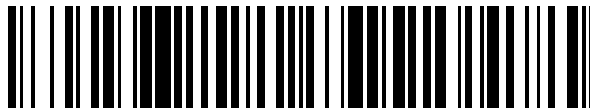


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 732 360**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/14** (2006.01)

**A61K 31/444** (2006.01)

**A61P 19/06** (2006.01)

**A61P 43/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.07.2013 PCT/JP2013/070004**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.01.2014 WO14017515**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.07.2013 E 13822573 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2019 EP 2878598**

54 Título: **Forma cristalina del 4-[5-(piridin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carbonitrilo**

30 Prioridad:

**25.07.2012 JP 2012177539**

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

**22.11.2019**

73 Titular/es:

**FUJI YAKUHIN CO., LTD. (100.0%)  
4-383, Sakuragi-cho Omiya-ku  
Saitama-shi, Saitama 330-9508, JP**

72 Inventor/es:

**IWABUCHI, YOSHIYUKI;  
MIYATA, SACHIHO;  
SATO, TAKAHIRO;  
UDA, JUNICHIRO;  
KANDOU, TAKAMITSU;  
INOUE, TADASHI y  
NAKANO, HIROYUKI**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 732 360 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 del 4-[5-(piridin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carbonitrilo

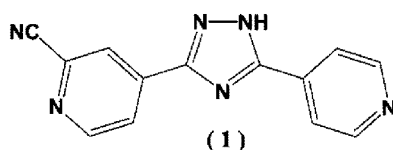
**5 Campo técnico**

La presente invención se refiere a un polimorfo cristalino de 4-[5-(piridin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carbonitrilo y a un método de producción del mismo.

**10 Antecedentes de la técnica**

El compuesto (1), 4-[5-(piridin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carbonitrilo, se sabe que sirve como un fármaco que tiene una acción inhibitoria de la xantina oxidasa y que puede disminuir el nivel de ácido úrico en suero (Documento de Patente 1)

15



Se han descrito varios métodos para producir el compuesto anterior (1). En un método de producción, el N-óxido de isonicotinato de metilo se somete a la reacción de Reissert Henze, para formar de este modo 2-cianoisonicotinato de metilo, que se transforma en una hidrazida, y la hidrazida se condensa con 4-cianopiridina (Documento de Patente 1, Ejemplo 12). En otro método de producción, el N-óxido del ácido isonicotínico se transforma en una hidrazida, en la que se incorpora un grupo ciano a través de la reacción de Reissert Henze, y el producto se condensa con 4-cianopiridina (Documento de Patente 1, Ejemplo 39). En un método de producción alternativo, la 4-cianopiridina-N-óxido (material de partida) se condensa con hidrazida de ácido isonicotínico, para formar así un anillo de triazol, que luego se protege (Documento de Patente 2) o no está protegido (Documento de Patente 3), y se incorpora un grupo ciano en el producto a través de la reacción de Reissert Henze, para así producir el compuesto (1).

20

25

El polimorfismo cristalino significa una condición tal que un compuesto formado por una molécula única que tiene una composición química única existe en dos o más formas cristalinas que tienen diferentes disposiciones moleculares. Cuando un compuesto farmacéutico es un compuesto de este tipo, se sabe que la actividad farmacológica, la solubilidad, la biodisponibilidad, la estabilidad y similares del compuesto varían dependiendo de las propiedades fisicoquímicas intrínsecas del polimorfo. Por lo tanto, cuando el compuesto farmacéutico útil incluye polimorfos cristalinos, se produce preferiblemente un compuesto de una forma cristalina que es de gran alta utilidad.

30

**35 Lista de citas****Documento de patente**

Documento de Patente 1: WO2003/064410

Documento de Patente 2: WO2005/009991

Documento de Patente 3: JP-A-2005-41802

40

**Sumario de la invención****45 Problemas a resolver por la invención**

Sin embargo, los documentos de patente mencionados anteriormente describen métodos de producción para el 4-[5-(piridin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carbonitrilo, pero no desvelan un polimorfismo cristalino del compuesto. Los métodos de producción desvelados se proporcionan con el propósito de mejorar el rendimiento y la pureza química. Es decir, estos documentos de patente no describen ningún aspecto cristalográfico del compuesto.

50

Por lo tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar una nueva forma cristalina farmacéuticamente útil de 4-[5-(piridin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carbonitrilo, cuyo polimorfismo cristalino aún no ha sido aclarado. Otro objeto es proporcionar un método de producción para ello.

55

**Medios para resolver los problemas.**

Los presentes inventores han realizado estudios exhaustivos para resolver los problemas mencionados anteriormente y han encontrado que el tratamiento de 4-[5-(piridin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carbonitrilo libre con un ácido, para formar una sal correspondiente, tratar la sal con una base y neutralizar el producto tratado con una base con un ácido puede producir cristales de tipo I del mismo. Los inventores también han encontrado que la recristalización del 4-[5-(piridin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carbonitrilo libre en un disolvente orgánico puede

60

producir cristales de tipo II del mismo. Los inventores también han encontrado que la conservación de 4-[5-(piridin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carbonitrilo libre en condiciones humidificadas puede producir un hidrato del mismo.

En consecuencia, la presente invención proporciona los siguientes [1] a [3].

