

UNA NUEVA FORMA CRISTALINA DE UN DERIVADO DE BENCIMIDAZOL Y UN MÉTODO DE PREPARACIÓN DE LOS MISMOS

[Campo técnico]

La presente invención se refiere a una nueva forma cristalina de un derivado de bencimidazol definido por un patrón de difracción de rayos X de polvo particular, y un método de preparación de estos.

[Antecedentes de la técnica]

Generalmente, cuando un fármaco está presente en varias formas, que incluye una forma no cristalina, uno o más clases de forma cristalina etc., es evidente en la técnica que los factores farmacéuticamente importantes, tales como la solubilidad, características de liberación y la biodisponibilidad pueden variar entre sus formas. En particular, en un compuesto en el que los isómeros ópticos pueden estar presentes, cada isómero puede presentar diferencias no solo en propiedades fisicoquímicas, sino también en actividades farmacológicas y toxicidades. Por lo tanto, es muy importante fabricar y/o separar un isómero óptico que tiene una alta actividad farmacológica y baja toxicidad con alta pureza. Específicamente, con respecto a las forma cristalinas polimórficas, si se mezclan múltiples tipos de forma cristalinas después de la finalización del procedimiento de formulación entero debido a la aparición de cambios en las formas cristalinas polimórficas, esto puede llevar a un cambio en las propiedades farmacéuticas del fármaco final y con ello inducir respuestas farmacocinéticas

inesperadas. En consecuencia, es muy importante obtener un compuesto en una forma cristalina única pura con el fin de asegurar la reproducibilidad del fármaco.

Por otra parte, 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 en el ajuste de la velocidad de liberación y la concentración en sangre del fármaco debido a la inestabilidad. En contraste, la forma cristalina, a pesar de que tiene una baja solubilidad y por lo tanto tiene una biodisponibilidad baja por unidad de peso, también tiene ventajas de que se pueda asegurar la estabilidad y preparar formulaciones capaces de liberación de acción prolongada. 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 prioridad máxima a la estabilidad, mientras que la estabilidad se puede sacrificar cuando se debe considerar en primer lugar la solubilidad, de este modo la toma de decisión sobre la forma de cumplir tanto la estabilidad como la solubilidad es difícil.

DESCRIPCIÓN

[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 I, de aquí en adelante"*), que es uno de los derivados de benzimidazol conocidos por tener una actividad inhibidora de la bomba de ácido, para fines de formulación. Como resultado, se descubrió que la nueva forma cristalina del compuesto que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X particular apenas se modifica química y/o físicamente bajo una condición sometido a foto-estrés a largo plazo, tiene una higroscopicidad baja y tiene una capacidad de inducción de electricidad estática extremadamente baja y, por lo tanto, es ventajosa para la formulación, y debido a la excelente estabilidad de la propia forma cristalina, es muy útil para el almacenamiento a largo plazo del compuesto, de este modo se completa la presente invención.

[Solución técnica]

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

[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 en forma química y/o física bajo una condición de foto-estrés a largo plazo, tiene una baja higroscopicidad, y tiene una capacidad inductora de electricidad estática extremadamente

baja, de este modo es ventajosa para la formulación, y debido a la excelente estabilidad de la forma cristalina misma, es muy útil para almacenamiento a largo plazo del compuesto.

[Descripción de los dibujos]

La FIG. 1 presenta un difractograma de rayos X de una nueva forma cristalina A del compuesto de Fórmula 1 de acuerdo con un ejemplo de forma de realización de la presente invención.

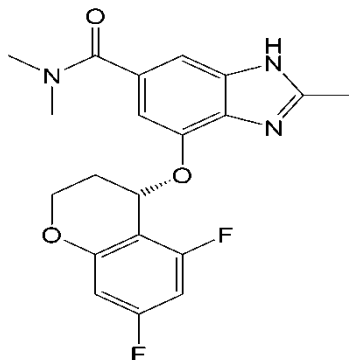
La FIG. 2 presenta un espectro IR de una nueva forma cristalina A del compuesto de Fórmula 1 de acuerdo con un ejemplo forma de realización de la presente invención.

La FIG. 3 presenta un termograma de una nueva forma cristalina A del compuesto de Fórmula 1 de acuerdo con un ejemplo forma de realización de la presente invención por DSC (calorimetría de barrido diferencial).

[Mejor modo]

A fin de lograr 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 de polvo con picos en los 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]



La nueva forma cristalina proporcionada en la presente invención también se puede especificar como se describe en la presente a continuación.

