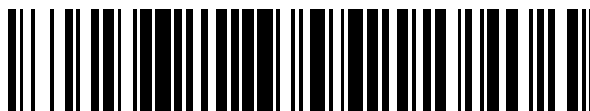


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 398 846**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/14** (2006.01)

**A61P 1/04** (2006.01)

**A61K 31/4439** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.12.2007 E 07870091 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.11.2012 EP 2102192**

54 Título: **Formas en estado sólido de ilaprazol racémico**

30 Prioridad:

**29.12.2006 US 877608 P**

**31.01.2007 US 887499 P**

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

**22.03.2013**

73 Titular/es:

**IL YANG PHARMACEUTICAL COMPANY, LTD.**

**(100.0%)**

**182-4 HAGAL-DONG GIHEUNG-GU**

**YONGIN-SI, GYEONGGI-DO 449-726, KR**

72 Inventor/es:

**BRACKETT, JOHN, M.;**

**JONAITIS, DAVID, T.;**

**LAI, WEI;**

**LIU, JIH, HUA;**

**PARENT, STEPHAN, D. y**

**SHEN, JINYU**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 398 846 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

Formas en estado sólido de ilaprazol racémico

**Declaración de prioridad**

5 La presente solicitud reclama beneficio, a tenor de 35 35 U.S.C. § 119 de solicitud provisional de EE.UU. número 60/877.608, presentada el 29 de diciembre de 2066 y de la solicitud provisional de EE.UU. nº 60/887.499, presentada el 31 de enero de 2007.

**Campo de la invención**

10 La presente invención se refiere a ilaprazol, 2[[[4-metoxi-3-metil-2-piridinil)-metil]sulfinil]-5-(<sup>1</sup>H-pirrol-1-il) 1H bencimidazol un bencimidazol sustituido que tiene un átomo de azufre quiral. Más particularmente, la invención se refiere a formas en estado sólido de ilaprazol racémico. El ilaprazol es un inhibidor de la bomba de protones y es útil en el tratamiento de varios trastornos gastrointestinales relacionados con la acidez.

**Antecedentes de la invención**

15 Desde su introducción a finales de la década de 1980, los inhibidores de la bomba de protones han mejorado el tratamiento de varios trastornos gastrointestinales (GI) relacionados con la acidez, incluyendo la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), la enfermedad de úlcera péptica, el síndrome de Zollinger-Ellison (SZE), úlceras y gastropatía inducida por fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). La ERGE abarca tres categorías de enfermedades: enfermedad de reflujo no erosiva (ERNE), esofagitis erosiva y esófago de Barrett. El SZE se debe a un tumor secretor de gastrina del páncreas que estimula las células secretoras de ácido del estómago hasta su actividad máxima. Los inhibidores de la bomba de protones también se han usado para tratar úlceras, tales como las  
20 úlceras gástricas y las úlceras gástricas/duodenales asociadas con los AINE.

Como fármacos antisecretores, los inhibidores de la bomba de protones son actualmente la terapia de primera línea recomendada, siendo vista como más eficaz que otros tratamientos. En general, los inhibidores de la bomba de protones ofrecen mayor supresión de ácido gástrico sobre los bloqueantes de los receptores H<sub>2</sub> de la histamina. En general se cree que el uso de inhibidores de la bomba de protones por los pacientes que sufren trastornos relacionados con el ácido gástrico ha conducido a un incremento en su calidad de vida, productividad y bienestar general. Los inhibidores de la bomba de protones 100051 también se usan para tratar manifestaciones extraesofágicas del ERGE (asma, ronquera, tos crónica, dolor torácico no cardíaco) y con antibióticos para la erradicación de *Helicobacter pylori*. Los objetivos del tratamiento del ERGE son tres: Control rápido y sostenido de los síntomas, cicatrización de la mucosa esofágica dañada y prevención de las complicaciones relacionadas con el ERGE (incluida la formación de estenosis, esófago de Barrett y/o adenocarcinoma). La terapia farmacológica con los inhibidores de la bomba de protones forma la base del tratamiento tanto agudo como a largo plazo del ERGE. Los inhibidores de la bomba de protones proporcionan un alivio eficaz de los síntomas y curación de la esofagitis, además de sostener la remisión a largo plazo.

35 Aunque la eficacia terapéutica es el principal problema para un agente terapéutico, la forma en estado sólido, además de la forma en sal, y las propiedades únicas para la forma concreta de un candidato a fármaco suelen tener la misma importancia que su desarrollo. Cada forma en estado sólido (cristalino o amorfo) de un candidato a fármaco puede tener diferentes propiedades físicas y químicas, por ejemplo solubilidad, estabilidad o la capacidad para reproducirse. Estas propiedades pueden afectar a la última forma de dosificación farmacéutica, la optimización de los procesos de fabricación y la absorción en el cuerpo. Además, el hecho de encontrar la forma más adecuada para desarrollos farmacéuticos adicionales puede reducir el término y el coste de dicho desarrollo.

40 La obtención de formas cristalinas puras, amorfas o incluso de otras no cristalinas es extremadamente útil en el desarrollo de fármacos. Permite una mejor caracterización de las propiedades químicas y físicas del candidato a fármaco y, de este modo, permite la identificación de la forma o formas con la combinación deseada de efecto terapéutico y facilidad de fabricación en comparación. La forma cristalina en estado sólido puede poseer una farmacología más favorable que la forma amorfa o puede ser más fácil de procesar. Puede también poseer más estabilidad durante el almacenamiento.

45 Las propiedades físicas en estado sólido de un candidato a fármaco pueden también afectar a su selección como ingrediente activo farmacéutico y la elección de la forma para su composición farmacéutica. Una de estas propiedades físicas es, por ejemplo, la capacidad de fluidez del sólido, antes y después de la molturación. La capacidad de fluidez afecta a la facilidad con la cual se manipula el material durante el procesamiento en una composición farmacéutica. Cuando las partículas del compuesto en polvo no fluyen entre sí con facilidad, un especialista en formulación debe tener este hecho en cuenta a la hora de desarrollar una formulación en comprimido o cápsula, que puede requerir el uso de deslizantes tales como dióxido de silicio coloidal, talco, almidón o fosfato cálcico tribásico. Otra importante propiedad del estado sólido de un compuesto farmacéutico es su velocidad de disolución en fluido acuoso. La velocidad de disolución de un ingrediente activo en el fluido gastrointestinal de un paciente puede tener consecuencias terapéuticas, ya que afecta a la velocidad a la cual un ingrediente activo administrado por vía oral puede alcanzar la corriente sanguínea del paciente.

Estas propiedades físicas prácticas están influidas por las propiedades de la forma en estado sólido concreta del compuesto, por ejemplo por la combinación y orientación de las moléculas en la única celda del compuesto cristalino. Una forma cristalina a menudo tiene diferentes características de comportamiento térmico de una forma amorfa, no cristalina u otra forma polimórfica. El comportamiento térmico se mide en el laboratorio mediante técnicas tales como el punto de fusión capilar, análisis termogravimétricos (TGA) y calorimetría de barrido diferencial (DSC) y se puede usar para, por ejemplo, distinguir algunas formas polimórficas de otras. Generalmente, una forma en estado sólido concreta posee distintas propiedades cristalográficas y espectroscópicas detectables mediante, entre otras técnicas, difracción de rayos X en polvo (XRPD), cristalografía de rayos X de un solo cristal, RMN en estado sólido y espectrometría de infrarrojos.

## 10 **Sumario de la invención**

La invención se refiere a formas en estado sólido de ilaprazol racémico, 2[[[(4-metoxi-3-metil-2-piridinil)-metil]sulfinil]-5-(<sup>1</sup>H-pirrol-1-il) 1H bencimidazol. La invención también se refiere a una composición farmacéutica para inhibir la secreción de ácido gástrico que comprende una forma cristalina de ilaprazol racémico de acuerdo con la invención en una cantidad eficaz para inhibir la secreción de ácido gástrico y un transportador farmacéuticamente aceptable.

15 La invención también se refiere a procedimientos de tratamiento de varios trastornos gastrointestinales (GI) relacionados con ácido como los mencionados anteriormente.

## **Breve descripción de las figuras**

La Fig. 1 es una comparación de los patrones de XRPD de las formas cristalinas del ilaprazol racémico.

20 La Fig. 2 es una comparación de los espectros de RMN de <sup>13</sup>C CP/MAS del estado sólido de las formas cristalinas A, B, E y F del ilaprazol racémico.

La Fig. 3 es una comparación de los espectros de IR de las formas cristalinas del ilaprazol racémico.

La Fig. 4 es una comparación de los espectros de Raman de las formas cristalinas A, B e I del ilaprazol racémico.

La Fig. 5 es el patrón de XRPD del ilaprazol racémico, forma A.

La Fig. 6 es el termograma de TGA del ilaprazol racémico, forma A.

25 La Fig. 7 es el termograma DSC del ilaprazol racémico, forma A.

La Fig. 8 es el espectro de RMN de protones del ilaprazol racémico, forma A.

La Fig. 9 es el espectro de RMNss de <sup>13</sup>C CP/MAS del ilaprazol racémico, forma A.

La Fig. 10 es el espectro de IR del ilaprazol racémico, forma A.

La Fig. 11 es el espectro RAMAN del ilaprazol racémico, forma A.

30 La Fig. 12 es la isoterma DVS del ilaprazol racémico, forma A.

La Fig. 13 es el dibujo ORTEP del ilaprazol racémico, forma A. Los átomos se representan mediante el 50 % de probabilidad de elipsoides térmicas anisotrópicas.

La Fig. 14 es el diagrama de empaquetamiento del ilaprazol racémico, forma A, visto desde el eje a cristalográfico.

La Fig. 15 es el diagrama de empaquetamiento del ilaprazol racémico, forma A, visto desde el eje b cristalográfico.

35 La Fig. 16 es el diagrama de empaquetamiento del ilaprazol racémico, forma A, visto desde el eje c cristalográfico.

La Fig. 17 es el patrón calculado de rayos X en polvo de la forma A del ilaprazol racémico en base a los datos obtenidos de los rayos de un cristal.

La Fig. 18 es una comparación del patrón calculado de XRPD de la forma A del ilaprazol racémico con el XRPD experimental de la forma A del ilaprazol racémico.

40 La Fig. 19 es el patrón de XRPD del ilaprazol racémico, forma F

La Fig. 20 es el termograma de TGA del ilaprazol racémico, forma F.

La Fig. 21 es el termograma de DSC del ilaprazol racémico, forma F.

La Fig. 22 es el espectro de RMN de protones del ilaprazol racémico, forma F.

La Fig. 23 es el espectro de RMNss de <sup>13</sup>C CP/MAS del ilaprazol racémico, forma F.

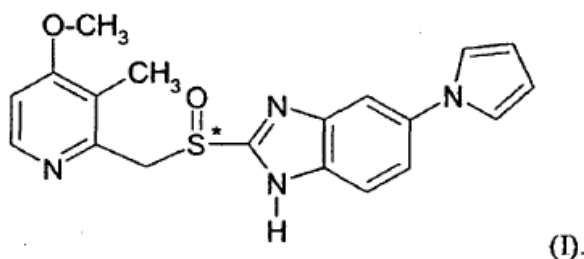
- La Fig. 24 es el espectro de IR del ilaprazol racémico, forma F.
- La Fig. 25 es el espectro RAMAN del ilaprazol racémico, forma F.
- La Fig. 26 es la isoterma DVS del ilaprazol racémico, forma F.
- 5 La Fig. 27 es el dibujo ORTEP de la forma F del ilaprazol racémico. Los átomos están representados por el 50 % de la probabilidad de los elipsoides térmicos anisotrópicos.
- La Fig. 28 es el diagrama de empaquetamiento del ilaprazol racémico, forma F, visto desde el eje *a* cristalográfico.
- La Fig. 29 es el diagrama de empaquetamiento del ilaprazol racémico, forma F, visto desde el eje *b* cristalográfico.
- La Fig. 30 es el diagrama de empaquetamiento del ilaprazol racémico, forma F, visto desde el eje *c* cristalográfico.
- 10 La Fig. 31 es la Comparación del empaquetamiento a lo largo del eje *b* cristalográfico para la forma F (arriba) y la forma A (abajo) del ilaprazol racémico. Las capas se resaltan por flechas que muestran la disposición en alternancia de las capas para la estructura en cristal de la forma F.
- La Fig. 32 es el patrón calculado de rayos X en polvo de la forma F del ilaprazol racémico.
- La Fig. 33 es una comparación del XRPD calculado de la forma F del ilaprazol racémico (arriba) con el XRPD experimental de la forma F del ilaprazol racémico (abajo).
- 15 La Fig. 34 es el patrón de XRPD del ilaprazol racémico, forma I.
- La Fig. 35 es el termograma de TGA del ilaprazol racémico, forma I.
- La Fig. 36 es el termograma de DSC del ilaprazol racémico, forma I.
- La Fig. 37 es el espectro de RMN de protones del ilaprazol racémico, forma I.
- La Fig. 38 es el espectro de IR del ilaprazol racémico, forma I.
- 20 La Fig. 39 es el espectro RAMAN del ilaprazol racémico, forma I.
- La Fig. 40 es la isoterma DVS del ilaprazol racémico, forma I.
- La Fig. 41 es el patrón de XRPD del ilaprazol racémico, forma B.
- La Fig. 42 es el termograma de TGA del ilaprazol racémico, forma B.
- La Fig. 43 es el termograma de DSC del ilaprazol racémico, forma B.
- 25 La Fig. 44 es el espectro de RMN de protones del ilaprazol racémico, forma B.
- La Fig. 45 es el espectro de RMNss de <sup>13</sup>C CP/MAS del ilaprazol, forma B.
- La Fig. 46 es el espectro de IR del ilaprazol racémico, forma B.
- La Fig. 47 es el espectro RAMAN del ilaprazol racémico, forma B.
- La Fig. 48 es la isoterma DVS del ilaprazol racémico, forma B.
- 30 La Fig. 49 es el patrón de XRPD de la forma E del ilaprazol racémico.
- La Fig. 50 es el termograma de TGA del ilaprazol racémico, forma E.
- La Fig. 51 es el termograma de DSC del ilaprazol racémico, forma E.
- La Fig. 52 es el espectro de RMN de protones del ilaprazol racémico, forma E.
- La Fig. 53 es el espectro de RMNss de <sup>13</sup>C CP/MAS del ilaprazol racémico, forma E.
- 35 La Fig. 54 es el espectro de IR del ilaprazol racémico, forma E.
- La Fig. 55 representa el procedimiento de formación de comprimidos para preparar una composición farmacéutica de liberación retardada de la invención.
- La Fig. 56 muestra los perfiles de la concentración media en plasma frente al tiempo del ilaprazol racémico tras la administración de una única dosis oral de 40 mg como comprimidos de liberación retardada que contienen las formas A, B o F.
- 40

La Fig. 57 muestra el espectro de RMNss de  $^{13}\text{C}$  CP/MAS de las formulaciones de liberación retardada que contienen 40 mg del ilaprazol racémico, formas A, B y F.

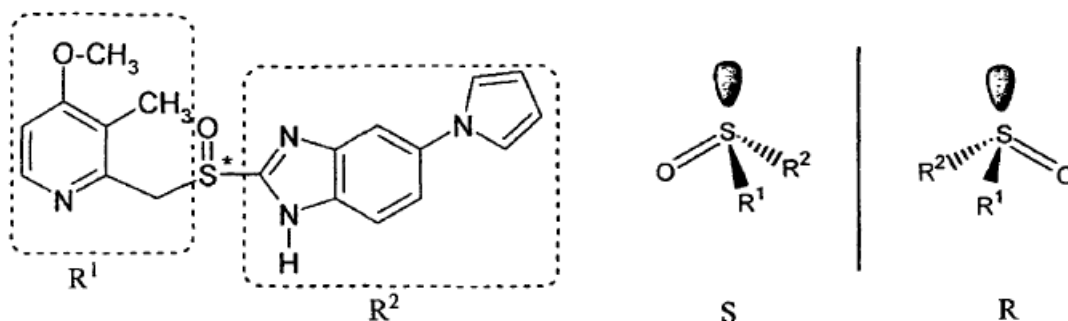
### Descripción detallada de la invención

5 El ilaprazol, 2[[[4-metoxi-3-metil-2-piridinil)-metil]sulfinil]-5-(1H-pirrol-1-il) 1H bencimidazol es un bencimidazol sustituido que actúa como inhibidor de la bomba de protones. El ilaprazol inhibe de forma selectiva e irreversible la secreción de ácido gástrico a través de la inhibición del mecanismo de la adenosina trifosfatasa de hidrógeno-potasio (ATPasa  $\text{H}^+\text{K}^+$ ) (bomba de protones). La inhibición de la bomba de protones se produce mediante la formación de enlaces covalentes de disulfuro con cisteínas accesibles en la enzima. El ilaprazol tiene una duración de la acción prolongada que persiste tras su eliminación del plasma. Véase, por ejemplo, las patentes de EE.UU. números 5.703.097 y 6.280.773.

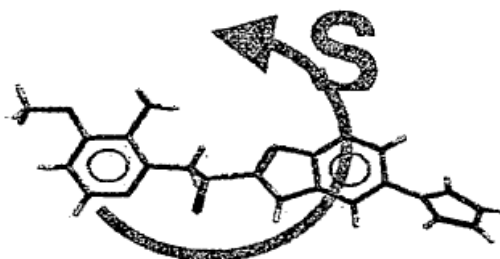
10 El ilaprazol tiene la fórmula empírica  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$  que tiene un peso molecular de 366,44 dalton. El ilaprazol es una molécula quíera que tiene la fórmula estructural siguiente (I):



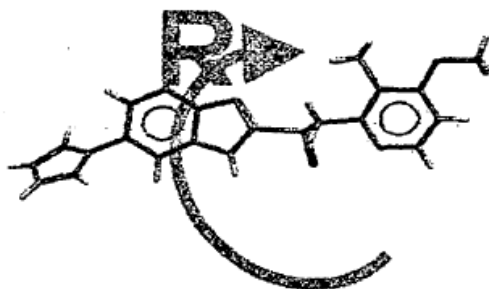
15 El ilaprazol, como todos los inhibidores de la bomba de protones, la única característica de un átomo de azufre quiral  $\text{S}^*$ . Esto se puede representar del siguiente modo con el único par de electrones sobre el átomo de azufre quiral ocupando una posición en cada estereoisómero, como se muestra a continuación:



20 La estructura absoluta y la confirmación absoluta de (-)-S-ilaprazol se realizaron mediante la determinación de una estructura de un cristal y se muestra a continuación. Véase el Ejemplo 7 de la solicitud de EE.UU. pendiente de tramitación nº 11/966,808 de Brackett y col. titulada "Formas en estado sólido de ilaprazol enantiopuro" presentada el 28 de diciembre de 2007.



Por tanto, su enantiómero complementario es (+)-R-ilaprazol, como se muestra a continuación.



Los químicos conocen bien las moléculas quirales. Las moléculas quirales existen en dos formas enantiomórficas que son imágenes especulares una de otra. Del mismo modo que las manos izquierda y derecha son imágenes especulares una de otra y no se pueden superponer, los enantiómeros de las moléculas quirales no se pueden superponer. La única diferencia en las moléculas es la disposición de los grupos conectados al centro quiral en el espacio tridimensional. Las propiedades físicas de los enantiómeros son idénticas para todos con la excepción de la rotación del plano de la luz polarizada. Es esta rotación de la luz polarizada lo que permite que el experto en la técnica determine si un material quiral es enantioméricamente puro.

En el estado sólido, los materiales enantioméricos puros (también conocidos como materiales enantiopuros) están, por definición, compuestos por un único enantiómero y pueden tener propiedades muy diferentes en comparación con los racematos. Esto es particularmente útil en la forma cristalina. Los racematos pueden cristalizar como un conglomerado (en el que los dos enantiómeros forman cristales idénticos imágenes especulares que son el enantiómero puro), un compuesto racémico (en el que los dos enantiómeros coexisten y están incorporados en localizaciones específicas del cristal) o una solución sólida (en la que los enantiómeros se pueden localizar en sitios aleatorios dentro del cristal). El estado sólido se puede caracterizar por varias propiedades físicas tales como la solubilidad, el punto de fusión, la difracción de rayos X en polvo, la RMN en estado sólido, la espectrografía Raman e IR.

Las formas en estado sólido del ilaprazol racémico de la invención se denominan Formas A, B, F. También se describen las formas E e I. Cada forma cristalina del ilaprazol racémico de la invención se describe en los Ejemplos siguientes. Las Figs. 1-4 son figuras de comparación que muestran los patrones XRPD, los espectros RMN de  $^{13}\text{C}$  CP/MAS en estado sólido, los espectros IR y los espectros Raman de las formas cristalinas del ilaprazol racémico de acuerdo con la invención. Las diferentes formas cristalinas del ilaprazol racémico se pueden identificar o caracterizar comparando sus respectivos espectros. También se pueden ver similitudes, tales como el pico de XRPD común a  $15,8^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$ . Los espectros de RMN de protones son útiles a la hora de mostrar que cada forma de ilaprazol es químicamente la misma como material de partida. En los Ejemplos siguientes se presentan datos adicionales para cada forma cristalina que se puede usar para identificar cada forma. Cada forma divulgada en el presente documento posee ventajas vis-à-vis de las otras formas, por ejemplo para una formulación o procedimiento concreto.

El término "racémico" o "racemato" se define como una mezcla 1:1 de los dos enantiómeros del ilaprazol con independencia de su estado físico. Una mezcla racémica de ilaprazol puede estar compuesta por cristales individuales que pueden ser los enantiómeros puros o las proporciones de los enantiómeros R y S, tales como 90/10, 10/90, 86/14, 14/86, 70/30, 30/70, 50/50, así como otras proporciones entre estas proporciones, siempre que el volumen de la composición enantiomérica permanezca a 1:1.

Las formas de ilaprazol racémico de la invención son, cada una, sustancialmente pura o sustancialmente libre de las otras formas cristalinas o el ilaprazol racémico amorfo y otras impurezas. En este contexto, "sustancialmente puro" significa que la forma concreta de ilaprazol racémico comprende menos del 15 % de otra forma cristalina o amorfa. La pureza es, preferentemente, menor del 10 %, más preferentemente menor del 5 %, más preferentemente menor del 2 %, más preferentemente menor del 1 % e incluso más preferentemente menor del 0,5 %. La expresión "sustancialmente puro" significa que la forma de ilaprazol racémico comprende menos del 3 % de otras impurezas, preferentemente menos del 2 %, más preferentemente menos del 1 % e incluso más preferentemente menos del 0,5 %.

La forma A del ilaprazol racémico es la más termodinámicamente estable de estas formas cristalinas. La forma A también es la menos soluble en las soluciones acuosas. No es higroscópica. En un estudio de biodisponibilidad humana de las formas A, B y F, descrito en el Ejemplo 9, se mostró que la Forma A es también la forma más biodisponible en seres humanos. Esta es una combinación sorprendente e inesperada de las características que causa que la forma A del ilaprazol racémico es una forma preferida para las formas de dosificación sólidas de la invención.

La forma A del ilaprazol racémico cristaliza con el grupo  $P2_1$  del espacio monocíclico, que no es centrosimétrico. (es decir, no contiene un centro de simetría). Sorprendentemente, los números desiguales de los isómeros R y S pueden coexistir dentro de esta estructura. Se determinaron tres estructuras de un cristal de la forma A. Aunque sin

desear quedar ligado a teoría alguna, se cree que un cristal individual de la forma A contiene una mezcla de aproximadamente 70/30 (o 30/70) de los isómeros R y S. La disposición de los isómeros parece desordenada y se manifiesta en los datos cristalográficos como dos posiciones atómicas para el único oxígeno unido al azufre quiral del grupo sulfóxido. Se cree que cada posición de oxígeno representa un isómero y está parcialmente ocupada (p. ej., una posición está ocupada en el 70 % por R(S) y la otra está ocupada en un 30 % por S(R).

Las estructuras se determinaron para ambas composiciones enantioméricas. Dos de las estructuras predichas contenían proporciones enantioméricas de aproximadamente 70 – 30, mientras que otra tenía una proporción de aproximadamente 28 – 72, lo que sugiere que en estas condiciones se prefiere dicha proporción. No obstante, todo el material es racémico, como se demuestra mediante una rotación neta de 0° de la luz polarizada en el plano, lo que indica que el volumen del material contiene una cifra aproximadamente igual de cristales con proporciones de 70 % R/30 % S y 30 % R/70 % S.

El análisis de HPLC quiral se realizó con un único cristal de la forma A para la que se ha determinado la estructura. El resultado fue consistente con el enriquecimiento enantiomérico de un isómero, mientras que el análisis del volumen del ilaprazol racémico, material en forma A, fue consistente con una mezcla racémica 50/50. Cuando se cristaliza a partir de la solución racémica a temperatura ambiente, la forma A se puede caracterizar como una solución sólida en la que los cristales individuales pueden contener la mezcla de los isómeros R y S. Este comportamiento es similar al descrito por un conglomerado, a excepción de que un conglomerado está compuesto por igual cifra de cristales puros R y puros S.

Se cree que la forma F de ilaprazol racémico es una forma de cristal cinéticamente favorecida. En determinadas condiciones, por ejemplo temperaturas, composición mixta de disolvente acuoso y gradientes de pH, la forma F es más soluble en disolventes acuosos que la forma A. En el Ejemplo 6 se muestran estudios de solubilidad. Como la forma B, la forma F está menos biodisponible que la forma A. También se puede usar para preparar composiciones farmacéuticas de acción más prolongada. La forma F tiene la semivida más larga de las formas cristalinas A, B y F, que se evaluaron en el estudio de biodisponibilidad de las formas A, B y F, Ejemplo 9. La forma F es ligeramente higroscópica.

La forma F cristaliza con el grupo  $P2_1/n$  del espacio centrosimétrico en el que debe contener un centro de simetría. Cada cristal debe contener un número igual de isómeros R y S. Por tanto, la forma F es un cristal racémico. La disposición de los isómeros dentro de esta estructura está desordenada. Existen dos posiciones del átomo de oxígeno para el oxígeno unido al azufre quiral del grupo sulfóxido, cada uno parcialmente ocupado en una proporción de 86/14. A primera vista parece similar a la estructura de la forma A, pero la presencia de un centro de simetría en el grupo espacial de la estructura de la forma F dicta que es racémico. Por tanto, los cristales individuales de la forma F deben contener un número igual de ambos enantiómeros. En la estructura desordenada de la forma F, la mitad de los sitios cristalográficos tiene una proporción enantiomérica o de ocupación de aproximadamente 86/14 y la otra mitad tiene la proporción opuesta de aproximadamente 14/86. La HPLC quiral y el análisis de la rotación óptica confirma que ambos cristales únicos de la forma F y el grueso del material son racémicos.

La forma B del ilaprazol racémico cristaliza en forma pura en disolventes apróticos tales como acetona o diclorometano/acetato de etilo. Esto conduce a una ventaja de fabricación. Por ejemplo, la forma B se puede usar para purificar el ilaprazol. La Forma B también es una forma cristalina estable que tiene una buena estabilidad o conservación a largo plazo. La forma B es más soluble en disolventes acuosos que la forma A. En el estudio de biodisponibilidad de las formas A, B y F, comentados en el Ejemplo 9, se mostró que la forma B tiene una semivida mayor que la forma A, que se puede usar ventajosamente para preparar composiciones farmacéuticas de acción más prolongada. La forma B no es higroscópica.

Las formas B, E e I son formas cristalinas racémicas de ilaprazol cuyas estructuras cristalinas individuales no se han determinado. Aunque la composición enantiomérica de la estructura cristalina individual no se conoce, la HPLC quiral confirma que el grueso de la composición de cada una de estas formas es racémica, es decir contiene una mezcla equimolar de cada enantiómero. Como se ha mencionado anteriormente, los patrones de difracción de rayos X en polvo (XRPD), los espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  CP/MAS en estado sólido, los espectros IR y los espectros Raman obtenidos con estas formas muestran picos característicos que identifican cada forma. Como se muestra en los Ejemplos, las propiedades físicas de las formas A, B, F e I, tales como la temperatura de inicio de la fusión y los perfiles de porción/desorción de humedad, también difieren en función de la forma concreta.

### Composiciones y procedimientos farmacéuticos

El ilaprazol es útil para inhibir la secreción de ácido gástrico, así como para proporcionar efectos citoprotectores gastrointestinales en mamíferos, incluidos los seres humanos. En un sentido más general, se puede usar ilaprazol para la prevención y el tratamiento de enfermedades inflamatorias gastrointestinales en mamíferos, incluidas, por ejemplo, gastritis, úlcera gástrica y úlcera duodenal. Como se ha tratado anteriormente, dichos trastornos GI incluyen, por ejemplo, enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), la enfermedad de úlcera péptica, el síndrome de Zollinger-Ellison (SZE), úlceras y gastropatía inducida por fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). El ilaprazol también se puede usar para la prevención y el tratamiento de otros trastornos gastrointestinales en los que

se desea un efecto antisecretor citoprotector y/o gástrico, por ejemplo en pacientes con gastrinomas, en pacientes con hemorragia del tracto gastrointestinal superior y en pacientes con antecedentes de consumo excesivo y crónico de alcohol.

5 Los resultados de los estudios clínicos de fase 1 realizados con ilaprazol sugieren que a las dosis estudiadas se produce supresión de ácido gástrico en un periodo de 24 horas. En los estudios clínicos de fase 2 realizados con ilaprazol, los resultados indicaron que el ilaprazol a las dosis estudiadas proporcionaba un alivio sintomático para pacientes con trastornos relacionados con el ácido gástrico y estimulaban la rápida cicatrización de las úlceras gástricas y duodenales relacionadas con el ácido.

10 De acuerdo con esto, la invención también se refiere a una composición farmacéutica para inhibir la secreción de ácido gástrico que comprende una forma cristalina de ilaprazol racémico de acuerdo con la invención en una cantidad eficaz para inhibir la secreción de ácido gástrico y un transportador farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas se tratan a continuación.

15 La invención también se refiere al tratamiento de varias enfermedades y trastornos inflamatorias gastrointestinales (GI) relacionadas con ácido como los mencionados anteriormente y que proporcionan citoprotección gastrointestinal. La invención proporciona un procedimiento para inhibir la secreción de ácido gástrico administrando a mamíferos una forma cristalina de ilaprazol racémico de acuerdo con la invención o una composición farmacéutica que la contiene, en una cantidad suficiente para inhibir la secreción de ácido gástrico. La invención también proporciona un procedimiento para el tratamiento de enfermedades inflamatorias gastrointestinales en mamíferos administrando a mamíferos una forma cristalina de ilaprazol racémico de acuerdo con la invención o una composición farmacéutica que la contiene, en una cantidad suficiente para tratar la enfermedad inflamatoria gastrointestinal. La invención proporciona además un procedimiento para proporcionar efectos citoprotectores gastrointestinales en mamíferos administrando a mamíferos una forma cristalina de ilaprazol racémico de acuerdo con la invención o una composición farmacéutica que la contiene, en una cantidad suficiente para proporcionar efectos citoprotectores gastrointestinales

25 La invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma cristalina del ilaprazol racémico de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable (también conocido como excipiente farmacéuticamente aceptable). La composición farmacéutica puede también contener una mezcla de forma cristalina de ilaprazol racémico. Como se ha tratado anteriormente, las formas cristalinas de ilaprazol racémico son útiles para el tratamiento de varios trastornos gastrointestinales (GI) relacionados con el ácido. Las composiciones farmacéuticas para el tratamiento de las enfermedades y trastornos contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma cristalina de ilaprazol racémico de la invención para inhibir la secreción gástrica según sea adecuado para el tratamiento de un paciente con la enfermedad o trastorno concreto.

35 Una "cantidad terapéuticamente eficaz de una forma cristalina de ilaprazol racémico para inhibir la secreción gástrica" (comentado en el presente documento concerniente a las composiciones farmacéuticas) se refiere a una cantidad suficiente para inhibir o reducir la secreción gástrica y, de este modo, tratar, es decir reducir los efectos, inhibir o prevenir, varios trastornos gastrointestinales (GI) relacionados con ácido y/o proporcionar citoprotección gastrointestinal. La cantidad real requerida para el tratamiento de cualquier paciente concreto dependerá de diversos factores, incluyendo, entre otros, el trastorno que se esté tratando y su gravedad, la composición farmacéutica específica usada; la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo y la dieta del paciente; el modo de administración; el momento de administración; la vía de administración y la tasa de excreción de la forma cristalina de ilaprazol racémico de acuerdo con la invención; la duración del tratamiento, cualquier fármaco usado en combinación o coincidiendo con el compuesto específico usado y otros de estos factores bien conocidos en las técnicas médicas. Estos factores se tratan en Goodman y Gilman's "The Pharmacological Basis of Therapeutics," Tenth Edition, A. Gilman, J. Hardman y L. Limbird, eds., McGraw-Hill Press, 155-173 (2001).

45 La absorción de las formas cristalinas de ilaprazol racémico se puede alterar dependiendo de cuando el sujeto consume la comida en relación con cuando se administra la dosis. La velocidad de absorción también puede depender del tipo de dieta consumida, en particular si la dieta tiene una concentración rica en grasas. Estos factores, además de otros conocidos para los expertos en la técnica que pueden afectar a la adsorción de los inhibidores de la bomba de protones, pueden, en consecuencia, afectar a la eficacia de las formas cristalinas de ilaprazol racémico en la inhibición de la secreción de ácido gástrico. Se ha descubierto que la absorción de las formas cristalinas de ilaprazol racémico se puede retrasar y aumentar la biodisponibilidad cuando se administra en estado posprandial o aproximadamente cinco minutos antes de una comida rica en grasas, en comparación con la administración en estado de ayunas. La administración de las formas cristalinas de ilaprazol racémico aproximadamente una hora antes de una comida rica en grasas produce resultados similares a los observados durante la administración en estado de ayunas. Estos hallazgos son consistentes con estudios similares realizados con otras formulaciones en comprimidos de inhibidores de la bomba de protones.

60 Una composición farmacéutica de la invención puede ser cualquier forma farmacéutica que contenga y conserve la forma cristalina de ilaprazol racémico de acuerdo con la invención. La composición farmacéutica puede ser, por ejemplo, un comprimido, una cápsula, una suspensión líquida, inyectables, tópicos o transdérmicos. Una divulgación exhaustiva de formulaciones adecuadas (incluidas las formulaciones de liberación controlada, por ejemplo de



liberación retardada, de liberación sostenida/extendida etc.) se puede encontrar en la solicitud publicada de EE.UU. n° 2006/013868, incorporada en el presente documento por referencia en su totalidad. Para las suspensiones inyectables y líquidas, deberían formularse de un modo tal que la forma cristalina del ilaprazol racémico esté presente en la composición formulada.

5 Dependiendo del tipo de composición farmacéutica, el vehículo farmacéuticamente aceptable se puede elegir de uno cualquiera o una combinación de vehículos conocidos en la técnica. La elección del vehículo farmacéuticamente aceptable depende de la forma farmacéutica y el procedimiento de administración deseado para usar. Para una composición farmacéutica de la invención, es decir una que tenga una forma cristalina de ilaprazol racémico de la invención se debería elegir un vehículo que mantenga la forma cristalina del ilaprazol racémico de la invención. En otras palabras, el vehículo no debería alterar sustancialmente la forma cristalina del ilaprazol racémico de la invención. Ni tampoco el vehículo deberá ser incompatible con una forma cristalina de ilaprazol racémico de acuerdo con la invención, tal como produciendo cualquier efecto biológico indeseado o interactuando de otro modo de un modo perjudicial con cualquier otro componente(s) de la composición farmacéutica.

15 Las composiciones farmacéuticas de la invención se formulan, preferentemente, en forma de dosificación unitaria para facilidad de administración y uniformidad de la dosificación. Una "forma de dosificación unitaria" se refiere a una unidad físicamente pequeña del agente terapéutico adecuado para el paciente que se va a tratar. No obstante, se entenderá que la dosificación diaria total de una forma cristalina de ilaprazol racémico de la invención y sus composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención será decidida por el médico responsable según el juicio médico sólido.

20 Puede ser deseable administrar la dosis en una composición en la que la forma cristalina de ilaprazol racémico se libera de la forma de dosificación como una primera y una segunda dosis, en la que cada una de la primera y la segunda dosis contienen una cantidad suficiente de la forma cristalina del ilaprazol racémico para elevar los niveles de plasma hasta una concentración deseada. Formulaciones adecuadas para alcanzar esto se divulgan en la solicitud de PCT publicada n° WO 2006/009602 .

25 Dado que la forma cristalina de ilaprazol racémico de la invención se mantienen con más facilidad durante su preparación se prefieren las formas de dosificación sólidas para la composición farmacéutica de la invención. Las formas de dosificación sólidas para administración oral, que incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos, son particularmente preferidas. En estas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un vehículo inerte farmacéuticamente aceptable (también conocido como excipiente farmacéuticamente aceptable). La forma de dosificación sólida puede incluir, por ejemplo, uno o más vehículos/excipientes farmacéuticos como se conoce en la técnica, incluidos: a) cargas o expansores, tales como almidones, lactosa, lactosa monohidrato, sacarosa, glucosa, manitol, citrato sódico, fosfato dicálcico y ácido silicio; b) aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, celulosa microcristalina, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga; c) humectantes, tales como glicerol; d) agentes disgregantes, tales como agar, carbonato cálcico, almidón de patata o de tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos, glicolato de almidón sódico y carbonato sódico; e) agentes retardantes de la disolución, tal como parafina; f) aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; g) agentes humectantes, tales como, por ejemplo alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; h) absorbentes, tales como caolín y arcilla bentonita; i) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, hidróxido de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato sódico; y j) deslizantes tales como dióxido de silicio coloidal. Las formas de dosificación sólidas pueden también comprender agentes tampón. Opcionalmente pueden contener agentes de opacificación y también pueden ser de una composición que liberen el o los ingredientes activos únicamente o, preferentemente, en una parte concreta del tracto intestinal y/u opcionalmente de un modo retardado. En Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) se divulgan varios vehículos usados en la formulación de composiciones farmacéuticas y técnicas conocidas para la preparación de los mismos. También se pueden preparar formas de dosificación sólidas de composiciones farmacéuticas de la invención con recubrimientos y coberturas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica, incluyendo las formulaciones y recubrimientos diseñados para proporcionar liberación extendida del ingrediente farmacéutico activo (IFA). Por ejemplo, la patente de EE.UU. n° 6,605,303, incorporada en el presente documento por referencia, describe formulaciones de liberación extendida orales para el inhibidor de la bomba de protones omeprazol. De acuerdo con esto, la forma de dosificación sólida puede ser una formulación de liberación extendida o retardada. Una formulación en comprimidos de liberación retardada de ejemplo se describe en el Ejemplo 8, más adelante.

55 Una forma cristalina del ilaprazol racémico de la invención también puede estar en una forma sólida microencapsulada con uno o más vehículos como se ha mencionado anteriormente. Las formas microencapsuladas de una forma cristalina de ilaprazol racémico de la invención también se pueden usar en cápsulas de gelatina de carga blanda y dura con vehículos tales como lactosa o azúcares de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular, y similares.

60 También se describen procedimientos para el tratamiento de los trastornos GI comentados anteriormente. Las formas sólidas de ilaprazol racémico y las composiciones farmacéuticas que las contienen pueden, de acuerdo con la invención, administrarse usando cualquier cantidad de composición farmacéutica y cualquier vía de administración

eficaz para el tratamiento. Tras la formulación con un vehículo adecuado farmacéuticamente aceptable en una dosificación deseada, como conocen los expertos en la técnica, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar a seres humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intravenosa, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como en polvos, pomadas o gotas), bucal, como un nebulizador nasal u oral, o similares, dependiendo de la localización y la gravedad de la afección a tratar. Como se ha tratado anteriormente, cuando se administra una composición farmacéutica de la invención a través de una de estas vías, la composición farmacéutica contiene ilaprazol racémico en una de las formas cristalinas de la invención. Generalmente se prefiere la administración oral usando comprimidos o cápsulas.

En ciertas realizaciones, las formas cristalinas de ilaprazol racémico de acuerdo con la invención se pueden administrar a niveles de dosis de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, o de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg del peso corporal del sujeto al día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado. También se apreciará que a un sujeto se pueden administrar dosis menores de 0,001 mg/kg o mayores que 50 mg/kg (por ejemplo, 50-100 mg/kg). Para las formulaciones de liberación extendida, la dosis puede variar de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 80 mg, que preferentemente varía de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 50 mg de ilaprazol y, más preferentemente, varía de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 40 mg.

### Ejemplos

El Ejemplo 1 describe la preparación de ilaprazol. Los ejemplos 2 – 4 describen la preparación y caracterización de tres formas cristalinas de ilaprazol racémico, las formas A, F e I. Estas formas en estado sólido se caracterizaron mediante varias técnicas. Cada técnica se describe a continuación. El ejemplo 5 describe estudios de solubilidad de ilaprazol racémico, formas A y F. Los ejemplos 6 y 7 describen la preparación y caracterización de dos formas cristalinas adicionales de ilaprazol racémico, formas B y E. El ejemplo 8 describe formulaciones en comprimidos de liberación retardada que contienen ilaprazol racémico, formas A, B y F. El Ejemplo 9 describe un estudio de biodisponibilidad humana con los comprimidos de liberación retardada.

Calorimetría de barrido diferencial (DSC): Los análisis se realizaron en un calorímetro de barrido diferencial 2920 o Q1000 TA Instruments. El Instrumento se calibró usando indico como material de referencia. La muestra se colocó en una cubeta de DSC de aluminio y se registró el peso adecuadamente. La celda de la muestra se equilibró a 25 °C y se calentó con purga de nitrógeno a una velocidad de 10 °C/min o 40 °C/min, hasta una temperatura final de 350 °C. En la sección de cometarios encima de cada termograma individual se identifican tasas de calentamiento y configuraciones de la cubeta específicas. Las configuraciones de las cubetas se definen del siguiente modo: NC es no engrazado y HSP es herméticamente sellado.

Desorción/Sorción de vapor dinámica (DVS): Los datos se recogieron en un sistema de equilibrio de humedad VTI SGA-100. Para las isotermas de sorción, para el análisis se usaron un intervalo de sorción de 5 a 95 % de humedad relativa (HR) y un intervalo de desorción de 95 a 5 % de HR en incrementos de HR del 10 %. Las muestras no se secaron antes del análisis. Los criterios de equilibrio usados para análisis fueron menos del 0,0100 % en peso del cambio en 5 minutos con un tiempo de equilibrado máximo de 3 horas si no se cumplió el criterio del peso. Los datos no se corrigieron para el contenido de la humedad inicial de las muestras.

Espectroscopia IR: Se adquirieron los espectros infrarrojos en un espectrofotómetro de infrarrojos de transformada de Fourier (FT-IR) Magna-IR 860® (Thermo Nicolet) equipado con una fuente de IR cercano/lejano Ever-Glo, un divisor de haz de bromuro de potasio (KBr) de rango extendido y un detector de sulfato de triglicina deuterado (DTGS). Para la adquisición de datos se usó un accesorio de reflectancia total atenuada (ATR) (Thunderdome™, Thermo Spectra-Tech) con un cristal de germanio (Ge). Los espectros representan 256 escáneres coañadidos recogidos a una resolución del espectro de 4 cm<sup>-1</sup>. Un conjunto de datos de fondo se adquirió con un cristal de Ge limpio. Los espectros Log 1/R (R = reflectancia) se adquirieron tomando una proporción de estos dos conjuntos de datos entre sí. La calibración de la longitud de onda se realizó usando poliestireno.

Análisis de RMN de <sup>1</sup>H en estado de solución: Las muestras se prepararon para espectroscopia de RMN de <sup>1</sup>H como 5-50 mg de soluciones en cloruro de metileno deuterado, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los espectros se obtuvieron en un espectrómetro INOVA-400. Los espectros se obtuvieron con los parámetros de adquisición en la Tabla 1.

**Tabla 1: Parámetros de adquisición en RMN-<sup>1</sup>H**

Disolvente:	CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , (referencia interna a 5,32 ppm)
Temperatura:	Ambiente
Velocidad de espín	20 Hz
Secuencia de pulso:	s2pu1
Retraso de la relajación:	5 segundos
Secuencia de pulso:	8,4 μsegundos (90,0 grados)
Tiempo de adquisición:	2,5 segundos
Anchura del espectro:	6400,0 Hz, (16,008 ppm)

(continuación)

Barridos:	40
Punto adquiridos:	32000
Procesamiento de datos:	
Ensanchamiento de línea:	0,2 Hz
Tiempo FT:	131072

5 Análisis de RMN de  $^{13}\text{C}$  CP/MAS en estado sólido (RMNss): Las muestras se prepararon para la espectroscopia RMN en estado sólido empaquetándolas en rotores de circonia de tipo PENCIL de 4 mm. Los espectros se adquirieron en un espectrómetro INOVA-400 usando polarización cruzada (PC) de  $^1\text{H}$  y girado de ángulo mágico (MAS). Los parámetros de adquisición específicos se enumeran en la Tabla 2, con las excepciones indicadas para diferentes ejemplos:

**Tabla 2: Parámetros de adquisición de RMNss de  $^{13}\text{C}$**

Referencia:	Glicina (referencia externa a 176,5 ppm)
Temperatura:	Ambiente
Secuencia de pulso:	xpolvtlrhol
Retraso de la relajación:	10 segundos
Anchura de pulso:	2,2 $\mu$ segundos (90.0 grados, 76,2 grados para la Forma E (Ejemplo 7))
Tiempo de adquisición:	0,030 segundos
Anchura del espectro:	44994,4 Hz, (447,517 ppm)
Barridos:	100 para las formas A y F (Ejemplos 2 y 3); 200 con 2 barridos simulados para la forma B (Ejemplo 6); 400 con 2 barridos simulados para la forma E (Ejemplo 7)
Punto adquiridos:	27000
Desacoplamiento de $^1\text{H}$	400 MHz
Desacoplamiento SPINAL-64	
Tangente de polarización cruzada RAMP-CP en C13	
Tiempo de contacto:	5,0 msegundos
Velocidad de espín	12000 Hz
Procesamiento de datos:	
Predicción lineal trasera	3 puntos
Ensanchamiento de línea:	10,0 Hz
Tiempo FT:	3278

10 Análisis termogravimétrico (TGA): Los análisis termogravimétricos se realizaron en un analizador termogravimétrico TA Instruments 2950. Los patrones de calibración fueron níquel y Alumel<sup>TM</sup>. Cada muestra se colocó en una cubeta para muestras de aluminio en el horno para TG. Las muestras se iniciaron directamente desde la temperatura ambiente y después se calentaron bajo una corriente de nitrógeno a una velocidad de calentamiento de 10  $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ , hasta una temperatura final de 350  $^{\circ}\text{C}$ .