[1] Cristales de tipo I de 4-[5-(piridin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carbonitrilo caracterizados por un espectro de difracción de rayos X de polvo como se muestra en la Figura 1 y que presentan picos característicos en la difracción de rayos X de polvo en ángulos de difracción  $2\theta$  de aproximadamente  $10,1^\circ$ ,  $16,0^\circ$ ,  $20,4^\circ$ ,  $25,7^\circ$  y  $26,7^\circ$ , en donde el espectro de difracción de rayos X de polvo se refiere a un espectro medido por medio de Mini Flex, producto de Rigaku Corporation, que utiliza Cu como fuente de rayos X.

[2] Un método para producir cristales tipo I de 4-[5-(piridin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carbonitrilo como se menciona en [1] más arriba, comprendiendo el método tratar una sal ácida de 4-[5-(piridin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carbonitrilo con una base y luego neutralizar el producto tratado con un ácido.

[3] Una composición farmacéutica que comprende los cristales de tipo I como se menciona en [1] arriba, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

### Efectos de la invención.

La presente invención permite la provisión de cristales de tipo I de 4-[5-(piridin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carbonitrilo, que son productos farmacéuticos útiles.

La presente invención permite la provisión de métodos para producir cristales de tipo I de 4-[5-(piridin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carbonitrilo.

En particular, los cristales de tipo I de los mismos son más útiles que las otras formas cristalinas, desde los puntos de vista de la superioridad industrial, la solubilidad y la estabilidad de la forma cristalina.

### Breve descripción de los dibujos

[Fig. 1] Un patrón de difracción de rayos X de polvo de los cristales de tipo I.

[Fig. 2] Un patrón de difracción de rayos X de polvo de cristales de tipo II.

[Fig. 3] Un patrón de difracción de rayos X de polvo del hidrato.

[Fig. 4] Patrón de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de los cristales de tipo I.

[Fig. 5] Patrón de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de los cristales de tipo II.

[Fig. 6] Patrón de calorimetría diferencial de barrido (DSC) (aumentado) de los cristales de tipo II.

[Fig. 7] Patrón de calorimetría diferencial de barrido (DSC) del hidrato.

[Fig. 8] Resultados de las pruebas de solubilidad de varias formas de cristal.

### Modos de llevar a cabo la invención

La presente invención se describirá a continuación en detalle.

Los cristales de tipo I de 4-[5-(piridin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carbonitrilo (en lo sucesivo denominado como compuesto (1)) se producen mediante el tratamiento de una sal ácida del compuesto (1) con una base y neutralizando el producto tratado con un ácido.

Los ejemplos de la sal ácida del compuesto (1) incluyen sales de ácidos inorgánicos tales como clorhidrato, sulfato y fosfato; y sales de ácidos orgánicos tales como oxalato, malonato, succinato, acetato y p-toluenosulfonato. De estos, se prefiere el p-toluenosulfonato. Estas sales ácidas pueden producirse a través de cualquier método descrito en los Documentos de Patentes 1 a 3.

En un modo preferido del tratamiento con base de la sal ácida del compuesto (1), se disuelve una base en un disolvente, y la sal ácida del compuesto (1) se agrega a la solución. Los ejemplos del disolvente que puede resolver la sal ácida del compuesto (1) incluyen disolventes próticos como agua, metanol, etanol, isopropanol, alcohol 1-butílico, 2-metil-1-propanol, 2-butanol, 2-metil-2-propanol, y etilenglicol. En uso, estos disolventes se pueden mezclar en cualquier proporción, para proporcionar así un disolvente mixto. Entre estos disolventes, se prefiere un disolvente mixto agua-alcohol, siendo más preferido un disolvente mixto agua-etanol (3:1 a 10:1).

No se impone ninguna limitación particular sobre la cantidad, temperatura, etc. del disolvente mencionado anteriormente, siempre que la cantidad, temperatura, etc. permita que la sal ácida del compuesto (1) se disuelva en el mismo.

Se puede usar cualquier base en el tratamiento de base de la sal ácida del compuesto (1), siempre que la base pueda hacer que la solución de la sal ácida del compuesto (1) sea débilmente básica. Los ejemplos de la base incluyen bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, fosfato de trisodio y fosfato de tripotasio; y aminas terciarias tales como trietilamina y diisopropiltilamina.

De estos, se prefieren el carbonato de potasio y el fosfato de tripotasio.

Estas bases se usan preferiblemente en una cantidad de 2 a 5 moles, más preferiblemente en una cantidad de 2 a 4 moles, con respecto a 1 mol de la sal ácida del compuesto (1).

5 Para neutralizar la solución tratada con base, se puede usar un ácido como ácido cítrico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico. De estos, se prefiere el ácido clorhídrico.

10 No se impone ninguna limitación particular sobre la temperatura de reacción en la neutralización con ácido. Sin embargo, la temperatura es preferiblemente de -10 °C a 30 °C, más preferiblemente de 20 °C a 30 °C.

A través de la neutralización con ácido, precipitan los cristales de tipo I del compuesto (1). Los cristales de tipo I del compuesto (1) se pueden recuperar mediante secado a presión reducida con calentamiento.