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

En forma adicional, la forma cristalina A del compuesto representado por la Fórmula 1 se caracteriza porque tiene un espectro IR con picos de absorción característicos a 832 cm⁻¹, 1071 cm⁻¹, 1127 cm⁻¹, 1326 cm⁻¹, 1403 cm⁻¹, 1440 cm⁻¹, 1598 cm⁻¹, 2934 cm⁻¹, 3062 cm⁻¹, y 3124 cm⁻¹.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento de 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 o agua; someter la solución resultante al tratamiento térmico mientras que se agita durante 1 hora a 24 horas; y enfriar la solución resultante a temperatura ambiente seguido por la maduración

de los cristales mientras que se agita durante 1 hora a 48 horas.

En particular, la agitación con el tratamiento térmico se puede realizar mediante el aumento de la temperatura de 50 °C a 120 °C.

En aún otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento de 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 C₁₋₄ o acetona; cristalizar el compuesto mediante la adición de un antidisolvente a la solución resultante; y maduración del cristal resultante mientras que se agita durante 6 horas a 24 horas a temperatura ambiente.

En particular, el alcohol C₁₋₄ puede ser metanol, y el antidisolvente puede ser agua o isopropil éter, pero sin limitación.

Como se usa en la presente, el término "antidisolvente" se refiere a un disolvente que muestra una baja solubilidad o insolubilidad a un compuesto blanco, y se puede usar para precipitar un compuesto blanco mediante la adición a una solución en la que se disuelve el compuesto blanco. Por lo tanto, en el procedimiento de preparación de la forma cristalina A de acuerdo con la presente invención, la cristalización de un compuesto se puede lograr mediante la adición de un antidisolvente adecuado a la solución en la que el compuesto ya se disuelve, en consideración del tipo de

disolvente y la solubilidad del compuesto en el disolvente, etc. Los cristales producidos allí pueden tener un patrón de difracción de rayos X de polvo, un pico endotérmico, y/o un espectro de IR con picos de absorción característicos como se describe anteriormente.

Además, con el fin de obtener el producto con alta pureza mediante la eliminación de impurezas, disolventes restantes, etc., el procedimiento puede comprender además la filtración o secado. El filtrado y/o secado se puede realizar sin limitación utilizando un método conocido en la técnica.

[Modo para la invención]

De aquí en adelante, la presente invención se describirá con más detalle con referencia a los siguientes Ejemplos. Sin embargo, estos Ejemplos no son solo fines ilustrativos, y la invención no debe estar limitada por estos Ejemplos.

Ejemplo 1: Preparación de la forma cristalina A usando acetonitrilo

Se añadieron 50 g de (-)-4-(((4S)-5,7-difluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)oxi]-N,N,2-trimetil-1H-bencimidazol-6-carboxamida 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 posteriormente se enfrió lentamente a temperatura ambiente. Los cristales maduraron mediante la agitación de la solución mixta durante 3 horas adicionales y

el sólido resultante se filtró. 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 %, m.p.: 222±3 °C).

Ejemplo 2: Preparación de forma cristalina A usando metanol

Se añadieron 50 g de (-)-4-(((4S)-5,7-difluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)oxi)-N,N,2-trimetil-1H-bencimidazol-6-carboxamida a 100 mL de metanol y se disolvió. El compuesto se cristalizó por la adición gota a gota de la solución mixta a 900 mL de agua destilada. Los cristales maduraron mediante la agitación de la solución mixta a temperatura ambiente durante 12 horas, y el sólido resultante se filtró. El sólido recolectado se secó a 40 °C al vacío para obtener 46 g del compuesto del título, la forma cristalina A de compuesto de Fórmula 1 (rendimiento: 92 %, m.p.: 222±3 °C).

Ejemplo 3: Preparación de forma cristalina A usando agua purificada

50 g de (-)-4-(((4S)-5,7-difluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)oxi)-N,N,2-trimetil-1H-bencimidazol-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 posteriormente se enfrió lentamente a temperatura ambiente. Los cristales maduraron mediante la agitación de la solución mixta durante 36 horas adicionales y el sólido resultante se filtró. 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 %, m.p.: 222±3 °C).