15 Espectroscopia Raman: Los espectros de Raman-transformada de Fourier se adquirieron en un espectrómetro FT-Raman 960 (Thermo Nicolet). Este espectrómetro usa una longitud de onda de excitación de 1064 nm. Se usó una potencia de láser de 0,5W de Nd:YVO4 para irradiar la muestra. Los espectros de Raman se midieron con un arseniuro de indio galio (InGaAs). Las muestras se prepararon para análisis colocando la muestra en un capilar. Se recogió un total de 256 barridos de la muestra desde 3600 - 100  $\text{cm}^{-1}$  a una resolución del espectro de 4  $\text{cm}^{-1}$ , usando apodización de Happ-Genzel. La calibración de la longitud de onda se realizó usando azufre y ciclohexano.

20 Difracción de rayos X en polvo (XRPD): Los patrones de XRPD se obtuvieron usando los dos difractómetros que se comentan más adelante.

25 Difractómetro Shimadzu XRD-6000: Los análisis se llevaron a cabo en un difractómetro de rayos X en polvo Shimadzu XRD-6000 usando radiación Cu K $\alpha$ . El instrumento está equipado con un tubo de rayos X de foco fino largo. La tensión del tubo y el amperaje se fijaron a 40 kV y 40 mA, respectivamente. Las hendiduras de divergencia y dispersión se fijaron a 1  $^{\circ}$  y la hendidura de recepción se fijó a 0,15 mm. La radiación difractada se detectó mediante un detector de centelleo de NaI. Se usó un barrido continuo de teta-dos teta a 3  $^{\circ}/\text{min}$  (0,4 s/0,02 etapa) desde 2,5 a 40  $^{\circ}2\theta$ . Un patrón de silicio se analizó para comprobar la alineación del instrumento. Las muestras se prepararon para análisis colocándolas en un soporte para muestras de aluminio/silicio

30 Difractómetro Inel XRG-3000 : Los análisis también se realizaron en un difractómetro Inel XRG-3000 equipado con un detector curvado sensible a la posición con un intervalo  $2\theta$  de 120 $^{\circ}$ . Los datos de tiempo real se recogieron usando radiación Cu K $\alpha$  comenzando en aproximadamente 4  $^{\circ}2\theta$  a una resolución de 0,03  $^{\circ}2\theta$ . La tensión del tubo y el amperaje se fijaron a 40 kV y 30 mA, respectivamente. Las muestras se pasaron durante 5 o 15 minutos. Los

patrones se muestran desde 2,5 a 40 °2θ para facilitar las comparaciones directas de los patrones. Las muestras se prepararon para análisis empaquetándolas en capilares de vidrio de pared fina. Cada capilar se montó sobre un cabezal de goniómetro motorizado para permitir el giro del capilar durante la adquisición de datos. La calibración del instrumento se realizó a diario usando un patrón de referencia de silicio.

5 Procedimientos de captación de máximos en XRPD: Todos los archivos de XRPD generados a partir de un instrumento Inel se convirtieron en un archivo .raw de Shimadzu usando File Monkey versión 3.0.4. El archivo .raw de Shimadzu se procesó mediante el software Shimadzu XRD-6000 versión 4.1 para encontrar automáticamente las posiciones de los máximos. La "posición del máximo" significa la intensidad máxima de un perfil de intensidad máxima. Los parámetros usados en la selección de máximos se muestran con cada parámetro fijado de los datos.  
 10 Los procedimientos siguientes se usaron con el algoritmo Shimadzu XRD-6000 "Basic Process" versión 2.,6. 1) suavizado se realizó en todos los patrones; 2) se restó el fondo para encontrar la intensidad relativa neta de los máximos; y 3) se restó el pico de Cu K alpha2 (longitud de onda 1,5444 Å) del patrón al 50 % de la intensidad máxima de Cu K alpha1 (1,5406 Å) para todos los patrones. Este procedimiento se usó al seleccionar todos los picos, a excepción de la forma E. Para la forma E, los picos se seleccionaron usando Match v 2.3.6 con parámetros por defecto.  
 15

Cada figura que indica los picos de XRPD para cada forma muestra picos seleccionados mediante el procedimiento de captura de máximos descrito anteriormente. Las tablas que indican los picos para cada forma muestran picos que están presentes visualmente en el difractograma. Se identifican los picos que definen característicamente la forma concreta. I/Io es la intensidad relativa.

20 **Ejemplo 1: Preparación de ilaprazol racémico, forma A**

En un matraz se cargó 3 % de NH<sub>4</sub>OH/Acetonitrilo (MeCN) (6,00 kg, 15,0 partes) Después de ajustar la temperatura a 5 °C (2 – 8 °C) se cargó el ilaprazol (0,400 kg) y los contenidos se agitaron durante 1 hora. La pasta se filtró y la torta del filtro se aclaró con 3 % de NH<sub>4</sub>OH/MeCN (2 x 0,400 kg, 2 x 1,00 partes).

25 La torta del filtro se cargó en el matraz, seguido de 0,5 % de NH<sub>4</sub>OH/EtOH (0,200 kg, 0,500 partes) y se concentró a 20 – 25 °C a presión reducida hasta que se detuvo la destilación. En el matraz se cargó 0,5 % de NH<sub>4</sub>OH/EtOH (1,00 kg, 2,50 partes), seguido de cloruro de metileno (2,40 kg, 6,00 partes). La solución resultante se concentró a 20 – 25 °C a presión reducida hasta aproximadamente 1,0 l (2,50 volúmenes). Se cargó 0,5 % de NH<sub>4</sub>OH/EtOH (1,20 kg, 3,00 partes) y la mezcla se concentró a un máximo de 20 – 25 °C a presión reducida hasta aproximadamente 1,2 l (3,00 volúmenes). Se cargó 0,5 % de NH<sub>4</sub>OH/EtOH (0,200 kg, 0,500 partes) y los contenidos se ajustaron a 5 °C (2 – 8 °C) y se agitaron durante 45 minutos. La pasta se filtró y se aclaró con 0,5 % de NH<sub>4</sub>OH/EtOH (0,200 kg, 0,500 parte), EtOH (0,200 kg, 0,500 partes) y MTBE (2 x 0,200 kg, 2 x 0,500 partes). La torta del filtró se secó mediante estirado durante 2 horas y se secó adicionalmente al vacío a una temperatura máxima de 53 °C durante 92 horas. Rendimiento de ilaprazol racémico, forma A: 0,338 kg (85 %). Tamaño de partícula: 206

**Ejemplo 2: Preparación y caracterización de ilaprazol racémico, forma A**

35 Una solución saturada de ilaprazol en acetona y trietilamina se filtró a través de un filtro de nylon en un vial de vidrio. El vial abierto se expuso después a vapor de hexanos dentro de una cámara cerrada. La muestra se dejó equilibrar a temperatura y humedad ambiente. Los cristales, recuperados mediante decantación, tenían una morfología de agujas en racimo y placas con birrefringencia y se identificaron como ilaprazol racémico, forma A.

40 El patrón de XRPD de ilaprazol racémico, forma A, se obtuvo usando un difractómetro de rayos X en polvo Shimadzu XRD-6000, como se ha descrito anteriormente. Las condiciones de medición se indican en la Tabla 3. La figura 5 muestra el patrón de XRPD para ilaprazol racémico, forma A. La tabla 4 indica los picos identificados en el patrón de XRPD. En su laprazol racémico en XRPD, la forma A se puede caracterizar por picos a 8,0 °2θ ± 0,2 °2θ; 13,2 °2θ ± 0,2 °2θ; y 24,1 °2θ ± 0,2 °2θ. Otro agrupamiento característico incluye picos a ,0 °2θ ± 0,2 °2θ; 31,6 °2θ ± 0,2 °2θ; 32,0 °2θ ± 0,2 °2θ; 35,5 °2θ ± 0,2 °2θ; 36,1 °2θ ± 0,2 °2θ; 36,3 °2θ ± 0,2 °2θ; 37,8 °2θ ± 0,2 °2θ; y 38,9 °2θ ± 0,2 °2θ.  
 45

**Tabla 3: Condiciones de medición para el patrón en XRPD de ilaprazol racémico, forma A.**

Condición de medición:		Condición de procesamiento de datos:	
Tubo de rayos X:		Suavizado	[AUTO]
Tensión de la diana	= Cu = 40,0 (kV)	Puntos de suavizado	= 13
corriente	= 40,0 (mA)	Sustracción B.G.	[AUTO]
		Puntos de obtención de muestras	= 13
Hendidura de divergencia	= 1,00000 (g)	Tiempos de repetición	= 30
Hendidura de dispersión	= 1,00000 (g)	Ka1-a2 Separado	[MANUAL]
Hendidura de recepción	= 0,15000 (mm)	Proporción Ka1 a2	= 50,0 (%)
Barrido		Búsqueda de picos	[AUTO]
Eje director	= 2Theta/Theta	Puntos diferenciales	= 13

(continuación)

Intervalo de barrido	= 2,500 - 40,000	Umbral de FWHM	= 0,050 (g)
Modo de barrido	= Barrido continuo	Umbral de intensidad	= 30 (por mil)
velocidad del barrido	= 3,0000 (g/min) = 0,0200 (g)	Proporción FWHM (n-1)/n	= 2
Inclinación del muestreo		Corrección de errores del [NO] sistema:	
Tiempo prefijado	= 0,40 (s)	Corrección de picos precisos:	[NO]

Tabla 3: Posiciones máximas del patrón de XRPD para la forma A de ilaprazol

Nº de pico	Posición ( $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ )	d-espaciador	Intensidad	I/I <sub>0</sub>
1	7,5	11,7	39	5
2	8,0	11,1	426	51
3	8,5	10,4	354	42
4	9,4	9,4	28	3
5	13,2	6,7	96	12
6	15,4	5,7	143	17
7	15,7	5,6	833	100
8	16,0	5,5	74	9
9	16,6	5,3	53	6
10	17,8	5,0	159	19
11	18,9	4,7	27	3
12	19,7	4,5	218	26
13	20,0	4,4	592	71
14	20,9	4,3	631	76
15	21,2	4,2	35	4
16	22,5	3,9	36	4
17	23,0	3,9	43	5
18	23,5	3,8	659	79
19	24,1	3,7	272	33
20	25,1	3,5	54	6
21	25,6	3,5	34	4
22	25,8	3,5	41	5
23	26,0	3,4	57	7
24	26,8	3,3	81	10
25	27,4	3,3	35	4
26	27,7	3,2	89	11
27	28,9	3,1	48	6
28	29,2	3,1	62	7
29	29,6	3,0	93	11
30	30,3	2,9	42	5
31	31,6	2,8	81	10
32	32,0	2,8	115	14
33	35,5	2,5	52	6
34	35,8	2,5	35	4
35	36,1	2,5	49	6
36	36,3	2,5	46	6
37	37,8	2,4	44	5
38	38,9	2,3	30	4

5 La Fig. 6 es el termograma de TGA del ilaprazol racémico, forma A. La muestra mostró una pérdida de peso del 0,3 % hasta 160 °C.

La Fig. 7 es el termograma de TGA del ilaprazol racémico, forma A. El inicio de la endotermia se produjo a 167° (máx. 170 °C).

10 La Fig. 8 es el espectro de RMN de protones del ilaprazol racémico, forma A. Los picos cercanos a 5,32 se deben al disolvente no al ilaprazol. Los picos cercanos a 1,0 y 2,5 se deben a la trietilamina (TEA), que se usa para estabilizar el ilaprazol en solución y no al ilaprazol.

La Fig. 9 es el espectro de RMN de <sup>13</sup>C CP/MAS en estado sólido del ilaprazol racémico, forma A. Externamente se hace referencia al espectro contra glicina a 176,5 ppm. Los picos en el espectro de RMN de <sup>13</sup>C en estado sólido se

indican en la Tabla 5. En el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  en estado sólido se observó una cantidad minoritaria de la forma F. Los picos asociados con la forma F no se indican en la Tabla 5, aunque el pico a 148,4 ppm coincide entre las formas.

**Tabla 5:** Picos de RMN de  $^{13}\text{C}$  en estado sólido para ilaprazol racémico, forma A.

PPM	ALTURA
163,9	89,8
154,6	71,1
148,4	104,2
141,8	94,2
139,1	92,8
137,2	105,2
123,9	66,1
122,1	88,6
120,1	141,8
111,6	83,2
108,2	80,9
61,0	63,8
56,1	135,6
12,6	104,2

5

La Fig. 10 es el espectro de IR del ilaprazol racémico, forma A. La Tabla 6 indica los picos de absorbancia en el espectro de IR.

**Tabla 6:** Picos en el espectro de IR de ilaprazol racémico, forma A

Posición:	689,7	Intensidad:	0,0164
Posición:	730,9	Intensidad:	0,131
Posición:	775,0	Intensidad:	0,0079
Posición:	822,1	Intensidad:	0,0673
Posición:	832,5	Intensidad:	0,0444
Posición:	849,1	Intensidad:	0,0220
Posición:	869,5	Intensidad:	0,0303
Posición:	895,0	Intensidad:	0,0155
Posición:	961,0	Intensidad:	0,0124
Posición:	1018,5	Intensidad:	0,0269
Posición:	1050,7	Intensidad:	0,0507
Posición:	1067,0	Intensidad:	0,0475
Posición:	1079,2	Intensidad:	0,0572
Posición:	1096,6	Intensidad:	0,0507
Posición:	1116,4	Intensidad:	0,0125
Posición:	1147,6	Intensidad:	0,0330
Posición:	1178,7	Intensidad:	0,0124
Posición:	11186,6	Intensidad:	0,0121
Posición:	1222,2	Intensidad:	0,0104
Posición:	1255,1	Intensidad:	0,0392
Posición:	1296,0	Intensidad:	0,0642
Posición:	1337,9	Intensidad:	0,0111

## ES 2 398 846 T3

Posición:	1358,2	Intensidad:	0,0196
Posición:	1378,5	Intensidad:	0,0118
Posición:	1386,5	Intensidad:	0,0117
Posición:	1428,4	Intensidad:	0,0350
Posición:	1457,1	Intensidad:	0,0198
Posición:	1480,7	Intensidad:	0,0543
Posición:	1510,6	Intensidad:	0,0257
Posición:	1539,9	Intensidad:	0,0085
Posición:	1559,4	Intensidad:	0,0119
Posición:	1581,7	Intensidad:	0,0501
Posición:	1623,0	Intensidad:	0,0215
Posición:	1652,8	Intensidad:	0,0077
Posición:	1684,2	Intensidad:	0,0064
Posición:	1733,8	Intensidad:	0,0063
Posición:	2360,9	Intensidad:	0,0063
Posición:	2586,3	Intensidad:	0,0081
Posición:	2791,8	Intensidad:	0,0091
Posición:	2838,4	Intensidad:	0,0081
Posición:	2879,0	Intensidad:	0,0088
Posición:	2935,3	Intensidad:	0,0091
Posición:	2966,2	Intensidad:	0,0097
Posición:	3074,6	Intensidad:	0,0083
Posición:	3098,3	Intensidad:	0,0079
Posición:	3853,2	Intensidad:	0,0067

La Fig. 11 es el espectro RAMAN del ilaprazol racémico, forma A. La Tabla 7 indica los picos de absorbancia en el espectro RAMAN.

**Tabla 7:** Picos en el espectro Raman de ilaprazol racémico, forma A.

Posición:	419,0	Intensidad:	0,382
Posición:	448,1	Intensidad:	0,489
Posición:	468,3	Intensidad:	0,274
Posición:	495,9	Intensidad:	0,861
Posición:	513,6	Intensidad:	1,139
Posición:	537,3	Intensidad:	1,416
Posición:	570,9	Intensidad:	0,499
Posición:	609,0	Intensidad:	8,471
Posición:	626,0	Intensidad:	1,247
Posición:	647,6	Intensidad:	0,750
Posición:	665,0	Intensidad:	1,347
Posición:	693,7	Intensidad:	6,328
Posición:	713,2	Intensidad:	3,418
Posición:	733,4	Intensidad:	0,611

## ES 2 398 846 T3

Posición:	749,8	Intensidad:	0,518
Posición:	762,0	Intensidad:	0,587
Posición:	776,3	Intensidad:	1,559
Posición:	815,9	Intensidad:	3,102
Posición:	836,1	Intensidad:	1,731
Posición:	876,5	Intensidad:	1,778
Posición:	900,1	Intensidad:	1,031
Posición:	938,8	Intensidad:	0,483
Posición:	962,8	Intensidad:	1,847
Posición:	1019,7	Intensidad:	2,473
Posición:	1056,0	Intensidad:	0,873
Posición:	1076,7	Intensidad:	1,525
Posición:	1104,2	Intensidad:	2,107
Posición:	1119,9	Intensidad:	3,057
Posición:	1149,1	Intensidad:	0,500
Posición:	1179,9	Intensidad:	11,380
Posición:	1222,7	Intensidad:	3,826
Posición:	1251,2	Intensidad:	4,91
Posición:	1266,1	Intensidad:	12,991
Posición:	1296,3	Intensidad:	3,051
Posición:	1306,7	Intensidad:	5,460
Posición:	1337,8	Intensidad:	24,178
Posición:	1358,5	Intensidad:	2,454
Posición:	1386,7	Intensidad:	3,014
Posición:	1429,9	Intensidad:	10,411
Posición:	1457,9	Intensidad:	4,703
Posición:	1483,8	Intensidad:	2,072
Posición:	1512,5	Intensidad:	8,978
Posición:	1583,4	Intensidad:	4,749
Posición:	1623,7	Intensidad:	9,033
Posición:	2839,0	Intensidad:	1,219
Posición:	2859,6	Intensidad:	1,659
Posición:	2883,9	Intensidad:	0,722
Posición:	2935,4	Intensidad:	4,143
Posición:	2966,2	Intensidad:	1,164
Posición:	2992,6	Intensidad:	1,344
Posición:	3021,9	Intensidad:	2,174
Posición:	3063,9	Intensidad:	2,400
Posición:	3075,3	Intensidad:	3,810
Posición:	3098,6	Intensidad:	2,686
Posición:	3110,2	Intensidad:	1,922
Posición:	3130,6	Intensidad:	3,377

La Fig. 12 es la isoterma de DVS de ilaprazol racémico, forma A. La isoterma de DVS muestra una pérdida de peso del 0,06 % a una HR del 5 %, una ganancia de peso de 0,10 % de 5 a 95 % de HR y una pérdida de peso de 0,13 % de 95 a 5 % de HR.

- 5 Se realizó un estudio de difracción en rayos X de un único cristal de la estructura del ilaprazol racémico, forma A. Los datos se recogieron usando una placa incolora de ilaprazol racémico, Forma A, que tiene unas dimensiones aproximadas de 0,44 x 0,35 x 0,13 mm, que se montó sobre una fibra de vidrio en orientación aleatoria. Se realizaron exámenes preliminares y recolección de datos con radiación de Mo Ka ( $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$ ) en un difractor Nonius KappaCCD. Las refinaciones se realizaron en un LINUX PC usando SHELX97. Sheldrick, G. M. SHELX97, A Program for Crystal Structure Refinement, University of Gottingen, Germany, 1997. Los dibujos
- 10 cristalográficos se obtuvieron usando los programas ORTEP (Johnson, C. K. ORTEP-III, Report ORNL-6895, Oak Ridge National Laboratory, TN, EE.UU. 1996; ; OPT-3 para Windows V1.05., Farrugia, L.J., J. Appl. Cryst. 1997,



30, 565); CAMERON (Watkin, D. J.; Prout, C. K.; Pearce, L. J. CAMERON, Chemical Crystallography Laboratory, University of Oxford, Oxford, 1996), y Mercury (Bruno, I. J. Cole, J. C. Edgington, P. R. Kessler, M. K. Macrae, C. F. McCabe, P. Pearson, J. y Taylor, R. Acta Crystallogr., 2002 B58, 389).

5 Se obtuvieron las constantes celulares y una matriz de orientación para la recolección de datos a partir de refinamiento por mínimos cuadrados usando los ángulos de montaje de 8027 reflexiones en el intervalo de  $2^\circ < \theta < 27^\circ$ . La mosaicidad refinada de DENZO/SCALEPACK (Otwinowski, Z.; Minor, W. Methods Enzymol. 1997, 276, 307) es  $0,54^\circ$  lo que indica una calidad moderada del cristal. El grupo de espacio se determinó mediante el programa XPREP. Bruker, XPREP in SHELXTL v. 6.12., Bruker AXS Inc., Madison, WI, USE, 2002. A partir de la presencia sistemática de las condiciones siguientes:  $0k0$   $k=2n$ , y a partir del posterior refinamiento por mínimos cuadrados se determinó que el grupo de espacio era  $P2_1$  ( $N^\circ 4$ ). Los datos se recogieron hasta un valor  $2\theta$  máximo de  $54,9^\circ$  a una temperatura de  $150 \pm 1K$ .

15 La reducción de los datos se llevó a cabo de la siguiente manera: Los marcos se integraron con DENZO-SMN. Otwinoski y col., citado anteriormente. Se recogió un total de 8027 reflexiones, 3676 de las cuales eran únicas. Se aplicó a los datos correcciones de Lorentz y de polarización. El coeficiente de absorción lineal fue  $2,0 \text{ cm}^{-1}$  para la radiación de Mo Ka. Se aplicó una corrección de absorción empírica usando SCALEPACK (Otwinoski y col., citado anteriormente). Los coeficientes de transmisión variaron de 0,94 a 0,98. Se realizó la media de las intensidades de las reflexiones equivalentes. El factor de coincidencia para la media fue 4,3 % en base a la intensidad.

20 La estructura se resolvió mediante procedimientos directos usando SIR2004. Burla, M.C., Caliandro, R., Camalli, M., Carrozzini, B., Cascarano, G.L., De Caro, L., Giacovazzo, C., Polidori, G., y Spagna, R., J. Appl. Cryst. 2005, 38, 381. Los átomos restantes se localizaron en síntesis sucesivas de diferencias Fourier. En el refinamiento se incluyeron los átomos de hidrógeno, pero estaban restringidos a estar sobre el átomo al que están unidos. La estructura se refinó en mínimos cuadrados de la matriz completa minimizando la función:

$$\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2$$

El peso  $w$  se define como  $1/[\sigma^2(F_o^2) + (0,0507 P)^2 + (0,0000 P)]$ , en la que  $P = (F_o^2 + 2 F_c^2)/3$ .

25 Los factores de dispersión se tomaron del "International Tables for Crystallography." International Tables for Crystallography, Vol. C, Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, Países Bajos, 1992, Tablas 4.2.6.8 y 6.1.1.4. De las 3676 reflexiones usadas en los refinamientos, solo las reflexiones con  $F_o^2 > 2\sigma(F_o^2)$  se usaron para calcular  $R$ . En el cálculo se usó un total de 2844 reflexiones. El ciclo final de refinamiento incluyó 252 parámetros variables y convergieron (el mayor desplazamiento de parámetros fue aproximadamente igual a su desviación estándar estimada) con factores de coincidencia ponderados y sin ponderar de:

$$R = \sum |F_o - F_c| / \sum F_o = 0,041$$

$$R_w = \sqrt{\left( \frac{\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2}{\sum w(F_o^2)^2} \right)} = 0,091$$

35 La desviación estándar de una observación de peso unitario fue 1,014. El pico más alto en la diferencia final de Fourier tenía una altura de  $0,22 \text{ e}/\text{Å}^3$ . El pico negativo mínimo tenía una altura de  $-0,30 \text{ e}/\text{Å}^3$ . El factor para la determinación de la estructura absoluta (Flack, H. D. Acta Cryst. 1983, A39, 876) se refinó hasta  $-0,04(8)$ .

Se generó un patrón de XRPD calculado para la radiación de Cu usando mercurio 1,3 y las coordenadas atómicas, el grupo de espacio y parámetros de células unitarias de los datos de un cristal.

40 En la Tabla 8 se proporciona un resumen de los datos de cristal y los parámetros de recolección de datos cristalográficos para ilaprazol racémico, forma A. Los parámetros celulares monoclinicos y el volumen calculado son:  $a = 10,8006(9) \text{ Å}$ ,  $b = 7,3333(3) \text{ Å}$ ,  $c = 11,5247(10) \text{ Å}$ ,  $\alpha = 90,00^\circ$ ,  $\beta = 107,261(4)^\circ$ ,  $\gamma = 90,00^\circ$ ,  $V = 871,69(11) \text{ Å}^3$ . El peso de la fórmula de ilaprazol, forma A, es  $366,44 \text{ g/mol}$ , con  $Z = 2$  y una densidad calculada de  $1,396 \text{ g cm}^{-3}$ . Se determine que el grupo de espacio era  $P2_1$ . La calidad de la estructura obtenida es alta, como indica el valor  $R$  de 0,041 (4,1 %). Normalmente, los valores  $R$  en el intervalo de 0,02 a 0,06 se indican para las estructuras determinadas con mayor fiabilidad.

45

**Tabla 8. Datos de un cristal y parámetros de recolección de datos para ilaprazol racémico, forma A.**

Fórmula	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S
Peso de la fórmula	366,44
Grupo de espacio	P2 <sub>1</sub> (No° 4)
a, Å	10,8006 (9)
b, Å	7,3333 (3)
c, Å	11,5247 (10)
b, g	107,261 (4)
V, Å <sup>3</sup>	871,69 (11)
Z	2
d <sub>calc</sub> , g cm <sup>-3</sup>	1,396
dimensiones del cristal, nm	0,44 x 0,35 x 0,13
Temperatura, K	150
radiación (longitud de onda, Å)	Mo K <sub>α</sub> (0,71073)
monocromador	grafito
Coef. de abs. lineal, mm <sup>-1</sup>	0,198
corrección de absorción aplicada	empírica <sup>a</sup>
factores de transmisión: mín, máx	0,94, 0,98
difractómetro	Nonius KappaCCD
Intervalo <i>h, k, l</i>	-13 a 14 -8 a 8 14 a 14
Intervalo 2θ, grad	4,54 - 54,94
Mosaicidad, grad	0,54
programas usados	SHELXTL
F <sub>000</sub>	384,0
ponderación	
1/[σ <sup>2</sup> (F <sub>o</sub> <sup>2</sup> ) + (0,0507 P) <sup>2</sup> + 0,0000 P] en la que P=(F <sub>o</sub> <sup>2</sup> + 2 F <sub>c</sub> <sup>2</sup> )/3	
Datos recogidos	8027
Datos únicos	3676
R <sub>int</sub>	0,043
Datos usados en el refinamiento	3676
Corte usado en los cálculos del factor R	F <sub>o</sub> <sup>2</sup> > 2,0σ (F <sub>o</sub> <sup>2</sup> )
Datos con <i>I</i> > 2,06 ( <i>I</i> )	2844
Coef. de extinción refinado	0,0300
Número de variables	252
Desplazamiento mayor/esd en el ciclo final	0,01
R(F <sub>o</sub> )	0,041
Fórmula	
R <sub>w</sub> (F <sub>o</sub> <sup>2</sup> )	0,091
Bondad del ajuste	1,014
Determinación de la estructura absoluta	Parámetro de Flack <sup>b</sup> (-0,04( 8))

<sup>a</sup>Otwinowski Z. & Minor, W. Methods Enzymol., 1997, 276, 307.

<sup>b</sup>.Flack, H. D. Acta Cryst., 1983 A39, 876.

En la Fig. 13 se muestra un dibujo ORTEP del ilaprazol racémico, forma A. Los átomos están representados por el 50 % de la probabilidad de los elipsoides térmicos anisotrópicos. Obsérvese que la aparición del segundo oxígeno fijado al grupo sulfínico es una representación del trastorno con más probabilidad causado por la presencia de ambos enantiómeros en la célula unitaria. La ocupación de los enantiómeros se refinó hasta aproximadamente una proporción de 75:25. El enantiómero mayoritario se representa con un enlace sólido entre S2 y O2a y el enantiómero minoritario con un enlace hueco entre S2 y O2b, respectivamente. El material parece ser un miembro de una clase rara de compuestos racémicos en los que la estequiometría de los dos enantiómeros no es una proporción 1:1. Esta clase de compuestos en ocasiones se denomina racematos "anómalos". La unidad asimétrica mostrada en la Fig. 14 contiene una única molécula de ilaprazol que exhibe una disposición del empaquetamiento en la que cada cuarta molécula es el enantiómero especular.

Los diagramas de empaquetamiento vistos a lo largo de los ejes cristalográficos *a*, *b* y *c* se muestran en las Figs. 14-16, respectivamente. La disposición del empaquetamiento en la estructura del cristal de la forma A se puede describir como láminas de moléculas de ilaprazol que corren perpendiculares al eje cristalográfico *b* (Fig. 15). La densidad calculada de la estructura del cristal de la forma A (1,396 g cm<sup>-3</sup>) es ligeramente mayor que la estructura del cristal de la forma F (1,391 g cm<sup>-3</sup>), lo que sugiere que la forma A sería la forma más estable a 150 K.

Se observan puentes de hidrógeno entre la amina secundaria (N3) del anillo de bencimidazol de una molécula de ilaprazol y el nitrógeno de la piridina (N26) de una molécula de ilaprazol adyacente. Esta red de enlaces de hidrógeno forma laminas de moléculas de ilaprazol que están rotadas entre sí aproximadamente 90°, lo que da como resultado una red de enlaces de hidrógeno unidimensional. Un examen más detallado de la estructura revela dos contactos cercanos entre los dos sitios de oxígeno del grupo sulfínico. Existe un estrecho contacto de

aproximadamente 3,4 Å entre el átomo de oxígeno del enantiómero mayoritario (O2a) y el átomo de nitrógeno de la amina secundaria (N3) del grupo bencimidazol. Esta no es una interacción de enlace de hidrógeno porque el átomo de hidrógeno no está en una posición para interactuar con el oxígeno del sulfínilo. El segundo contacto estrecho de aproximadamente 3,3 Å entre el átomo de oxígeno del enantiómero minoritario (O2b) y el enlace éter podría realmente ser una interacción ligeramente repelente debido a los pares de iones. No se observaron otras potenciales interacciones en la estructura de cristal.

La Fig. 17 muestra un patrón calculado de XRPD del ilaprazol generado a partir de los datos del cristal único. El patrón de XRPD experimental de la forma A de ilaprazol se muestra en la Fig. 5. La Fig. 18 muestra una comparación del patrón calculado de XRPD con el patrón experimental del ilaprazol racémico, forma A. Todos los picos en los patrones experimentales se representan en el patrón calculado de XRPD, lo que indica que probablemente el grueso del material sea una fase única. Los ligeros desplazamientos en la localización del pico probablemente se deban al hecho de que el patrón en polvo experimental se recogió a temperatura ambiente y los datos de cristal único se recogieron a 150 K. Las temperaturas bajas se usan en un análisis de cristal único para mejorar la calidad de la estructura.

Si el material era un único enantiómero, se determinaría la configuración absoluta de la molécula mediante análisis de la dispersión anómala de los rayos X por el cristal. Las diferencias en las intensidades de la dispersión anómala se comparan después con las intensidades calculadas de la dispersión para cada enantiómero. Estas intensidades medidas y calculadas se pueden ajustar a un parámetro, el factor de Flack. Dado que cada cristal contiene una mezcla de enantiómeros y, por tanto, no es enantiopuro, la configuración absoluta del modelo de la Fig. 13 no se puede determinar de forma única con el actual conjunto de datos.

### Ejemplo 3: Preparación y caracterización de ilaprazol racémico, forma F

A una solución que contenía 3 ml de diclorometano (DCM) y 10 µl de trietilamina (TEA) se añadieron aproximadamente 153,4 mg de ilaprazol racémico, forma A. El sólido se disolvió usando sonicación. La solución se filtró a través de un filtro de nylon de 0,2 micrómetros en un vial de vidrio y se dejó evaporar a temperatura ambiente. Aproximadamente 1 día después tuvo como resultado un sólido ligeramente coloreado que se identificó como la forma F.

La forma F del ilaprazol racémico también se preparó mediante el procedimiento siguiente: ilaprazol racémico (0,5 g, forma A) se mezcló en EtOH/10 % agua (5 ml, 10 volúmenes) y se agitó a 0 °C durante 24 horas. Los sólidos resultantes se aislaron mediante filtración y se secaron al vacío a 40 °C, dando 0,44 g de la forma K; 87,8 % de recuperación. Después, el ilaprazol racémico (40 mg, forma K) se mezcló en EtOH anhidro (2 ml, 50 vol) y se agitó a temperaturas que varían desde 5 a 20 °C durante 24 horas.

Los sólidos obtenidos se aislaron mediante filtración y se secaron al vacío a 40 °, dando la forma F. Se prefiere una temperatura de mezclado de 6 °C.

El patrón de XRPD de ilaprazol racémico, forma F, se obtuvo usando un difractor Inel1 XRG-3000, como se ha descrito anteriormente. Las condiciones de medición se indican en la Tabla 9. La figura 19 muestra el patrón de XRPD para ilaprazol racémico, forma F. La tabla 10 indica los picos identificados en el patrón de XRPD. En su forma F el ilaprazol racémico puede estar caracterizado por picos a  $9,4 \pm 0,2 \text{ }^\circ 2\theta$ ;  $17,5 \pm 0,2 \text{ }^\circ 2\theta$ ;  $18,8 \pm 0,2 \text{ }^\circ 2\theta$  y  $32,8 \pm 0,2 \text{ }^\circ 2\theta$ . Otro agrupamiento característico incluye picos a  $7,9 \pm 0,2 \text{ }^\circ 2\theta$ ;  $28,8 \pm 0,2 \text{ }^\circ 2\theta$ ;  $30,5 \pm 0,2 \text{ }^\circ 2\theta$ ;  $31,9 \pm 0,2 \text{ }^\circ 2\theta$  y  $35,8 \pm 0,2 \text{ }^\circ 2\theta$ .

**Tabla 9:** Condiciones de medición para el patrón en XRPD de ilaprazol racémico, forma F

Condición de medición:		Condición de procesamiento de datos:	
Tubo de rayos X:		Suavizado	[AUTO]
diana	= Cu	Puntos de suavizado	= 11
tensión	= 40,0 (kV)		
corriente	= 30,0 (mA)	Sustracción B.G.	[AUTO]
		Puntos de obtención de muestras	= 13
Hendiduras		Tiempos de repetición	= 30
Hendidura de divergencia	= 1,00000 (g)		
Hendidura de dispersión	= 1,00000 (g)	Kal-a2 Separado	[MANUAL]
Hendidura de recepción	= 0,15000 (mm)	Proporción Kal a2	= 50,0 (%)
Barrido		Búsqueda de picos	[AUTO]
Eje director	= 2Theta/Theta	Puntos diferenciales	= 11
Intervalo de barrido	= 2,507 -39,987	Umbral de <b>FWHM</b>	= 0,050 (g)
Modo de barrido	= Barrido continuo	Umbral de intensidad	= 30 (por mil)
Velocidad del barrido	= 0,0040 (grad/min)	Proporción <b>FWHM (n-1)/n</b>	= 2
Inclinación del muestreo	= 0,0200 (grad)		
Tiempo prefijado	= 300,00 (s)	Corrección de errores del sistema:	[NO]
		Corrección de picos precisos:	[NO]

Tabla 10: Posiciones máximas del patrón de XRPD para la forma F de ilaprazol racémico

Nº de pico	Posición (°2θ + 0,2 °2θ)	d-espaciador	Intensidad	I/I <sub>o</sub>
1	7,9	11,2	614	22
2	8,5	10,4	1619	59
3	9,4	9,4	784	29
4	14,6	6,1	184	7
5	14,9	5,9	142	5
6	15,1	5,8	90	3
7	15,4	5,7	135	5
8	15,8	5,6	2600	95
9	17,5	5,1	505	18
10	18,8	4,7	752	27
11	19,2	4,6	114	4
12	19,5	4,5	89	3
13	20,0	4,4	757	28
14	20,3	4,4	616	22
15	20,6	4,3	166	6
16	21,0	4,2	2742	100
17	22,5	3,9	1327	48
18	23,5	3,8	763	28
19	23,7	3,7	242	9
20	24,6	3,6	339	12
21	25,0	3,6	124	5
22	25,9	3,4	102	4
23	26,8	3,3	170	6
24	27,1	3,3	465	17
25	27,8	3,2	196	7
26	28,5	3,1	118	4
27	28,8	3,1	114	4
28	29,5	3,0	184	7
29	29,8	3,0	212	8
30	30,1	3,0	157	6
31	30,5	2,9	135	5
32	31,9	2,8	229	8
33	32,8	2,7	278	10
34	33,1	2,7	198	7
35	35,8	2,5	85	3

La Fig. 20 es el termograma de TGA del ilaprazol racémico, forma F. La muestra mostró una pérdida de peso del 2,4 % hasta 150 °C.

- 5 La Fig. 21 es el termograma de TGA del ilaprazol racémico, forma F. El inicio de la endotermia se produjo a 170° (máx. 173 °C).

La Fig. 22 es el espectro de RMN de protones del ilaprazol racémico, forma F. Todos los picos cercanos a 5,32 ppm se deben al disolvente no al ilaprazol. Los picos cercanos a 1,0 y 2,5 se deben a la TEA, que se usa para estabilizar el ilaprazol en solución y no al ilaprazol.

- 10 La Fig. 23 es el espectro de RMN de <sup>13</sup>C CP/MAS en estado sólido del ilaprazol racémico, forma F. Externamente se hace referencia al espectro contra glicina a 176,5 ppm. Los picos en el espectro de RMN de <sup>13</sup>C en estado sólido se indican en la Tabla 11.

Tabla 11: Picos de la RMN de  $^{13}\text{C}$  en estado sólido para ilaprazol racémico, forma F.

PPM	ALTURA
164,2	72,4
156,2	64,0
148,4	104,2
143,2	75,7
137,4	141,8
121,2	137,2
110,4	79,1
107,7	55,2
60,3	54,1
56,3	103,3
10,5	95,9

La Fig. 24 es el espectro de IR del ilaprazol racémico, forma F. La Tabla 12 indica los picos de absorbancia en el espectro de IR.

5

Tabla 12: Picos en el espectro de IR de ilaprazol racémico, forma F

Posición:	721,3	Intensidad:	0,0746
Posición:	817,9	Intensidad:	0,0384
Posición:	833,0	Intensidad:	0,0296
Posición:	876,1	Intensidad:	0,0125
Posición:	895,1	Intensidad:	0,0074
Posición:	962,0	Intensidad:	0,0038
Posición:	1015,9	Intensidad:	0,0209
Posición:	1052,9	Intensidad:	0,0308
Posición:	1064,8	Intensidad:	0,0289
Posición:	1080,3	Intensidad:	0,0402
Posición:	1096,5	Intensidad:	0,0355
Posición:	1148,8	Intensidad:	0,0160
Posición:	1187,3	Intensidad:	0,0042
Posición:	1221,1	Intensidad:	0,0034
Posición:	1255,0	Intensidad:	0,0246
Posición:	1295,2	Intensidad:	0,0398
Posición:	1337,4	Intensidad:	0,0022
Posición:	1358,8	Intensidad:	0,0081
Posición:	1379,3	Intensidad:	0,0050
Posición:	1434,2	Intensidad:	0,0183
Posición:	1454,8	Intensidad:	0,0053
Posición:	1478,4	Intensidad:	0,0278
Posición:	1509,7	Intensidad:	0,0124
Posición:	1580,8	Intensidad:	0,0293
Posición:	1623,1	Intensidad:	0,0073
Posición:	1723,7	Intensidad:	0,00054
Posición:	1903,9	Intensidad:	0,00058
Posición:	2587,5	Intensidad:	0,0022
Posición:	2794,3	Intensidad:	0,0028
Posición:	2841,0	Intensidad:	0,0022
Posición:	2881,5	Intensidad:	0,0026
Posición:	2971,7	Intensidad:	0,0038
Posición:	3011,4	Intensidad:	0,0030
Posición:	3072,9	Intensidad:	0,0032
Posición:	3100,8	Intensidad:	0,0027
Posición:	3735,3	Intensidad:	0,0010

La Fig. 25 es el espectro RAMAN del ilaprazol racémico, forma F. La Tabla 13 indica los picos de absorbancia en el

espectro RAMAN.

**Tabla 13: Picos en el espectro Raman de ilaprazol racémico, forma F**

Posición:	100,2	Intensidad:	2,257
Posición:	122,9	Intensidad:	2,700
Posición:	171,0	Intensidad:	1,653
Posición:	238,3	Intensidad:	1,247
Posición:	311,8	Intensidad:	1,028
Posición:	441,9	Intensidad:	1,048
Posición:	511,4	Intensidad:	1,464
Posición:	533,6	Intensidad:	1,198
Posición:	610,5	Intensidad:	6,403
Posición:	694,6	Intensidad:	4,080
Posición:	715,5	Intensidad:	2,084
Posición:	778,0	Intensidad:	1,180
Posición:	816,8	Intensidad:	2,217
Posición:	877,2	Intensidad:	1,112
Posición:	898,2	Intensidad:	0,895
Posición:	970,7	Intensidad:	1,336
Posición:	1020,8	Intensidad:	1,520
Posición:	1081,5	Intensidad:	1,116
Posición:	1101,4	Intensidad:	1,434
Posición:	1122,2	Intensidad:	1,769
Posición:	1182,2	Intensidad:	5,141
Posición:	1222,7	Intensidad:	2,099
Posición:	1269,0	Intensidad:	6,256
Posición:	1298,6	Intensidad:	2,538
Posición:	1312,2	Intensidad:	2,544
Posición:	1338,4	Intensidad:	15,434
Posición:	1360,2	Intensidad:	1,596
Posición:	1383,9	Intensidad:	1,700
Posición:	1432,8	Intensidad:	5,905
Posición:	1460,3	Intensidad:	2,586
Posición:	1511,7	Intensidad:	5,232
Posición:	1582,7	Intensidad:	2,970
Posición:	1624,4	Intensidad:	4,880
Posición:	2842,4	Intensidad:	1,136
Posición:	2934,0	Intensidad:	3,251
Posición:	3014,8	Intensidad:	2,247
Posición:	3073,7	Intensidad:	4,180
Posición:	3103,0	Intensidad:	2,744
Posición:	3131,0	Intensidad:	1,871
Posición:	3150,4	Intensidad:	1,583

La Fig. 26 es la isoterma de DVS de ilaprazol racémico, forma F. La isoterma de DVS muestra una pérdida de peso del 0,04 % a una HR del 5 %, una ganancia de peso de 1,05 % de 5 a 95 % de HR y una pérdida de peso de 1,33 % de 95 a 5 % de HR.

Se realizó un estudio de difracción en rayos X de un único cristal del ilaprazol racémico, forma F, usando cristales obtenidos de una solución de acetona/cloruro de metileno. Se preparó una solución de ilaprazol (~ 35,8 mg) y piperazina (~10,4 mg) en una mezcla de disolventes de acetona (2,0 ml) y cloruro de metileno (0,5 ml) a temperatura ambiente. Se añadieron hexanos (5,0 ml) para proporcionar una solución turbia. El vial se selló y la solución se dejó sin mover en condiciones ambientales. Los cristales de ilaprazol racémico, forma F, se observaron tras seis días y se obtuvieron submuestras de la muestra parental.

Los datos se recogieron usando una aguja incolora de ilaprazol racémico, Forma F, que tiene unas dimensiones aproximadas de 0,44 x 0,13 x 0,10 mm, que se montó sobre una fibra de vidrio en orientación aleatoria. Se realizaron exámenes preliminares y recolección de datos con radiación de Mo Ka ( $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$ ) en un difractor Nonius KappaCCD. Las refinaciones se realizaron en un LINUX PC usando SHELX97. Sheldrick, G. M. SHELX97, A Program for Crystal Structure Refinement, University of Gottingen, Alemania, 1997.

Se obtuvieron las constantes celulares y una matriz de orientación para la recolección de datos a partir de refinamiento por mínimos cuadrados usando los ángulos de bloqueo de 22729 reflejos en el intervalo de  $2^\circ < \theta < 27^\circ$ . La mosaicidad refinada de DENZO/SCALEPACK (Otwinowski, Z.; Minor, W. Methods Enzymol. 1997, 276, 307) es  $0,85^\circ$  lo que indica una calidad mala del cristal. El grupo de espacio se determinó mediante el programa XPREP. Bruker, XPREP in SHELX v. 6.12., Bruker AXS Inc., Madison, WI, USE, 2002. A partir de la presencia sistemática

de las condiciones siguientes:  $0k0$   $k=2n$ , y a partir del posterior refinamiento por mínimos cuadrados se determinó que el grupo de espacio era  $P2_1/n$  (Nº 14). Los datos se recogieron hasta un valor  $2\theta$  máximo de  $54,94^\circ$  a una temperatura de  $150 \pm 1K$ .