15 Los cristales de tipo II del compuesto (1) se pueden producir mediante la recristalización del compuesto (1) en un disolvente orgánico. Los ejemplos del disolvente de recristalización incluyen metanol, etanol, 1-propanol, isopropanol, alcohol 1-butílico, 2-metil-1-propanol, 2-butanol, 2-metil-2-propanol, tetrahidrofurano, acetona, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, acetato de etilo, éter, diisopropil éter, cloroformo, hexano, ciclohexano, heptano, octano, benceno, tolueno y xileno. Estos disolventes pueden usarse individualmente o en combinación de dos o más especies. El disolvente de recristalización mencionado anteriormente es preferiblemente un disolvente de tipo amida, más preferiblemente N,N-dimetilformamida. La recristalización se puede llevar a cabo disolviendo el compuesto (1) a una temperatura de 60 a 160 °C, preferiblemente de 120 a 150 °C, y luego enfriando la solución a una temperatura de 15 a 40 °C, preferiblemente a una temperatura de 20 a 30 °C.

25 Se puede producir un hidrato del compuesto (1) conservando el compuesto (1) en condiciones de alta humedad (por ejemplo, 20 a 30 °C, humedad relativa (HR): 85% a 97%). El tiempo de almacenamiento es de al menos 10 días.

Los cristales de tipo I del compuesto (1) producidos anteriormente presentan picos característicos en un patrón de difracción de rayos X de polvo en ángulos de difracción (2θ) de aproximadamente 10,1°, 16,0°, 20,4°, 25,7° y 26,7°. El patrón espectral de difracción de rayos X de polvo se muestra en la Fig. 1.

30 El patrón de DSC de la Fig. 4 tiene un pico endotérmico a aproximadamente 327 °C.

Los cristales de tipo II del compuesto (1) producidos anteriormente presentan picos característicos en un patrón de difracción de rayos X de polvo en ángulos de difracción (2θ) de aproximadamente 9,9°, 16,3°, 18,2° y 22,4°. El patrón espectral de difracción de rayos X de polvo se muestra en la Fig. 2.

El patrón de DSC de la Fig. 5 tiene un pico endotérmico a aproximadamente 327 °C, y el de la Fig. 6 tiene un pico endotérmico a aproximadamente 273 °C.

40 El hidrato del compuesto (1) presenta picos característicos en un patrón de difracción de rayos X de polvo en ángulos de difracción (2θ) de aproximadamente 8,1°, 14,9°, 16,4°, 25,3°, 26,9° y 27,6°. El patrón espectral de difracción de rayos X de polvo se muestra en la Fig. 3.

45 El patrón de DSC de la Fig. 7 tiene picos endotérmicos a aproximadamente 107 °C y 327 °C.

El hidrato del compuesto (1) es preferiblemente un monohidrato del mismo.

50 En la presente invención, el espectro de difracción de rayos X de polvo se refiere a un espectro medido por medio de Mini Flex (producto de Rigaku Corporation) en las siguientes condiciones.

- Fuente de rayos X: Cu
- Goniómetro: vertical
- Ranura de divergencia: variable
- 55 • Ranura de dispersión: 4,2 grados
- Ranura de recepción: 0,3 mm
- Modo de exploración: continuo
- Velocidad de exploración: 2°/min.
- Paso de exploración: 0,02°
- 60 • Eje de exploración: θ/2θ
- Rango de exploración: 3 a 60°

Los picos endotérmicos de la DSC se refieren a los medidos por medio de un DSC 220U (producto de Seiko Instruments Inc.) en las siguientes condiciones.

65

- Tasa de elevación de la temperatura: 10 °C/min
- Atmósfera: Nitrógeno.
- Rango de temperatura de medición: 30 a 400 °C

5 Cuando los cristales del compuesto (1) se analizan por medio de los aparatos mencionados anteriormente, las formas cristalinas del compuesto (1) que tienen datos y patrones espectrales similares entre sí se clasifican dentro de la misma forma cristalina de la presente invención. Además, cuando los cristales de tipo I del compuesto (1) de la presente invención, los cristales de tipo II del compuesto (1), o el hidrato del compuesto (1) contienen otra forma de cristal en una cantidad tan pequeña que no se puede detectar mediante un método de medición de rutina, también se clasifica en la misma forma de cristal.

Además, los datos de propiedades físicas de los espectros de difracción de rayos X de polvo, DSC, etc. pueden variar ligeramente debido a la variación en los factores de medición, como la dirección de crecimiento del cristal y el tamaño de las partículas. Principalmente, la forma cristalina del compuesto (1) de la presente invención debe determinarse por los datos de las propiedades físicas divulgados en la memoria descriptiva. Sin embargo, como se describió anteriormente, este principio no debe ser estricto y se puede permitir una ligera variación en los datos de las propiedades físicas. Por ejemplo, una variación de ángulo de  $\pm 0,5^\circ$  en la difracción de rayos X que entra dentro de un rango permisible debe incluirse en el alcance de los derechos de la presente invención.

20 Entre las formas cristalinas del compuesto (1), los cristales de tipo I de la presente invención son particularmente preferidos, desde los puntos de vista de una alta solubilidad en agua y una excelente estabilidad térmica.

La forma cristalina tipo I del compuesto (1) de la presente invención tiene una excelente solubilidad en agua y estabilidad térmica. Por lo tanto, la forma cristalina se puede procesar en varias composiciones farmacéuticas mezclando con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Dicha composición farmacéutica es preferiblemente una preparación sólida, particularmente preferiblemente una preparación sólida peroral.