Ejemplo 4: Preparación de a forma cristalina A usando acetona

Se añadieron 50 g de (-)-4-[((4S)-5,7-difluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)oxi]-N,N,2-trimetil-1H-bencimidazol-6-carboxamida a 250 mL de acetona y se disolvió. El compuesto se cristalizó mediante la adición gota a gota de la solución mixta a 500 mL de isopropil éter. Los cristales maduraron mediante la agitación de la solución mixta durante 12 horas adicionales y el sólido resultante se filtró. 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 %, m.p.: 222±3 °C).

Ejemplo comparativo 1: Preparación de un compuesto no cristalino

El compuesto no cristalino 1 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 de la patente japonesa No. 4481344.

Ejemplo experimental 1: Análisis de espectroscopia por difracción de rayos X de la forma cristalina A

Para el análisis de difracción de rayos X de 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-bencimidazol-6-

carboxamida preparados en los Ejemplos 1 a 4, se midieron los espectros y se analizó usando un dispositivo de medición de difracción con incidencia rasante STOE (longitud de onda de rayos X: 0,01 Å a 100 Å, velocidad de exploración/segundo: 0,02), y el resultado representativo se muestra en la figura. 1.

En forma específica, 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 en el difractograma de rayos X por tener 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° ($2\theta \pm 0,2^\circ$) (FIG. 1).

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

Se realizaron los análisis del espectro IR para la forma cristalina A del compuesto de Fórmula 1 preparado en los Ejemplos 1 a 4. Se realizaron mediciones y análisis del espectro usando el espectrómetro de Fourier-IR (Bruker Corporation) y el resultado representativo se muestra en la FIG. 2. A partir de la FIG. 2, se confirmó que todas las formas cristalina A del compuesto de Fórmula 1 se prepara en los Ejemplos 1 a 4 de la presente invención tenían espectros IR con picos de absorción característicos a 832 cm^{-1} , 1071 cm^{-1} , 1127 cm^{-1} , 1326 cm^{-1} , 1403 cm^{-1} , 1440 cm^{-1} , 1598 cm^{-1} , 2934 cm^{-1} , 3062 cm^{-1} , y 3124 cm^{-1} .

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

Se realizó la calorimetría de barrido diferencial (DSC) para la forma cristalina A del compuesto de Fórmula 1 preparado en los Ejemplos 1 a 4. El analizador térmico DSC de TA Instruments se usó para analizar el termograma DSC y el resultado representativo se muestra en la FIG. 3. A partir de los resultados, se confirmó que todas las formas cristalinas A del compuesto 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 todas las formas cristalinas A del compuesto de Fórmula 1 preparado en los Ejemplos 1 a 4 tenían las mismas características. Por consiguiente, 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 bajo una condición de foto-estrés

Con el fin de examinar la estabilidad de la forma cristalina A del compuesto de Fórmula 1 preparado en el Ejemplo 1 bajo una condición de foto-estrés, el compuesto se expuso a condiciones de prueba dadas, es decir, 1,2 millones lux o superior y 200 W/m² o superior, y se midieron los cambios en su aspecto, pureza óptica, y contenido de compuestos relacionados. Además, se observó el cambio de color a simple vista y los resultados se muestran en la

siguiente Tabla 1.

[Tabla 1]

Forma cristalina	Forma no cristalina		Forma cristalina A	
Período	Etapa inicial	Después de 4 semanas	Etapa inicial	Después de 4 semanas
Aspecto	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 cristalina A del compuesto de Fórmula 1 tiene una excelente pureza óptica en comparación con la forma no cristalina. Además, no se detectó isómero óptico en la forma cristalina A, es decir, se mantuvo una pureza óptica de 100 %, incluso después de la exposición bajo una condición de foto-estrés durante 4 semanas, mientras que el contenido de isómeros ópticos aumentó en 10 veces en la no forma no cristalina, de este modo disminuye marcadamente su pureza óptica. Adicionalmente, cuando se observa a simple vista, la forma no cristalina mostró un color blanco como el compuesto puro, y se volvió gradualmente amarilla debido a la exposición a la luz, mientras que se observó ningún cambio de color perceptible en la forma cristalina A bajo la misma condición. Además, se demostró que la forma cristalina A mantiene un contenido de compuestos relacionados de 0,1 % o inferior, que es un valor estándar para la aprobación farmacéutica del fármaco, no solo como tal sino después del tratamiento bajo una condición de foto-estrés de 4 semanas, mientras que la

