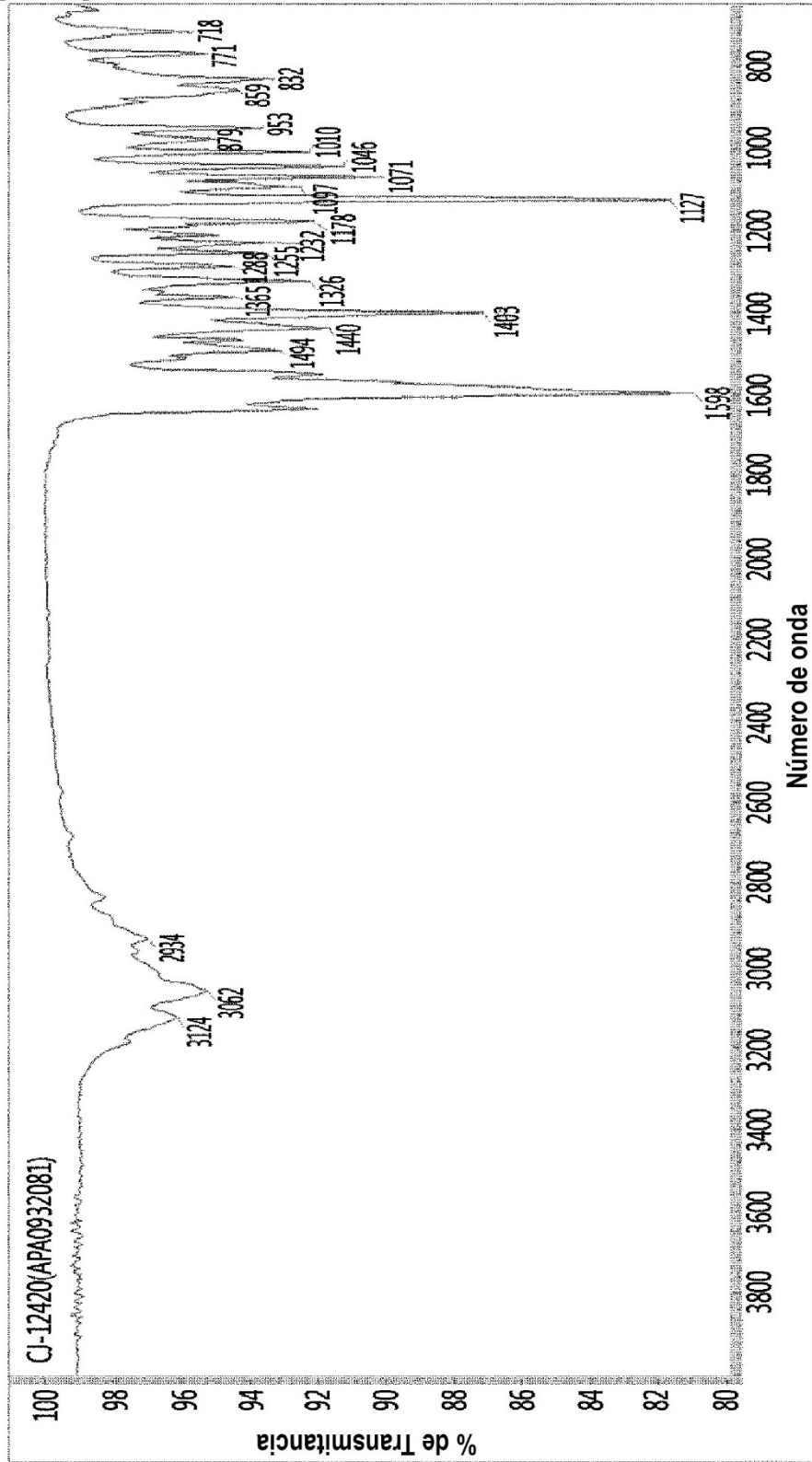
2. La forma cristalina A de la reivindicación 1, en donde la forma cristalina A tiene un pico endotérmico a una temperatura de entre 220 °C y 225 °C en calorimetría diferencial de barrido.
3. La forma cristalina A de la reivindicación 1, en donde la forma cristalina A tiene un espectro de IR con picos de absorción característicos en 832 cm<sup>-1</sup>, 1071 cm<sup>-1</sup>, 1127 cm<sup>-1</sup>, 1326 cm<sup>-1</sup>, 1403 cm<sup>-1</sup>, 1440 cm<sup>-1</sup>, 1598 cm<sup>-1</sup>, 2934 cm<sup>-1</sup>, 3062 cm<sup>-1</sup> y 3124 cm<sup>-1</sup>.
4. Un método para preparar una forma cristalina A de un compuesto de Fórmula 1 de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:
- suspender el compuesto representado por la Fórmula 1 en cualquier forma aleatoria en un disolvente seleccionado del grupo que consiste en acetonitrilo, alquilacetato C<sub>1-4</sub>, dicloroalcano C<sub>1-4</sub>, cloroformo, tetrahidrofurano, tolueno, di(alquil C<sub>1-4</sub>)éter, (alquil C<sub>1-4</sub>)(alquil C<sub>1-4</sub>)éter, alquil C<sub>1-4</sub> éter, agua y una mezcla de los mismos; someter la solución resultante a tratamiento térmico mientras se agita durante de 1 hora a 24 horas; y enfriar la solución resultante a temperatura ambiente seguido de la maduración de los cristales mientras se agita durante de 1 hora a 48 horas.
5. El método de la reivindicación 4, en donde el disolvente es acetonitrilo, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, 1,2-dicloroetano, cloruro de metileno, cloroformo, tetrahidrofurano, tolueno, éter dietílico, éter isopropílico, éter *tert*-butil metílico, agua o una mezcla de los mismos.
6. El método de la reivindicación 4, en donde el tratamiento térmico es para aumentar la temperatura desde 50 °C hasta 120 °C.
7. Un método para preparar una forma cristalina A de un compuesto de Fórmula 1 de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:
- disolver el compuesto representado por la Fórmula 1 en cualquier forma aleatoria en un disolvente seleccionado del grupo que consiste en alcohol C<sub>1-4</sub>, acetona y una mezcla de los mismos; cristalizar el compuesto añadiendo un antidisolvente a la solución resultante; y madurar el cristal resultante mientras se agita durante de 6 horas a 24 horas a temperatura ambiente.
8. El método de la reivindicación 7, en donde el disolvente es metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol, isobutanol, t-butanol, acetona o una mezcla de los mismos.
9. El método de la reivindicación 7, en donde el antidisolvente es agua, éter isopropílico, acetonitrilo, éter dietílico, éter *tert*-butil metílico o una mezcla de los mismos.
10. El método de las reivindicaciones 4 o 7, que comprende además filtrar o secar.



[FIG. 1]



[FIG. 2]



[FIG. 3]