En la producción de una preparación sólida peroral, los cristales del compuesto (1) se mezclan con un aditivo opcional, como un vehículo, un aglutinante, un disgregante, un lubricante, un colorante, un agente de recubrimiento, un agente humectante, un agente de recubrimiento de azúcar, un agente antiséptico, un conservante, un antioxidante o un agente saborizante/corrector. La mezcla obtenida de este modo se forma en preparaciones en forma de comprimido, comprimido recubierto, gránulo, polvo, cápsula o similares.

La composición farmacéutica de la presente invención es útil como un agente reductor del nivel de ácido úrico o un agente profiláctico/terapéutico de la gota.

### Ejemplos

La presente invención se describirá a continuación con detalle mediante Ejemplos y Ejemplos de prueba, que no deben interpretarse como limitantes de la invención a los mismos.

En los ejemplos, se utilizan las siguientes abreviaturas: RMN de  $^1\text{H}$ : espectro de resonancia magnética nuclear de protón, DMSO- $d_6$ : dimetilsulfóxido deuterado, Hz: hercios, J: constante de acoplamiento, s: singlete, dd: doble doblete, y m: multiplete. La "RMN" se refiere a un espectro de resonancia magnética nuclear de 270 MHz medido mediante el uso de TMS (tetrametilsilano) como un patrón interno.

#### Ejemplo 1: Síntesis de p-toluenosulfonato de 4-[5-(piridin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carbonitrilo

Se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (6,62 g) a una mezcla de agua-2-butanol (10: 1) (55 ml). Posteriormente, se añadió 4-[5-(piridin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carbonitrilo (7,85 g) a 80 °C, y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y los cristales precipitados se recuperaron mediante filtración. Los cristales se lavaron con una mezcla de agua-2-butanol (10:1) (40 ml) y se secaron a 80 °C durante 10 horas a presión reducida, para obtener de ese modo 12,6 g de p-toluenosulfonato de 4-[5-(piridin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carbonitrilo. RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2,29 (s, 3H), 7,11 (m, 2H), 7,48 (dd, 2H, J = 6,48, 1,62 Hz), 8,32-8,35 (m, 3H), 8,57 (dd, 1H, J = 1,62, 0,81 Hz), 8,94-8,98 (m, 3H).

#### Ejemplo 2: Preparación de cristales de tipo I

Se disolvieron carbonato de potasio (8,22 g) y p-toluenosulfonato de 4-[5-(piridin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carbonitrilo (10,0 g) en una mezcla de agua y etanol (9:1) (80 ml). Se añadió ácido clorhídrico 6 M (15 ml) a la solución, y la mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 5 horas. Los cristales precipitados se recuperaron mediante filtración y se lavaron con agua (100 ml). Los cristales se secaron a 80 °C durante 23 horas a presión reducida, para obtener de ese modo 5,78 g de 4-[5-(piridin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carbonitrilo. Los cristales así obtenidos exhibieron un patrón de difracción de rayos X de polvo mostrado en la Fig. 1 y un perfil de DSC mostrado en la Fig. 4, lo que indica que los cristales eran cristales de tipo I. RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8,02 (dd, 2H, J = 4,59, 1,62

Hz), 8,32 (dd, 1H, J = 5,13, 1,62 Hz), 8,55 (dd, 1H, J = 1,62, 1,08 Hz), 8,80 ( dd, 2H, J = 4,59, 1,62 Hz), 8,93 (dd, 1H, 5,13, 1,08 Hz). Punto de fusión: 327 °C.

### **Ejemplo 3 (Comparativo): Preparación de cristales de tipo II**

5 Se añadió N,N-dimetilformamida (300 ml) a 4-[5-(piridin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carbonitrilo (40,0 g), y la mezcla se agitó a 150 °C durante 25 minutos. La solución obtenida de este modo se enfrió a temperatura ambiente y los cristales precipitados se recuperaron mediante filtración. Los cristales se lavaron dos veces con agua (200 ml) y se secaron durante la noche a 80 °C a presión reducida, para producir de ese modo 30,4 g de 4-[5-(piridin-4-il)-1H-1,2,4-triazol -3-il]piridin-2-carbonitrilo. Los cristales así obtenidos presentaron un patrón de difracción de rayos X de polvo mostrado en la Fig. 2 y un perfil de DSC mostrado en la Fig. 5, lo que indica que los cristales eran cristales de tipo II.

10 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8,02 (dd, 2H, J = 4,59, 1,62 Hz), 8,32 (dd, 1H, J = 5,13, 1,62 Hz), 8,55 (dd, 1H, J = 1,62, 1,08 Hz), 8,80 (dd, 2H, J = 4,59, 1,62 Hz), 8,93 (dd, 1H, 5,13, 1,08 Hz). Punto de fusión: 327 °C.

### **Ejemplo 4 (Comparativo): Preparación del hidrato**

20 Se conservó 4-[5-(Piridin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carbonitrilo (aproximadamente 2 g) a 25 °C y a una HR del 97 % durante 14 días. Los cristales así obtenidos mostraron un patrón de difracción de rayos X de polvo mostrado en la Fig. 3 y un perfil de DSC mostrado en la Fig. 7, lo que indica que los cristales estaban en forma de hidrato.