forma no cristalina mostró un contenido de compuestos relacionados de 0,16 %, que fue mayor que el valor estándar mencionado previamente, para el compuesto mismo, y su contenido de compuestos relacionados aumentó en 3 veces o más después de 4 semanas de fotoexposición. A partir de estos resultados, es evidente que habrá marcadas diferencias entre las dos formas en términos de pureza óptica y el contenido de compuestos relacionados, teniendo en cuenta que se requiere más de un año de vida útil para los fármacos 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 excelente fotoestabilidad en comparación con el mismo compuesto en una forma no cristalina, preparada 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 ventajosas para el almacenamiento. Adicionalmente, los compuestos con alta higroscopicidad no son ventajosos ya que son difíciles de formular, y difícilmente se pueden obtener resultados reproducibles a pesar de que se pueden lograr con éxito las formulaciones. En este sentido, 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 se midió y se comparó

con la de los compuestos no cristalinos, y los resultados se muestran en la siguiente Tabla 2.

[Tabla 2]

Forma cristalina	Forma no cristalina		Forma cristalina A	
Período	etapa inicial	después de 4 semanas	etapa inicial	después de 4 semanas
33 % RH	1,32	1,90	N.D.	0,17
75 % RH		4,09		0,20
93 % RH		5,25		0,28

Como se muestra en la Tabla 2, el compuesto no cristalino en la etapa inicial mostró una higroscopicidad de 1,32, y la higroscopicidad medida después de 4 semanas aumentó notablemente, junto con el aumento de la humedad relativa. En contraste, el compuesto de la forma cristalina A mismo no mostró higroscopicidad, pero, después de haber sido almacenado en condiciones de 33 %, 75 %, y 93 % de humedad relativa durante 4 semanas, respectivamente, mostró un aumento gradual de los valores de higroscopicidad, aunque los valores fueron todavía tan bajos como para estar por debajo de 0,3, lo que corresponde a 5 % a 9 % de la del compuesto no cristalino. A partir de estos resultados, se confirmó que el compuesto de la forma cristalina A tiene higroscopicidad significativamente menor que la del mismo compuesto en una forma no cristalina, y por tanto es útil para preparar formulaciones y almacenamiento.

Ejemplo experimental 6: Prueba de capacidad de inducción de electricidad estática de la forma cristalina A

En consideración de que los materiales con alta capacidad de inducción de la electricidad estática son generalmente difíciles de manejar en las condiciones de la tecnología farmacéutica y, en particular bajo las condiciones farmacológicas para fármacos brutos industriales convencionales, y tampoco son fácilmente realizados como fármacos con contenido uniforme, se examinó la capacidad de inducción de electricidad estática de la forma cristalina A del compuesto de Fórmula 1 de la presente invención y se comparó con la de los mismos compuestos en forma no cristalina, y los resultados se muestran en la siguiente Tabla 3.

[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 ≤ 30 – buena fluidez

Como se muestra en la Tabla 3, se mostró 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 la del compuesto no cristalino, respectivamente. Los valores de CI obtenidos a partir de estos parámetros mediante la siguiente ecuación estaban en el rango de 24 % a 29 %, mucho más bajo que los valores de CI de 41 % a 42 % para el compuesto no cristalino, de este modo se confirma que la forma cristalina A del compuesto de Fórmula 1 de la presente invención tiene

significativamente menor capacidad de inducción de la electricidad estática y 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 presenta capacidad de inducción de electricidad estática y la mejora de 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 comodidad en la preparación y para mejorar la uniformidad del contenido durante el proceso de formulación.

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

Finalmente, se realizó una prueba de estabilidad de cristal para examinar la estabilidad de la forma cristalina misma, y los resultados se muestran en la siguiente Tabla 4.

[Tabla 4]

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

Como se muestra en la Tabla 4, se demostró que la forma

16

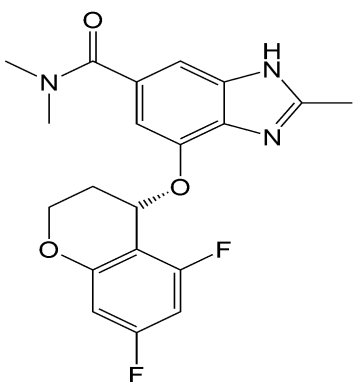
cristalina A del compuesto representado por la Fórmula 1 para mantener la forma cristalina A como una forma de un ingrediente farmacéutico activo (API), que es el mismo que en la etapa inicial, después del tratamiento de 4 semanas en condiciones de prueba de estabilidad grave (60 ± 2 ° C, 80 ± 5 % HR). 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 almacenamiento a largo plazo, de este modo tiene una ventaja que permite el almacenamiento a largo plazo.