5 La reducción de los datos se llevó a cabo de la siguiente manera: Los marcos se integraron con DENZO-SMN. Otwinowski, y col., mencionado anteriormente. Se recogió un total de 22729 reflexiones, 2277 de las cuales eran únicas. Se aplicó a los datos correcciones de Lorentz y de polarización. El coeficiente de absorción lineal fue  $2,0 \text{ cm}^{-1}$  para la radiación de Mo  $K_\alpha$ . Se aplicó una corrección de absorción empírica usando SCALEPACK (Otwinowski y col., citado anteriormente). Los coeficientes de transmisión variaron de 0,912 a 0,981. Se realizó la media de las intensidades de las reflexiones equivalentes. Se aplicó una corrección de extinción secundaria. El coeficiente final, refinado en mínimos cuadrados, fue 0,0010000 (en unidades absolutas). El factor de coincidencia para la media fue 5,4 % en base a la intensidad.

15 La estructura se resolvió mediante procedimientos directos usando PATTY en DIRDIF99. P. T. Beurskens, G. Beurskens, R. deGelderS. Garcia-Granda, R. O. Gould, R. Israel y J. M. M. Smits, The DIRDIF-99 Program System. Crystallography Laboratory, Univ. of Nijmegen, Países Bajos, 1999. El resto de los átomos se localizaba en síntesis sucesivas de diferencia de Fourier. En el refinamiento se incluyeron los átomos de hidrógeno, pero estaban restringidos a estar sobre el átomo al que están unidos. La estructura se refinó en mínimos cuadrados de la matriz completa minimizando la función:

$$\sum w(F_o^2 - |F_c|^2)^2$$

El peso  $w$  se define como  $1/[\sigma^2(F_o^2) + (0,1403 P)^2 + (0,5425 P)]$ , en la que  $P = (F_o^2 + 2 F_c^2)/3$ .

20 Los factores de dispersión se tomaron del "International Tables for Crystallography." International Tables for Crystallography, Vol. C, Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, The Netherlands, 1992, Tablas 4.2.6.8 y 6.1.1.4. De las 2277 reflexiones usadas en los refinamientos, solo las reflexiones con  $F_o^2 > 2\sigma(F_o^2)$  se usaron para calcular  $R$ . En el cálculo se usó un total de 1706 reflexiones. El ciclo final de refinamiento incluyó 252 parámetros variables y convergieron (el mayor desplazamiento de parámetros fue esencialmente igual a su desviación estándar estimada) con factores de coincidencia ponderados y sin ponderar de:

$$R = \sum |F_o - F_c| / \sum F_o = 0,066$$

$$R_w = \sqrt{(\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2) / \sum w(F_o^2)^2} = 0,174$$

La desviación estándar de una observación de peso unitario fue 1,07. El pico más alto en la diferencia final de Fourier tenía una altura de  $0,63 \text{ e}/\text{Å}^3$ . El pico negativo mínimo tenía una altura de  $-0,46 \text{ e}/\text{Å}^3$ .

30 Se generó un patrón de XRPD calculado para la radiación de Cu usando mercurio 1,3 (Bruno, I. J. Cole, J. C. Edgington, P. R. Kessler, M. K. Macrae, C. F. McCabe, P. Pearson, J. and Taylor, R. Acta Crystallogr., 2002 B58, 389) y las coordenadas atómicas, el grupo de espacio y parámetros de células unitarias de los datos de un cristal.

35 El diagrama ORTEP se preparó usando ORTEP III. Johnson, C. K. ORTEPIII, Report ORNL-6895, Oak Ridge National Laboratory, TN, U.S.A. 1996. ORTEP-3 para Windows V1.05, Farrugia, L.J., J. Appl. Cryst. 1997, 30, 565. Los átomos se representan mediante una probabilidad del 90 % de elipsoides térmicas anisotrópicas. Los diagramas del empaquetamiento se prepararon usando el software de modelación CAMERON (Watkin, D. J.; Prout, C. K.; Pearce, L. J. CAMERON, Chemical Crystallography Laboratory, University of Oxford, Oxford, 1996). Los puentes de hidrógeno se representan como líneas discontinuas. Se generaron figuras adicionales usando el software de modelación Mercury 1.3.

40 En la Tabla 14 se proporciona un resumen de los datos de cristal y los parámetros de recolección de datos cristalográficos para ilaprazol racémico, forma F. Los parámetros celulares monoclinicos y el volumen calculado son:  $a = 11,8469(8) \text{ Å}$ ,  $b = 7,2242(3) \text{ Å}$ ,  $c = 20,9109(16) \text{ Å}$ ,  $\alpha = 90,00^\circ$ ,  $\beta = 102,224(3)^\circ$ ,  $\gamma = 90,00^\circ$ ,  $V = 1749,07(19) \text{ Å}^3$ . El peso de la fórmula de ilaprazol, forma F, es  $366,44 \text{ g/mol}$ , con  $Z = 4$  y una densidad calculada de  $1,396 \text{ g cm}^{-3}$ . Se determinó que el grupo de espacio era  $P2_1$ . La calidad de la estructura obtenida es moderada, como indica el valor  $R$  de 0,066 (6,6 %). Normalmente, los valores  $R$  en el intervalo de 0,02 a 0,06 se indican para las estructuras determinadas con mayor fiabilidad. Glusker, Jenny Pickworth; Trueblood, Kenneth N. Crystal Structure Analysis: A Primer, 2ª ed.; Oxford University press: New York, 1985; p.87.

Tabla 14. Datos de un cristal y parámetros de recolección de datos para ilaprazol, forma F

Fórmula	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S
Peso de la fórmula	366,44
Grupo de espacio	P2 <sub>1</sub> /n (Nº 14)
<i>a</i> , Å	11,8469 (8)
<i>b</i> , Å	7,2242 (3)
<i>c</i> , Å	20,9109 (16)
β, grad	102,224 (3)
<i>V</i> , Å <sup>3</sup>	1749,07 (19)
<i>Z</i>	4
<i>d</i> <sub>calc.</sub> , g cm <sup>-3</sup>	1,391
dimensiones del cristal, nm	0,44 x 0,13 x 0,10
Temperatura, K	150
radiación (longitud de onda, Å)	Mo K <sub>α</sub> (0,71073)
monocromador	grafito
Coef. de abs. lineal, mm <sup>-1</sup>	0,197
corrección de absorción aplicada	empírica <sup>a</sup>
factores de transmisión: mín, máx	0,912, 0,981
difractómetro	Nonius KappaCCD
Intervalo <i>h</i> , <i>k</i> , <i>i</i>	0 a 15 0 a 9 -27 a 26
Intervalo 2θ, grad	4,73-54,95
Mosaicidad, grad	0,85
programas usados	SHELXTL
<i>F</i> <sub>000</sub>	768
ponderación	
1/[σ <sup>2</sup> ( <i>F</i> <sub>o</sub> <sup>2</sup> )- + (0,1403 <i>P</i> ) <sup>2</sup> + 0,5425 <i>P</i> ] en la que <i>P</i> =( <i>F</i> <sub>o</sub> <sup>2</sup> +2 <i>F</i> <sub>c</sub> <sup>2</sup> )/3	
Datos recogidos	22729
Datos únicos	2277
<i>R</i> <sub>int</sub>	0,054
Datos usados en el refinamiento	2277
Corte usado en los cálculos del factor <i>R</i>	<i>F</i> <sub>o</sub> <sup>2</sup> >2,0σ ( <i>F</i> <sub>o</sub> <sup>2</sup> )
Datos con <i>I</i> > 2,0σ ( <i>I</i> )	1706
Coef. de extinción refinado	0,0010
Número de variables	252
Desplazamiento mayor/esd en el ciclo final	0,00
<i>R</i> ( <i>F</i> <sub>o</sub> )	0,066
<i>R</i> <sub>w</sub> ( <i>F</i> <sub>o</sub> <sup>2</sup> )	0,174
Bondad del ajuste	1,072

<sup>a</sup> Orwinowski Z. & Minor, W. Methods Enzymol., 1997, 276, 307.

- 5 En la Fig. 27 se muestra un dibujo ORTEP del ilaprazol racémico, forma F. Los átomos están representados por el 50 % de la probabilidad de los elipsoides térmicos anisotrópicos. El átomo de oxígeno del grupo sulfínico está desordenado debido a la presencia de ambos enantiómeros en la célula unitaria. La ocupación de los enantiómeros se refinó hasta una proporción de aproximadamente 86:14. El diagrama ORTEP (Fig. 27) destaca el enantiómero mayoritario con un enlace sólido entre S2 y O10a y el enantiómero minoritario con un enlace hueco entre S2 y O10b, respectivamente. El material parece ser un ejemplo de una clase rara de compuestos denominados racematos "anómalos", en los que la estequiometría de los dos enantiómeros no es una proporción 1:1.
- 10 Los diagramas de empaquetamiento vistos a lo largo de los ejes cristalográficos *a*, *b* y *c* se muestran en las Figs. 28-30, respectivamente. La disposición del empaquetamiento de las moléculas de ilaprazol en la estructura del cristal de la forma F se puede describir como láminas de moléculas de ilaprazol que corren perpendiculares al eje cristalográfico *b* (Fig. 29). Superponiendo la molécula de ilaprazol de esta estructura de cristal (Fig. 27) y la molécula de ilaprazol de esta estructura de cristal de la forma A (Fig. 13) mostró una similitud conformacional significativa de
- 15 la molécula de ilaprazol en las dos estructuras de cristal. La estructura de cristal de la forma F consta de dos capas de moléculas de ilaprazol empaquetadas en una disposición ABAB de forma alternante.
- Se observaron puentes de hidrógeno entre la amina secundaria (N3) del anillo bencimidazol de una molécula de ilaprazol y el nitrógeno de piridina (N16) de una molécula adyacente, lo que tiene como resultado un patrón de enlaces de hidrógeno similar observado para el ilaprazol racémico, forma A. Existe un estrecho contacto de
- 20 aproximadamente 3,2 Å entre el átomo de oxígeno del enantiómero mayoritario (O10a) y el átomo de nitrógeno de la amina secundaria (N3) del grupo bencimidazol. Esta no es una potencial interacción de enlace de hidrógeno porque el átomo de hidrógeno no está en una posición para interactuar con el oxígeno del sulfínico. El segundo contacto estrecho de aproximadamente 3,0 Å entre el átomo de oxígeno del enantiómero minoritario (O10b) y el átomo de oxígeno del enlace éter (O131). Este contacto estrecho es, probablemente, una interacción ligeramente repelente ya



que la distancia más corta 3,0 Å para la Forma F y 3,4 Å para la Forma A) parece estar relacionada con la ocupación del enantiómero minoritario (~14 % para la forma F y ~25 % para la forma A).

Aunque las conformaciones moleculares son muy similares, el empaquetamiento entre las dos formas es diferente. El empaquetamiento a lo largo del eje *b* cristalográfico para el ilaprazol racémico, forma A y forma F, se muestra en la Fig. 31. En la estructura de cristal de la forma A, las capas corren paralelas al eje *c* cristalográfico, mientras que en la forma F las capas corren perpendiculares al eje *c*. Las capas se propagan de un modo alterno para la estructura de cristal de la forma F, representando la duplicación del parámetro del eje *c*. La densidad calculada de la estructura del cristal de la forma A (1,396 g cm<sup>-3</sup>) es ligeramente mayor que la estructura del cristal de la forma F (1,391 g cm<sup>-3</sup>), lo que sugiere que la forma A sería más estable a 0 K.

- 5
- 10 La Fig. 31 muestra un patrón calculado de XRPD del ilaprazol, forma F, generado a partir de los datos del cristal único. El patrón de XRPD experimental de la forma F de ilaprazol se muestra en la Fig. 32 y una comparación de los patrones de difracción calculado y experimental se muestra en la Fig. 33. Todos los picos en los patrones experimentales se representan en el patrón calculado de XRPD, lo que indica que probablemente el grueso del material sea una fase única. Los ligeros desplazamientos en la localización del pico probablemente se deban a
- 15 hecho de que el patrón en polvo experimental se recogió a temperatura ambiente y los datos de cristal único se recogieron a 150 K. Las temperaturas bajas se usan en un análisis de cristal único para mejorar la calidad de la estructura.

#### Ejemplo de referencia 4: Preparación y caracterización de ilaprazol racémico, forma I

- 20 Una solución que contiene 3 ml de metanol (MeOH) y 10 µl de trietilamina (TEA) se saturó con ilaprazol racémico, forma A, sonicando con un exceso de sólidos durante aproximadamente 3 minutos. La pasta resultante se filtró a través de un filtro de nylon de 0,2 micrómetros en un vial de vidrio. El vial se tapó y se introdujo en el congelador. El sólido blanco resultante se recogió mediante filtración al vacío aproximadamente 2 días después como el solvato de metanol, forma G, que se cree que es un solvato variable. Una pequeña espátula de forma G (p. ej., > 30 mg) se
- 25 colocó en un vial de vidrio de 1 dram. El vial abierto se expuso a la temperatura ambiente al vacío. Aproximadamente 1 día después se tuvo como resultado un sólido blanco que se identificó como la forma I.

- El patrón de XRPD de ilaprazol racémico, forma I, se obtuvo usando un difractor Inel XRG-3000, como se ha descrito anteriormente. Las condiciones de medición se indican en la Tabla 15. La figura 34 muestra el patrón de XRPD para ilaprazol racémico, forma I. La tabla 16 indica los picos identificados en el patrón de XRPD. En su
- 30 laprazol racémico en XRPD, la forma I se puede caracterizar por picos a  $11,9^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$ ;  $17,1^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$ ;  $21,5^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$  y  $25,1^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$ . Otro agrupamiento característico incluye los picos  $5,9\ 28 \pm 0,2^\circ 2\theta$ ;  $12,22\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$ , y  $35, \pm 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$ .

**Tabla 15:** Condiciones de medición para el patrón en XRPD de ilaprazol racémico, forma I.

Condición de medición:		Condición de procesamiento de datos:	
Tubo de rayos X:		Suavizado	[AUTO]
Tensión de la diana	= Cu = 40,0 (kV)	Puntos de suavizado	= 11
corriente	= 30,0 (mA)	Sustracción B.G.	[AUTO]
		Puntos de obtención de muestras	= 13
Hendidura de divergencia	= 1,00000 (grad)	Tiempos de repetición	= 30
Hendidura de dispersión	= 1,00000 (grad)	Ka1-a2 Separado	[MANUAL]
Hendidura de recepción	= 0,15000 (mm)	Proporción Ka1 a2	= 50,0 (%)
Barrido		Búsqueda de picos	[AUTO]
Eje director	= 2 teta/teta	Puntos diferenciales	= 11
Intervalo de barrido	= 2,507 – 39,987	Umbral de FWHM	= 0,050 (grad)
Modo de barrido	= Barrido continuo	Umbral de intensidad	= 30 (por mil)
Velocidad de barrido	= 0,0040 (g/min) = 0,0200 (g)	Proporción FWHM (n-1)/n	= 2
inclinación del muestreo		Corrección de errores del sistema:	[NO]
Tiempo prefijado	= 300,00 (s)	Corrección de picos precisos:	[NO]

**Tabla 16: Posiciones máximas del patrón de XRPD para la forma I de ilaprazol**

Nº de pico	Posición ( $^{\circ}2\theta + 0,2^{\circ}2\theta$ )	d- espaciador	Intensidad	I/I <sub>o</sub>
1	5,9	15,0	3236	100
2	6,5	13,7	182	6
3	11,4	7,8	254	8
4	11,9	7,5	1453	45
5	12,2	7,2	100	3
6	13,0	6,8	101	3
7	15,1	5,8	174	5
8	15,8	5,6	142	4
9	16,2	5,5	198	6
10	17,1	5,2	283	9
11	17,5	5,1	391	12
12	17,8	5,0	125	4
13	18,1	4,9	167	5
14	20,6	4,3	402	12
15	21,5	4,1	458	14
16	21,7	4,1	183	6
17	24,6	3,6	180	6
18	25,1	3,5	618	19
19	25,3	3,5	207	6
20	25,7	3,5	219	7
21	35,6	2,5	98	3

5 La Fig. 35 es el termograma de TGA del ilaprazol racémico, forma F. La muestra mostró una pérdida de peso del 0,9 % hasta 30 °C y una pérdida de peso del 0,4 % entre 30 y 120 °C.

La Fig. 36 es el termograma de DSC del ilaprazol racémico, forma I. El inicio de la endotermia se produjo a 113° (máx. 134 °C).

10 La Fig. 37 es el espectro de RMN de protones del ilaprazol racémico, forma I. Todos los picos cercanos a 5,32 ppm se deben al disolvente no al ilaprazol. Los picos cercanos a 1,0 y 2,5 se deben a la TEA, que se usa para estabilizar el ilaprazol en solución y no al ilaprazol.

La Fig. 38 es el espectro de IR del ilaprazol racémico, forma I. La Tabla 17 indica los picos de absorbancia en el espectro de IR.

**Tabla 17: Picos en el espectro de IR de ilaprazol racémico, forma I**

Posición:	716,8	Intensidad:	0,0196
Posición:	729,6	Intensidad:	0,0262
Posición:	744,1	Intensidad:	0,0620
Posición:	780,3	Intensidad:	0,0037
Posición:	810,6	Intensidad:	0,0407
Posición:	825,0	Intensidad:	0,0488
Posición:	838,3	Intensidad:	0,0278
Posición:	857,0	Intensidad:	0,0163
Posición:	880,8	Intensidad:	0,0124
Posición:	890,5	Intensidad:	0,0160
Posición:	906,6	Intensidad:	0,0124
Posición:	951,5	Intensidad:	0,0108
Posición:	960,8	Intensidad:	0,0138
Posición:	1015,6	Intensidad:	0,0133
Posición:	1021,5	Intensidad:	0,0128
Posición:	1057,0	Intensidad:	0,115
Posición:	1077,1	Intensidad:	0,0548
Posición:	1101,0	Intensidad:	0,0396
Posición:	1151,4	Intensidad:	0,0111
Posición:	1193,5	Intensidad:	0,0082
Posición:	1220,1	Intensidad:	0,0099
Posición:	1248,7	Intensidad:	0,0217
Posición:	1259,9	Intensidad:	0,0222
Posición:	1267,8	Intensidad:	0,0227
Posición:	1296,6	Intensidad:	0,0558
Posición:	1338,8	Intensidad:	0,0042
Posición:	1359,1	Intensidad:	0,0112
Posición:	1375,5	Intensidad:	0,0032
Posición:	1390,2	Intensidad:	0,0072
Posición:	1421,3	Intensidad:	0,0266
Posición:	1462,3	Intensidad:	0,0146
Posición:	1482,5	Intensidad:	0,0436
Posición:	1521,2	Intensidad:	0,0148
Posición:	1585,4	Intensidad:	0,0487
Posición:	1627,3	Intensidad:	0,0103
Posición:	1774,6	Intensidad:	0,00059
Posición:	1869,5	Intensidad:	0,00049
Posición:	2589,6	Intensidad:	0,0052
Posición:	2658,0	Intensidad:	0,0045
Posición:	2751,5	Intensidad:	0,0046
Posición:	2841,8	Intensidad:	0,0040
Posición:	2876,7	Intensidad:	0,0039
Posición:	2937,2	Intensidad:	0,0079
Posición:	2980,8	Intensidad:	0,0079
Posición:	3006,7	Intensidad:	0,0040
Posición:	3095,2	Intensidad:	0,0030
Posición:	3481,1	Intensidad:	0,00066

La Fig. 39 es el espectro RAMAN del ilaprazol racémico, forma I. La Tabla 18 indica los picos de absorbancia en el espectro RAMAN.

**Tabla 18: Picos en el espectro Raman de ilaprazol racémico, forma I.**

Posición:	402,5	Intensidad:	6,251
Posición:	423,4	Intensidad:	4,046
Posición:	439,3	Intensidad:	6,695
Posición:	467,2	Intensidad:	1,280
Posición:	508,9	Intensidad:	6,226
Posición:	537,0	Intensidad:	7,294
Posición:	575,9	Intensidad:	2,058
Posición:	602,1	Intensidad:	14,741
Posición:	608,4	Intensidad:	19,813
Posición:	625,0	Intensidad:	3,686
Posición:	641,3	Intensidad:	0,343
Posición:	671,9	Intensidad:	6,680

(continuación)

Posición: 687,4	Intensidad: 10,109
Posición: 705,1	Intensidad: 18,324
Posición: 715,2	Intensidad: 40,085
Posición: 746,3	Intensidad: 0,223
Posición: 757,2	Intensidad: 0,657
Posición: 779,3	Intensidad: 13,833
Posición: 814,4	Intensidad: 7,625
Posición: 824,3	Intensidad: 3,724
Posición: 839,5	Intensidad: 3,268
Posición: 858,2	Intensidad: 0,596
Posición: 872,3	Intensidad: 2,936
Posición: 883,2	Intensidad: 3,271
Posición: 892,6	Intensidad: 2,679
Posición: 906,6	Intensidad: 3,272
Posición: 937,9	Intensidad: 0,628
Posición: 964,6	Intensidad: 12,167
Posición: 1022,4	Intensidad: 5,498
Posición: 1058,4	Intensidad: 8,147
Posición: 1078,3	Intensidad: 11,286
Posición: 1105,5	Intensidad: 12,333
Posición: 1122,2	Intensidad: 13,568
Posición: 1153,0	Intensidad: 1,822
Posición: 1195,6	Intensidad: 18,478
Posición: 1218,6	Intensidad: 11,741
Posición: 1248,5	Intensidad: 17,145
Posición: 1271,0	Intensidad: 66,038
Posición: 1298,3	Intensidad: 19,951
Posición: 1312,9	Intensidad: 12,236
Posición: 1338,2	Intensidad: 115,936
Posición: 1390,7	Intensidad: 14,399
Posición: 1430,2	Intensidad: 33,921
Posición: 1463,4	Intensidad: 22,573
Posición: 1486,0	Intensidad: 7,195
Posición: 1520,5	Intensidad: 33,708
Posición: 1585,5	Intensidad: 21,258
Posición: 1628,5	Intensidad: 27,280
Posición: 2537,6	Intensidad: 0,355
Posición: 2738,6	Intensidad: 1,268
Posición: 2842,7	Intensidad: 10,481
Posición: 2938,7	Intensidad: 35,252
Posición: 2980,1	Intensidad: 25,665
Posición: 3007,6	Intensidad: 10,180
Posición: 3065,6	Intensidad: 19,538
Posición: 3095,0	Intensidad: 20,168
Posición: 3106,6	Intensidad: 13,334
Posición: 3127,2	Intensidad: 14,441

La Fig. 40 es la isoterma de DVS de ilaprazol racémico, forma I. La isoterma de DVS muestra una pérdida de peso del 0,1 % a una HR del 5 %, una ganancia de peso de 4,2 % de 5 a 95 % de HR y una pérdida de peso de 4,2 % de 95 a 5 % de HR.

##### 5 Ejemplo 5: Preparación y caracterización de ilaprazol racémico, forma B

Una solución que contiene 10 ml de acetona se saturó con ilaprazol, forma A, sonicando con un exceso de sólidos durante aproximadamente 5 minutos a temperatura ambiente. La pasta resultante se filtró a través de un filtro de nylon de 0,2 micrómetros en un vial de vidrio. El vial se tapó y se introdujo en el congelador. El sólido blanco resultante se recogió mediante filtración al vacío 11 días después como forma B.

- 10 El patrón de XRPD de ilaprazol racémico, forma B, se obtuvo usando un difractor Inel XRG-3000, como se ha descrito anteriormente. Las condiciones de medición se indican en la Tabla 19. La figura 41 muestra el patrón de XRPD para ilaprazol racémico, forma B. La tabla 20 indica los picos identificados en el patrón de XRPD. En su forma B el ilaprazol racémico de XRPD puede estar caracterizado por picos a  $6,8\ 2\theta \pm 0,2\ 2\theta$ ;  $9,1\ 2\theta \pm 0,2\ 2\theta$ ;  $22,0\ 2\theta \pm 0,2\ 2\theta$  y  $25,5\ 2\theta \pm 0,2\ 2\theta$ . Otro agrupamiento característico incluye picos a  $3,7\ 2\theta \pm 0,2\ 2\theta$ ;  $6,0\ 2\theta \pm 0,2\ 2\theta$ ;  $6,8\ 2\theta \pm 0,2\ 2\theta$ ;  $9,1\ 2\theta \pm 0,2\ 2\theta$ ;  $12,1\ 2\theta \pm 0,2\ 2\theta$ ; y  $31,4\ 2\theta \pm 0,2\ 2\theta$ .

**Tabla 19:** Condiciones de medición para el patrón en XRPD de ilaprazol racémico, forma B.

Condición de medición:		Condición de procesamiento de datos:	
Tubo de rayos X:		Suavizado	[AUTO]
diana	= Cu	Puntos de suavizado	= 23
tensión	= 40,0 (kV)		
corriente	= 30,0 (mA)	Sustracción B.G.	[AUTO]
Hendiduras		Puntos de obtención de muestras	= 27
Hendidura de divergencia	= 1,00000 (grad)	Tiempos de repetición	= 30
Hendidura de dispersión	= 1,00000 (grad)	Ka1-a2 Separado	[MANUAL]
Hendidura de recepción	= 0,15000 (mm)	Proporción Ka1 a2	= 50,0 (%)
Barrido		Búsqueda de picos	[AUTO]
Eje director	= 2Theta/Theta	Puntos diferenciales	=21
Intervalo de barrido	=2,519 - 39,979	Umbral de <b>FWHM</b>	= 0,050 (grad)
Modo de barrido	= Barrido continuo	Umbral de intensidad	= 30 (por mil)
Velocidad del barrido	= 0,0040 (grad/min)	Proporción FWHM (n-1)/n	= 2
Inclinación del muestreo	= 0,0200 (grad)		
Tiempo prefijado	= 300,00 (s)	Corrección de errores del sistema:	[NO]
		Corrección de picos precisos:	[NO]

**Tabla 20: Posiciones máximas del patrón de XRPD para la forma B de ilaprazol**

Nº de pico	Posición (°2θ + 0,2 °2θ)	d-espaciador	Intensidad	I/I <sub>o</sub> <sup>c</sup>
1	3,7	23,9	44	4
2	6	14,8	48	4
3	6,8	12,9	1227	100
4	9,1	9,7	114	9
5	11,8	7,5	73	6
6	12,1	7,3	56	5
7	12,6	7,0	315	26
8	14,8	6,0	114	9
9	15,8	5,6	537	44
10	18,1	4,9	258	21
11	19,4	5,6	156	13
12	20,2	4,4	148	12
13	20,7	4,3	70	6
14	21,2	4,2	413	34
15	22	4,0	357	29
16	22,7	3,9	124	10
17	23,2	3,8	133	11
18	23,6	3,8	362	30
19	24,1	3,7	317	26
20	24,4	3,6	177	14
21	25,5	3,5	417	34
22	26,7	3,3	67	5
23	27,2	3,3	101	8
24	27,8	3,2	87	7
25	29,1	3,1	84	7
26	31,4	2,8	66	5

5 La Fig. 42 es el termograma de TGA del ilaprazol racémico, forma B. La muestra mostró una pérdida de peso del 0,2 % hasta 150 °C y una pérdida de peso del 5,8 % entre 150 y 175 °C.

La Fig. 43 es el termograma de DSC del ilaprazol racémico, forma B. El inicio de la endotermia se produjo a 159° (máx. 163 °C).

10 La Fig. 44 es el espectro de RMN de protones del ilaprazol racémico, forma B. Todos los picos cercanos a 5,32 ppm se deben al disolvente no al ilaprazol. Los picos cercanos a 1,0 y 2,5 se deben a la TEA, que se usa para estabilizar el ilaprazol en solución y no al ilaprazol.

La Fig. 45 es el espectro de RMN de <sup>13</sup>C CP/MAS en estado sólido del ilaprazol racémico, forma B. Externamente se hace referencia al espectro contra glicina a 176,5 ppm. Los picos en el espectro de RMN de <sup>13</sup>C en estado sólido se indican en la Tabla 21.

**Tabla 21: Picos de la RMN de  $^{13}\text{C}$  en estado sólido para ilaprazol racémico, forma B.**

PPM	ALTURA
163,5	99,8
155,0	62,2
152,2	77,5
149,5	58,7
142,2	80,6
135,7	104,3
121,5	65,4
118,3	141,8
116,2	88,5
110,3	53,5
107,8	44,0
104,5	94,3
55,7	117,1
11,5	85,4

La Fig. 46 es el espectro de IR del ilaprazol racémico, forma B. La Tabla 22 indica los picos de absorbancia en el espectro de IR.

**Tabla 22: Picos en el espectro de IR de ilaprazol racémico, forma B**

Posición: 715,4	Intensidad: 0,0125
Posición: 732,2	Intensidad: 0,0730
Posición: 758,2	Intensidad: 0,0131
Posición: 810,3	Intensidad: 0,0464
Posición: 829	Intensidad: 0,0126
Posición: 864,1	Intensidad: 0,0100
Posición: 892,2	Intensidad: 0,0101
Posición: 953,4	Intensidad: 0,0053
Posición: 971,1	Intensidad: 0,0089
Posición: 1014,2	Intensidad: 0,0154
Posición: 1043,6	Intensidad: 0,0534
Posición: 1058,1	Intensidad: 0,0339
Posición: 1069,6	Intensidad: 0,0229
Posición: 1088,9	Intensidad: 0,0406
Posición: 1112,4	Intensidad: 0,0120
Posición: 1128,3	Intensidad: 0,0029
Posición: 1162,3	Intensidad: 0,0051
Posición: 1192,0	Intensidad: 0,0026
Posición: 1216,2	Intensidad: 0,0077
Posición: 1256,1	Intensidad: 0,0173
Posición: 1270,0	Intensidad: 0,0283
Posición: 1292,8	Intensidad: 0,0366
Posición: 1339,6	Intensidad: 0,0051
Posición: 1357,2	Intensidad: 0,0073
Posición: 1382,1	Intensidad: 0,0107
Posición: 1389,9	Intensidad: 0,0161
Posición: 1410,2	Intensidad: 0,0205
Posición: 1431,3	Intensidad: 0,0194
Posición: 1454,8	Intensidad: 0,0124
Posición: 1476,5	Intensidad: 0,0258
Posición: 1519,9	Intensidad: 0,0179
Posición: 1580,4	Intensidad: 0,0368
Posición: 1632,2	Intensidad: 0,0088
Posición: 1651,4	Intensidad: 0,00090
Posición: 1695,3	Intensidad: 0,000097
Posición: 1717,0	Intensidad: 0,0010
Posición: 2561,9	Intensidad: 0,00043
Posición: 2835,2	Intensidad: 0,0018
Posición: 2888,8	Intensidad: 0,0028

(continuación)

Posición:	2937,5	Intensidad:	0,0035
Posición:	2964,4	Intensidad:	0,0028
Posición:	3062,7	Intensidad:	0,0031
Posición:	3103,4	Intensidad:	0,0047
Posición:	3197,1	Intensidad:	0,0090

La Fig. 47 es el espectro RAMAN del ilaprazol racémico, forma B. La Tabla 23 indica los picos de absorbancia en el espectro RAMAN.

**Tabla 23: Picos en el espectro Raman de ilaprazol racémico, forma B.**

Posición:	402,3	Intensidad:	3,360
Posición:	419,7	Intensidad:	3,450
Posición:	437,4	Intensidad:	4,555
Posición:	469,0	Intensidad:	3,223
Posición:	492,9	Intensidad:	2,746
Posición:	510,3	Intensidad:	3,524
Posición:	536,4	Intensidad:	2,993
Posición:	593,1	Intensidad:	3,826
Posición:	612,8	Intensidad:	3,449
Posición:	623,2	Intensidad:	2,192
Posición:	638,2	Intensidad:	1,651
Posición:	669,8	Intensidad:	2,705
Posición:	694,0	Intensidad:	11,100
Posición:	704,1	Intensidad:	9,112
Posición:	732,1	Intensidad:	10,557
Posición:	754,1	Intensidad:	20,453
Posición:	816,5	Intensidad:	9,149
Posición:	828,4	Intensidad:	4,623
Posición:	874,1	Intensidad:	4,017
Posición:	893,0	Intensidad:	6,371
Posición:	954,1	Intensidad:	10,071
Posición:	969,7	Intensidad:	18,993
Posición:	1015,6	Intensidad:	12,072
Posición:	1045,9	Intensidad:	4,196
Posición:	1055,6	Intensidad:	5,091
Posición:	1068,8	Intensidad:	6,913
Posición:	1094,8	Intensidad:	9,593
Posición:	1110,4	Intensidad:	7,641
Posición:	1128,3	Intensidad:	23,427
Posición:	1166,2	Intensidad:	13,097
Posición:	1192,1	Intensidad:	5,552
Posición:	1216,8	Intensidad:	15,624
Posición:	1271,3	Intensidad:	59,718
Posición:	1292,5	Intensidad:	13,415
Posición:	1306,1	Intensidad:	27,370
Posición:	1340,8	Intensidad:	93,661
Posición:	1390,2	Intensidad:	46,334
Posición:	1406,0	Intensidad:	24,397
Posición:	1436,3	Intensidad:	30,633
Posición:	1460,1	Intensidad:	16,408
Posición:	1482,5	Intensidad:	10,635
Posición:	1518,8	Intensidad:	35,366
Posición:	1579,7	Intensidad:	12,771
Posición:	1590,8	Intensidad:	17,002
Posición:	1633,4	Intensidad:	34,488
Posición:	2737,0	Intensidad:	1,265
Posición:	2835,7	Intensidad:	8,761
Posición:	2890,1	Intensidad:	15,700
Posición:	2907,8	Intensidad:	16,669
Posición:	2936,8	Intensidad:	15,868
Posición:	2964,3	Intensidad:	6,875
Posición:	3006,0	Intensidad:	6,752
Posición:	3019,8	Intensidad:	9,329
Posición:	3065,1	Intensidad:	24,167

(continuación)

Posición: 3093,7 Intensidad: 10,661  
 Posición: 3101,4 Intensidad: 11,283  
 Posición: 3130,5 Intensidad: 15,490

La Fig. 48 es la isoterma de DVS de ilaprazol racémico, forma B. La isoterma de DVS muestra una pérdida de peso del 0,03 % a una HR del 5 %, una ganancia de peso de 0,04 % de 5 a 95 % de HR y una pérdida de peso de 0,00 % de 95 a 5 % de HR.

### 5 Ejemplo 6: Estudios de solubilidad de ilaprazol

La solubilidad del ilaprazol racémico, formas A, B y F, se analizó exponiéndolas a varias soluciones de etanol que tienen varios pH durante 1 hora. Se realizaron análisis por duplicado para cada muestra en un segundo día. La solubilidad en etanol al 100 % (sin ajuste de pH) se muestra en la primera columna. También se evaluaron otras varias soluciones acuosas (etanol al 87,5 %, 75 %, 62,5 % y 50 %) con diversos pH aparentes (7, 8, 9, 10 y 11).  
 10 Todos los valores siguientes son la media de dos preparaciones por duplicado analizadas en días diferentes. Los resultados se muestran en la tabla 24.

**Tabla 24. Solubilidad de ilaprazol racémico, formas A, B y F en varias soluciones de etanol**

Forma	Solubilidad (mg/ml)	Etanol				
		100%	87,50%	75%	62,50	50%
A	pH 7	6,47		13,13		2,80
	pH 8	6,47	15,18		7,18	
	pH 9	6,47		14,94		3,99
	pH 10	6,47	18,15		9,48	
	pH 11	6,47		16,25		6,21
B	pH 7	8,38		18,86		3,62
	pH 8	8,38	21,65		9,56	
	pH 9	8,38		20,61		4,73
	pH 10	8,38	24,35		11,86	
	pH 11	8,38		22,34		7,27
F	pH 7	7,04		14,82		2,73
	pH 8	7,04	17,83		7,43	
	pH 9	7,04		16,11		3,54
	pH 10	7,04	20,25		9,51	
	pH 11	7,04		18,01		5,79

La solubilidad del ilaprazol, formas A, B y F, se analizó exponiéndolas a varias soluciones de etanol al 90 % de  
 15 varios pH durante 1 hora. El análisis se repitió una segunda vez para comprobar la reproducibilidad de los resultados. Los resultados se muestran en la tabla 25.

**Tabla 25: Solubilidad de ilaprazol racémico, formas A y F en varios ambientes de pH**

De	Solubilidad (mg/ml)	pH								
		7,0	7,5	8,0	8,5	9,0	9,5	10,0	10,5	11,0
A	Día 1	14,82	15,27	15,51	16,05	16,99	17,66	18,30	18,47	17,63
	Día 2	15,77	15,45	15,90	16,66	17,66	19,30	19,79	19,85	19,22
	Promedio	15,30	15,36	15,71	16,36	17,33	18,48	19,05	19,16	18,43
	% Dif.	6,41	1,18	2,51	3,80	3,94	9,29	8,14	7,47	9,02
B	Día 1	19,16	20,37	20,28	20,90	21,73	22,79	23,19	23,43	21,59
	Día 2	20,91	19,66	20,00	21,56	22,06	24,20	24,15	24,66	24,89
	Promedio	20,04	20,02	20,14	21,23	21,90	23,50	23,67	24,05	23,24
	% Dif.	9,13	3,49	1,38	3,16	1,52	6,19	4,14	5,25	15,28
F	Día 1	16,37	16,89	17,25	17,71	18,32	19,66	20,02	20,28	19,47
	Día 2	16,89	16,75	16,84	17,66	18,70	20,25	20,66	20,94	20,35
	Promedio	16,63	16,82	17,05	17,69	18,51	19,96	20,34	20,61	19,91
	% Dif.	3,18	0,83	2,38	0,28	2,07	3,00	3,20	3,25	4,52

### Ejemplo de referencia 7: Preparación y caracterización de ilaprazol racémico, forma E

A una solución que contenía 6 ml de MeOH y 6 µl de trietilamina se añadieron aproximadamente 82,0 mg de  
 20 ilaprazol, forma A. El sólido se disolvió usando sonicación. La solución se filtró a través de un filtro de nylon de 0,2 micrómetros en un vial de vidrio. La abertura del vial se cubrió con papel de aluminio que contiene cinco agujeros y



se dejó evaporar a temperatura ambiente. Aproximadamente 6 días después tuvo como resultado un sólido verde oscuro que se identificó como la forma E.

5 El patrón de XRPD de ilaprazol racémico, forma E, se obtuvo usando un difractómetro Inel XRG-3000. Las condiciones de medición se indican en la Tabla 26. La figura 49 muestra el patrón de XRPD para ilaprazol racémico, forma E. La tabla 27 indica los picos identificados en el patrón de XRPD. En su laprazol racémico en XRPD, la forma E se puede caracterizar por picos a  $8,1 \text{ }^\circ 2\theta \pm 0,2 \text{ }^\circ 2\theta$ ;  $10,1 \text{ }^\circ 2\theta \pm 0,2 \text{ }^\circ 2\theta$ ; y  $12,8 \text{ }^\circ 2\theta \pm 0,2 \text{ }^\circ 2\theta$ . Otro agrupamiento característico incluye el pico a  $31,1 \text{ }^\circ 2\theta \pm 0,2 \text{ }^\circ 2\theta$ .

**Tabla 26:** Condiciones de medición para el patrón en XRPD de ilaprazol racémico, forma E.

<b>Condición de medición:</b>		Condición de procesamiento de datos:	
Tubo de rayos X:		Suavizado	[AUTO]
diana	= Cu	Puntos de suavizado	= 57
tensión	= 40,0 (kV)	Sustracción B.G.	[AUTO]
corriente	= 30,0 (mA)	Puntos de obtención de muestras	= 27
Hendiduras		Tiempos de repetición	= 30
Hendidura de divergencia	= 1,00000 (grad)	Ka1-a2 Separado	[MANUAL]
Hendidura de dispersión	= 1,00000 (grad)	Proporción Ka1 a2	= 50,0 (%)
Hendidura de recepción	= 0,15000 (mm)	Búsqueda de picos	[AUTO]
Barrido		Puntos diferenciales	= 35
Eje director	= 2Theta/Theta	Umbral de <b>FWHM</b>	= 0,050 (grad)
Intervalo de barrido	= 2,519 -39,979	Umbral de intensidad	= 30 (por mil)
Modo de barrido	= Barrido continuo	Proporción <b>FWHM (n-1)/n</b>	= 2
Velocidad del barrido	= 0,0040 (grad/min)	Corrección de errores del sistema:	[NO]
Inclinación del muestreo	= 0,0200 (grad)	Corrección de picos precisos:	[NO]
Tiempo prefijado	= 300,00 (s)		

10

**Tabla 27:** Posiciones de los picos del patrón de XRPD para la forma E de ilaprazol

Posición ( $^\circ 2\theta \pm 0,2 \text{ }^\circ 2\theta$ )	Intensidad relativa
8,0	85
10,2	84
12,8	67
14,5	43
16,0	58
16,5	88
17,6	73
18,9	48
19,3	70
21,2	49
21,6	46
22,2	57
22,7	100
23,4	45
24,7	32
25,8	67
27,2	30
28,7	36
29,2	32
31,3	35
31,9	24
33,7	19
34,7	18
35,4	18
37,0	17
38,8	16

La Fig. 50 es el termograma de TGA del ilaprazol racémico, forma E. La curva de TG muestra una pérdida de peso insignificante (< 0,02 %) hasta 100 °C, lo que indica que el material está sin solvatar. Se observa una pérdida de peso del 5,3 % de 100 a 170 °C, principalmente debido a la descomposición.

La Fig. 51 es el termograma de TGA del ilaprazol racémico, forma E. La Forma E exhibe una endotermia menor cercana al 99 °C y una endotermia cercana a 163 °C (inicio: 157 °C) seguida inmediatamente por una exotermia brusca. La naturaleza de la endotermia menor no se investigó- El resto de acontecimientos DSC se deben, muy probablemente, a la fusión y descomposición concomitante.

- 5 La Fig. 52 es el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del ilaprazol racémico, forma E, en  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ . Todos los picos cercanos a 5,32 ppm se deben al disolvente, no al ilaprazol.

- 10 La Fig. 53 es el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  CP/MAS en estado sólido del ilaprazol racémico, forma E. Externamente se hace referencia al espectro contra glicina a 176,5 ppm. Las posiciones de los picos en el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  en estado sólido se indican en la Tabla 28, redondeados a las 0,1 ppm más próximas. El pico que se produce a 62,4 puede superponerse con los picos del excipiente.

**Tabla 28: Picos de la RMN de  $^{13}\text{C}$  en estado sólido para ilaprazol racémico, forma E.**

PPM	ALTURA
165,7	85,1
153,2	84,6
148,0	91,7
141,2	99,3
137,7	86,6
135,4	90,9
123,9	67,3
122,0	75,8
119,0	95,2
117,0	49,5
116,2	51,5
112,2	66,2
103,6	64,3
62,4	25,8
56,4	141,8
13,2	74,1

La Fig. 54 muestra el espectro de IR del ilaprazol racémico, forma E. La Tabla 29 indica los picos de IR.

**Tabla 29. Posiciones de los picos del espectro de IR de ilaprazol, forma E.**

Posición ( $\text{cm}^{-1} \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ )
688
732
756
823
866
890
950
963
1019
1046
1054
1066
1083
1095
1119
1147
1182
1232
1259
1285
1300
1339
1359
1392
1434
1482

(continuación)

Posición (cm <sup>-1</sup> ± 4 cm <sup>-1</sup> )
1517
1525
1585
1629
1733
1905
2363
2594
2800
2840
2889
2980
3008
3068
3128

**Ejemplo 8: Formulaciones de comprimidos de liberación retardada**

5 Se prepararon comprimidos de liberación retardada que contienen 40 mg de ilaprazol racémico, formas A, B o F y se estudiaron las velocidades de disolución de los comprimidos. Los comprimidos eran idénticos, con la excepción de la forma cristalina de ilaprazol. Las composiciones cualitativas y cuantitativas de los comprimidos de liberación retardada de ilaprazol racémico, 40 mg (incluidas las composiciones fabricadas usando las formas A, B y F) se describen en la Tabla 30. Los comprimidos de liberación retardada de 40 mg se prepararon de acuerdo con el procedimiento de fabricación mostrado en la Figura 55.

Tabla 30. Composición de los comprimidos de liberación retardada, 40 mg.

Ingrediente	Norma de calidad	Enumerado	Función	mg/comprimido
Comprimido principal				
Ilaprazol racémico (Forma A, B o F)	Interna	-	P. activo	40,00
Hidróxido de magnesio	USP	IID	Estabilizante	40,00
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)	NF	IID	Diluyente/ Aglutinante	58,75
Lactosa monohidrato (Foremost Lactose 312)	NF	IID	Diluyente	58,75
Celulosa microcristalina (Avicel PH 102)	NF	IID	Diluyente/ Aglutinante	58,75
Lactosa monohidrato (Foremost Fast-Flo 316)	NF	IID	Diluyente	58,75
Glicolato de almidón sódico (Explotab)	NF	IID	Disgregante	12,14
Dióxido de sílice coloidal (Cab-O-Sil M5P)	NF	IID	Deslizante	0,8983
Estearato de magnesio	NF	IID	Lubricante	1,980
Sub-recubrimiento				
Opadry YS-1-19025-A Clear <sup>1</sup>	Interna	IID	Material de recubrimiento	36,67
Agua purificada*	USP	N/A	Disolvente	c.s.
Recubrimiento entérico				
Acryl-EZE 93F19255 Clear <sup>2</sup>	Interna	-	Recubrimiento entérico	36,67
Agua purificada*	USP	N/A	Disolvente	c.s.
Total				403,4

\* Eliminado durante el procesamiento.

IID – Indica que el uso del ingrediente está avalado por la base de datos de ingredientes inactivos de la FDA.  
c.s. – cantidad suficiente

N/A -no aplicable, los disolventes se eliminan durante el procesamiento.