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8,02 (dd, 2H, J = 4,59, 1,62 Hz), 8,32 (dd, 1H, J = 5,13, 1,62 Hz), 8,55 (dd, 1H, J = 1,62, 1,08 Hz), 8,80 (dd, 2H, J = 4,59, 1,62 Hz), 8,93 (dd, 1H, 5,13, 1,08 Hz). Punto de fusión: 327 °C.

### **Ejemplo de prueba: Prueba de solubilidad de varias formas de cristal**

25 Las solubilidades en agua de los cristales de tipo I, los cristales de tipo II y el hidrato del compuesto (1) se determinaron calculando la concentración de cada muestra de su solución saturada determinada mediante la medición de la absorbancia. La figura 8 muestra los resultados. Se encontró que la solubilidad en agua de los cristales de tipo I era de 6,2 µg/ml, la de los cristales de tipo II de 4,2 µg/ml y la del hidrato de 1,9 µg/ml.

30 Como queda claro en la Fig. 8, los cristales de tipo I y los de tipo II tienen una excelente solubilidad en agua. En particular, la solubilidad en agua de los cristales de tipo I es notablemente excelente.

**REIVINDICACIONES**

1. Cristales de tipo I de 4-[5-(piridin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carbonitrilo **caracterizados por** un espectro de difracción de rayos X de polvo como se muestra en la Figura 1 y que presentan picos característicos en la difracción de rayos X en ángulos de difracción  $2\theta$  de aproximadamente  $10,1^\circ$ ,  $16,0^\circ$ ,  $20,4^\circ$ ,  $25,7^\circ$  y  $26,7^\circ$ , en donde el espectro de difracción de rayos X de polvo se refiere a un espectro medido por medio de un Mini Flex, producto de Rigaku Corporation, que utiliza Cu como fuente de rayos X.
2. Un método para producir cristales de tipo I de 4-[5-(piridin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carbonitrilo de acuerdo con la reivindicación 1, comprendiendo el método tratar una sal ácida de 4-[5-(piridin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carbonitrilo con una base y posteriormente neutralizar el producto tratado con un ácido.
3. Una composición farmacéutica que comprende los cristales de tipo I de acuerdo con la reivindicación 1, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Fig. 1