REIVINDICACIONES

[Reivindicación 1]

Una forma cristalina A de un compuesto representado por la siguiente fórmula 1 que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo con picos en ángulos de difracción de $8,1^{\circ}$, $10,0^{\circ}$, $12,6^{\circ}$, $14,9^{\circ}$, $15,6^{\circ}$, $16,5^{\circ}$, $17,2^{\circ}$, $19,6^{\circ}$, $23,1^{\circ}$, $24,2^{\circ}$, $28,1^{\circ}$, $30,2^{\circ}$ y $31,6^{\circ}$ ($2\theta \pm 0,2^{\circ}$):

[Fórmula 1]



[Reivindicación 2]

La forma cristalina A de la reivindicación 1, en donde la forma cristalina A tiene un pico endotérmico a una temperatura entre 220°C y 225°C en calorimetría de barrido diferencial.

[Reivindicación 3]

La forma cristalina A de reivindicación 1, en donde la forma cristalina A tiene un espectro IR con picos de absorción característicos a 832 cm^{-1} , 1071 cm^{-1} , 1127 cm^{-1} , 1326 cm^{-1} , 1403 cm^{-1} , 1440 cm^{-1} , 1598 cm^{-1} , 2934 cm^{-1} , 3062 cm^{-1} , y 3124 cm^{-1} .

[Reivindicación 4]

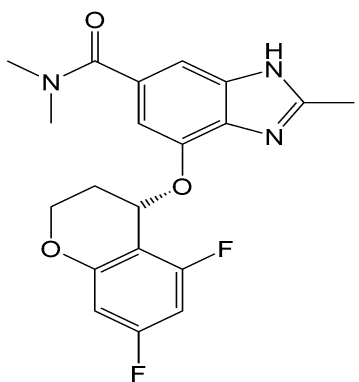
Un procedimiento de preparar una forma cristalina A de un compuesto representado por la siguiente fórmula 1, que comprende:

suspender el compuesto representado por la Fórmula 1 en cualquier forma aleatoria en un solvente seleccionado del grupo que consiste en acetonitrilo, acetato de alquilo C₁₋₄, dicloroalcano C₁₋₄, cloroformo, tetrahidrofurano, tolueno, di(alquil C₁₋₄)éter, (alquil C₁₋₄)(alquil C₁₋₄)éter, alquil C₁₋₄ éter, agua y una mezcla de estos;

someter la solución resultante a tratamiento térmico mientras que se agita durante entre 1 hora y 24 horas; y

enfriar la solución resultante a temperatura ambiente seguido por la maduración de cristales mientras que se agita durante entre 1 hora y 48 horas:

[Fórmula 1]



[Reivindicación 5]

El procedimiento de la reivindicación 4, en el que el disolvente es acetonitrilo, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, 1,2-dicloroetano, cloruro de metileno, cloroformo, tetrahidrofurano, tolueno, dietil éter, isopropil éter, *ter*-butil metil éter, agua o una mezcla de

estos.

[Reivindicación 6]

El procedimiento de la reivindicación 4, en el que el tratamiento térmico es para aumentar la temperatura hasta entre 50 °C y 120 °C.

[Reivindicación 7]

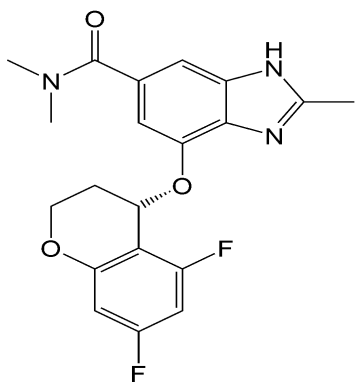
Un procedimiento de preparar una forma cristalina A de un compuesto representado por la siguiente fórmula 1, que comprende:

disolver el compuesto representado por la Fórmula 1 en cualquier forma aleatoria en un disolvente seleccionado del grupo que consiste en alcohol C₁₋₄, acetona y una mezcla de estos;

cristalizar el compuesto mediante la adición de un antidisolvente a la solución resultante; y

madurar el cristal resultante mientras que se agita durante entre 6 horas y 24 horas a temperatura ambiente:

[Fórmula 1]



[Reivindicación 8]

El procedimiento de la reivindicación 7, en el que el

disolvente es metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol, isobutanol, t-butanol, acetona o una mezcla de estos.