1 Contiene hipromelosa, USP y polietilenglicol 400, NF.

2 Contiene copolímero de ácido metacrílico de tipo C, NF; polietilenglicol 8000, NF; bicarbonato sódico, USP; sílice anhídrico coloidal, NF; laurilsulfato sódico, NF; y talco, USP.

10 El procedimiento de la velocidad de disolución se modificó para que sea consistente con USP <711>, procedimiento A de liberación retardada y para cambiar la longitud de onda de detección UV en el estado ácido del ensayo. Para el estado ácido se usó una longitud de onda de 340 nm y para la etapa de tampón se usó una longitud de onda de 306 nm. El perfil de disolución deseado fue Q= 70 % en 60 minutos. Los perfiles de disolución de los comprimidos que

contienen las formas A, B y F de ilaprazol racémico se presentan en la tabla 31.

**Tabla 31.** Comparación de la disolución de los comprimidos de liberación retardada, 40 mg, usando ilaprazol racémico, las formas A, B y F.

Haprazol racémico forma en comprimido	% de etapa ácida Disuelto en 2 horas Media Mín - Máx	Liberación de fármaco en estado de tampón, % disuelto			
		Media Mín - Máx (% RSD)			
		15 min	30 min	45 min	60 min
Forma A	1 0 - 2	54 48 - 61 (9,8)	75 70 - 78 (4,1)	82 79 - 87 (3,6)	86 84 - 91 (3,3)
Forma B*	0 0 - 0	34 1 - 43 (33,6)	53 43 - 59 (8,3)	60 52 - 68 (7,5)	65 56 - 74 (7,4)
Forma F	0 0 - 0	43 33 - 47 (13,0)	71 66 - 74 (4,8)	83 79 - 87 (4,6)	89 85 - 95 (5,0)

\*Las pruebas de la etapa 1-3 realizadas según la USP. N= 24 resultados publicados.

5 El perfil de disolución relativamente más lento para el comprimido de la forma B fue inesperado en base a los datos de solubilidad relativa para las formas A, F y B de ilaprazol ( $A < F < B$ ). Los comprimidos que contienen el fármaco en forma B tenían una distribución del tamaño de partícula relativamente más pequeño en comparación con la forma A y la forma F. La forma B fue más lenta en humedecerse y disolverse en el tampón de disolución que la forma A y la forma F.

10 **Ejemplo 9: Estudio De biodisponibilidad de parasol a partir de comprimidos de liberación retarda que contienen ilaprazol racémico, formas A, B y F.**

La biodisponibilidad del ilaprazol desde los comprimidos de liberación retardada que contienen ilaprazol racémico, forma A, F y B. Este estudio se realizó para evaluar la biodisponibilidad del ilaprazol de comprimidos de liberación retardada de 40 nmg de ilaprazol fabricados como se describe en el ejemplo 8.

15 **Diseño del estudio y administración de dosis:** Los sujetos fueron asignados aleatoriamente a números iguales a uno de tres grupos en secuencia (Tabla 32).

**Tabla 32. Secuencias del régimen**

Secuencia	Número de sujetos	Secuencia del régimen		
		Periodo 1	Periodo 2	Periodo 3
1	16	Forma A	Forma F	Forma B
2	16	Forma B	Forma A	Forma F
3	16	Forma F	Forma B	Forma A

**Forma A** como un único comprimido de liberación retardada de 40 mg de ilaprazol.  
**Forma B** como un único comprimido de liberación retardada de 40 mg de ilaprazol.  
**Forma F** como un único comprimido de liberación retardada de 40 mg de ilaprazol.  
**Nota:** El fármaco del estudio se administró con 240 ml de agua tras un mínimo de 10 horas de ayuno. Los sujetos ayunaron durante 4 horas tras la dosis.

20 Los sujetos recibieron todos los regímenes de un modo cruzado de acuerdo con el grupo de la secuencia al que han sido aleatorizados. Para cada periodo, el confinamiento comenzó el día 1 y terminó el día 2 una vez completados todos los procedimientos. Se produjo un intervalo de lavado de al menos 5 días entre las dosis de cada periodo. Cada sujeto recibió 3 dosis de ilaprazol racémico 40 mg, cada dosis administrada con 240 ml de agua. El día 1 de cada periodo, los sujetos recibieron el régimen al que han sido asignados aproximadamente a las 0800 horas. Los sujetos ayunaron durante 10 horas antes de la dosis y permanecieron en ayunas hasta 4 horas después de la dosis cuando se sirvió un almuerzo estándar.

25 **Recolección de muestras y bioanálisis:** Las concentraciones en plasma de ilaprazol, sulfuro de ilaprazol y sulfota de ilaprazol se determinaron de muestras de 3 ml de sangre obtenidas comenzando el día 1 a 0 horas (antes de la dosis), y 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 20, 24, 28 y 32 tras la dosis en cada periodo. Las concentraciones en plasma de ilaprazol se determinaron usando el método de CL-EM/EM en PPD (Middleton, WI). El límite inferior de cuantificación (LLOQ) para ilaprazol t sus metabolitos fue 5,00 ng/ml con un alícuota de 0,100 ml de plasma.

30 **Análisis estadísticos y farmacocinéticos:** Los parámetros farmacocinéticas para ilaprazol se estimaron usando procedimientos no compartimentales estándar con WinNonlin Professional Versión 4.1 (Pharsight Co., Mountain View, CA).

Los criterios de valoración farmacocinéticos incluyeron el tiempo hasta alcanzar la primera concentración cuantificable ( $t_{lag}$ ), el tiempo hasta alcanzar la concentración máxima ( $t_{m\acute{a}x}$ ), la concentración máxima en plasma ( $C_{m\acute{a}x}$ ), el área bajo la curva concentración plasmática frente al tiempo (AUC) desde el tiempo cero hasta la última concentración cuantificable ( $AUC_t$ ) y hasta el infinito ( $AUC_{\infty}$ ), la semivida de eliminación en fase terminal ( $t_{1/2z}$ ), el aclaramiento oral aparente (CL/F) y el volumen de distribución aparente ( $V_z/F$ ).

Para el ilaprazol  $t_{lag}$ ,  $t_{m\acute{a}x}$ , y los logaritmos naturales de  $C_{m\acute{a}x}$  y las AUC, se adaptó un modelo de análisis de la varianza (ANOVA) que incluyó efectos fijos de la secuencia, el periodo y la forma de cristal, así como un efecto aleatorio del sujeto anidado dentro de la secuencia. Se realizaron comparaciones pareadas entre ilaprazol racémico, formas B o F y la forma A. Se computaron intervalos de confianza del noventa por ciento para la biodisponibilidad relativa entre regímenes.

**Resultados farmacocinéticos:** En la figura 56 se presentan los perfiles de la concentración media frente al tiempo para ilaprazol (formatos lineal y log-lineal) tras la administración de una única dosis oral de 40 mg de ilaprazol como ilaprazol racémico, forma A, B o F.

En la tabla 33 se presentan las estimaciones medias de los parámetros farmacocinéticos para concentraciones plasmáticas de ilaprazol tras la administración de una única dosis oral de 40 mg de ilaprazol racémico, forma A, B o F.

**Tabla 33:** Estimaciones de los parámetros farmacocinéticos en plasma de ilaprazol en sujetos adultos sanos tras la administración de una única dosis oral de 5 mg de ilaprazol racémico, formas A, B o F

	$t_{lag}$ (h)	$t_{m\acute{a}x}$ (h)	$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	$AUC_t$ (ng h/ml)	$AUC_{\infty}$ (ng h/ml)	$t_{1/2z}$ (h) <sup>a</sup>	CL/F (l/h)	$V_z/F$ (l)
<b>Forma A</b>								
N	44	44	44	44	44	44	44	44
Media	1,16	4,14	651,68	5066,75	5454,11	8,89 (6,95)	9,34	111,60
CV %	62	24	49	40	38	60	70	81
<b>Forma B</b>								
N	44	44	44	44	44	44	44	44
Media	1,22	3,50	522,51	3812,50	4087,99	9,48 (7,76)	11,70	160,34
CV %	65	36	38	37	36	63	52	76
<b>Forma F</b>								
N	44	44	44	44	44	44	44	44
Media	1,18	4,01	554,18	4256,66	4672,37	9,66 (7,29)	11,29	134,72
CV %	90	26	50	43	40	52	81	54

a: Media aritmética (media armónica).

El  $t_{lag}$  y el  $t_{m\acute{a}x}$  de ilaprazol fueron similares con independencia de la forma cristalina de ilaprazol racémico que se administró. El promedio del  $t_{lag}$  medio de ilaprazol fue de aproximadamente 1,2 horas y el  $t_{m\acute{a}x}$  medio varió de 3,5 a 4,1 horas. La  $C_{m\acute{a}x}$  media y los valores de AUC de ilaprazol fueron más altos para la forma A y más bajos para la forma B. La  $C_{m\acute{a}x}$  media y los valores de  $AUC_{\infty}$  para ilaprazol de la forma B fueron aproximadamente 20 % y 25 % menores, respectivamente, que los valores observados para la forma A. La  $C_{m\acute{a}x}$  media y los valores de  $AUC_{\infty}$  para ilaprazol de la forma F fueron aproximadamente 15 % y 14 % menores, respectivamente, que los valores observados para la forma A. Los valores de  $t_{1/2z}$  medio armónico fueron similares para las formas A, B y F y variaron de aproximadamente 7,0 a 7,8 horas. Los valores de aclaramiento oral aparente medio y del volumen de distribución fueron mayores para la forma B y menores para la forma A. Los resultados del análisis estadístico del ANOVA se resumen en la tabla 34.

**Tabla 34.** Comparación estadística de las estimaciones del parámetro farmacocinético para ilaprazol racémico, formas A, B y F.

Parámetro	Estimación puntual	Intervalo de confianza del 90 %
<b>(i) Régimen B frente al Régimen A</b>		
$C_{m\acute{a}x}$	0,8292	0,7185 - 0,9570
$AUC_t$	0,7630	0,6646 - 0,8759
$AUC_{\infty}$	0,7609	0,6624 - 0,8740
<b>(ii) Régimen C vs. Régimen A</b>		
$C_{m\acute{a}x}$	0,8456	0,7327 - 0,9759
$AUC_t$	0,8288	0,7220 - 0,9515
$AUC_{\infty}$	0,8456	0,7362 - 0,9713

(continuación)

Parámetro	Estimación puntual	Intervalo de confianza del 90 %
<b>Régimen A:</b> Forma A como un único comprimido de liberación retardada de 40 mg de ilaprazol.		
<b>Régimen B:</b> Forma B como un único comprimido de liberación retardada de 40 mg de ilaprazol.		
<b>Régimen C:</b> Forma F como un único comprimido de liberación retardada de 40 mg de ilaprazol.		

5 Los límites inferiores de los intervalos de confianza del 90 % para las proporciones de los valores centrales cuando se administró ilaprazol racémico como una única dosis oral del comprimido de 40 mg como forma B (Régimen B) respecto a una única dosis oral del comprimido de 40 mg como la forma A (Régimen A) estaban por debajo del límite de bioequivalencia inferior de 0,80 para  $C_{m\acute{a}x}$ , AUC y  $AUC_{\infty}$ , y los intervalos de confianza no incluyeron 1. Para la  $C_{m\acute{a}x}$  y la AUC, la estimación puntual indicó que los valores para la forma B eran aproximadamente un 17 % y un 24 % menores, respectivamente, que los observados para la forma A.

10 Los límites inferiores de los intervalos de confianza del 90 % para las proporciones de los valores centrales cuando se administró ilaprazol racémico como una única dosis oral del comprimido de 40 mg como forma F (Régimen C) respecto a una única dosis oral del comprimido de 40 mg como la forma A (Régimen A) estaban por debajo del límite de bioequivalencia inferior de 0,80 para  $C_{m\acute{a}x}$ , AUC y  $AUC_{\infty}$ , y los intervalos de confianza no incluyeron 1. Las estimaciones puntuales indicaban que la  $C_{m\acute{a}x}$  de ilaprazol y los valores de AUC tras la administración de la forma F eran aproximadamente un 15 % y un 15 -17 % menores, respectivamente, que los observados para la forma A.

15 **Resumen farmacocinético:** Tras la administración de una única dosis oral de 40 mg de ilaprazol como comprimidos de liberación retardada que contienen la forma B, la exposición sistémica total, medida mediante la  $C_{m\acute{a}x}$  y la AUC fue de aproximadamente 17 % y 24 % menores, respectivamente, respecto a una única dosis oral de 40 mg de ilaprazol como comprimidos de liberación retardada que contienen la forma A.

20 Tras la administración de una única dosis oral de 40 mg de ilaprazol como comprimidos de liberación retardada que contienen la forma F, la exposición sistémica total, medida mediante la  $C_{m\acute{a}x}$  y la AUC fue de aproximadamente 15 % y 15 -17 % menores, respectivamente, respecto a una única dosis oral de 40 mg de ilaprazol como comprimidos de liberación retardada que contienen la forma A.

**Ejemplo 10: Estudio de RMN de  $^{13}C$  en estado sólido de ilaprazol racémico, formas A, B, F en formulaciones de liberación extendida de 40 mg**

25 Los comprimidos de liberación retardada que contienen 40 mg de ilaprazol racémico, formas A, B y F se estudiaron usando RMNss de  $^{13}C$  CP/MAS. El nivel de detección estimado para cada forma como impureza minoritaria en la forma mayoritaria fue de aproximadamente 15 % para las tres formas. Para garantizar que se puede obtener aproximadamente la misma respuesta para las tres formas y garantizar que las formas observadas no tienen una respuesta alta o baja, el retraso de la relajación y los tiempos de contacto de polarización cruzada se optimizaron de forma independiente para cada forma cristalina de ilaprazol. Las tres formas tenían un retraso de la relajación óptimo de 10 segundos y un tiempo de contacto óptimo de polarización cruzada de 4 milisegundos, condiciones que se usaron para el estudio. Como se muestra en la Fig. 57, la RMNss de  $^{13}C$  CP/MAS muestra una Buena especificidad para cada forma. La Fig. 57 demuestra que las regiones con la mayor especificidad par alas tres formas no se solapan con los picos de la mezcla de 40 mg de excipiente-solo placebo. Las posiciones de los picos para cada forma y mezcla de placebo se resumen en la Tabla 35. Se eligieron cuatro picos característicos para cada forma que son adecuados para formar la identificación como API neto y en forma de comprimidos y se enumeran en la Tabla 36.

**Tabla 35. Posiciones de los picos de RMNss de  $^{13}C$  CP/MAS de ilaprazol racémico para formulaciones de liberación retardada que contienen las formas A, B y F, y la mezcla de placebo**

Posición de los picos (ppm)			
Forma A	Forma B	Forma F	40 mg de la mezcla de placebo
165,1	163,5	164,2	179,3
163,9		156,1	152,4
154,7	155	148,4	105,5
	152,2		
148,5	149,5		92,8
145,3	142,2	143,2	89,3

40

(continuación)

Posición de los picos (ppm)			
Forma A	Forma B	Forma F	40 mg de la mezcla de placebo
141,8			87,2
139,1			84,0
137,2	135,7	137,5	74,7
127,4			72,7
124,1			71,8
122,2	121,5	121,0	69,4
120,1	118,3		65,5
	116,2		
<b>111,8<sup>3</sup></b>	<b>110,3<sup>a</sup></b>	<b>110,6<sup>a</sup></b>	62,0
<b>108,6<sup>a</sup></b>	<b>107,8<sup>a</sup></b>	<b>107,8<sup>a</sup></b>	45,5
<b>105,2<sup>a</sup></b>	<b>104,5<sup>a</sup></b>		37
<b>61,1<sup>a</sup></b>		<b>60,4<sup>a</sup></b>	33,4
<b>57,7<sup>a</sup></b>			21,8
<b>56,2<sup>a</sup></b>	<b>55,7<sup>a</sup></b>	<b>56,4<sup>a</sup></b>	14,4
12,6	11,5	10,5	

a. Picos que no muestran especificidad en comparación con los picos de las mezclas con placebo

5 **Tabla 36. Posiciones de los picos de RMNss de <sup>13</sup>C CP/MAS de ilaprazol racémico para formulaciones de liberación retardada que contienen las formas A, B y F, y posiciones característicos de los picos**

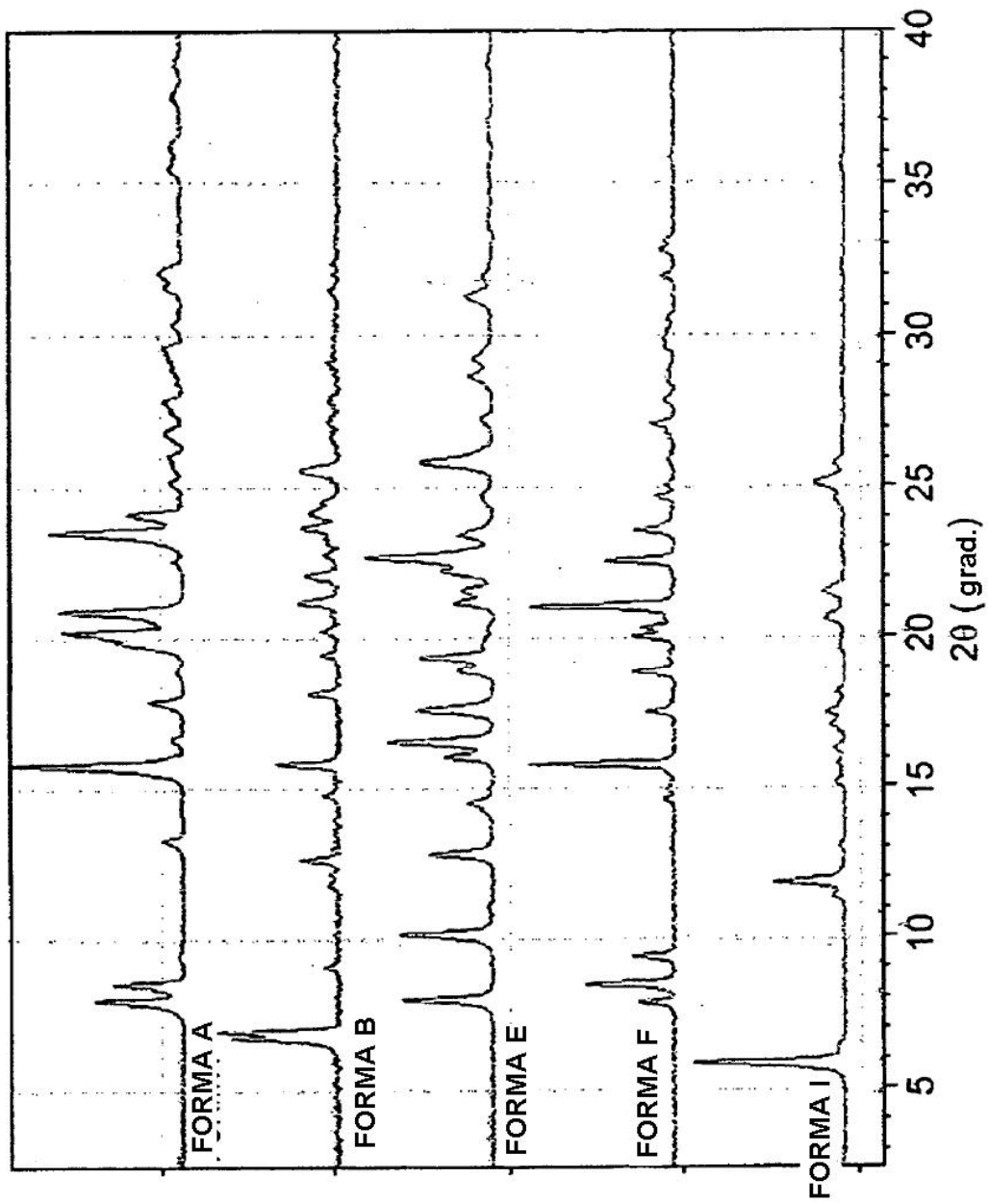
Posición aproximada de los picos (ppm)		
Forma A	Forma B	Forma F
139,1	152,2	156,1
127,4	135,7	143,2
124,1	116,2	110,6
12,6	11,5	10,5

## REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina de ilaprazol racémico **caracterizado por** un espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  CP/MAS en estado sólido que tiene picos en 139,1, 127,4, 124,1 y 12,6.
- 5 2. La forma cristalina de ilaprazol racémico de la reivindicación 1, que además **se caracteriza** por un termograma de calorimetría de barrido diferencial que tiene una temperatura de inicio de aproximadamente 167 °C.
3. La forma cristalina de ilaprazol racémico de la reivindicación 1, que además **se caracteriza** por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos a  $8,0^\circ 2\theta \pm 4,2^\circ 2\theta$ ,  $13,2^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$  y  $24,1^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$ .
4. Una forma cristalina de ilaprazol racémico **caracterizado por** un espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  CP/MAS en estado sólido que tiene picos en 156,1, 143,2, 110,6 y 10,5.
- 10 5. La forma cristalina de ilaprazol racémico de la reivindicación 4, que además **se caracteriza** por un termograma de calorimetría de barrido diferencial que tiene una temperatura de inicio de aproximadamente 170 °C.
6. La forma cristalina de ilaprazol racémico de la reivindicación 4, que además **se caracteriza** por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos a  $9,4^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$ ,  $17,5^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$ ,  $18,8^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$ ; y  $32,8^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$ .
- 15 7. Una forma cristalina de ilaprazol racémico **caracterizado por** un espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  CP/MAS en estado sólido que tiene picos en 152,2, 135,7, 116,2 y 11,5.
8. La forma cristalina de ilaprazol racémico de la reivindicación 7, que además **se caracteriza** por un termograma de calorimetría de barrido diferencial que tiene una temperatura de inicio de aproximadamente 159 °C.
- 20 9. La forma cristalina de ilaprazol racémico de la reivindicación 7, que además **se caracteriza** por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos a  $6,8^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$ ,  $9,1^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$ ,  $22,0^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$ , y  $25,5^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$ .
10. Una composición farmacéutica para usar en la inhibición de la secreción de ácido gástrico, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma cristalina de ilaprazol racémico de la reivindicación 1, 4 o 7, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 25 11. Una composición farmacéutica de la reivindicación 10 cuando depende de la reivindicación 1, 4 o 7, que contiene de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 mg de ilaprazol.
12. Una composición farmacéutica de la reivindicación 11, en la que la composición farmacéutica es una composición farmacéutica de liberación retardada.
- 30 13. Una forma cristalina de ilaprazol racémico de la reivindicación 1, 4 o 7 para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de un trastorno inflamatorio gastro intestinal.
14. Uso de una forma cristalina de ilaprazol racémico de la reivindicación 1, 4 o 7 para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de un trastorno inflamatorio gastro intestinal, en el que el medicamento permite que la cantidad de ilaprazol administrado varíe desde aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal del sujeto al día.