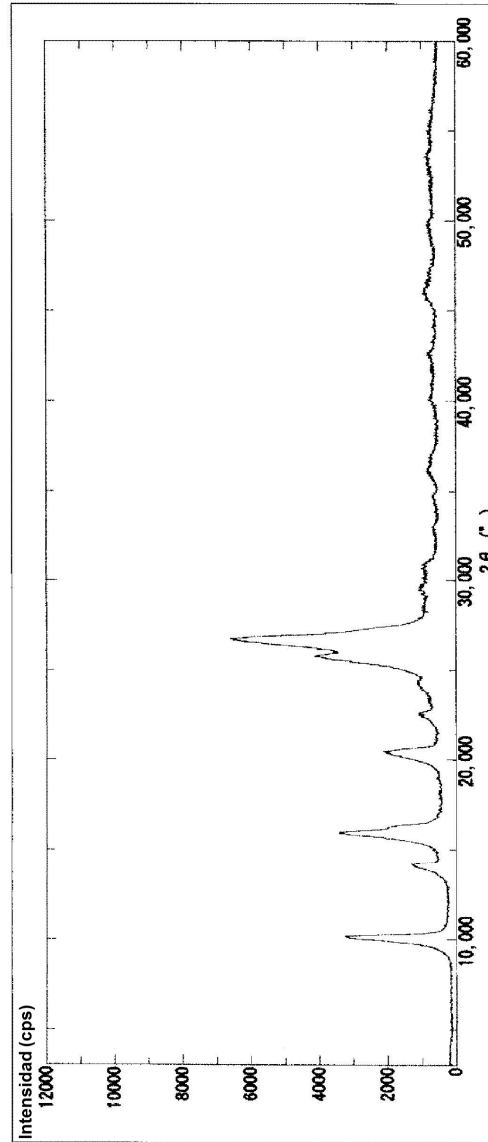




Fig. 2

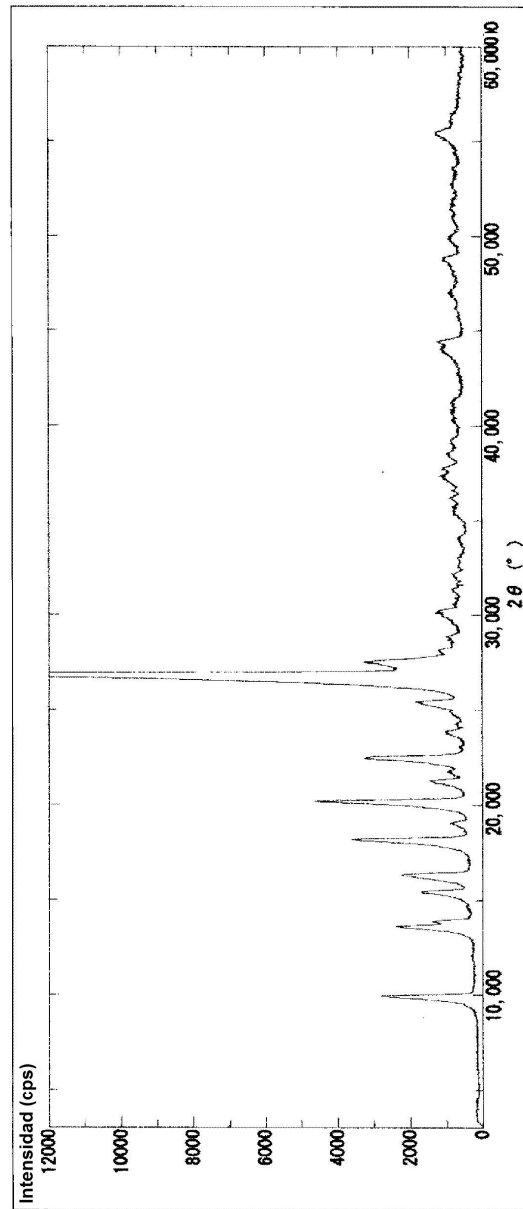


Fig. 3