[Reivindicación 9]

El procedimiento de la reivindicación 7, en el que el antidisolvente es agua, isopropil éter, acetonitrilo, dietil éter, *ter*-butil metil éter o una mezcla de estos.

[Reivindicación 10]

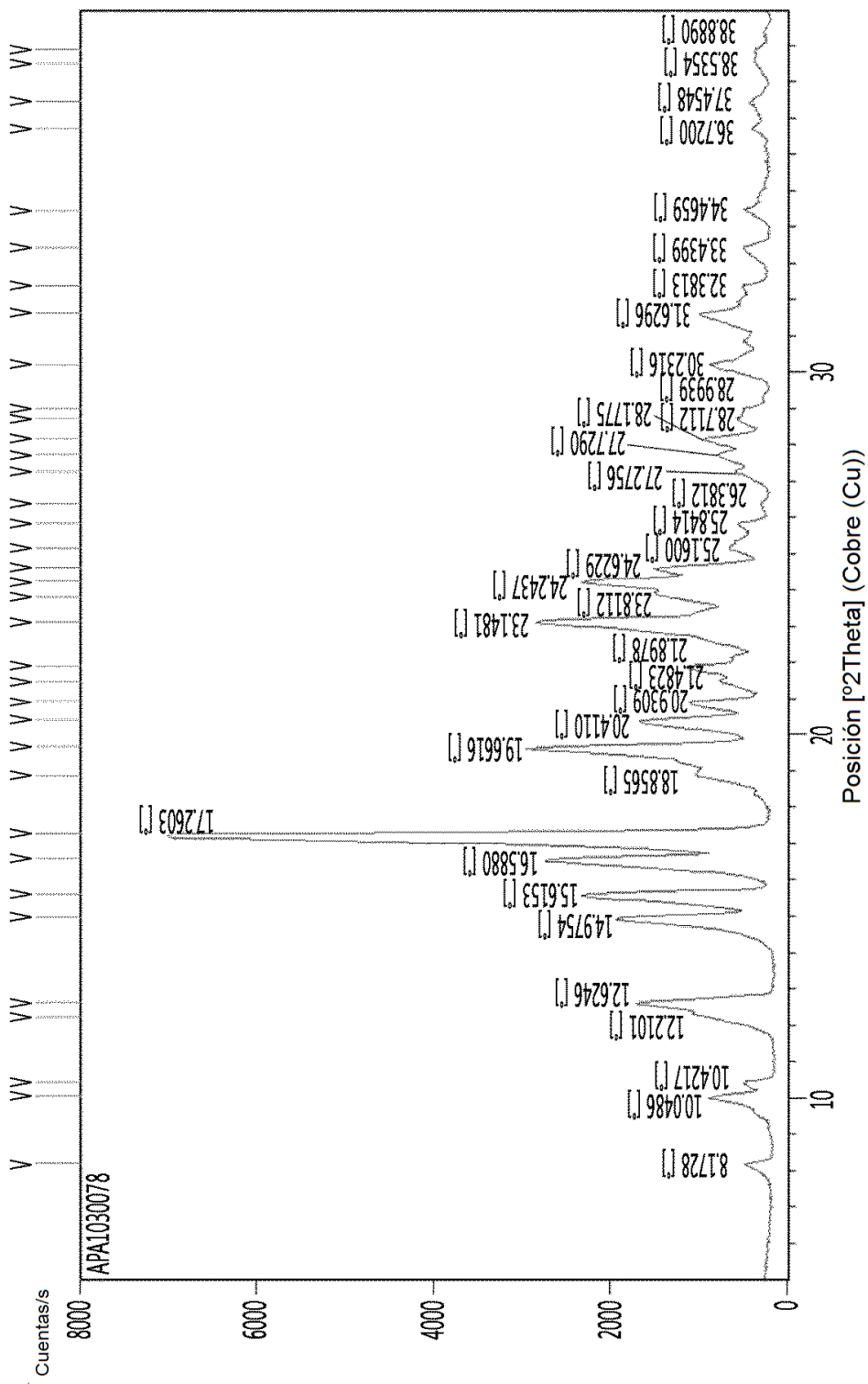
El procedimiento de las reivindicaciones 4 o 7, que además comprende filtrado o secado.