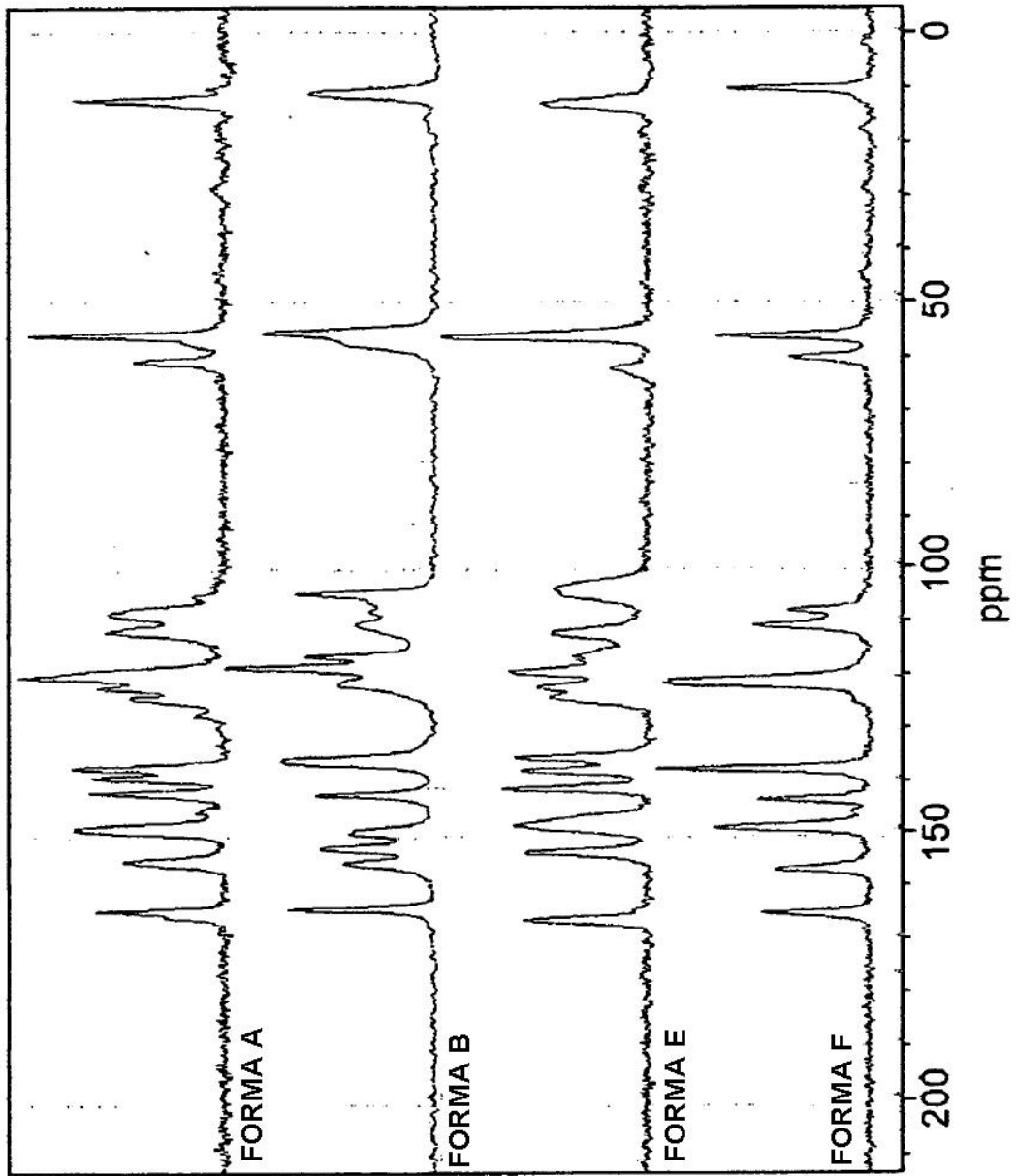
35



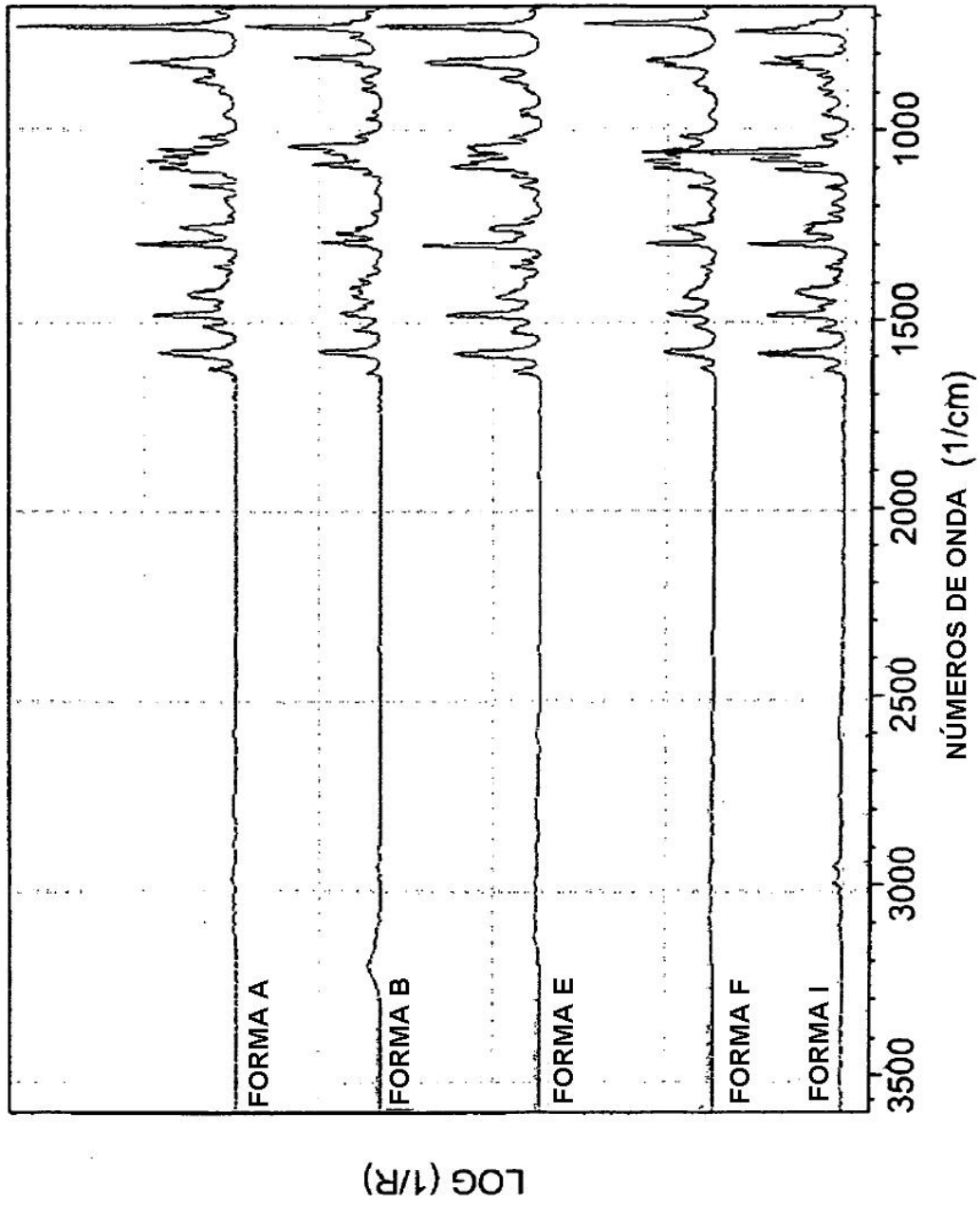


ESCALA ARBITRARIA

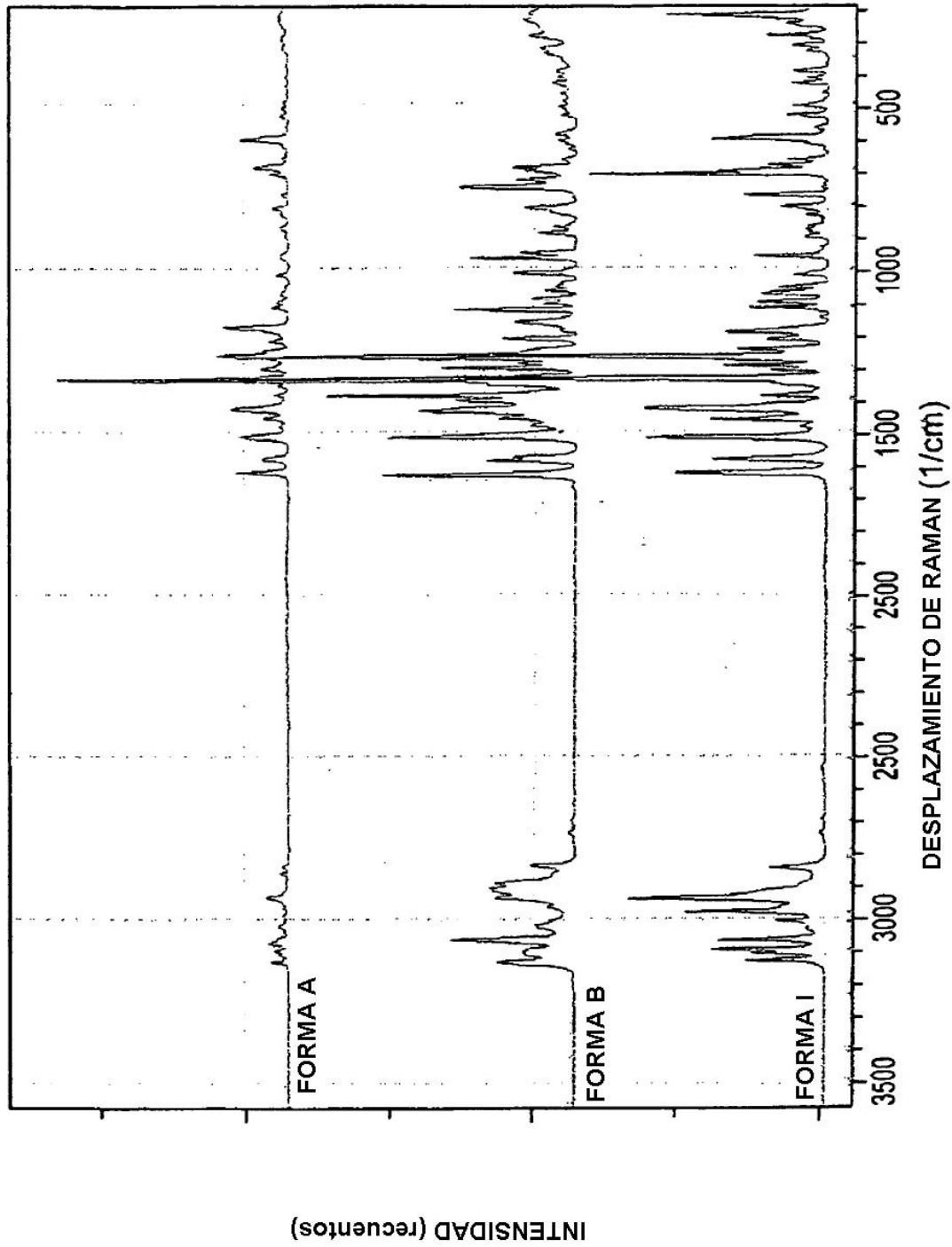
**FIG. 1**



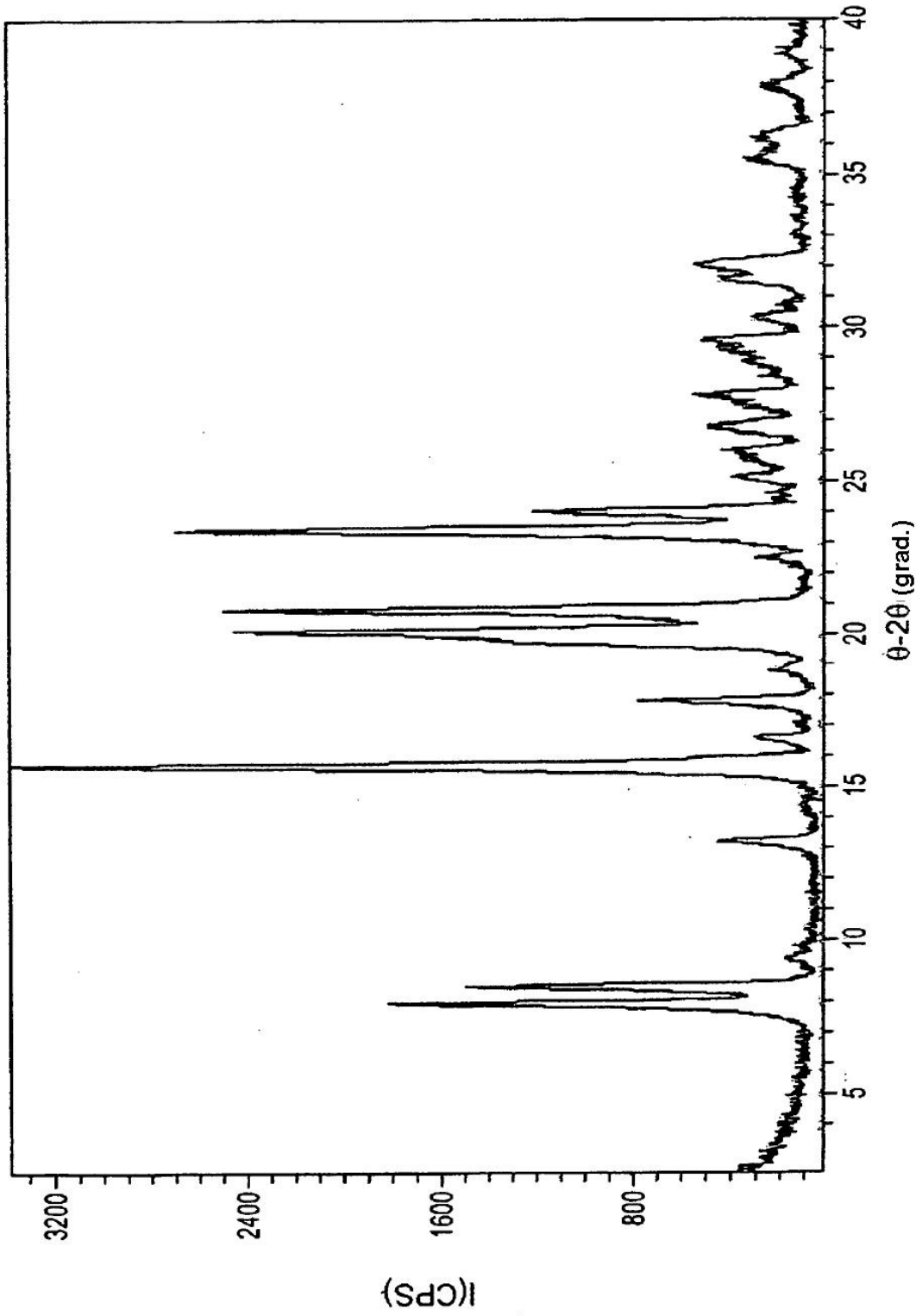
**FIG. 2**



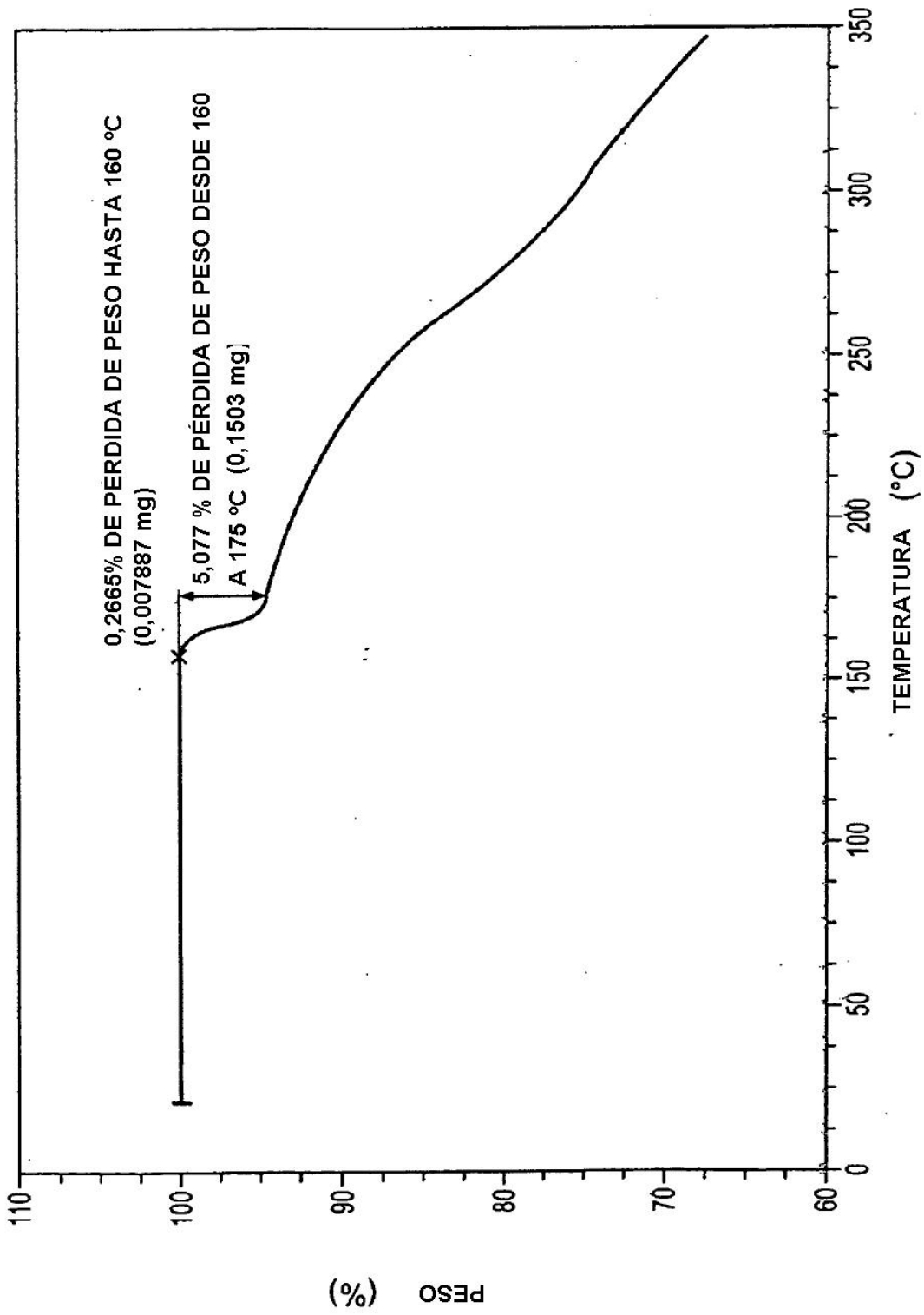
**FIG. 3**



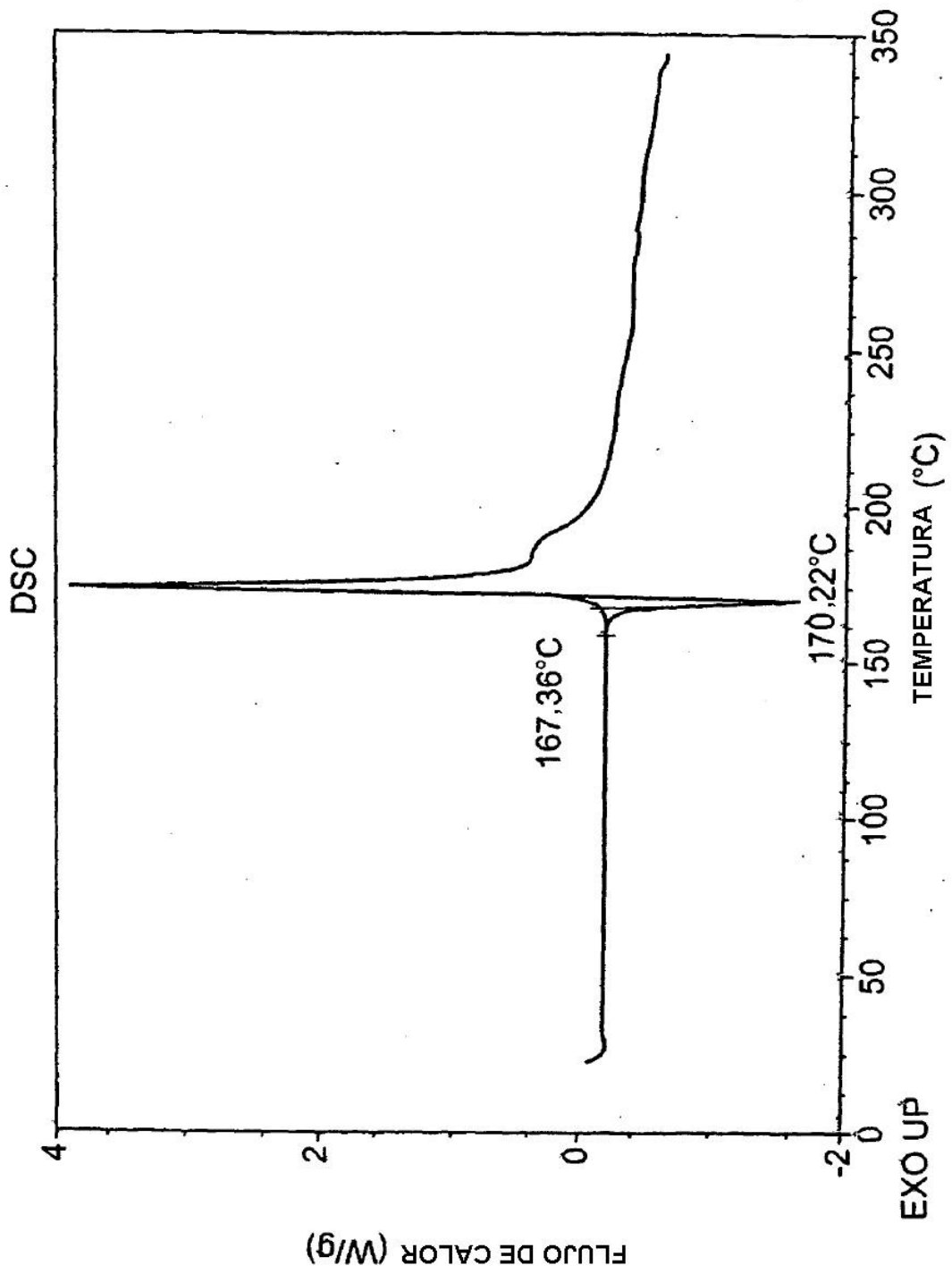
**FIG. 4**



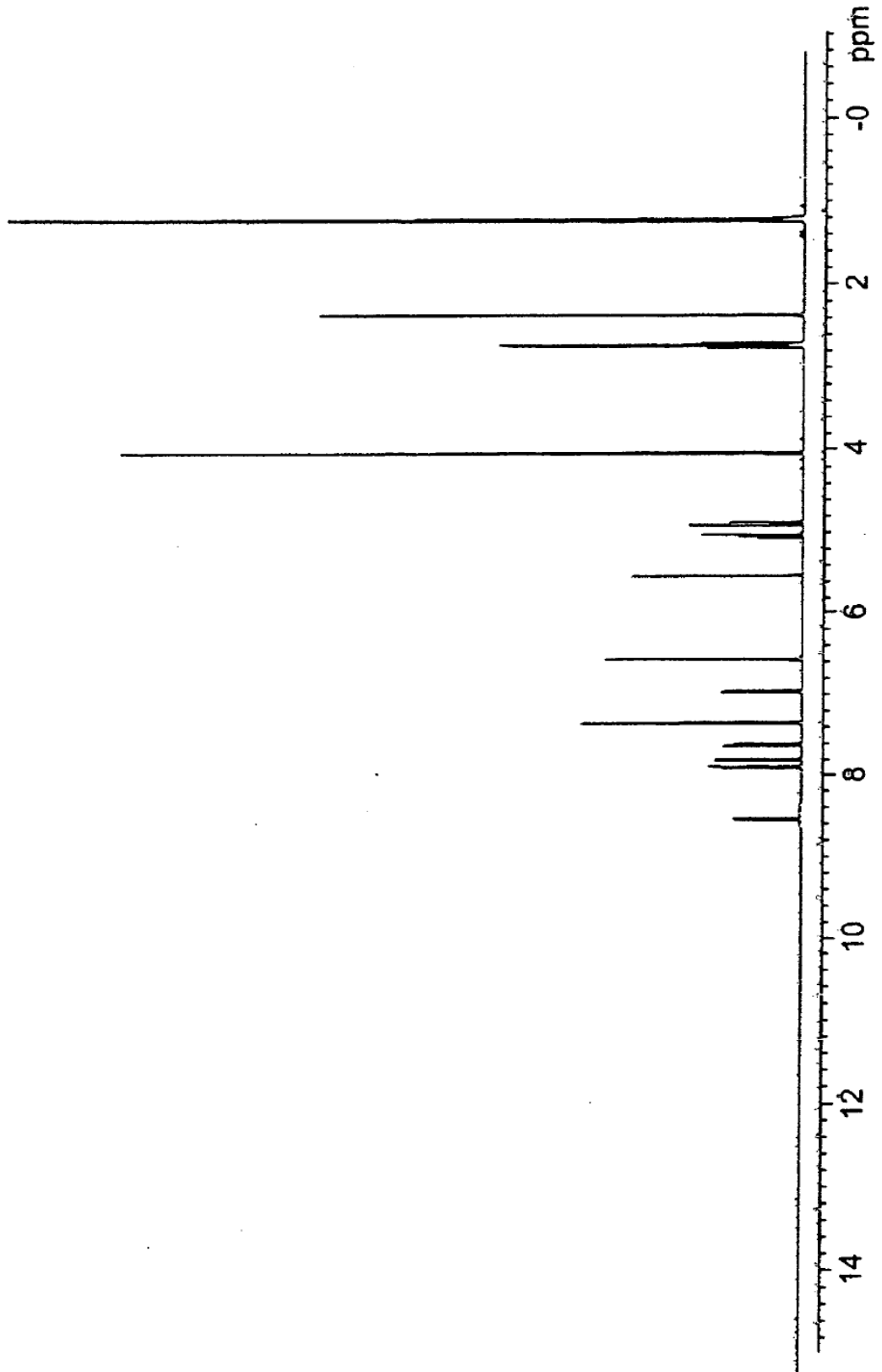
**FIG. 5**



**FIG. 6**

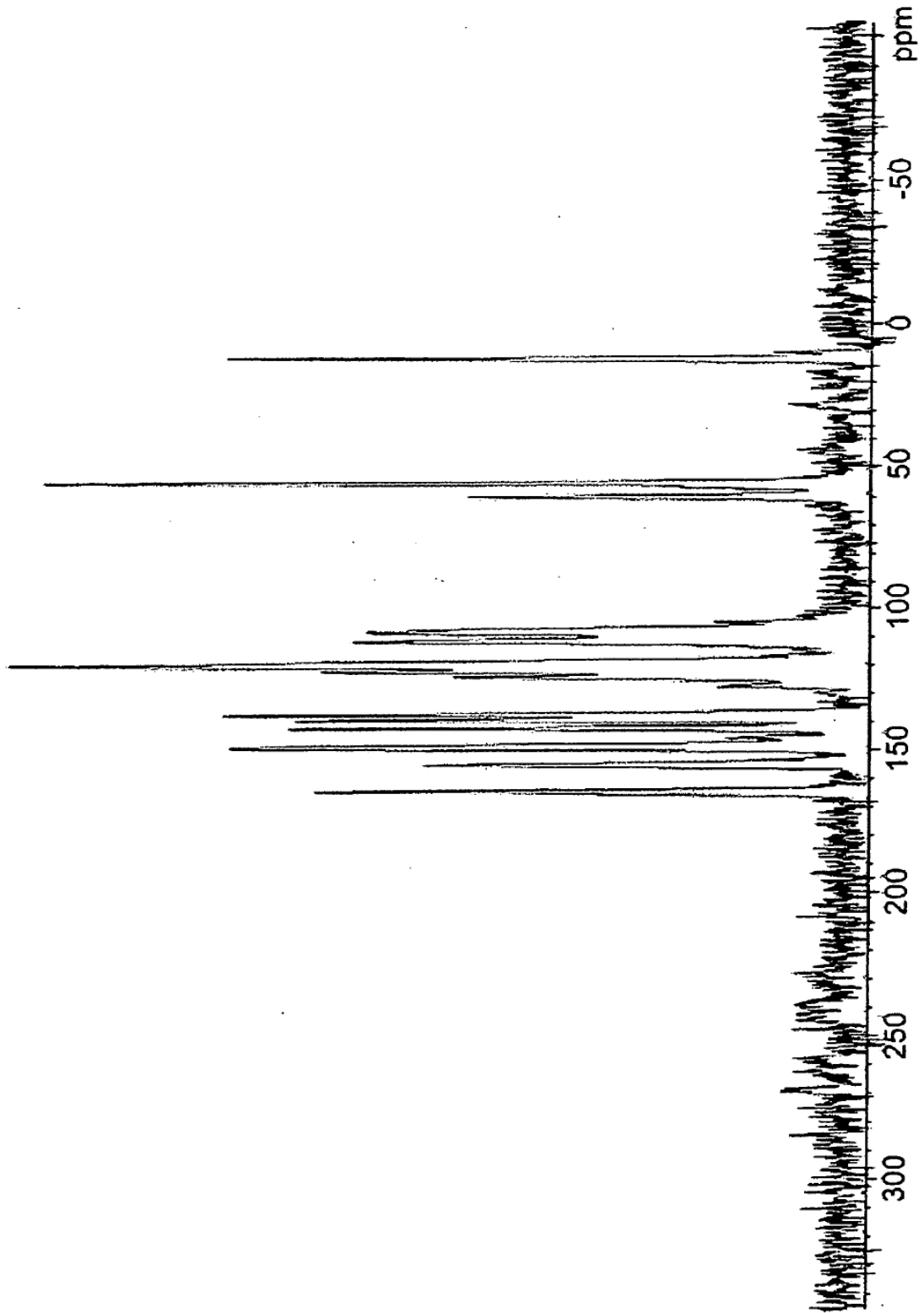


**FIG. 7**

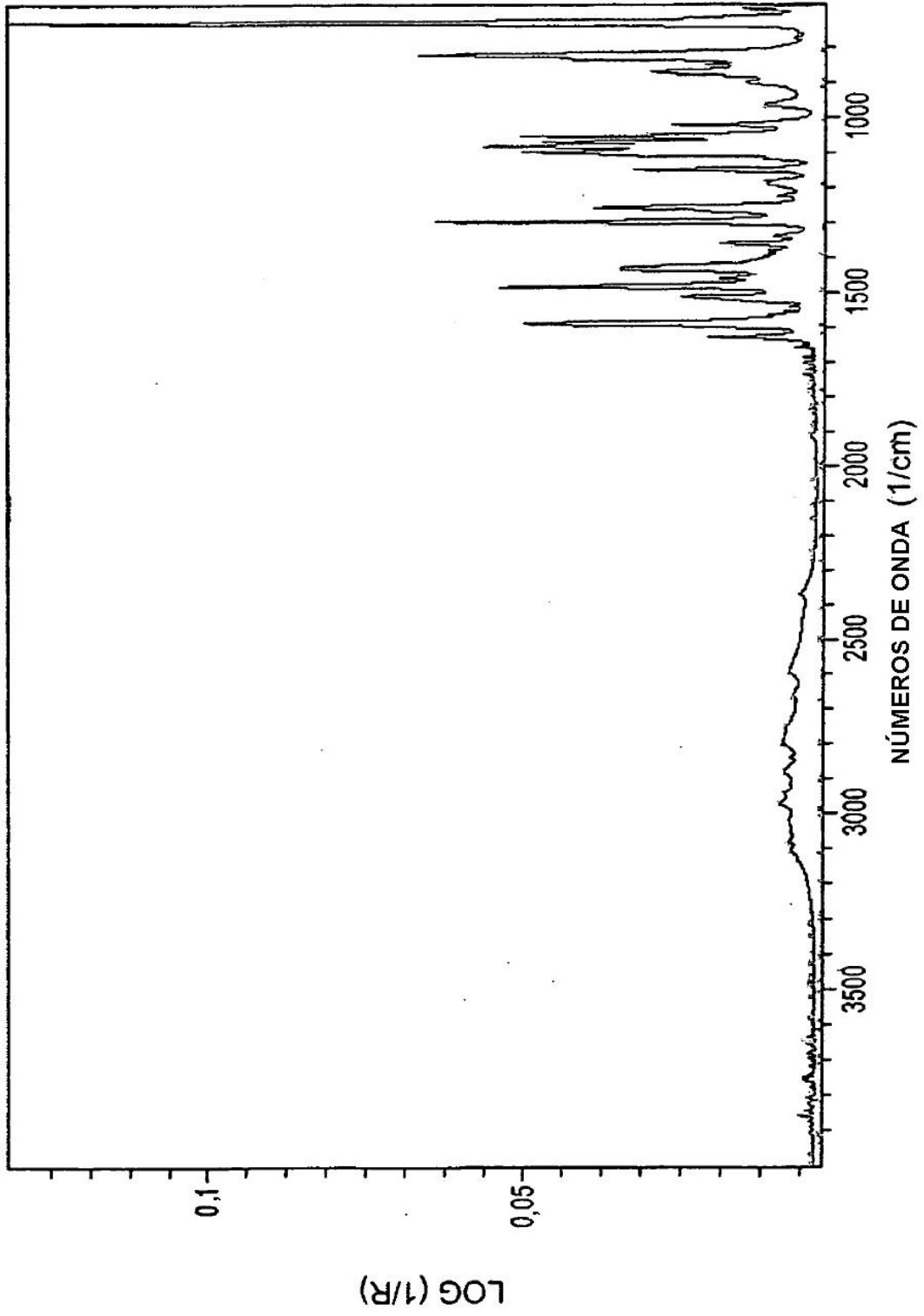


**FIG. 8**

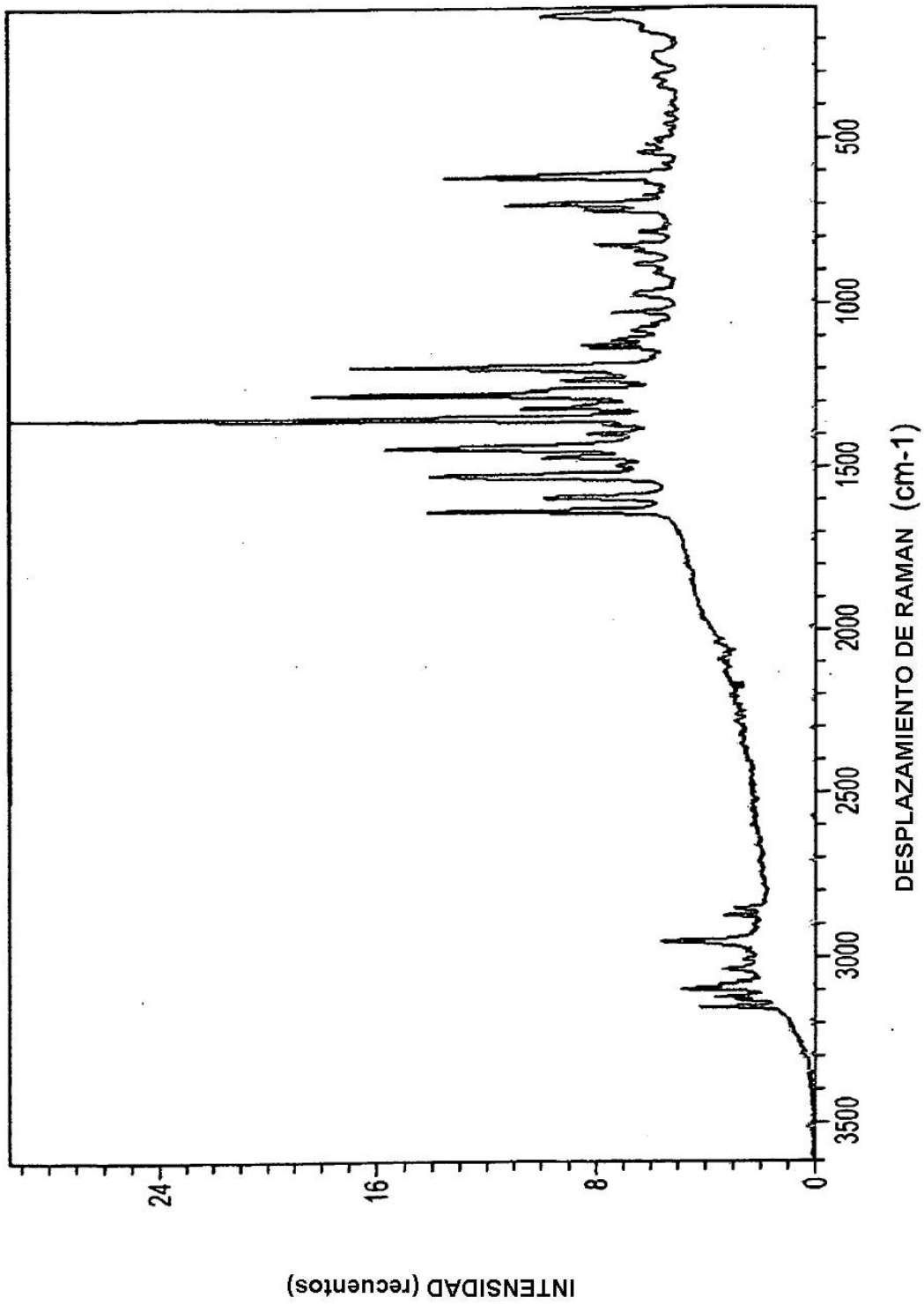




**FIG. 9**



**FIG. 10**



**FIG. 11**

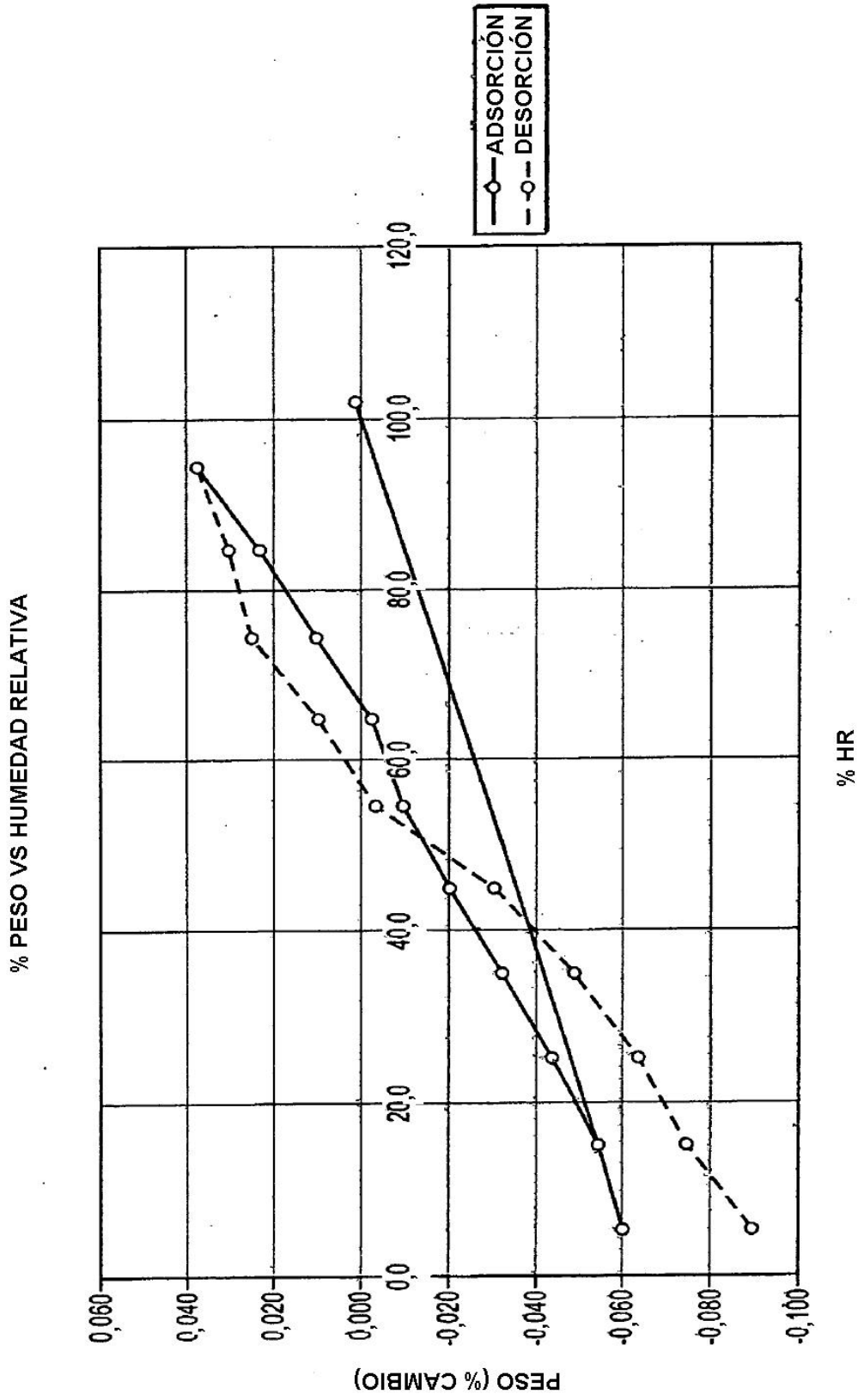
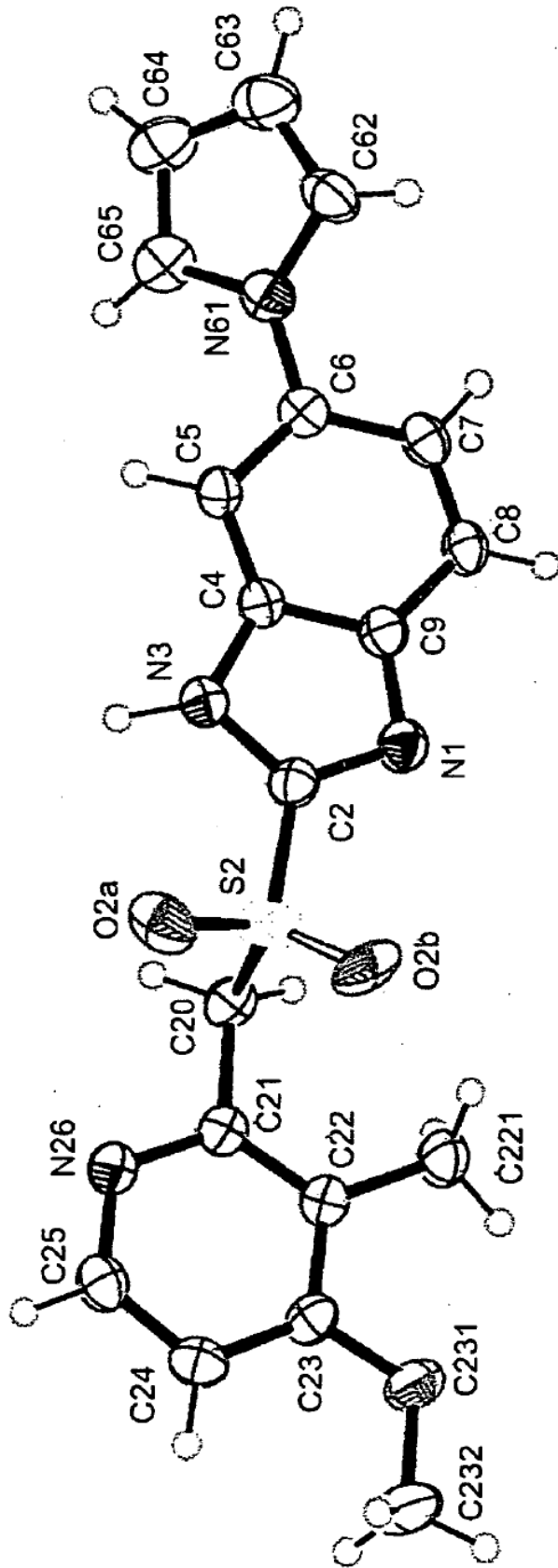
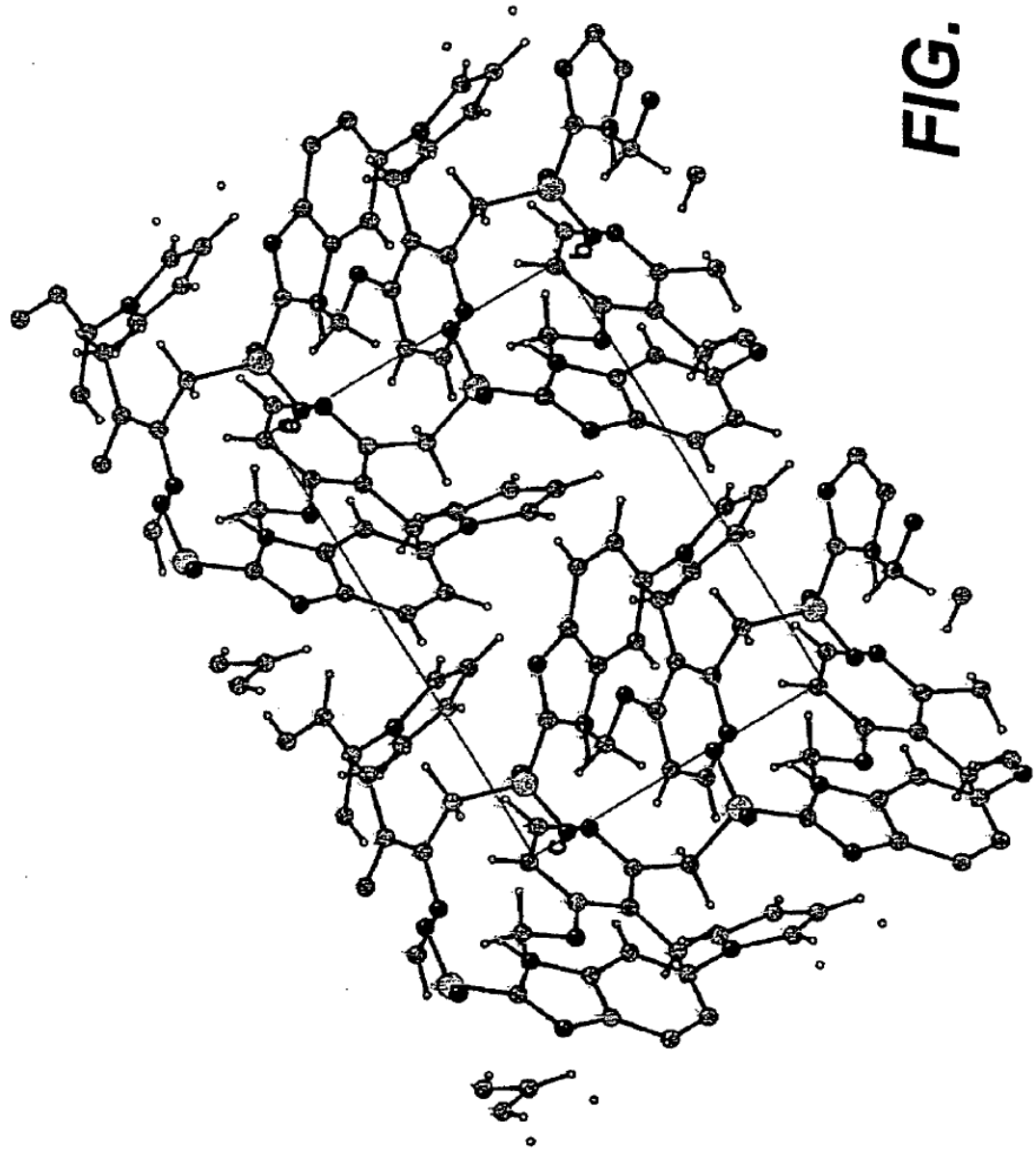