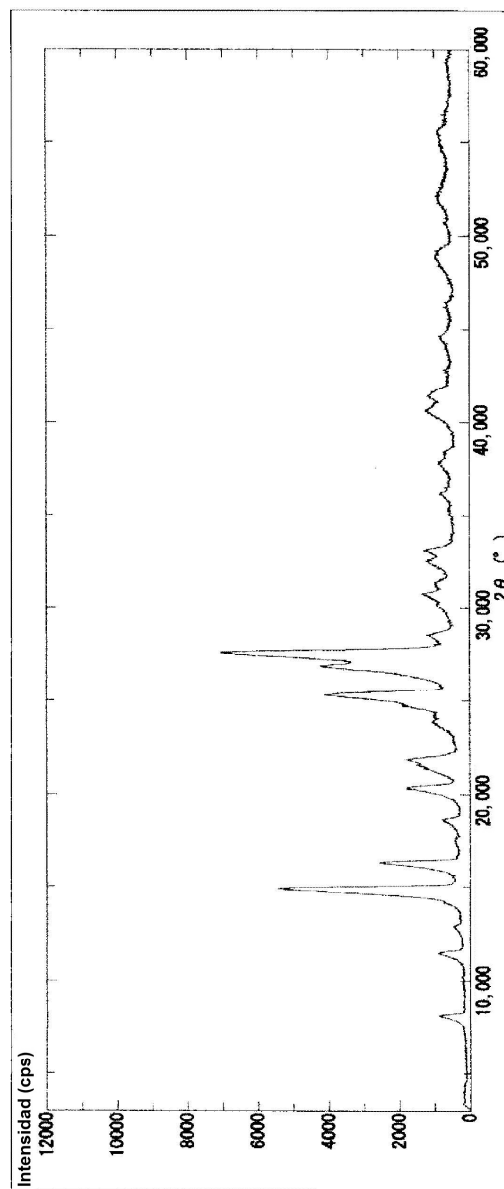


Fig. 4

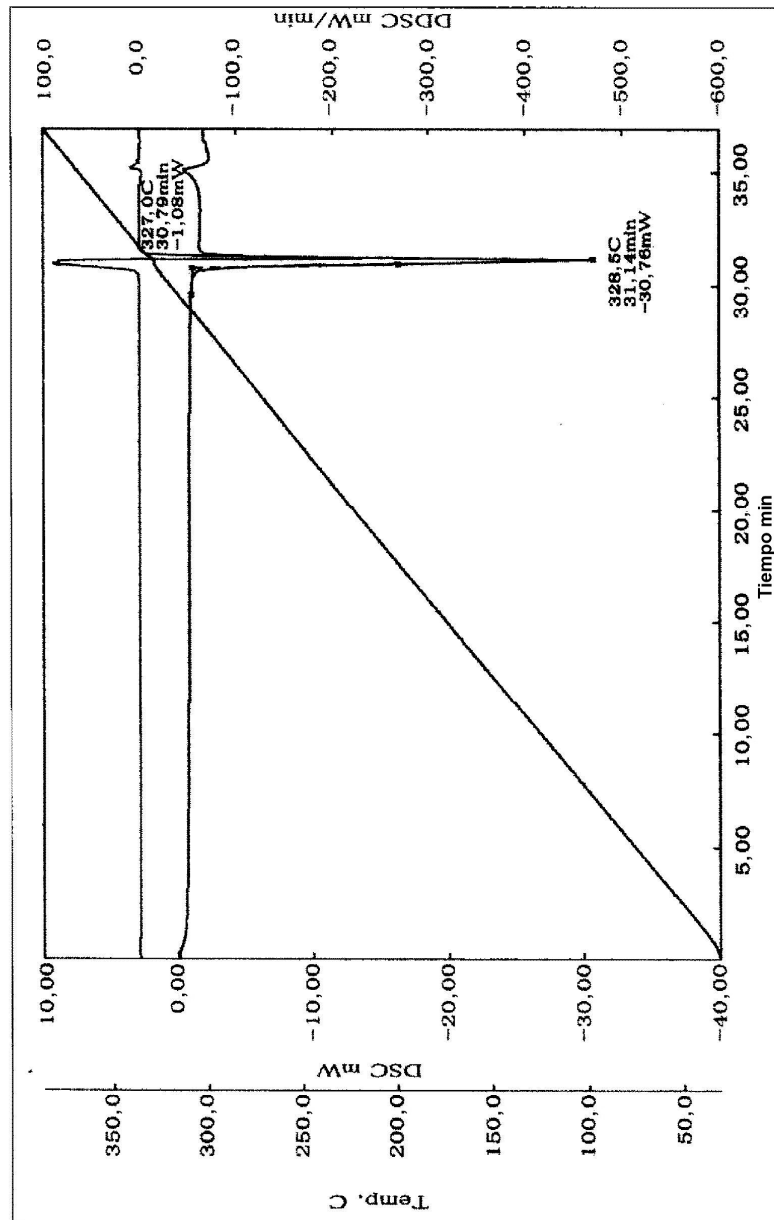


Fig. 5

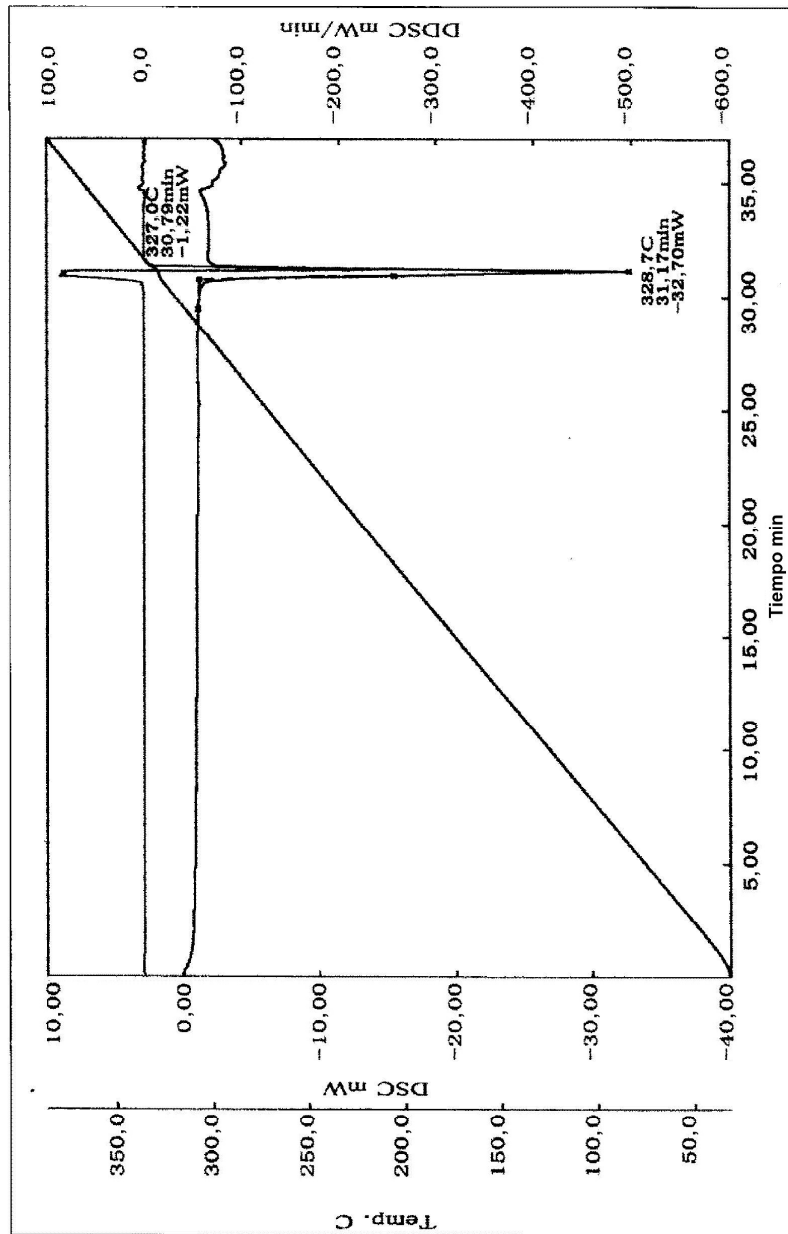