[RESUMEN]

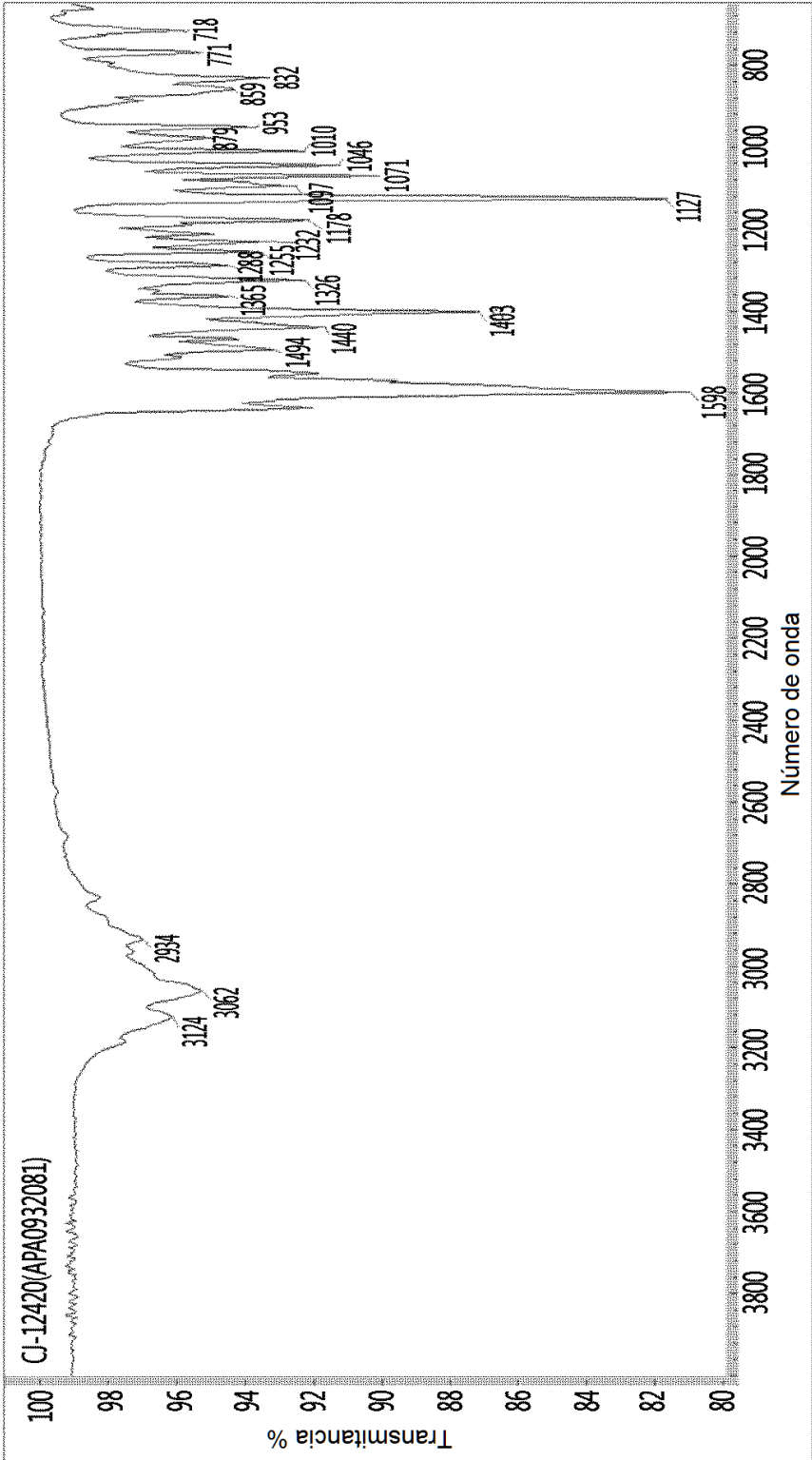
La presente invención se refiere a una nueva forma cristalina de un derivado de bencimidazol y un procedimiento de preparación de estos.

La nueva forma cristalina de acuerdo con la presente invención apenas cambia de forma química y/o física en un estado de foto-estrés de largo plazo, tiene higroscopicidad baja y tiene una capacidad inductora de electricidad estática extremadamente baja, de este modo es ventajosa para la formulación, y debido a la excelente estabilidad de la forma de cristal misma, es muy útil para el almacenamiento a largo plazo del compuesto.

[FIG. 1]



[FIG. 2]



[FIG. 3]