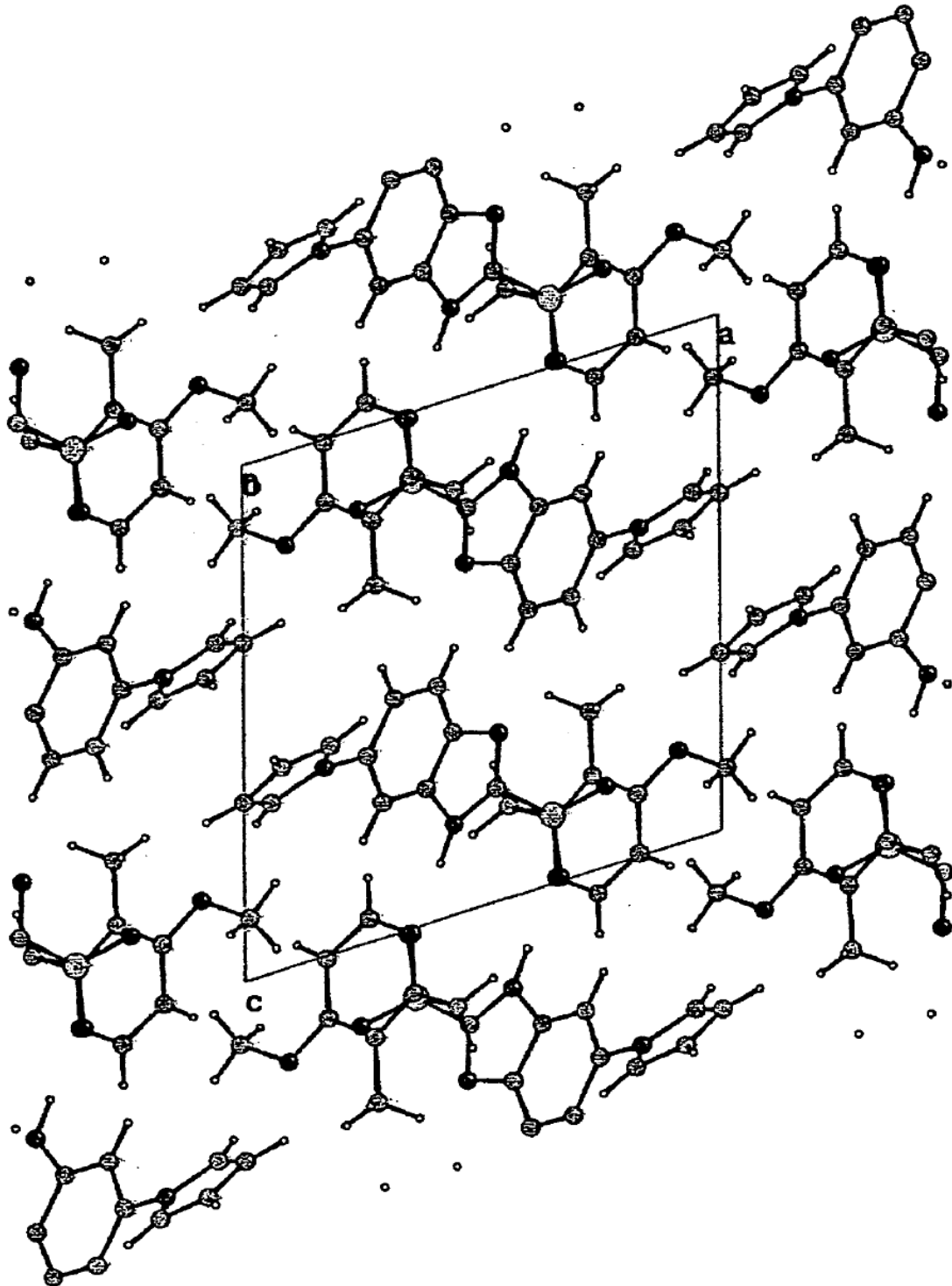
FIG. 12



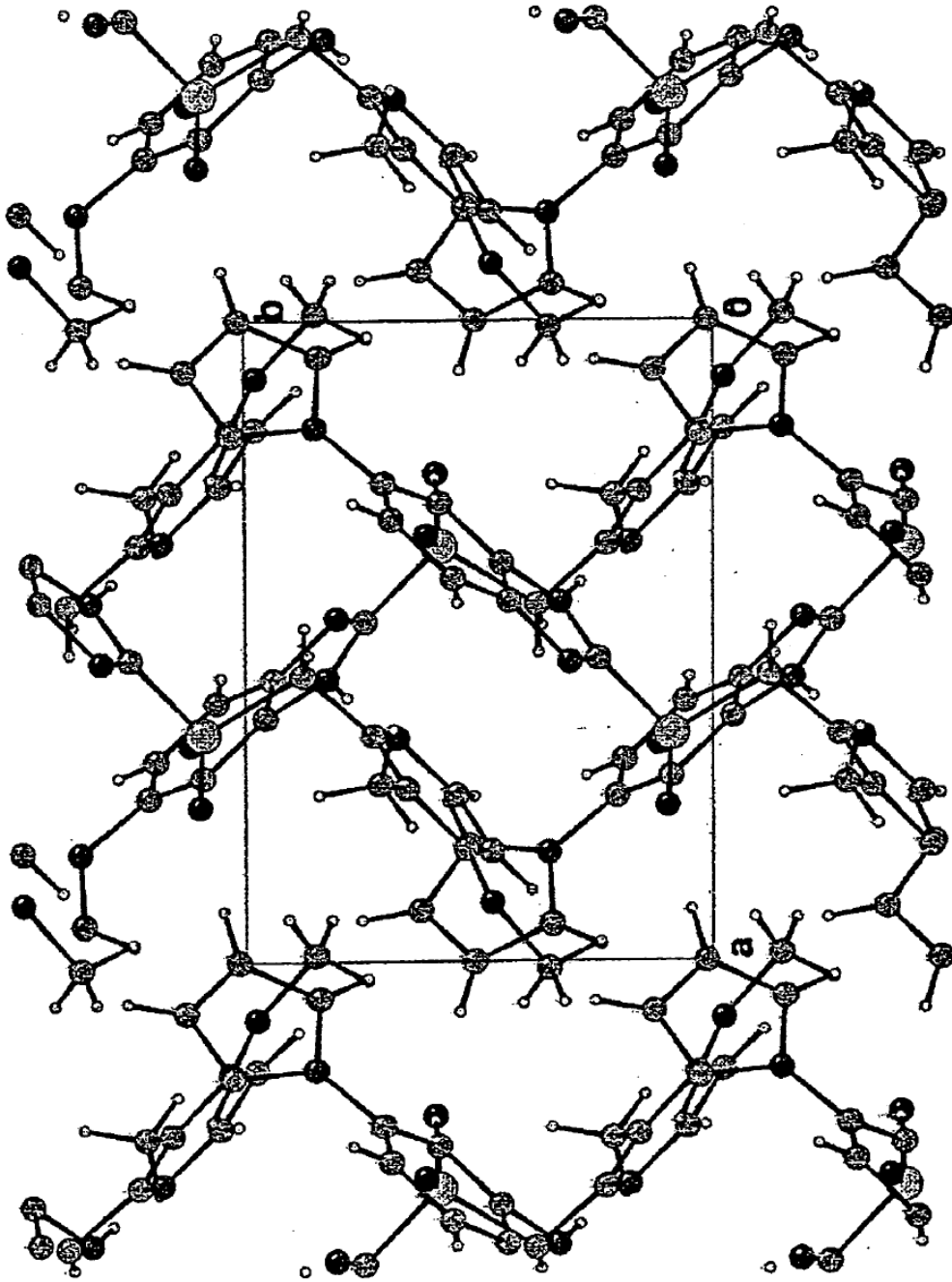
**FIG. 13**



**FIG. 14**

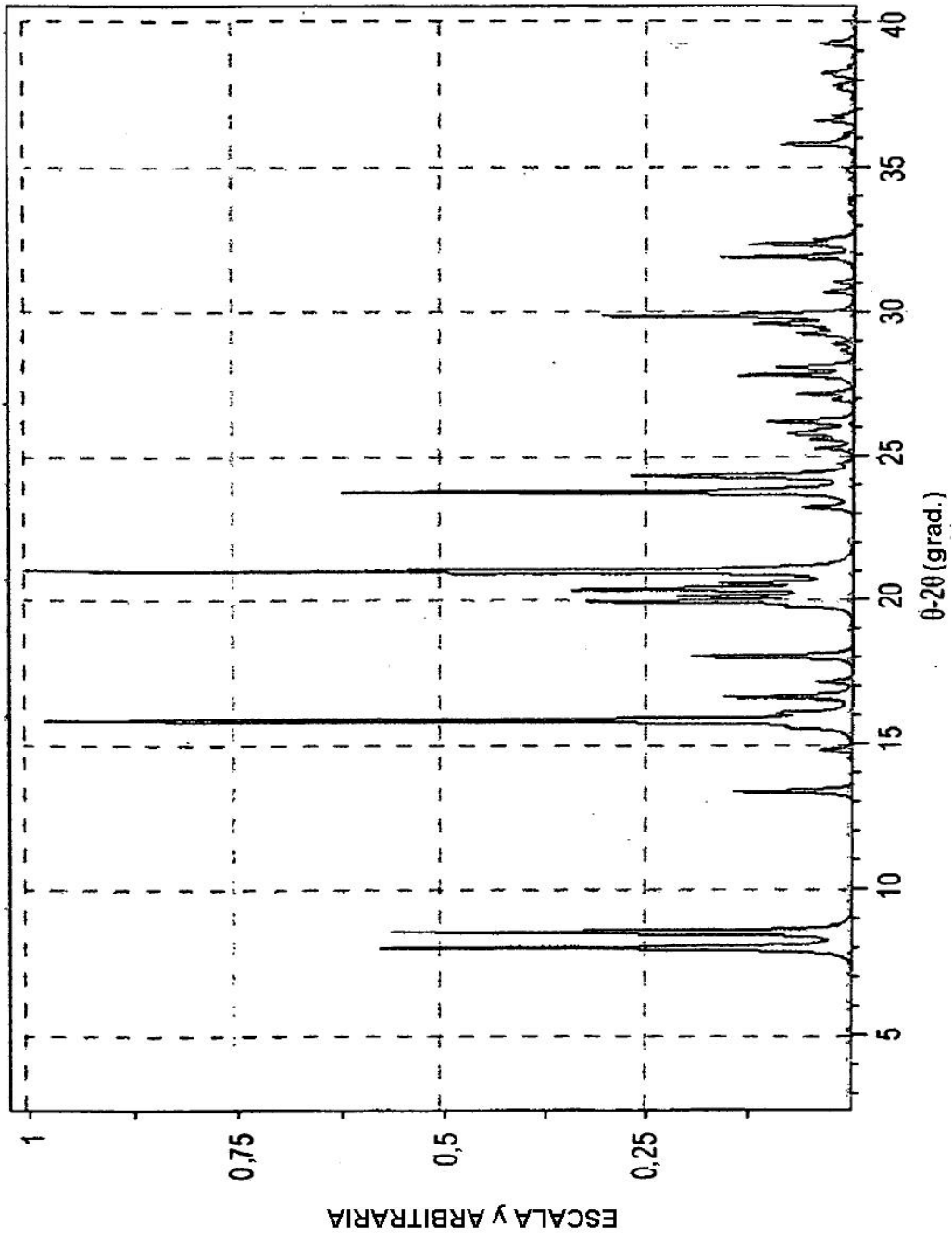


**FIG. 15**

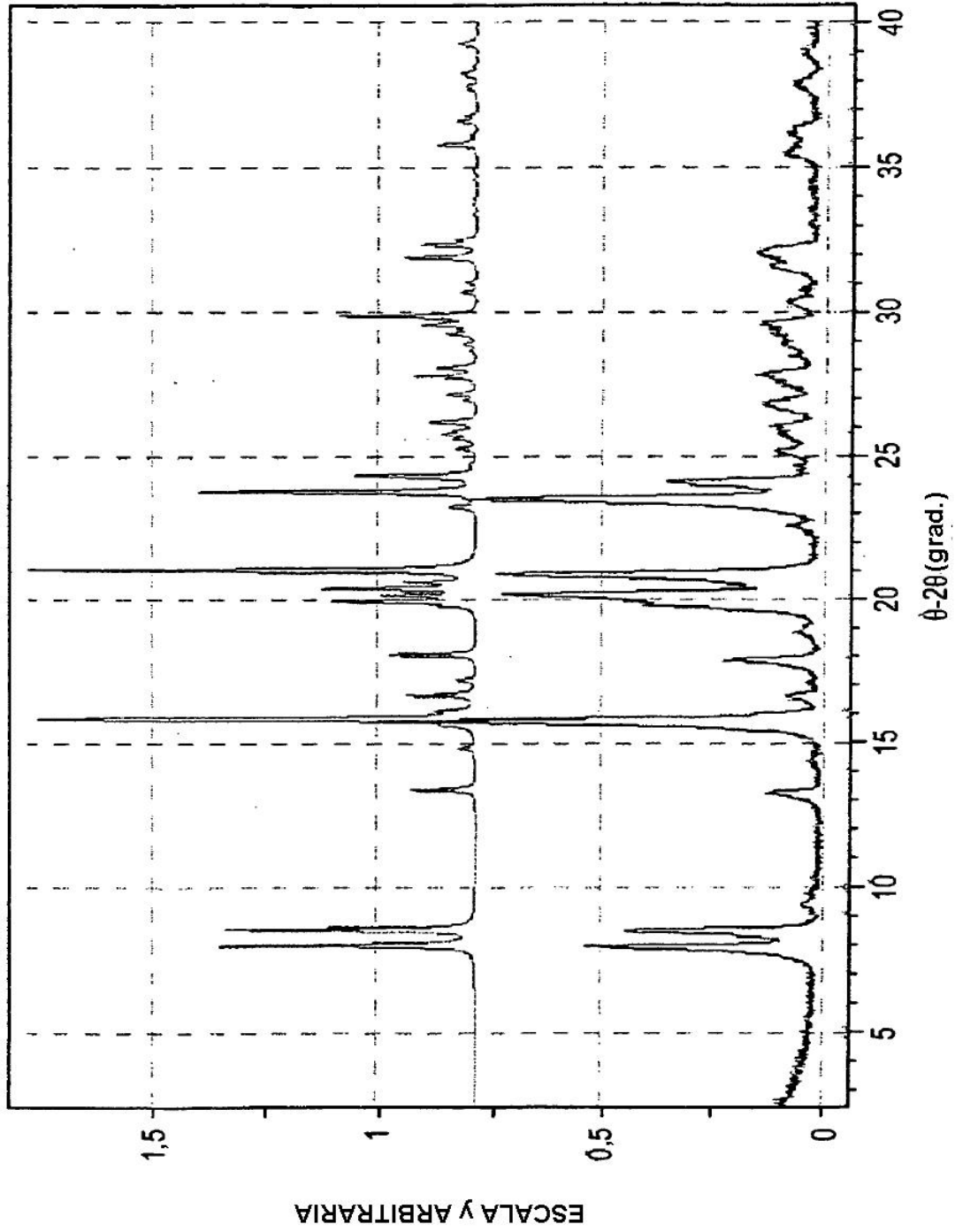


**FIG. 16**

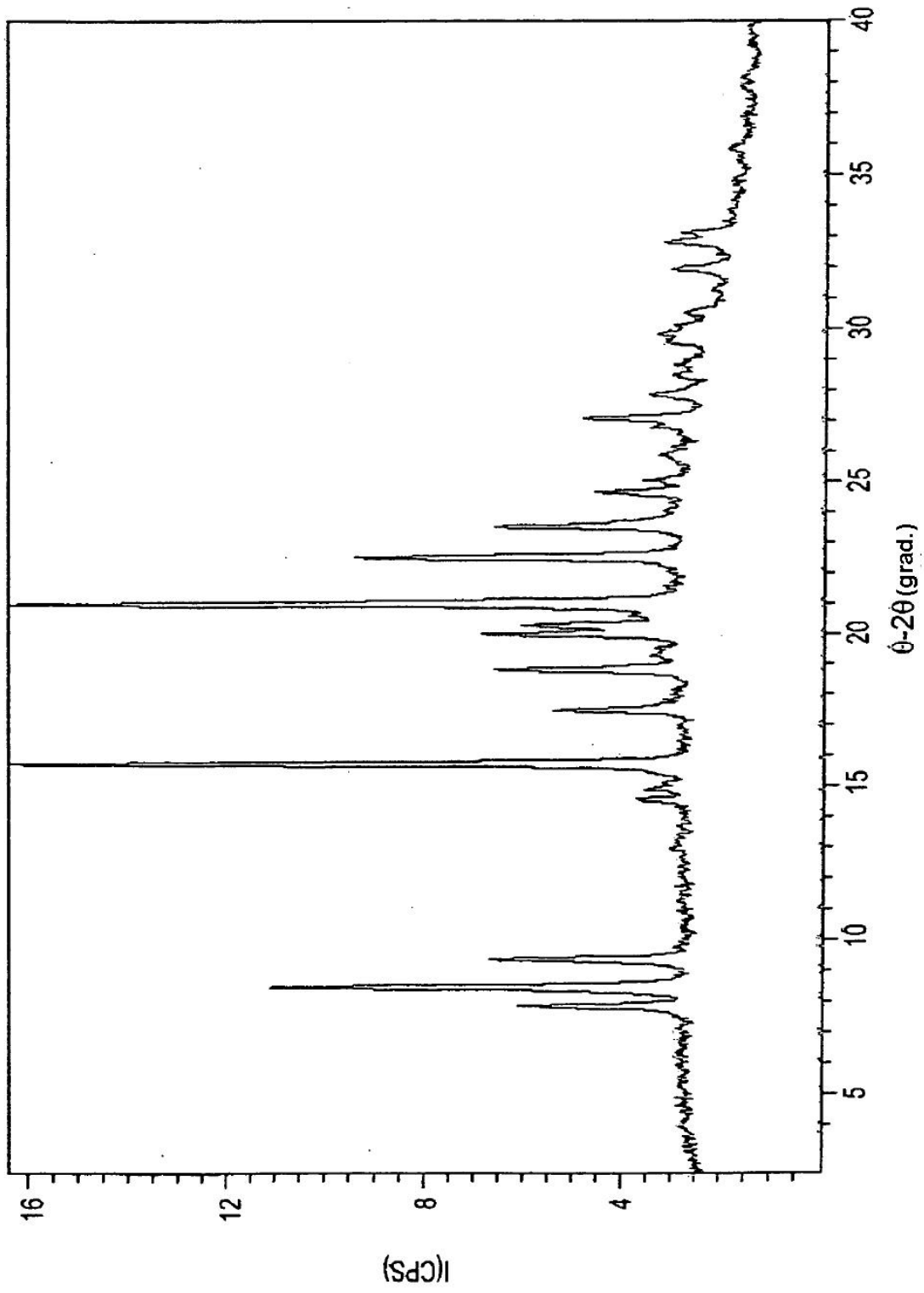




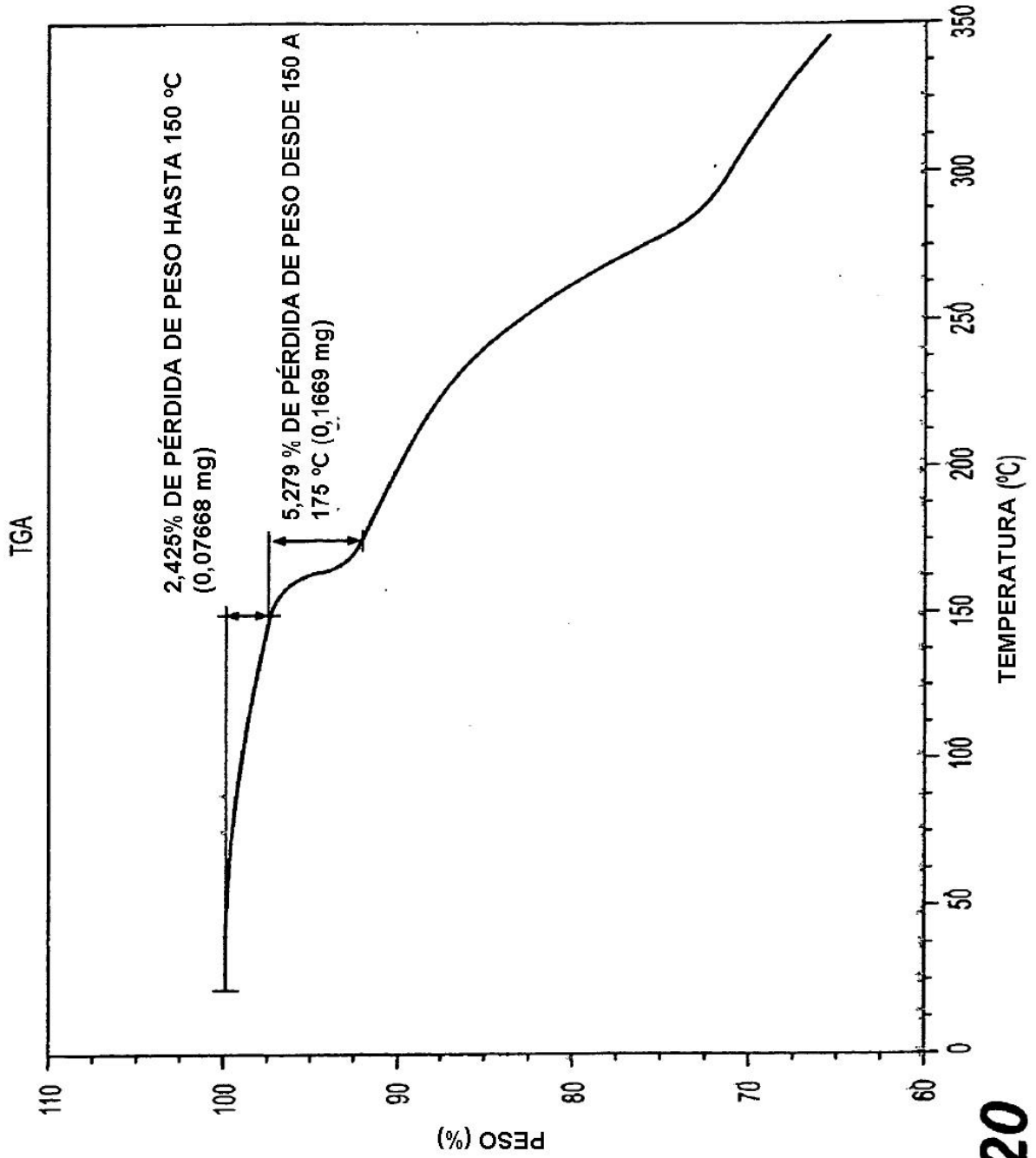
**FIG. 17**



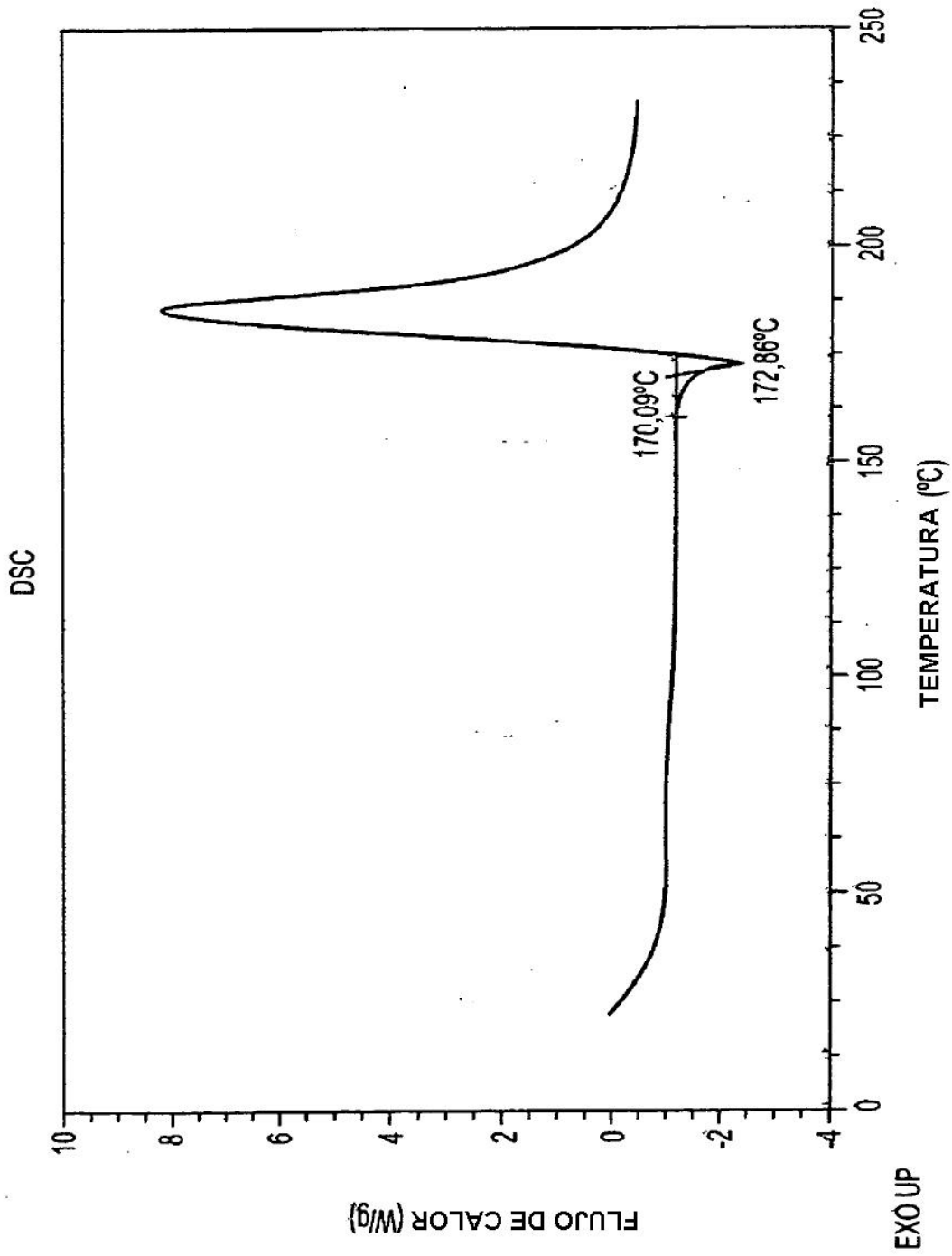
**FIG. 18**



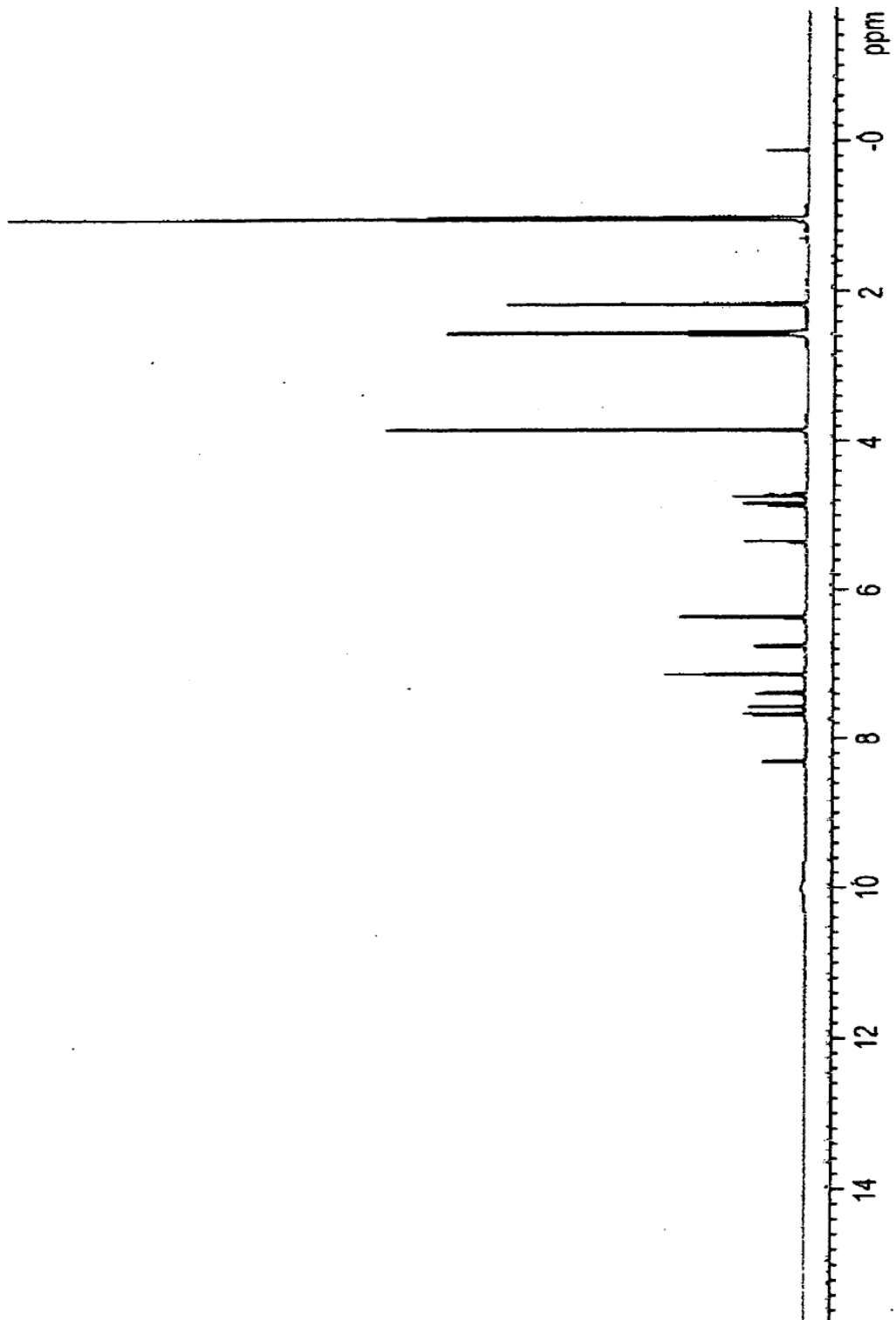
**FIG. 19**



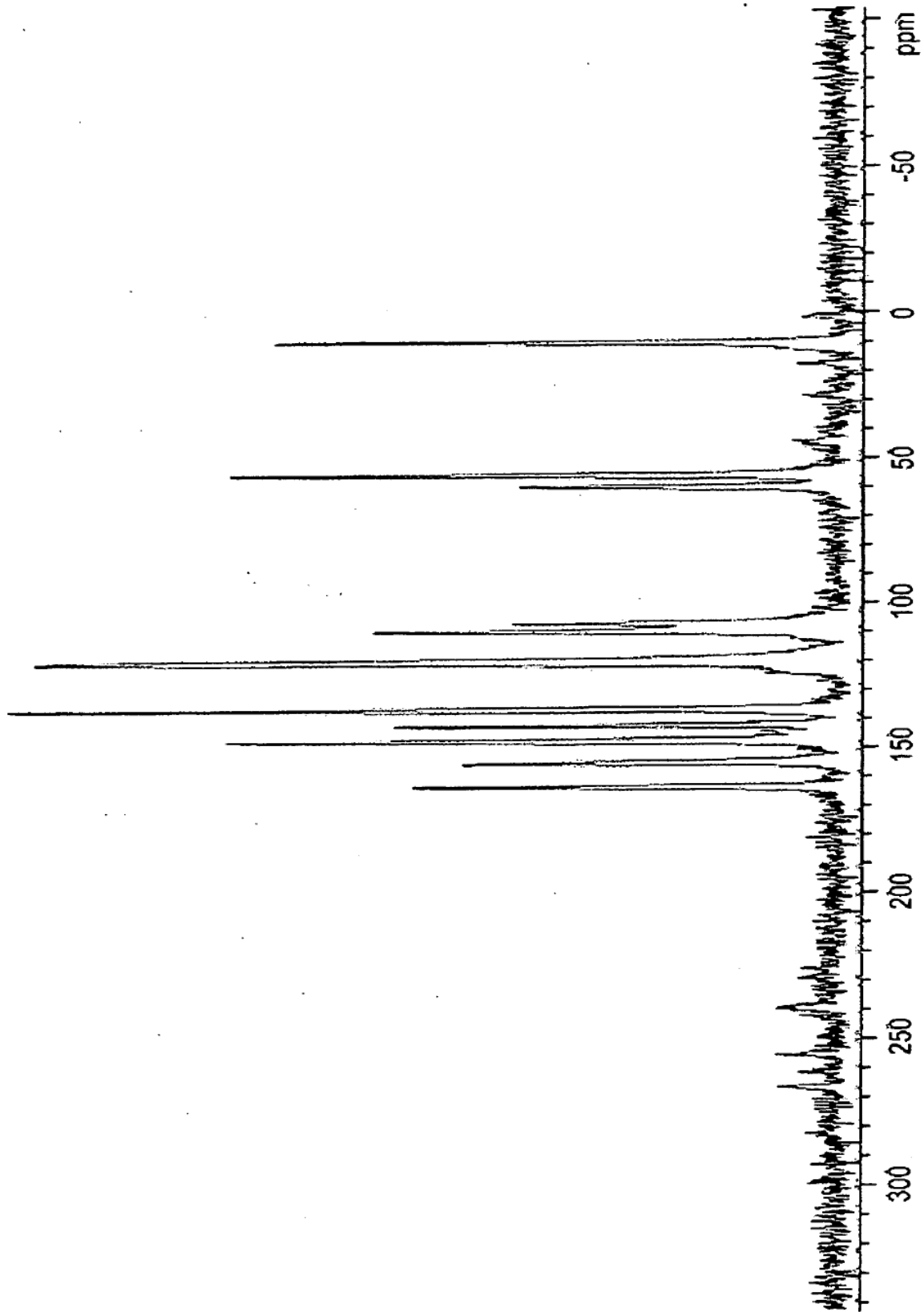
**FIG. 20**



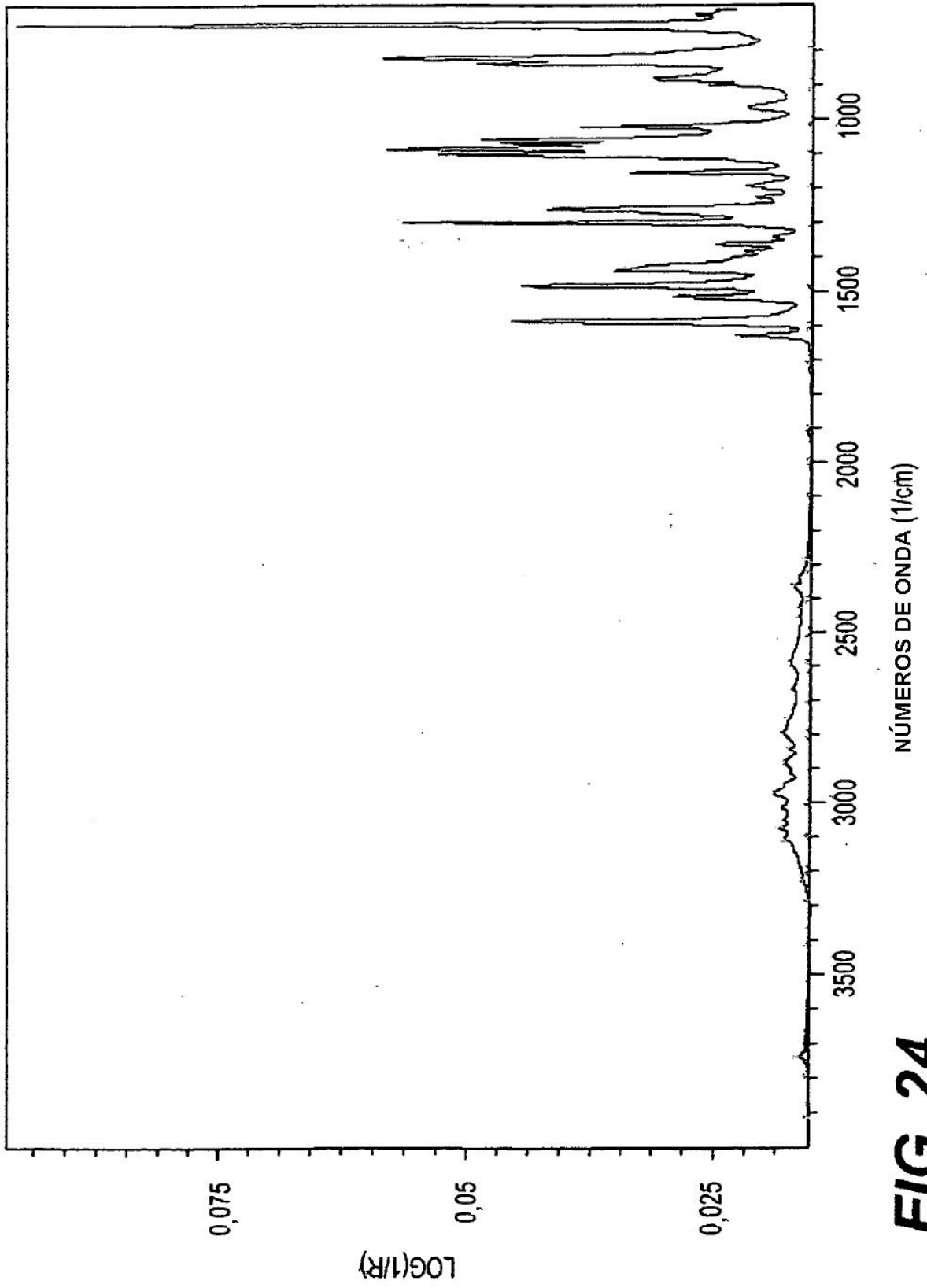
**FIG. 21**



**FIG. 22**

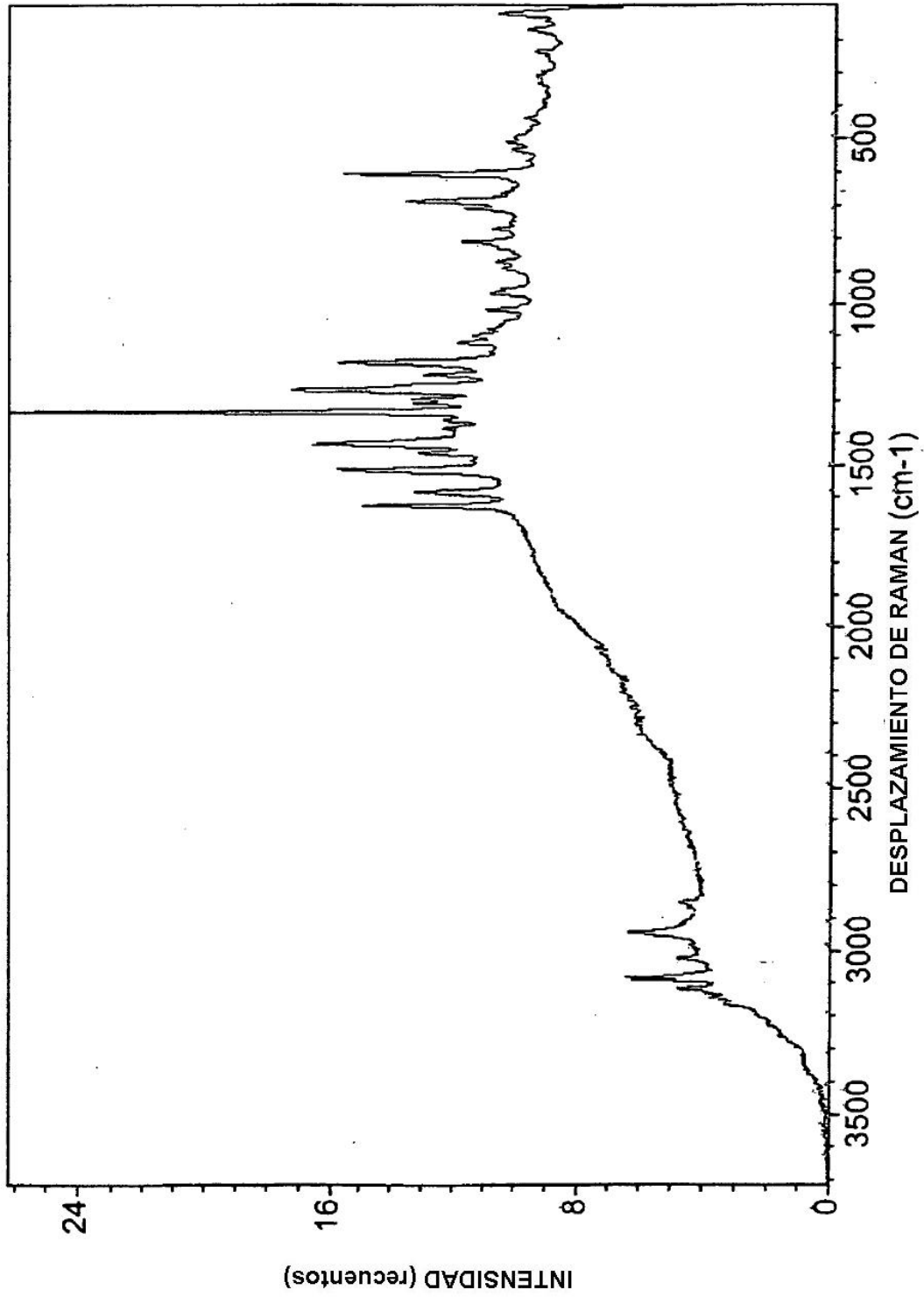


**FIG. 23**

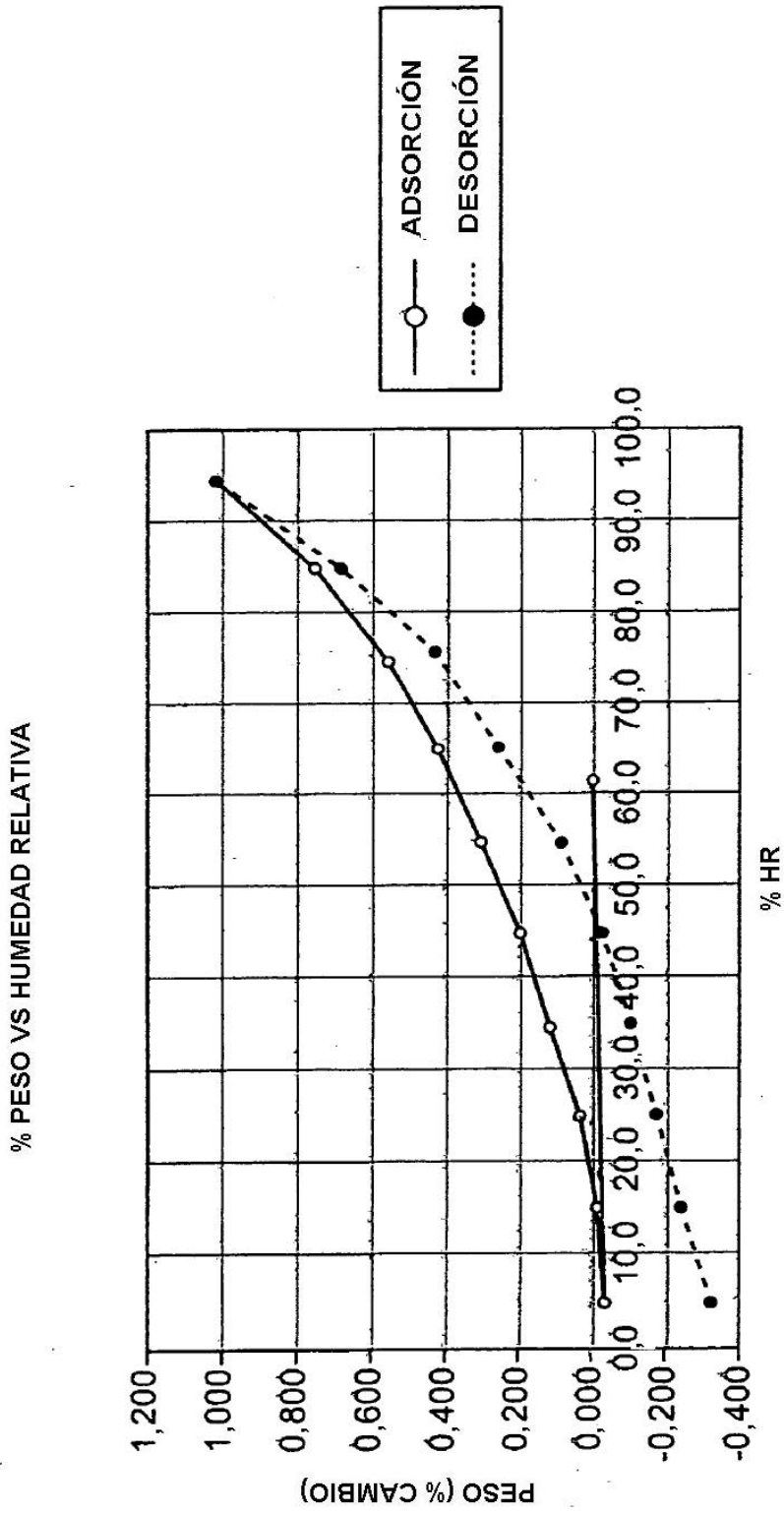


**FIG. 24**

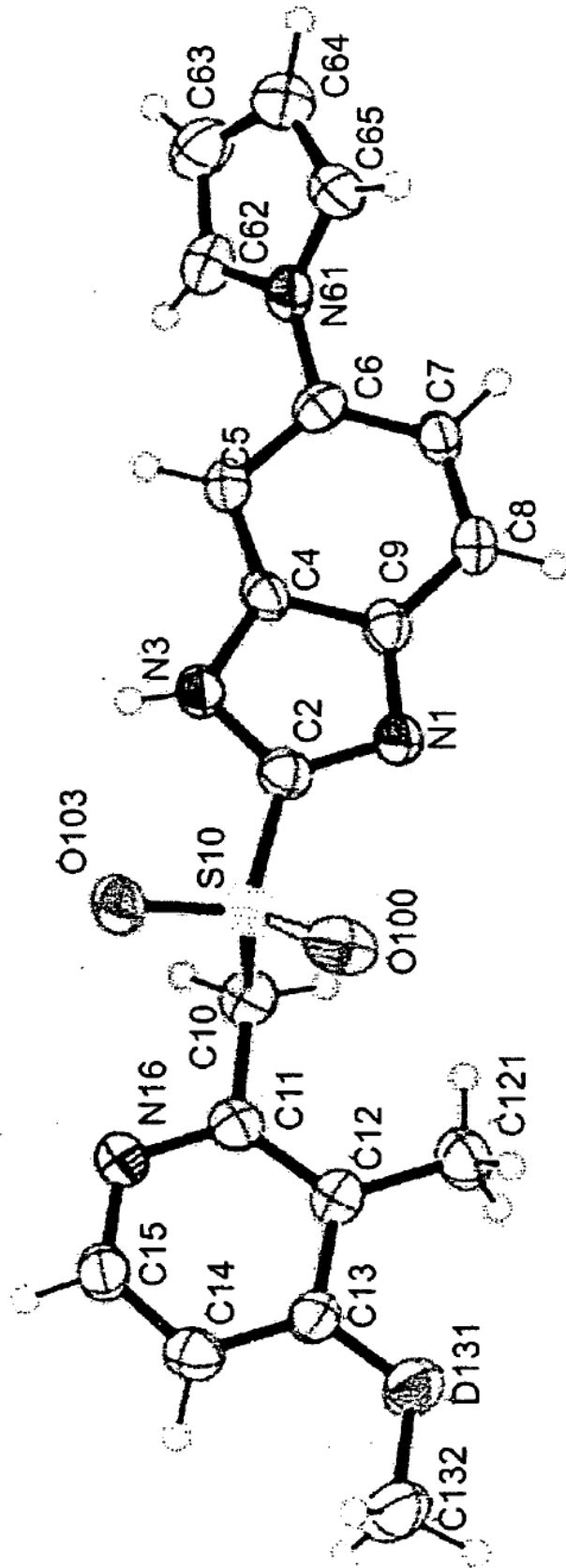




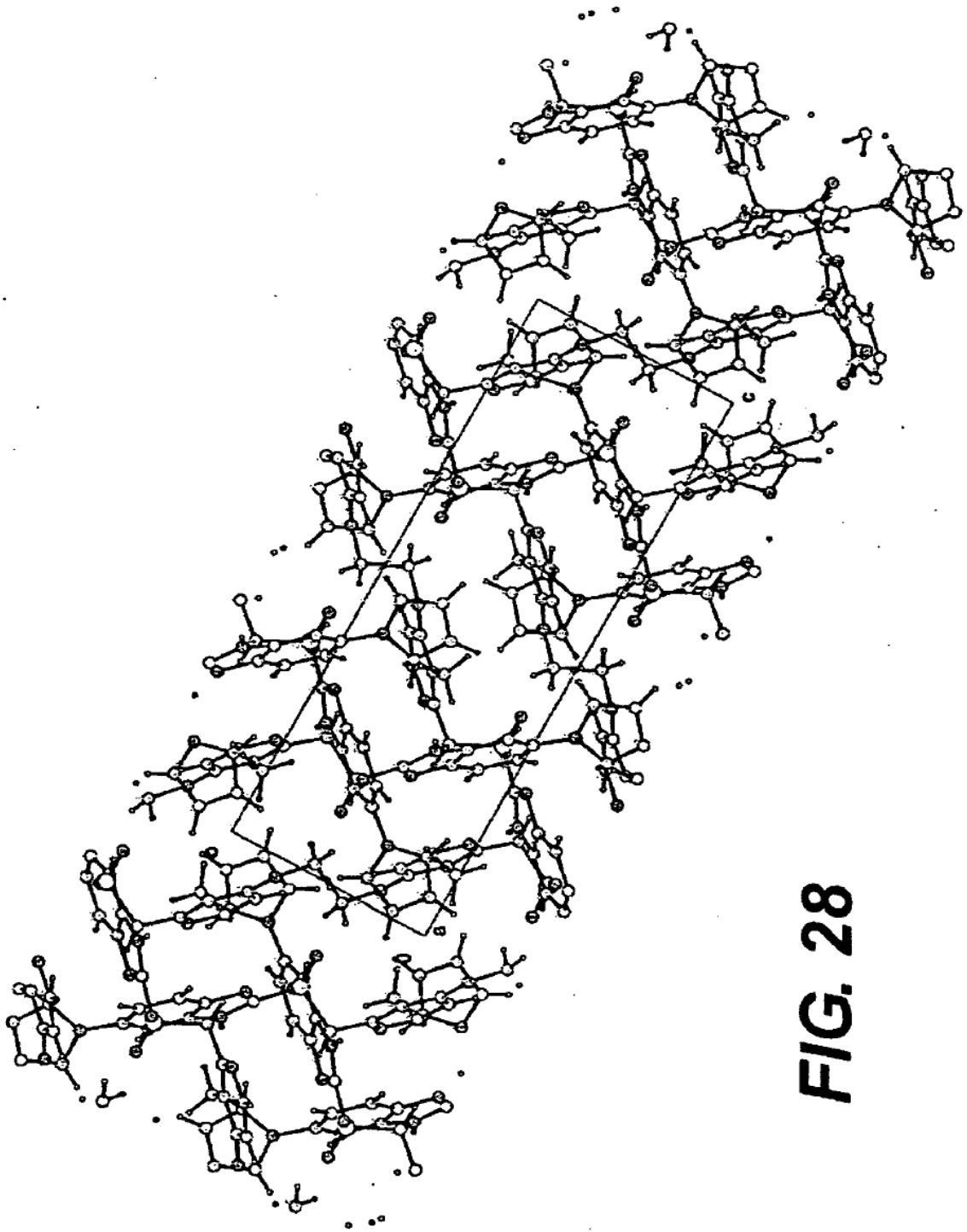
**FIG. 25**



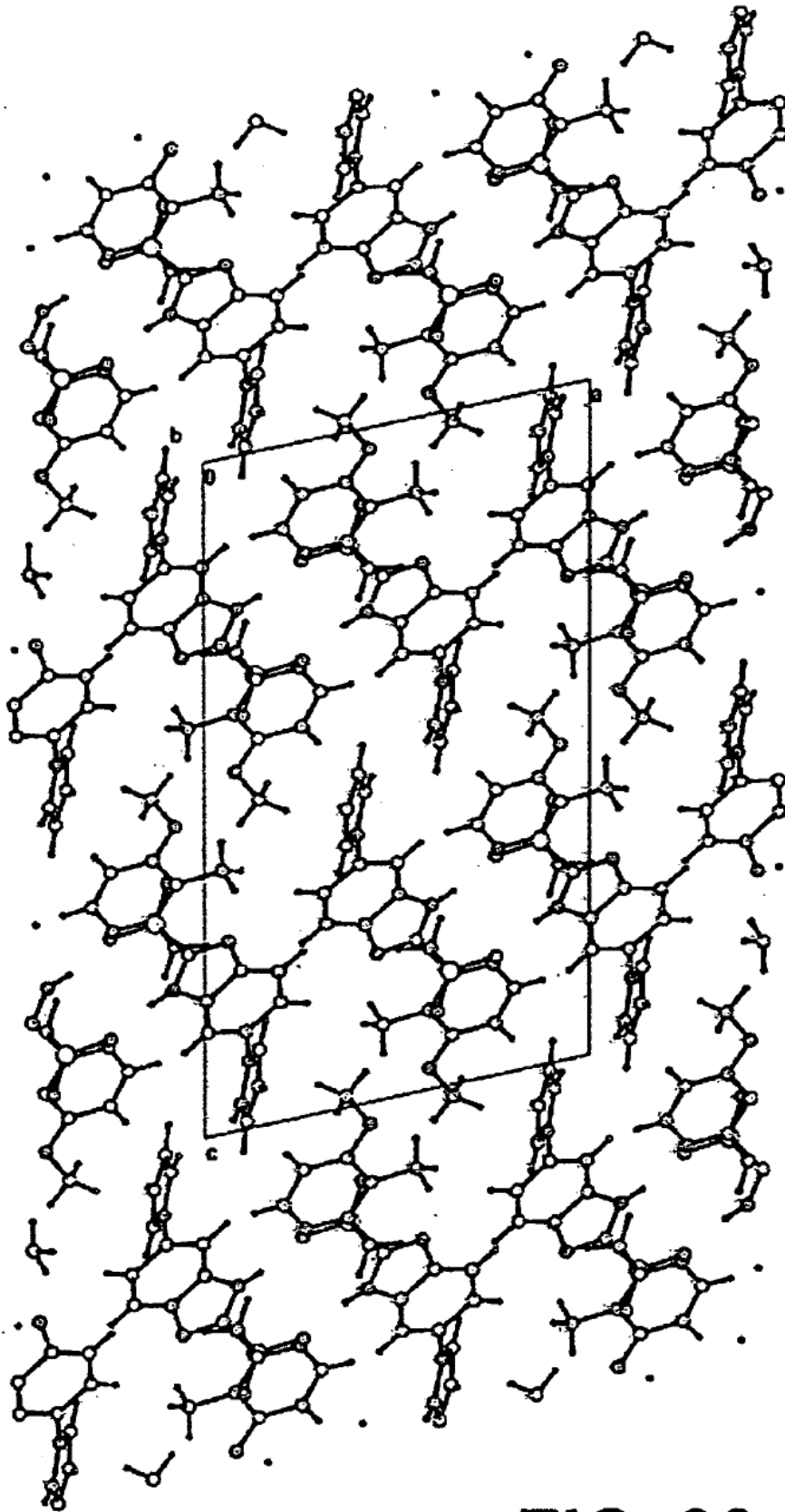
**FIG. 26**



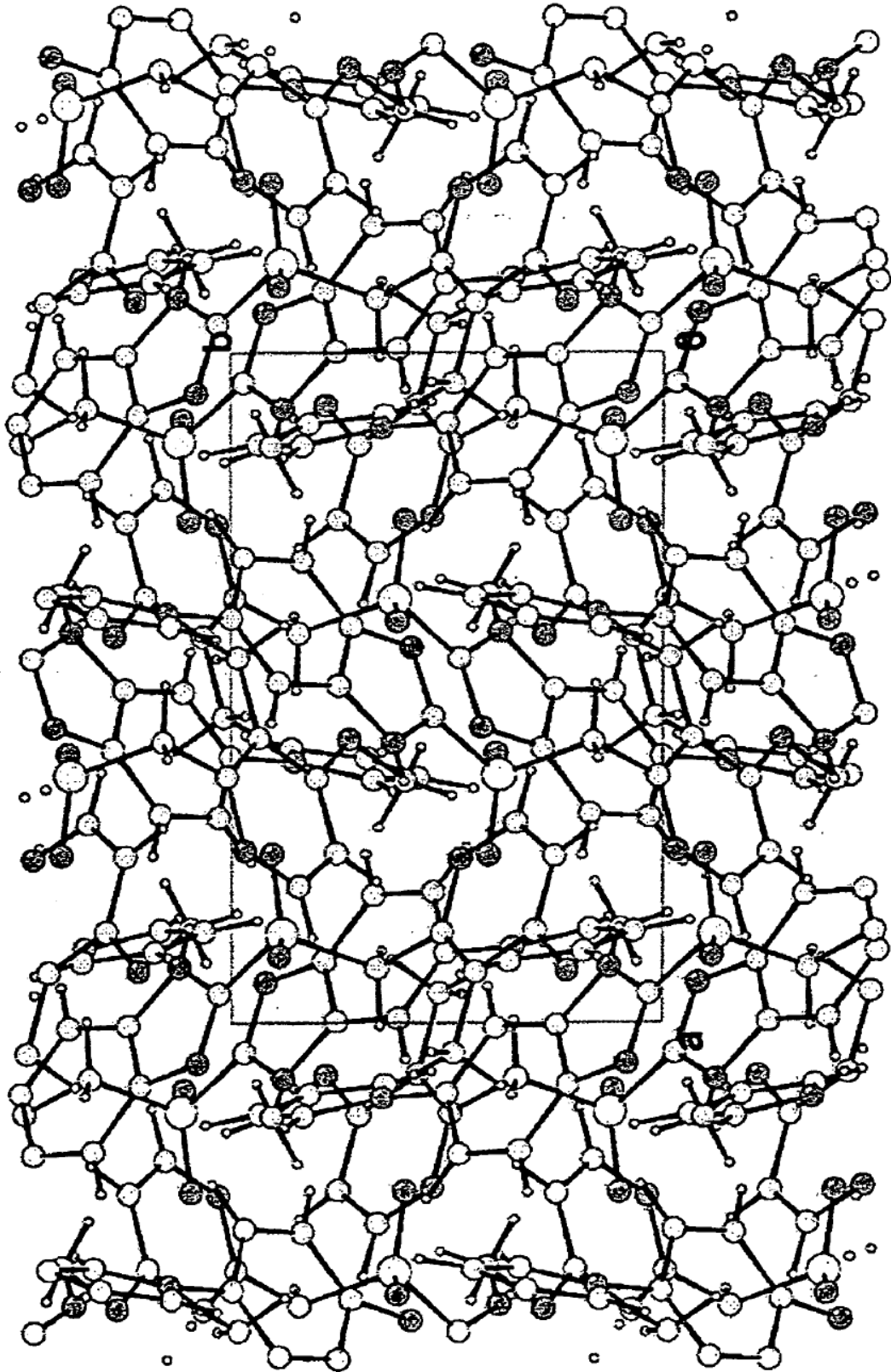
**FIG. 27**



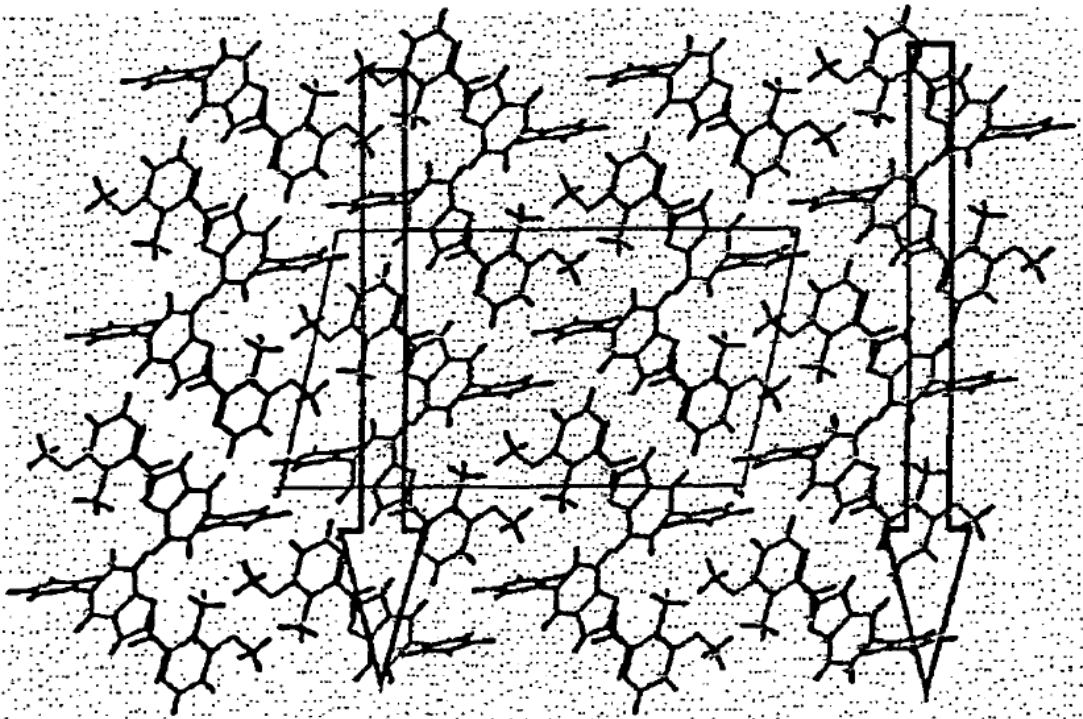
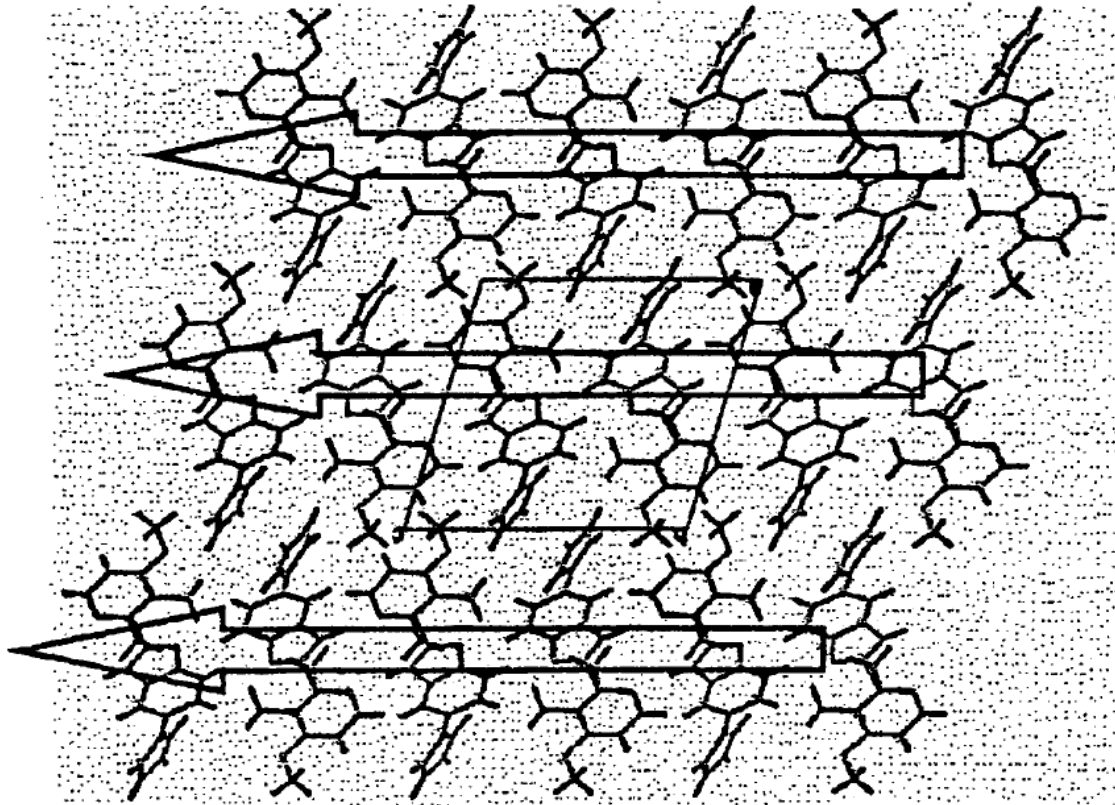
**FIG. 28**