Fig. 6

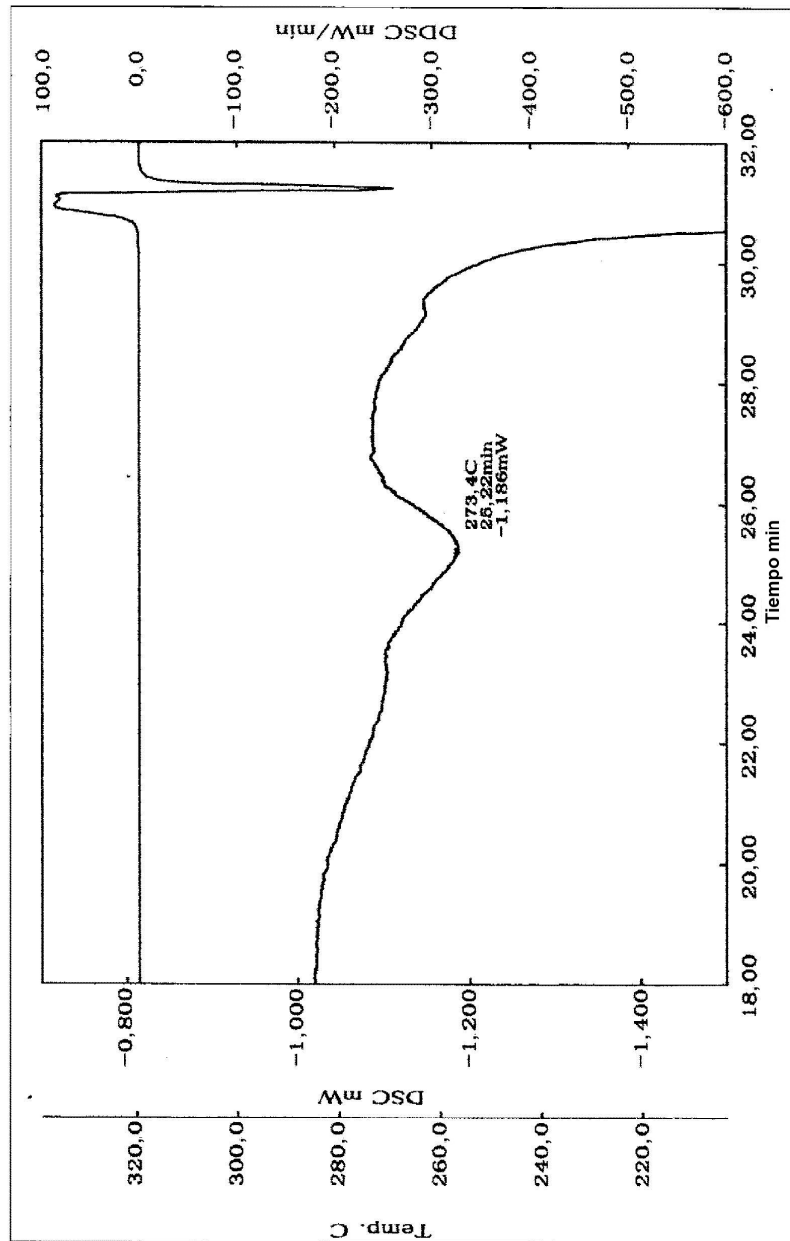


Fig. 7

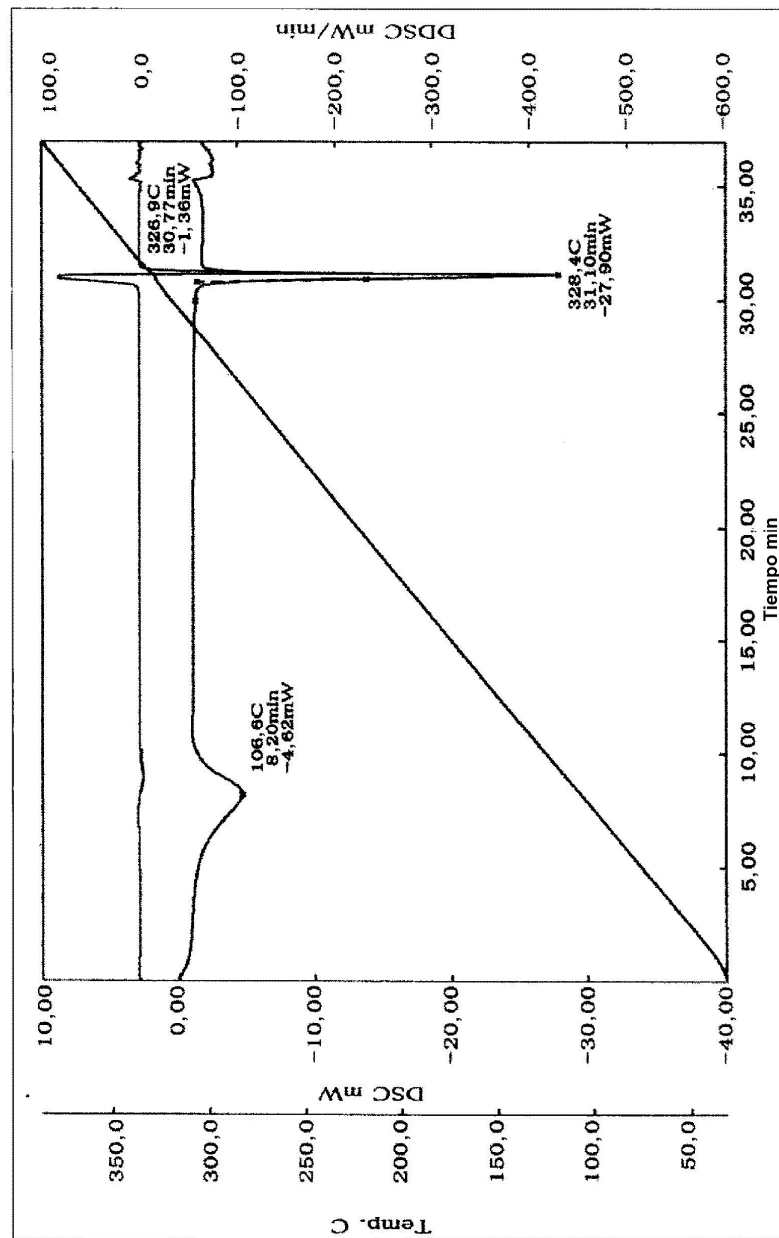


Fig. 8