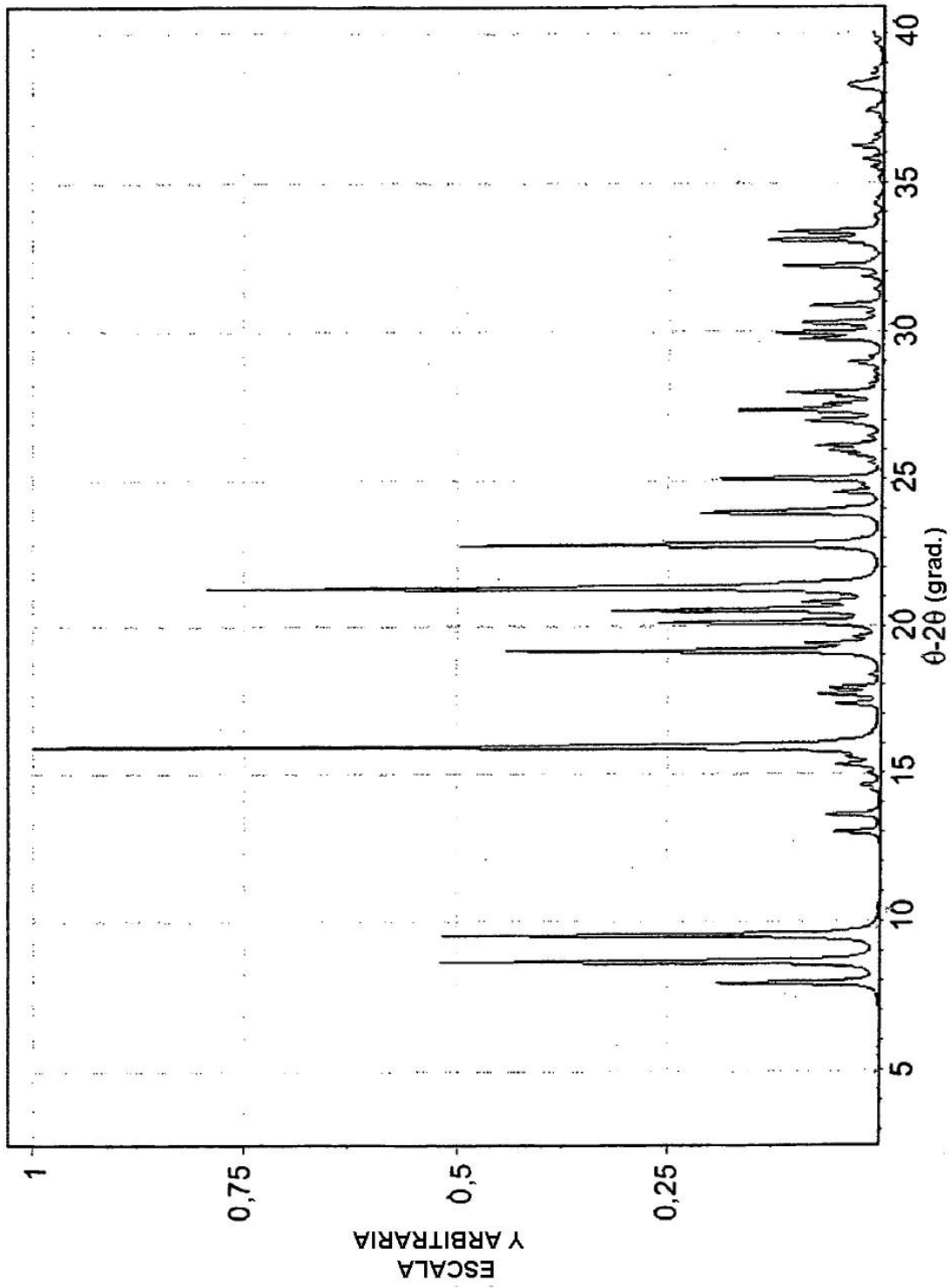
**FIG. 29**



**FIG. 30**

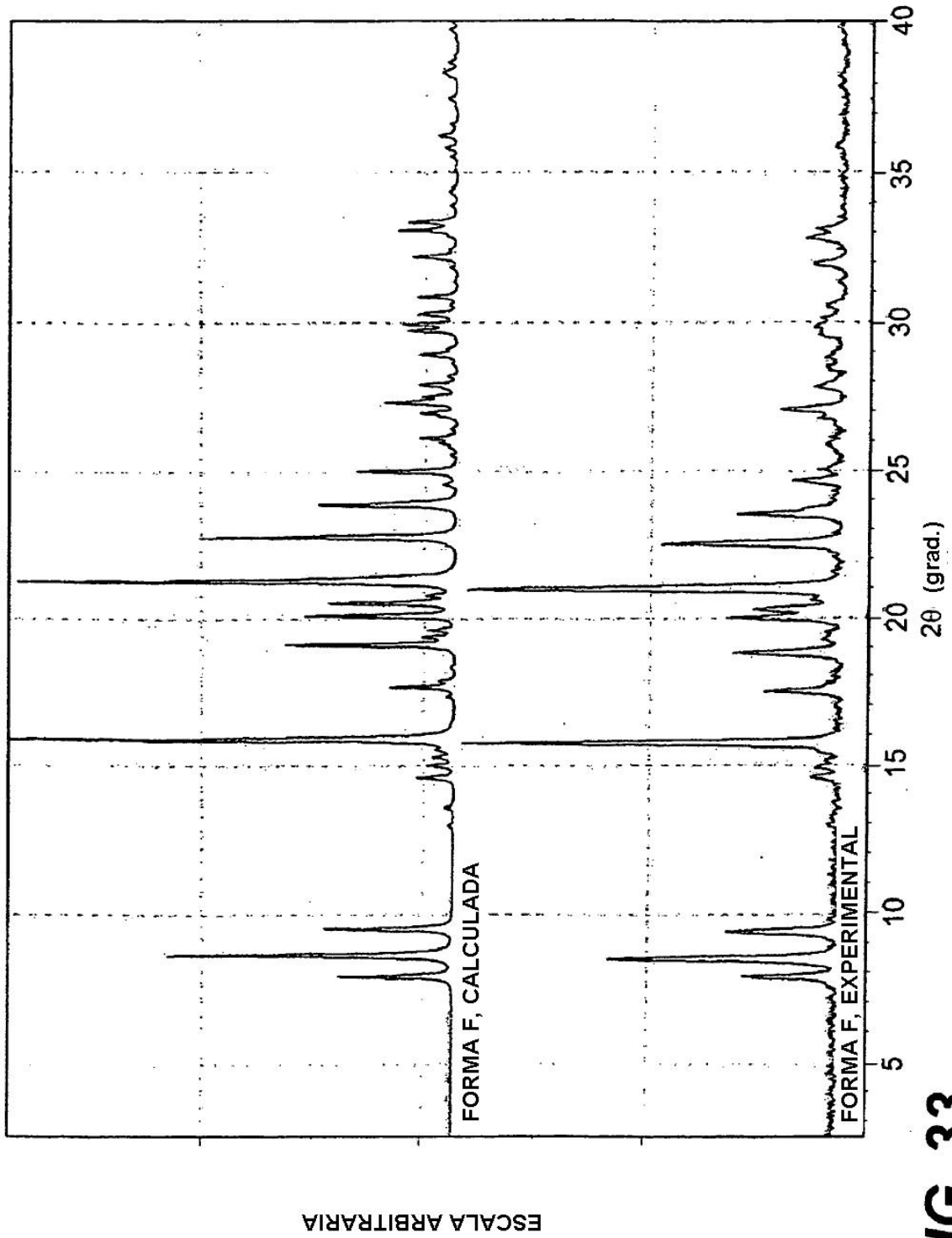


**FIG. 31**

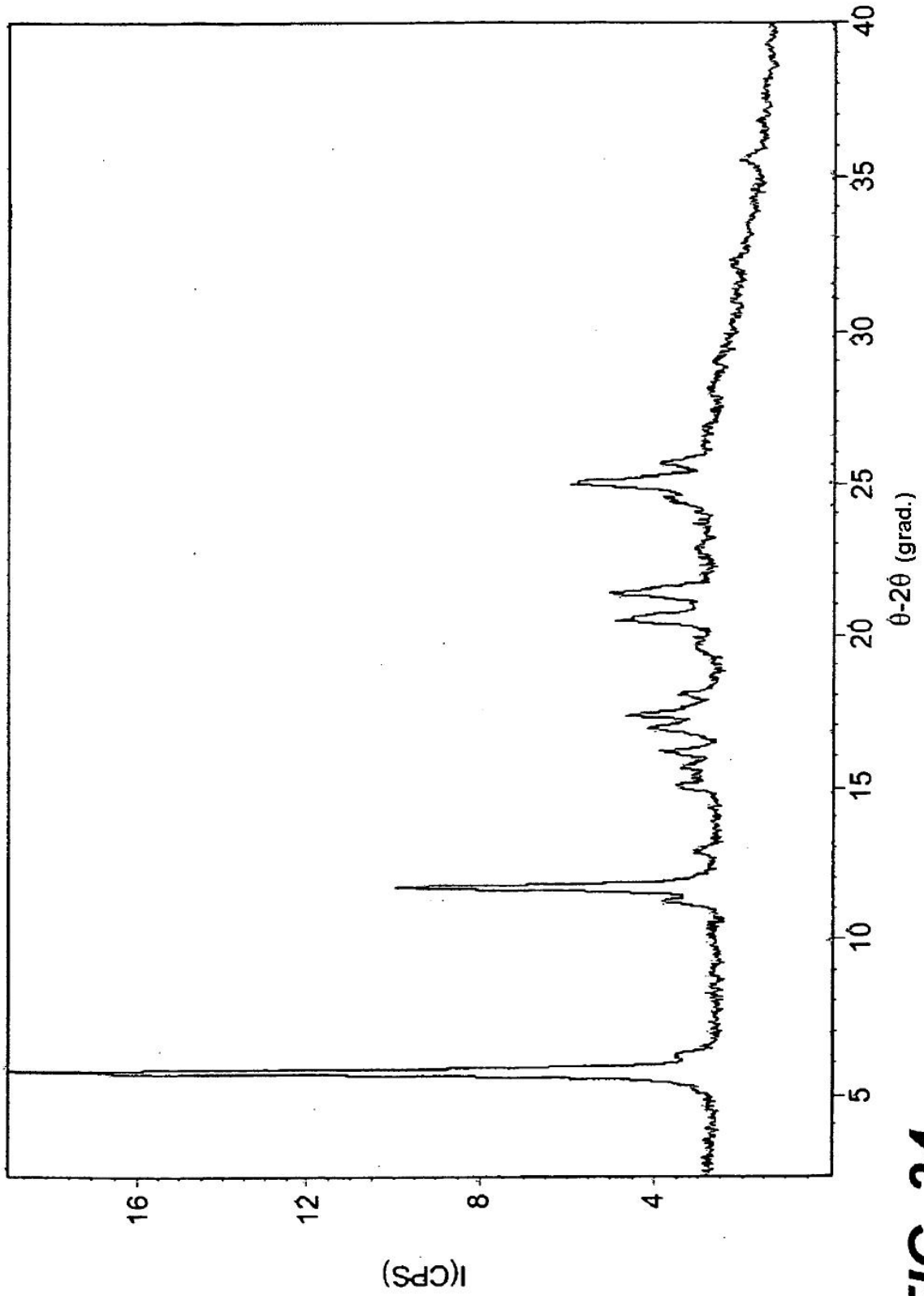


**FIG. 32**



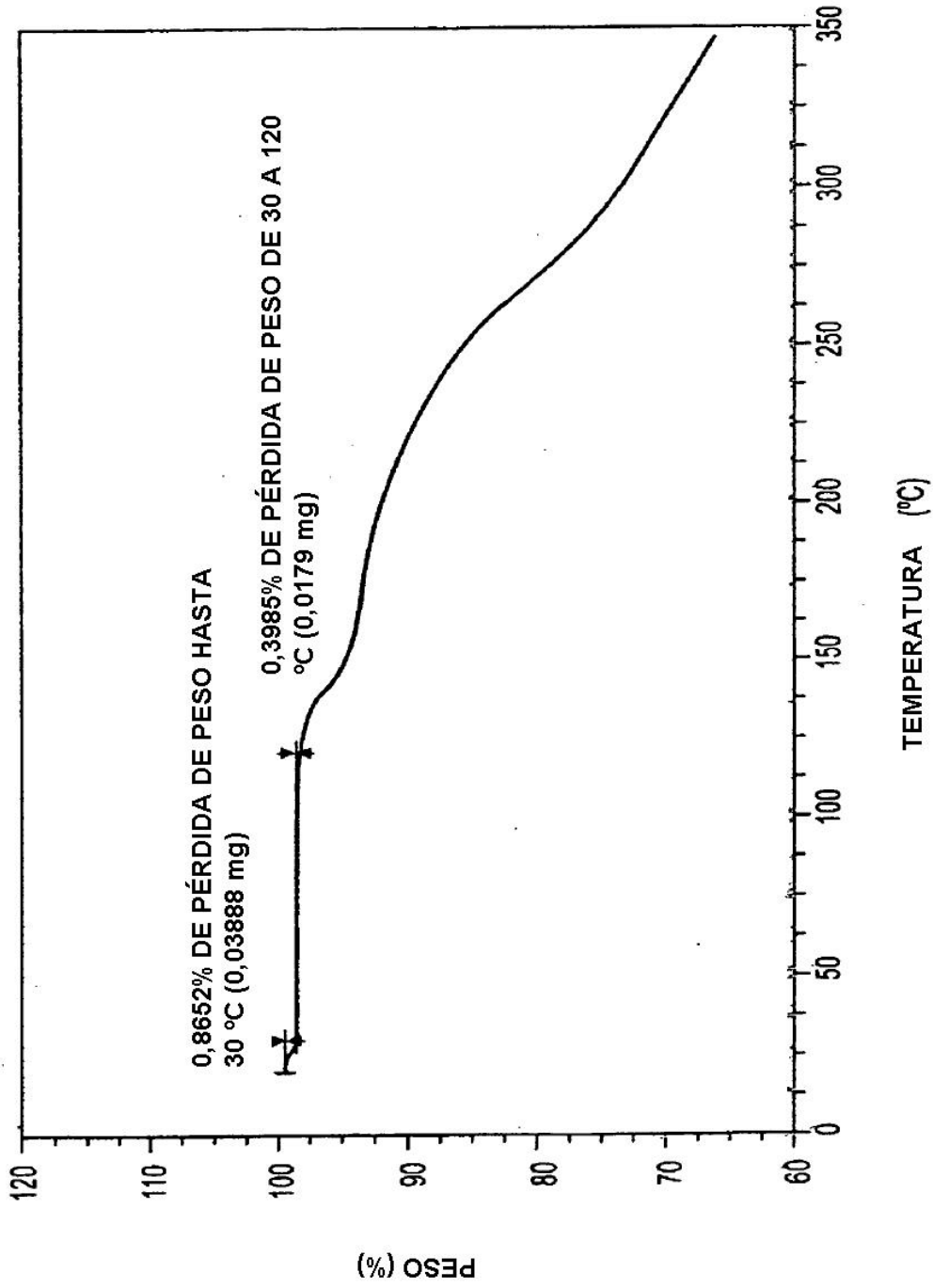


**FIG. 33**

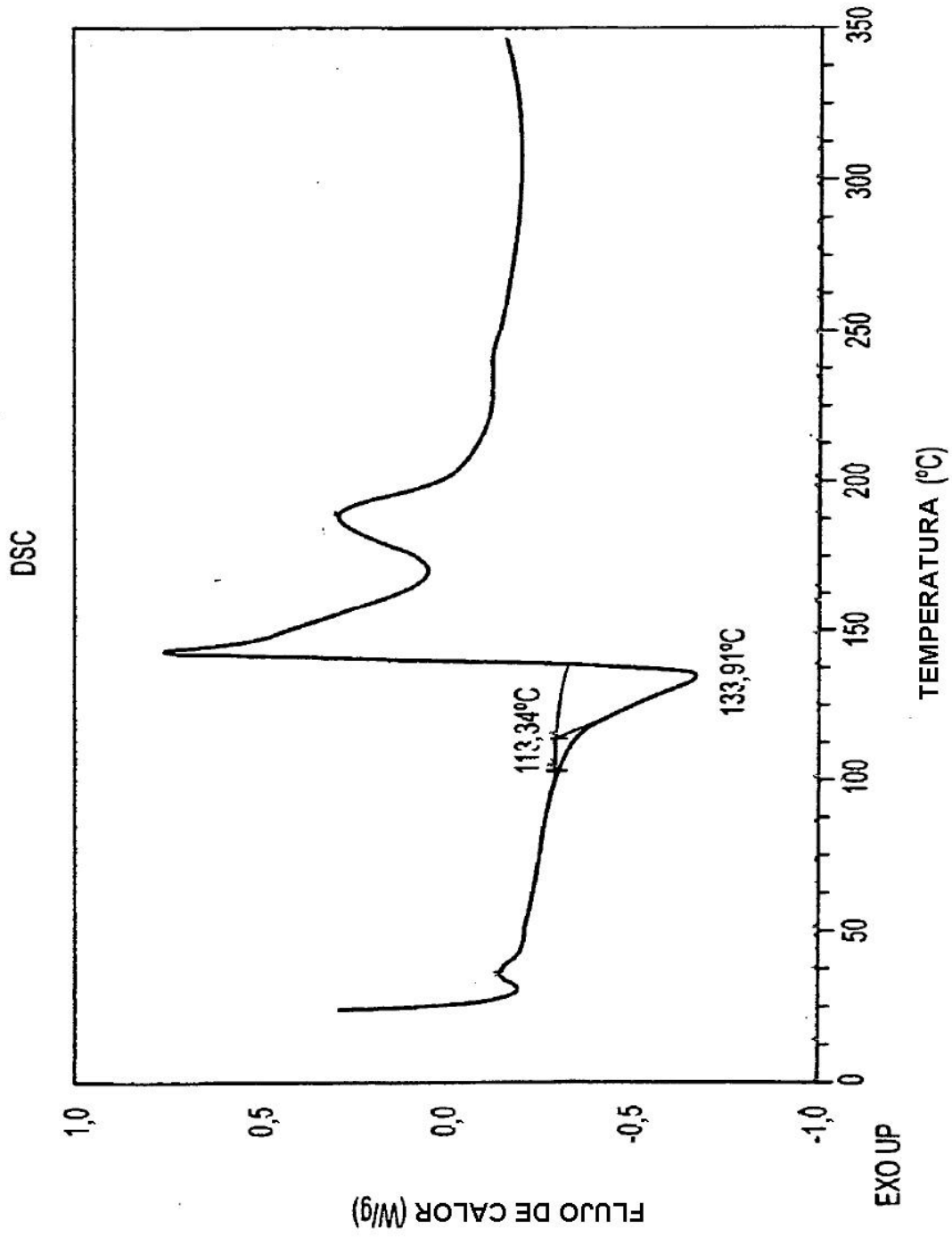


**FIG. 34**

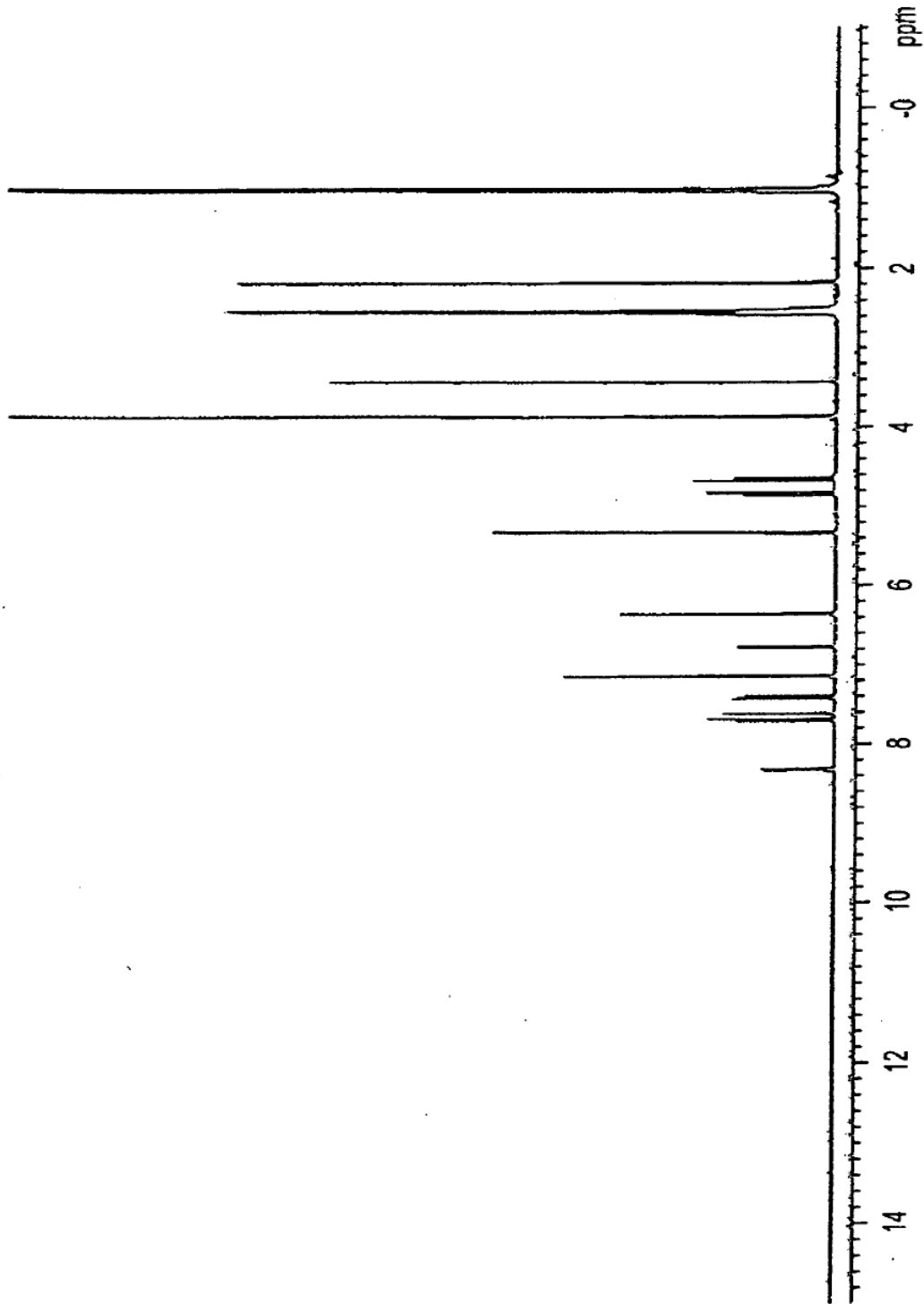
TGA



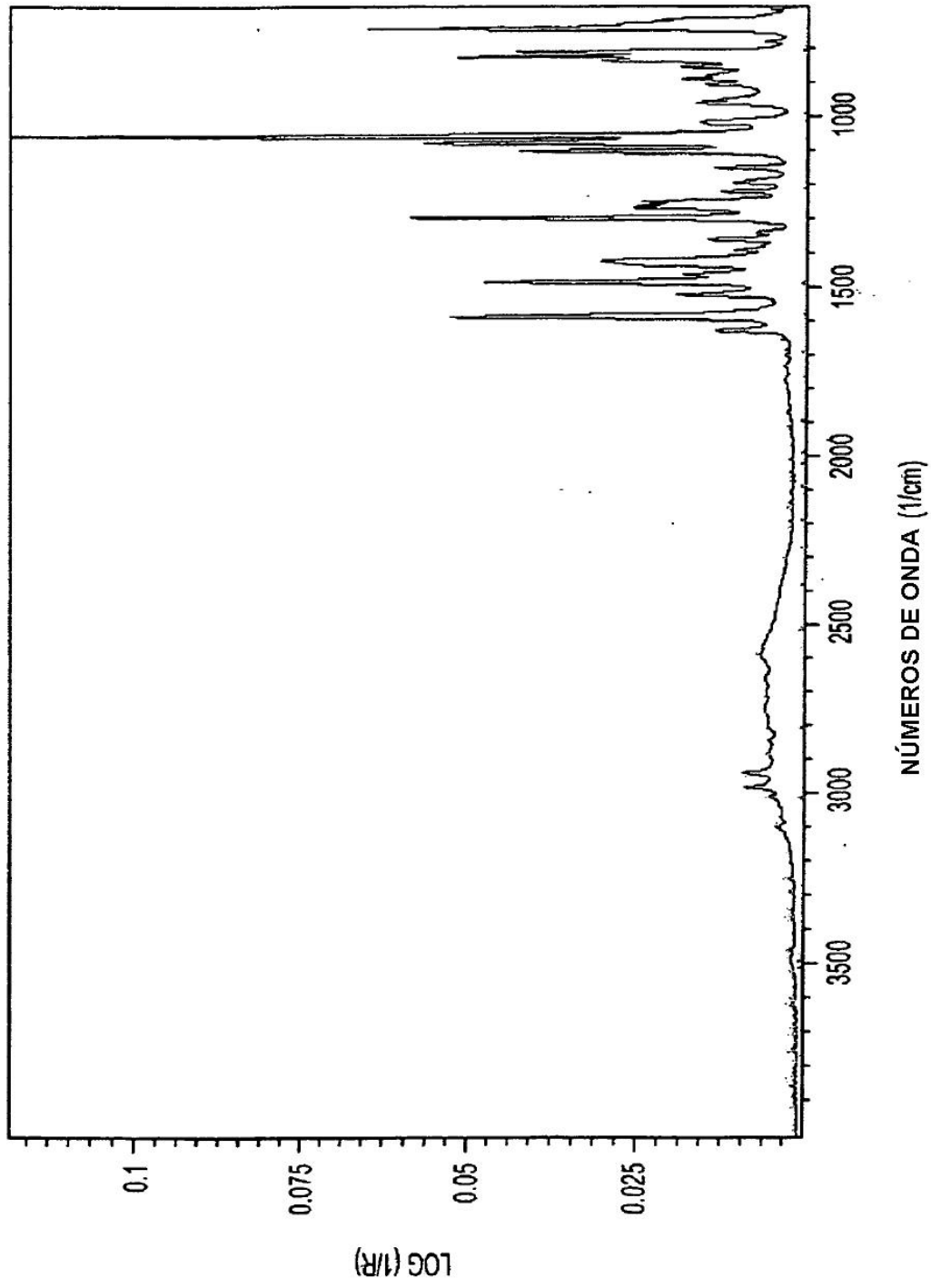
**FIG. 35**



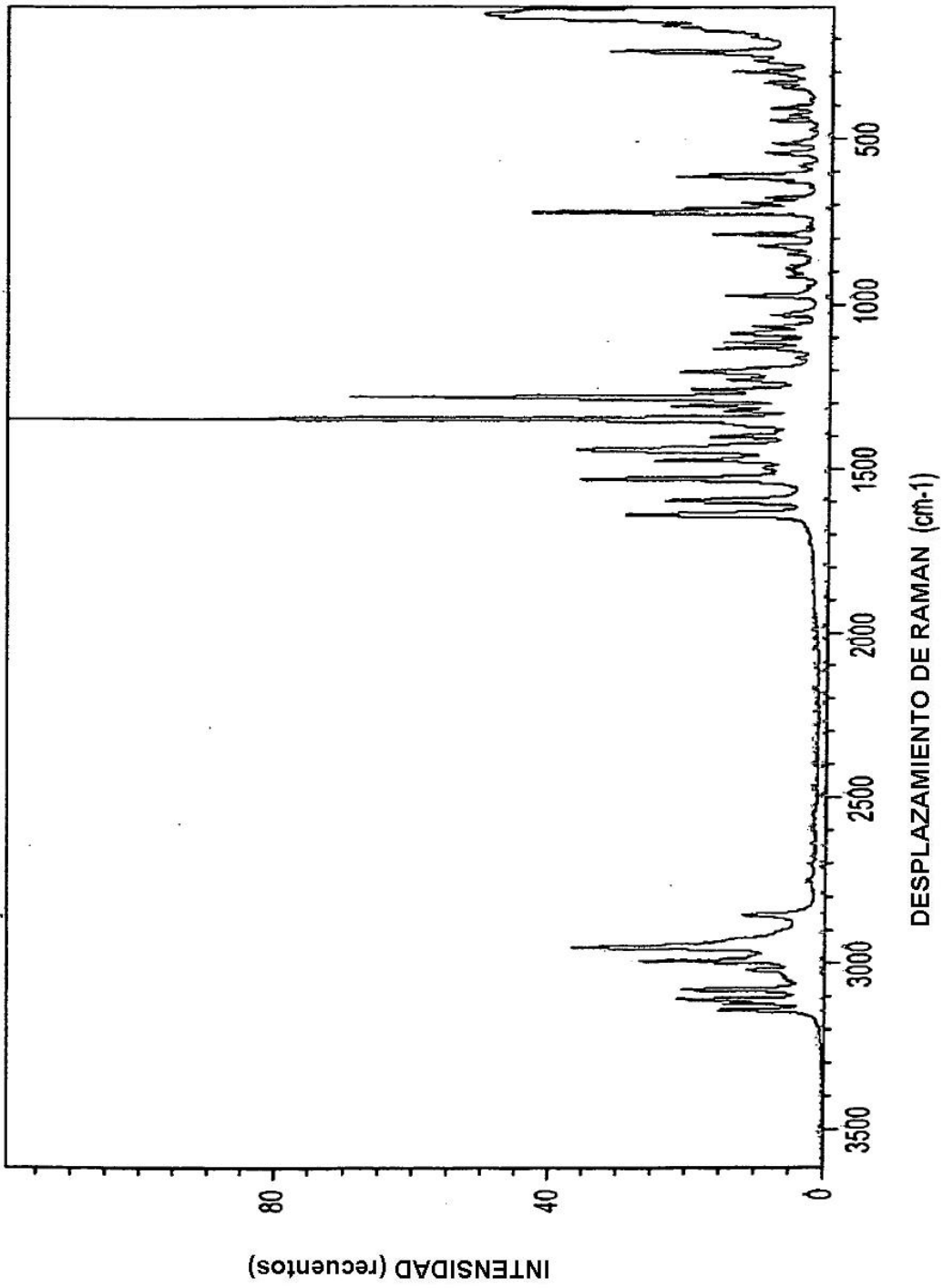
**FIG. 36**



**FIG. 37**



**FIG. 38**



**FIG. 39**

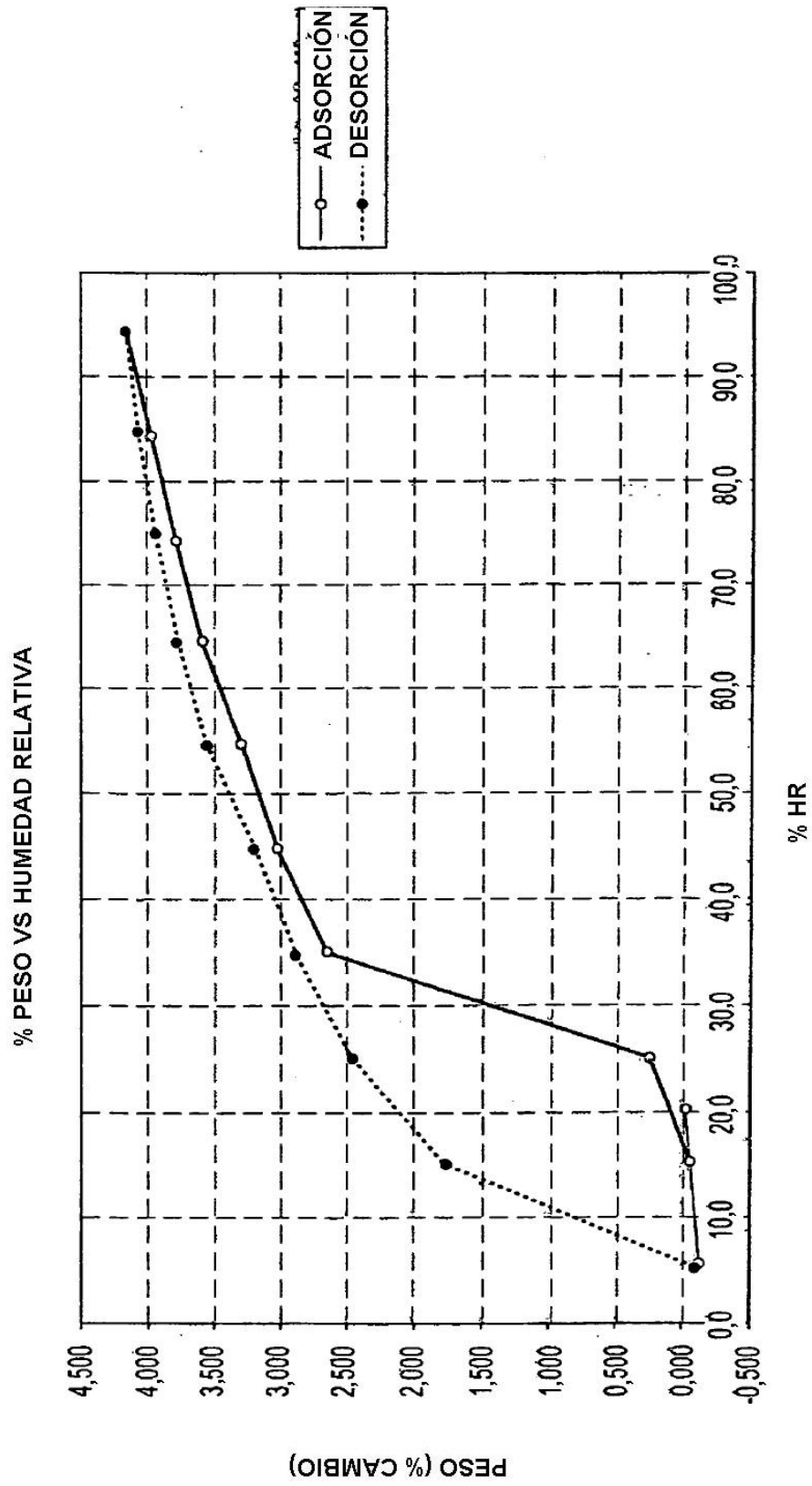
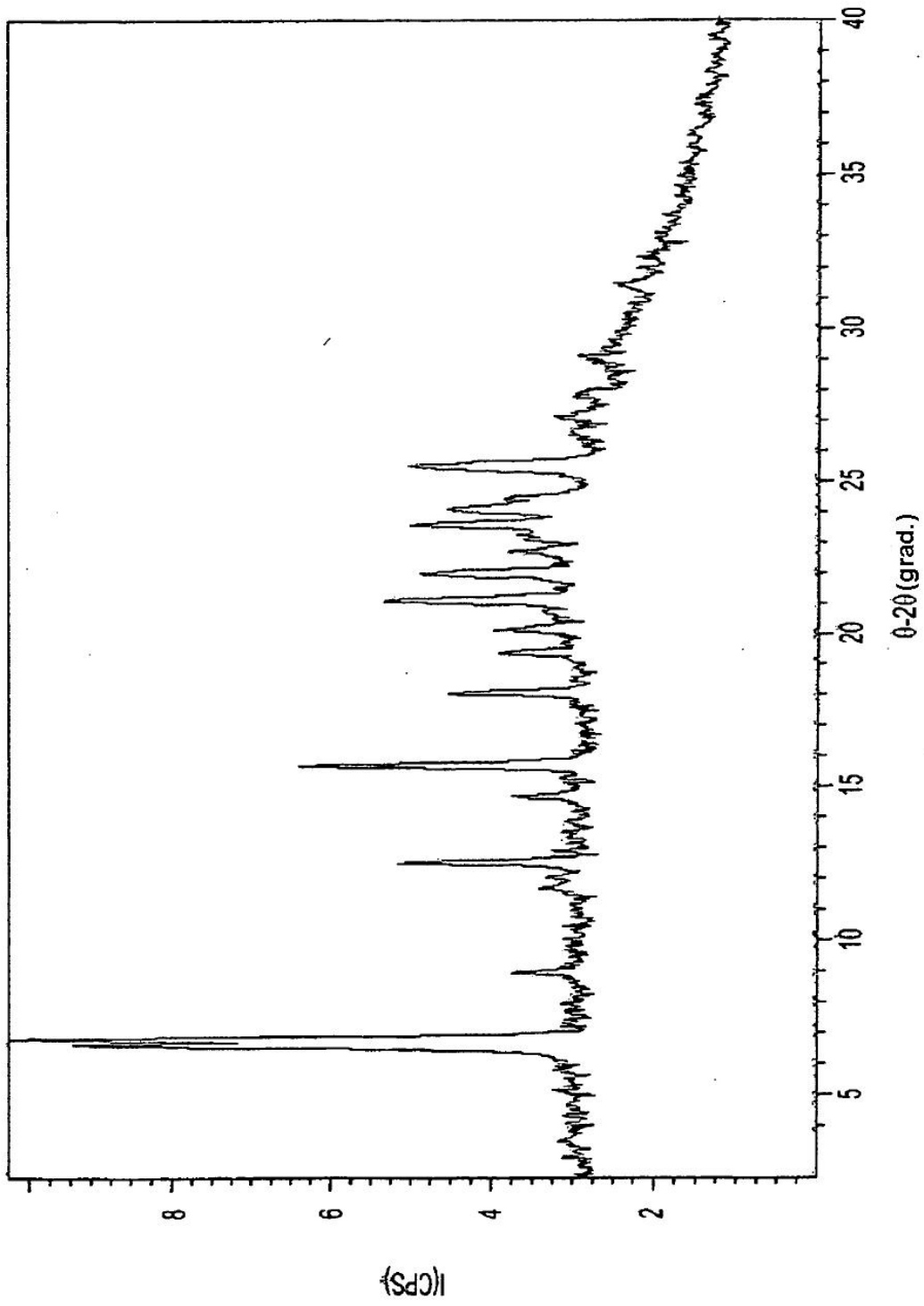
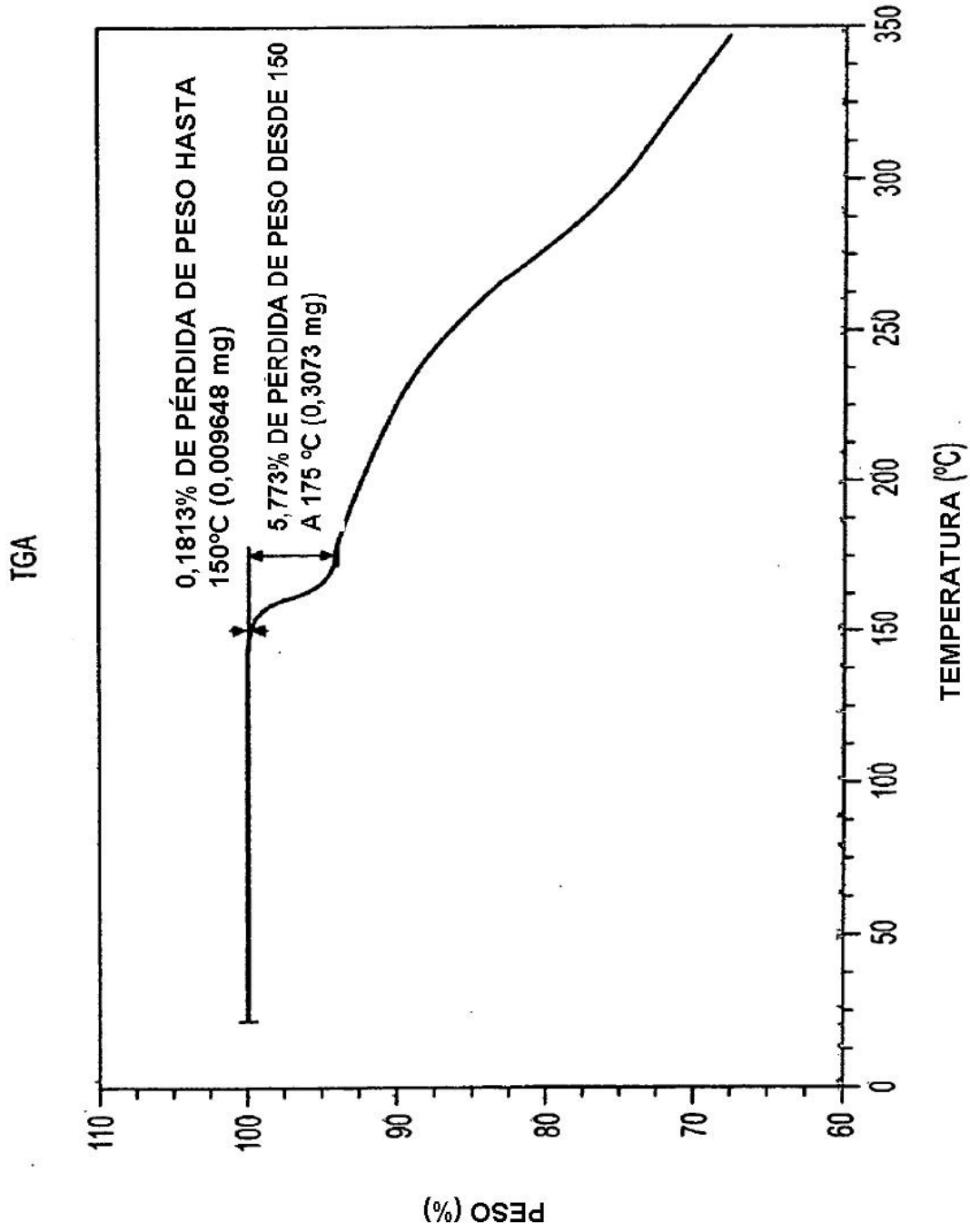


FIG. 40

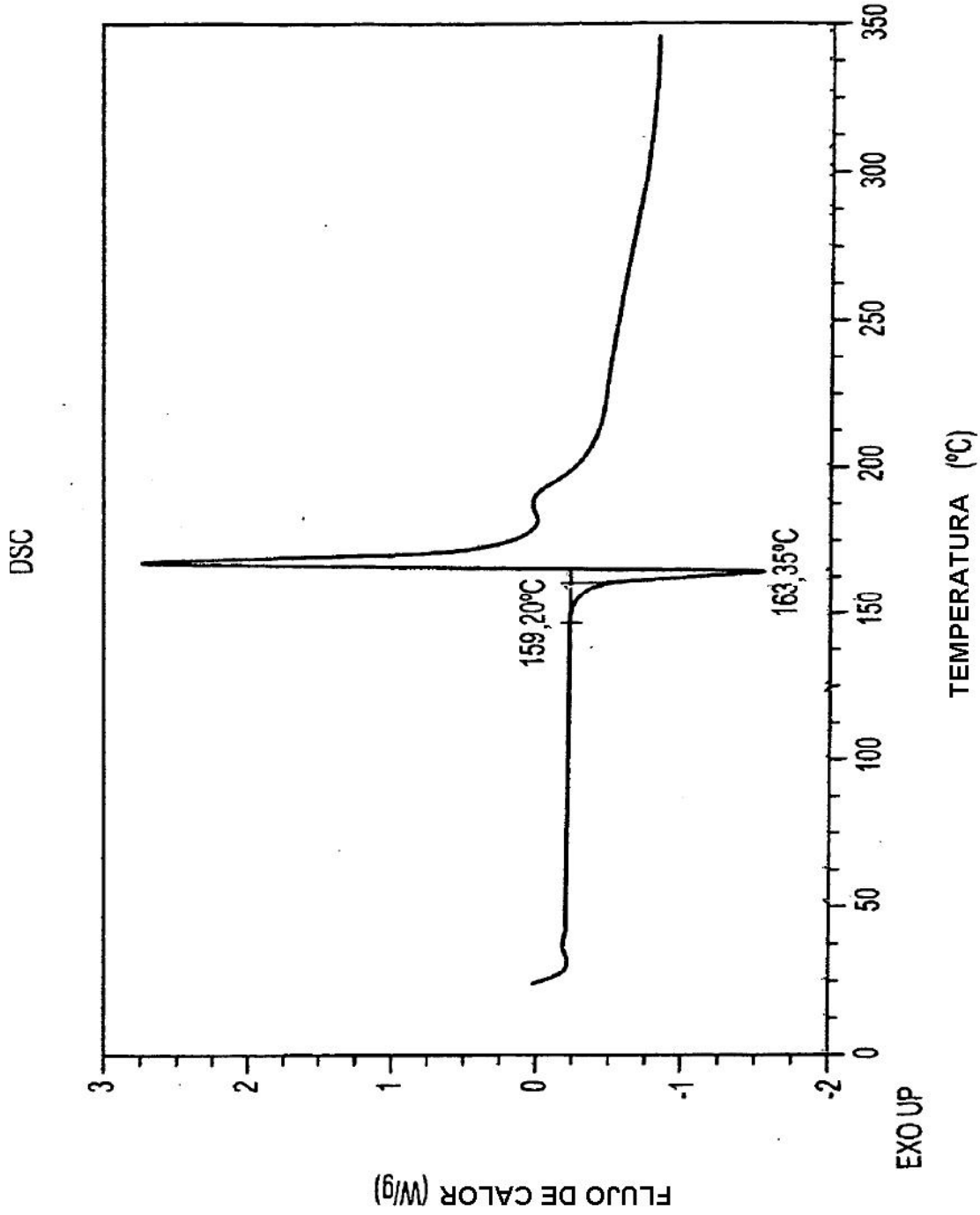




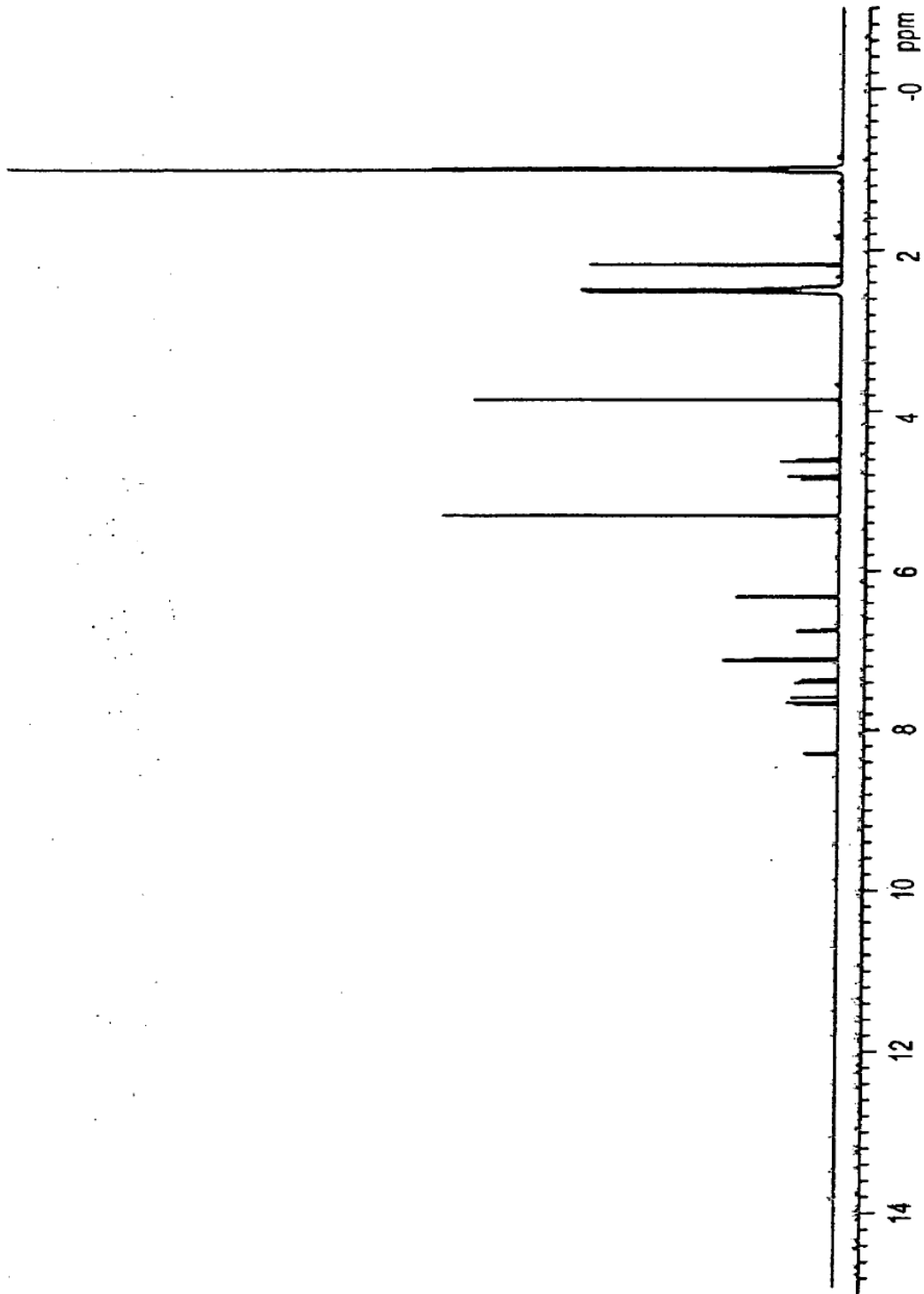
**FIG. 41**



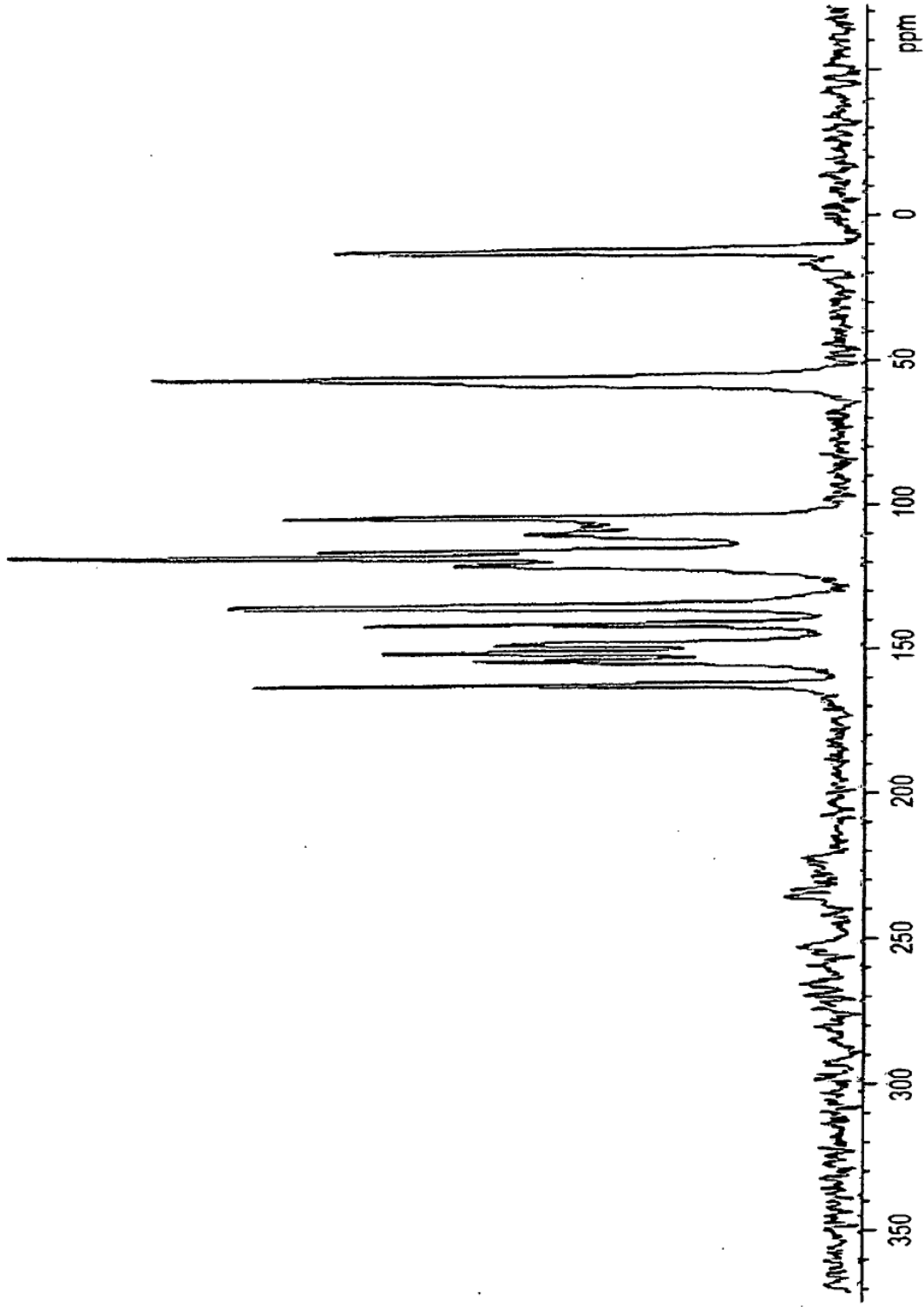
**FIG. 42**



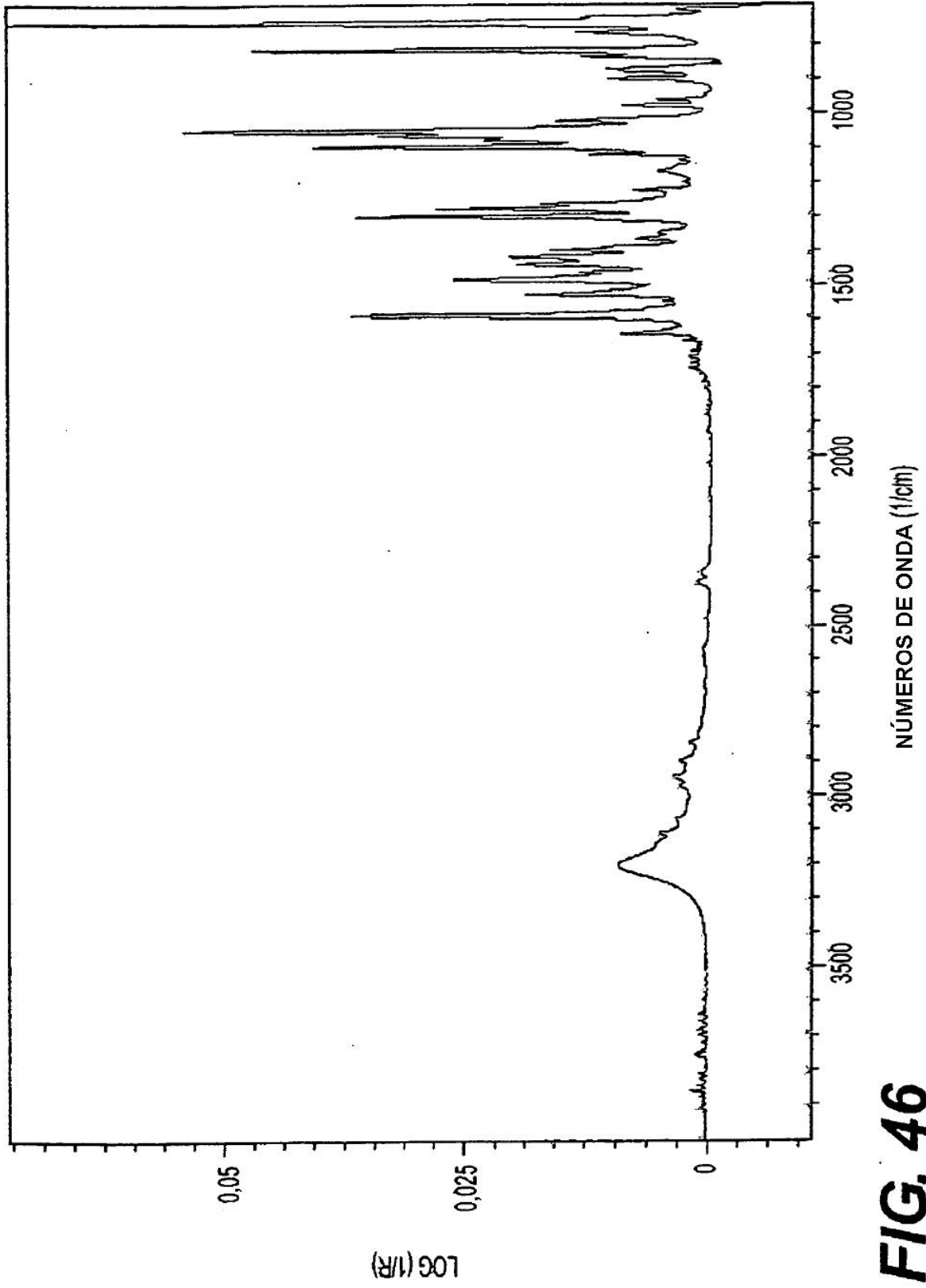
**FIG. 43**



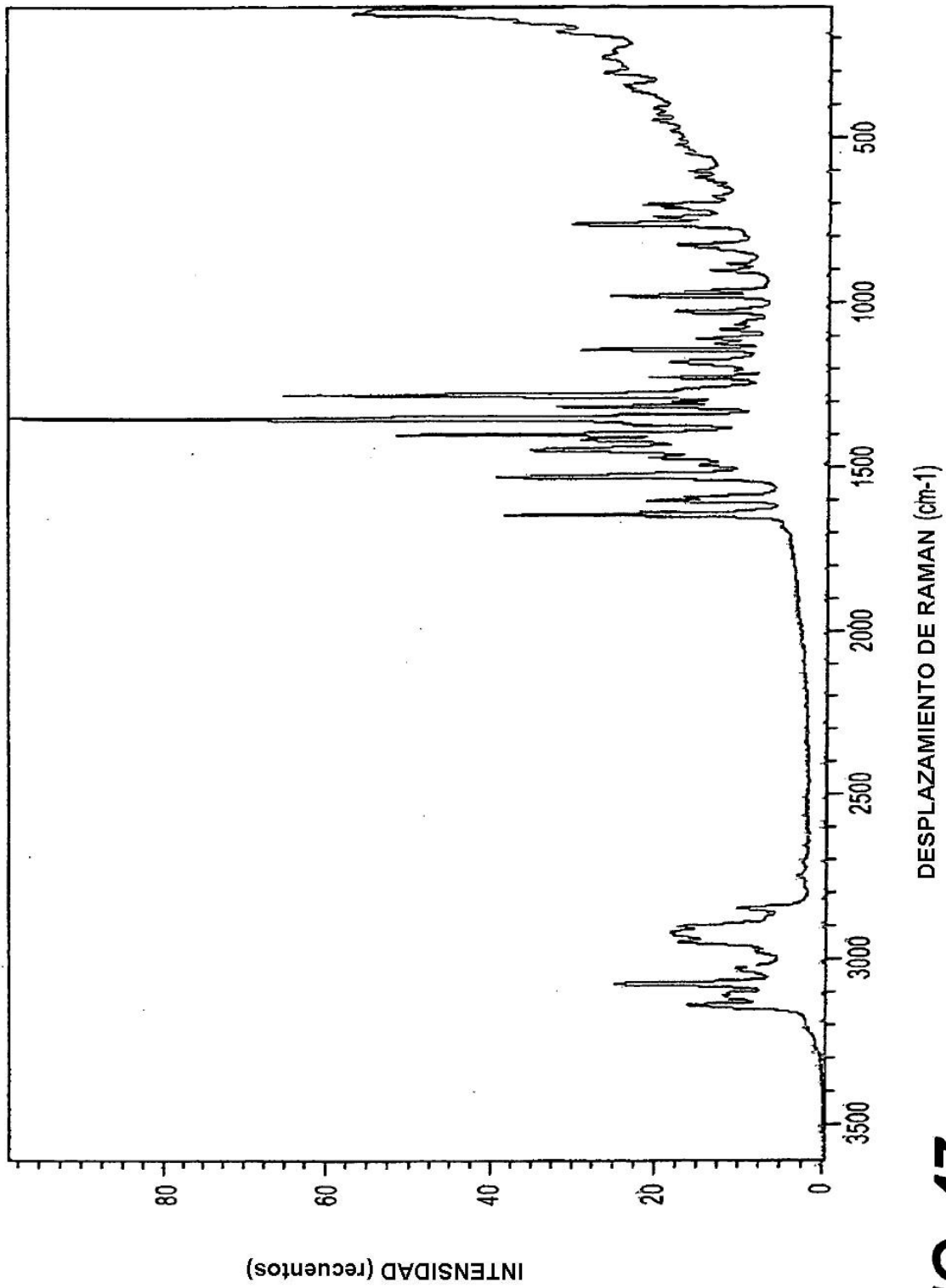
**FIG. 44**



**FIG. 45**

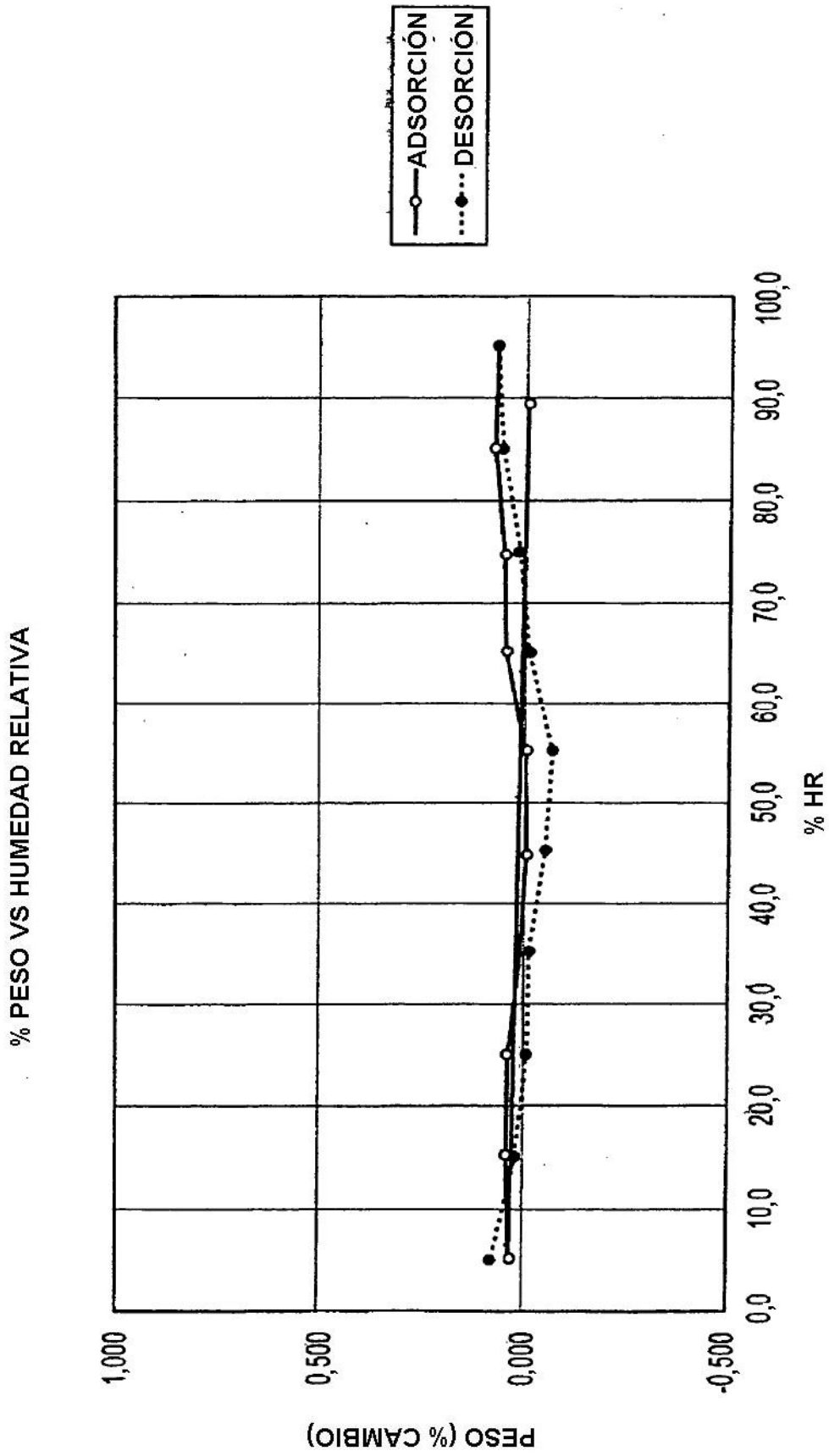


**FIG. 46**



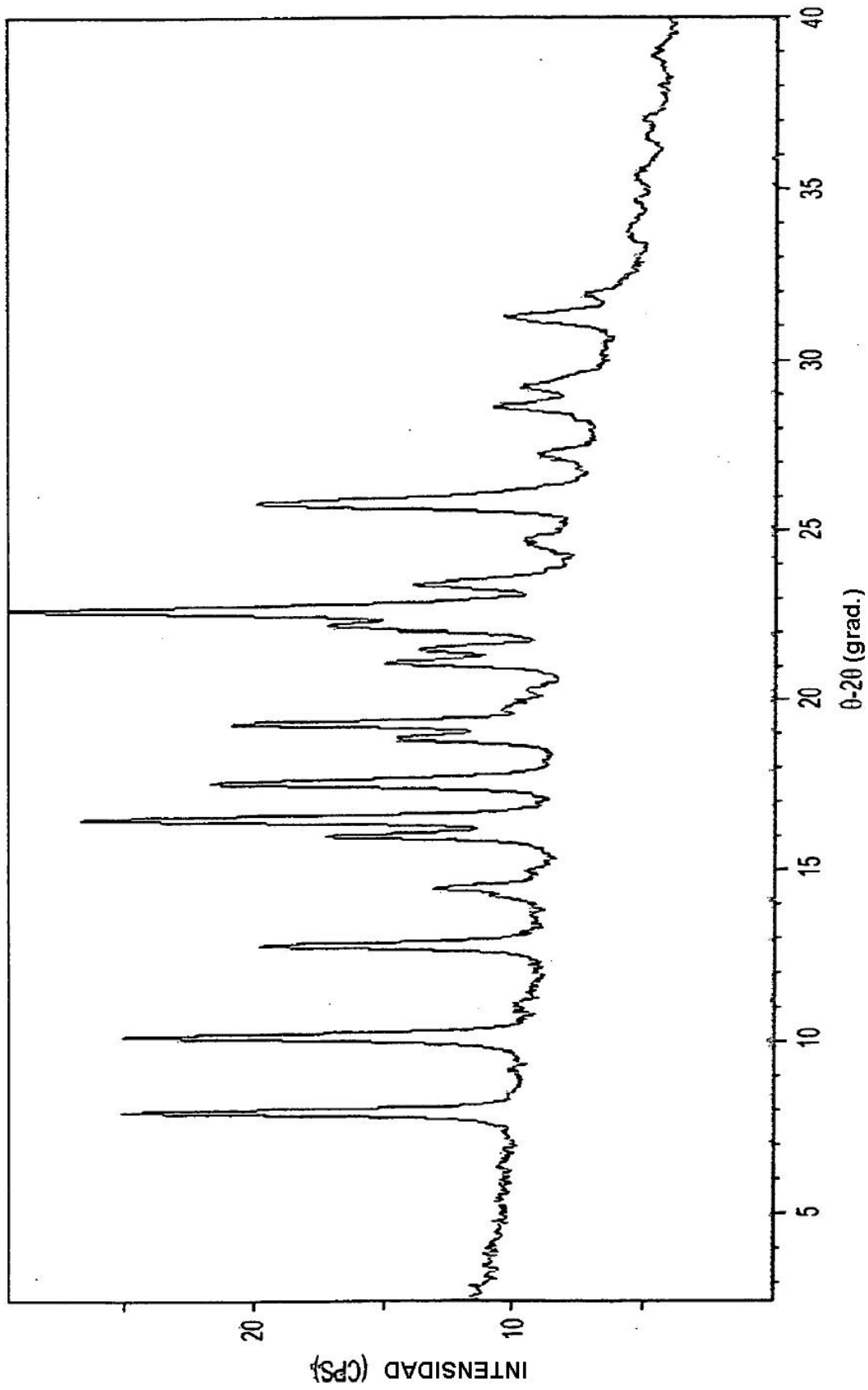
DESPLAZAMIENTO DE RAMAN (cm-1)

**FIG. 47**

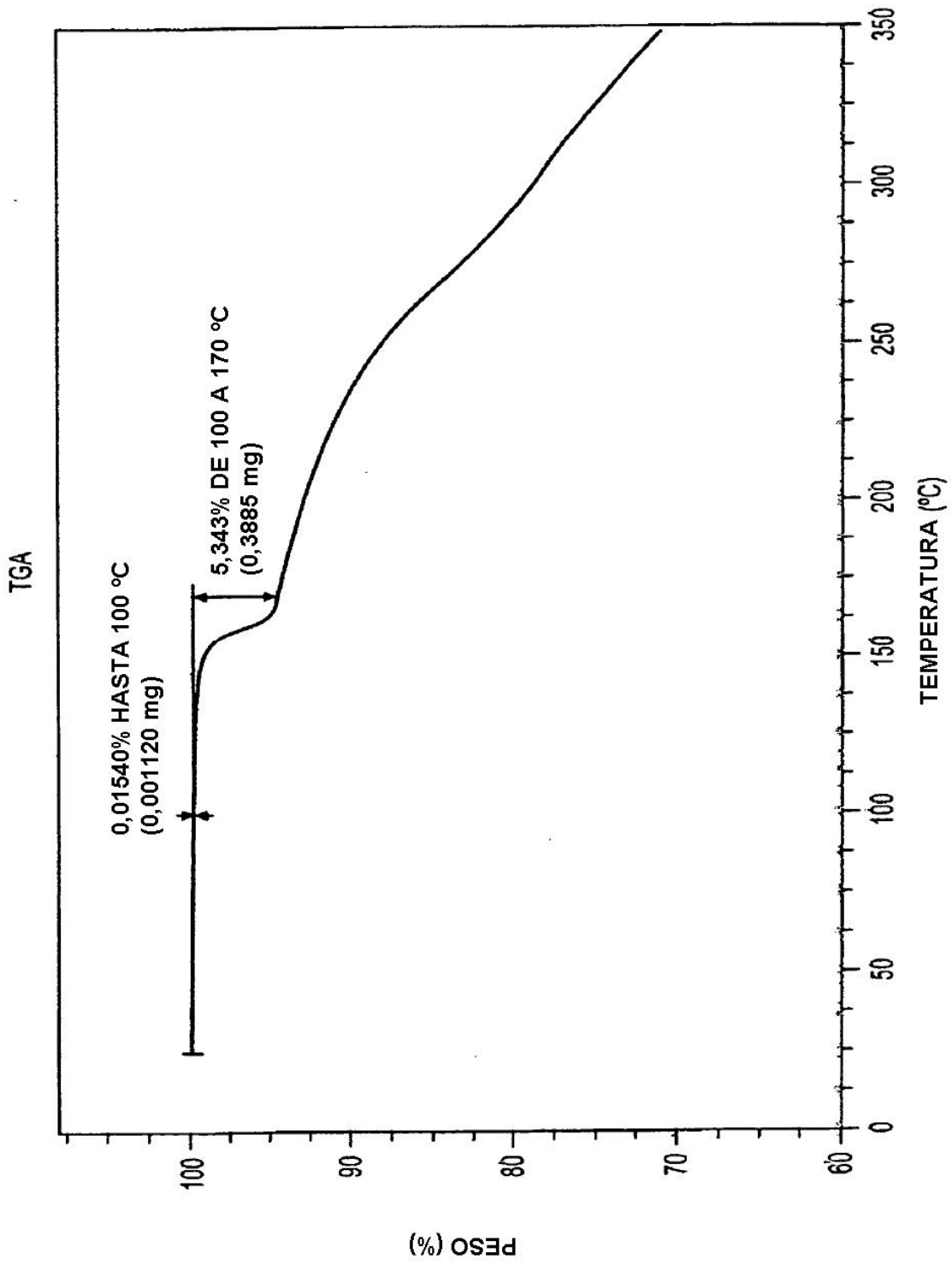


**FIG. 48**

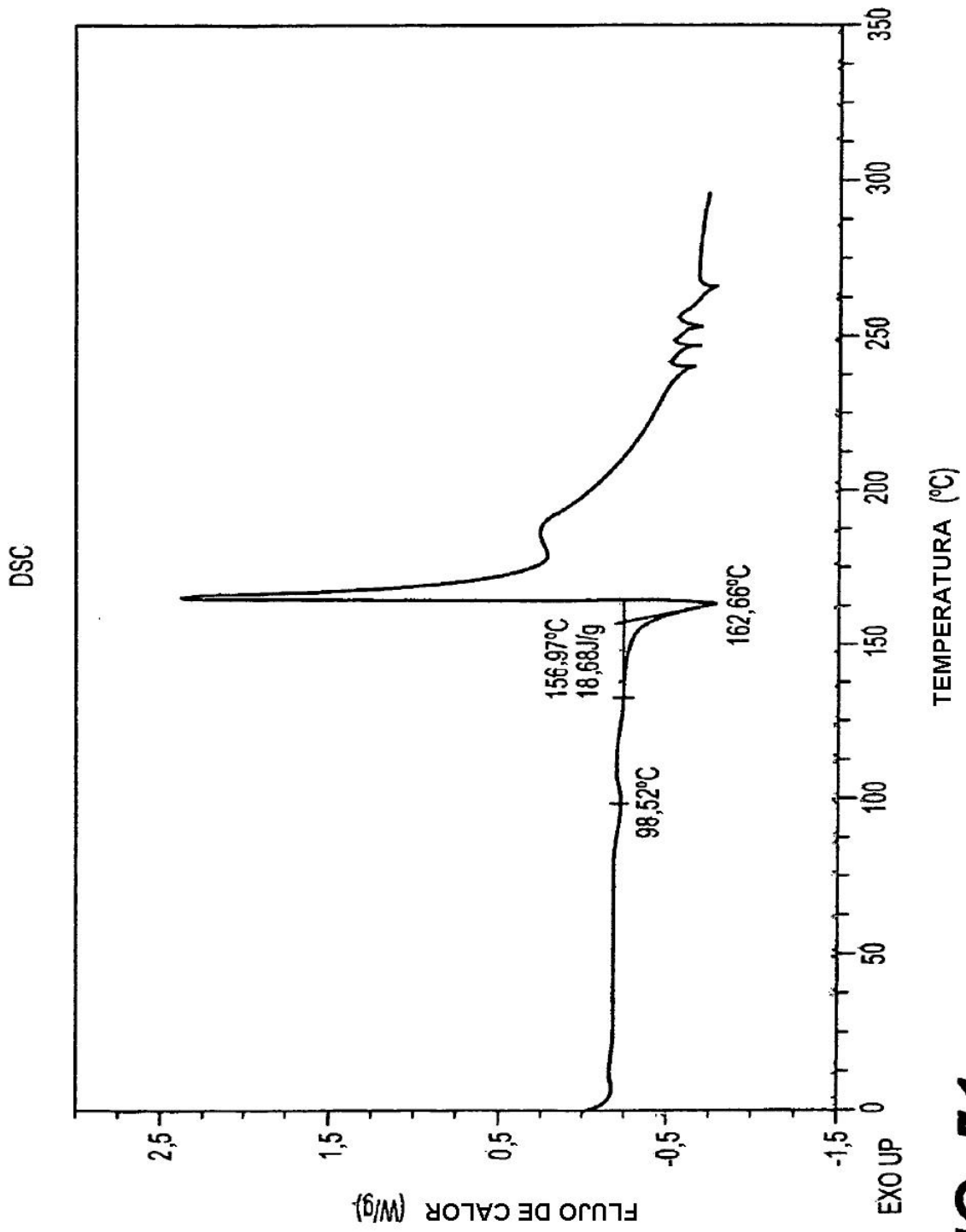




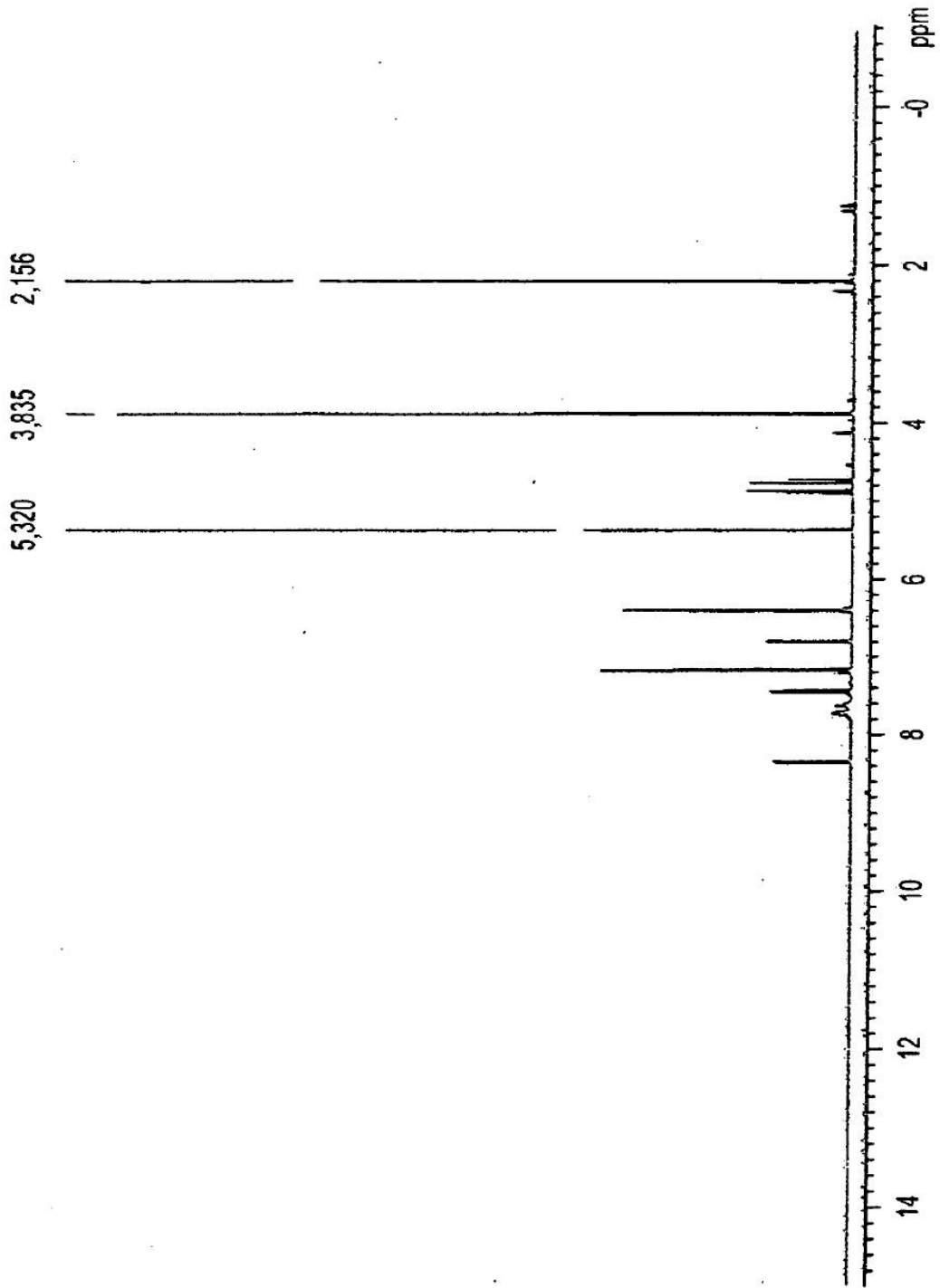
**FIG. 49**



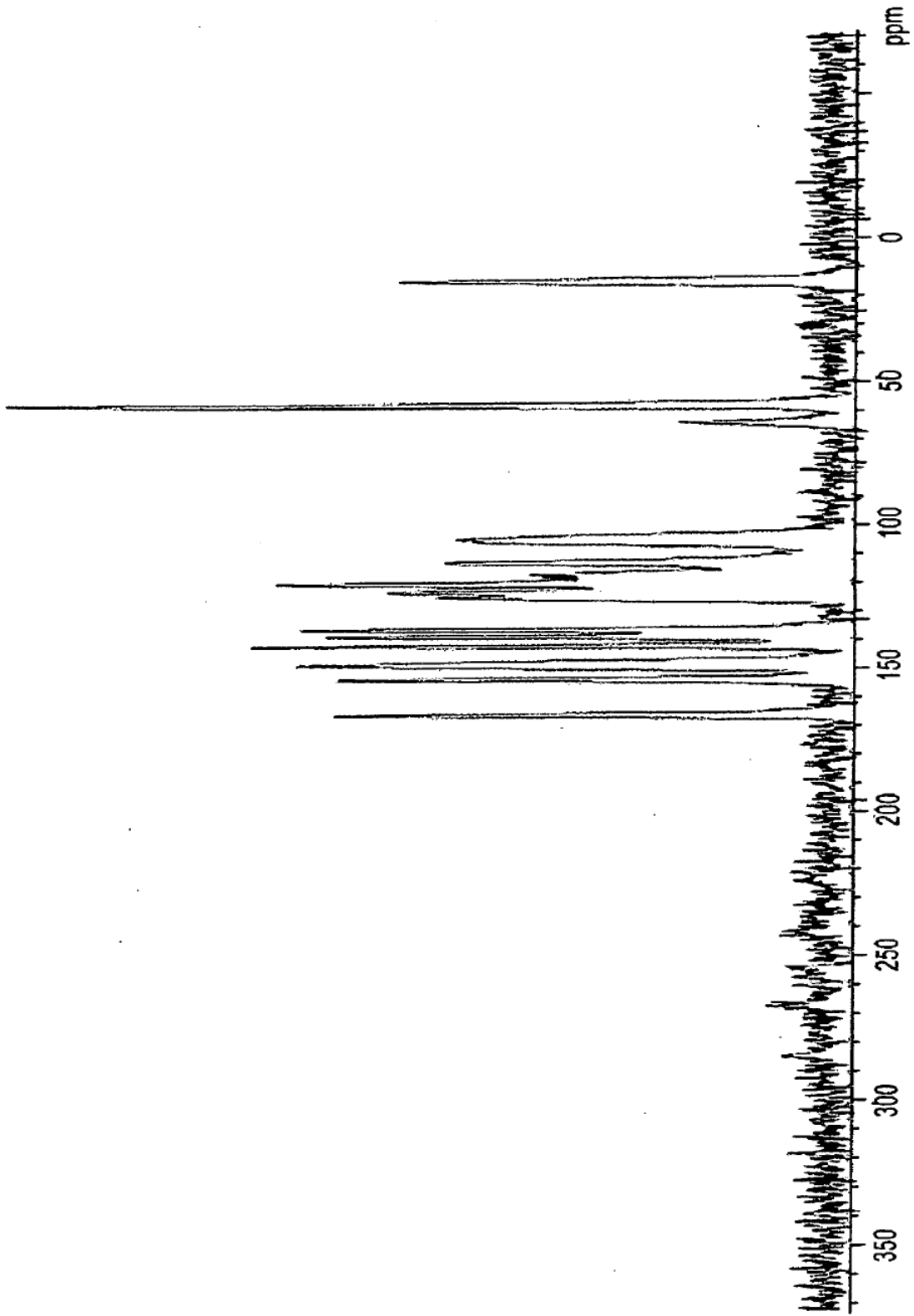
**FIG. 50**



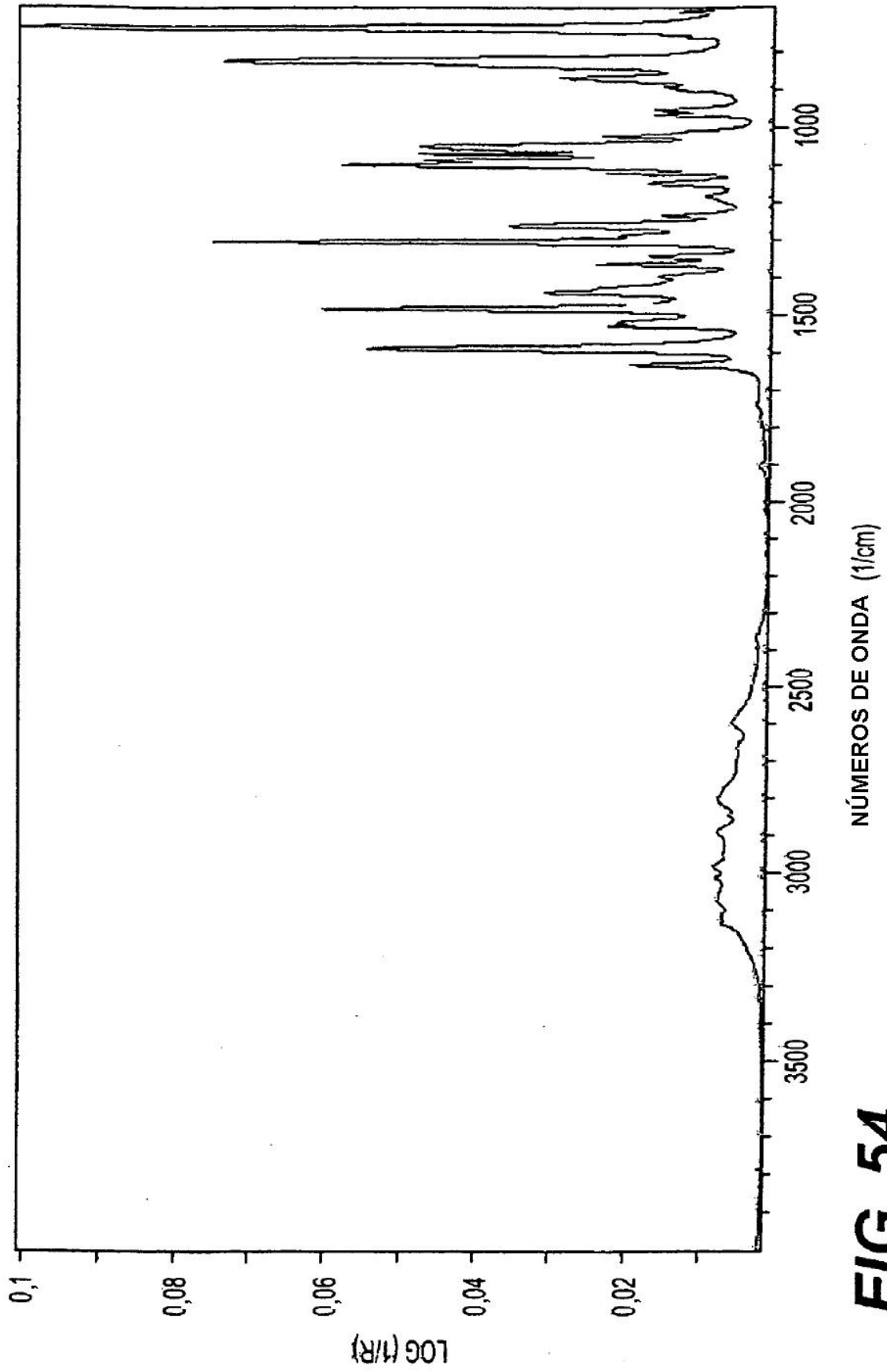
**FIG. 51**



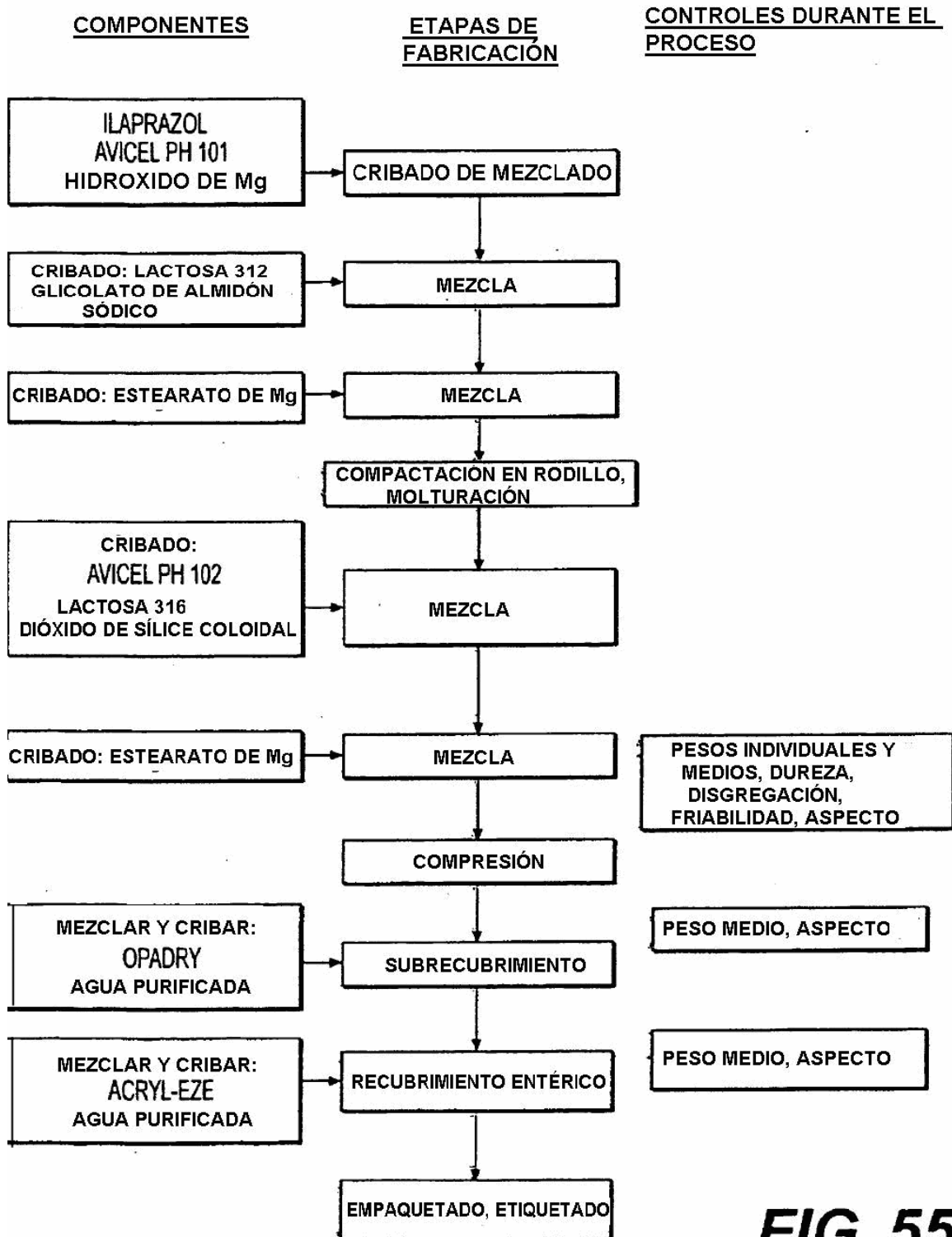
**FIG. 52**



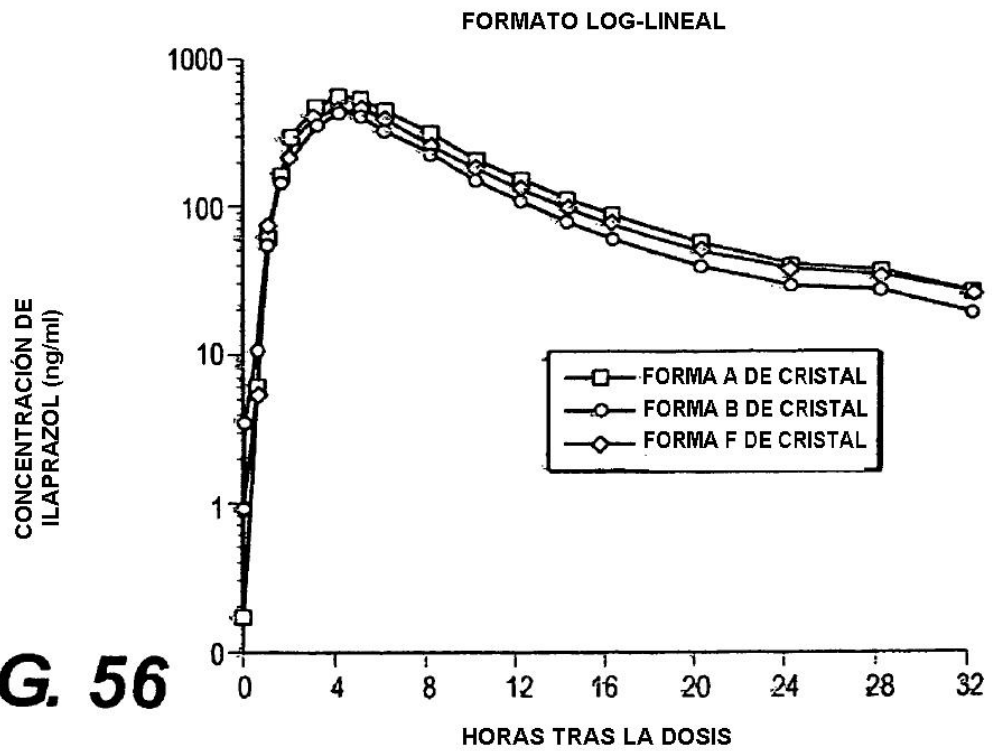
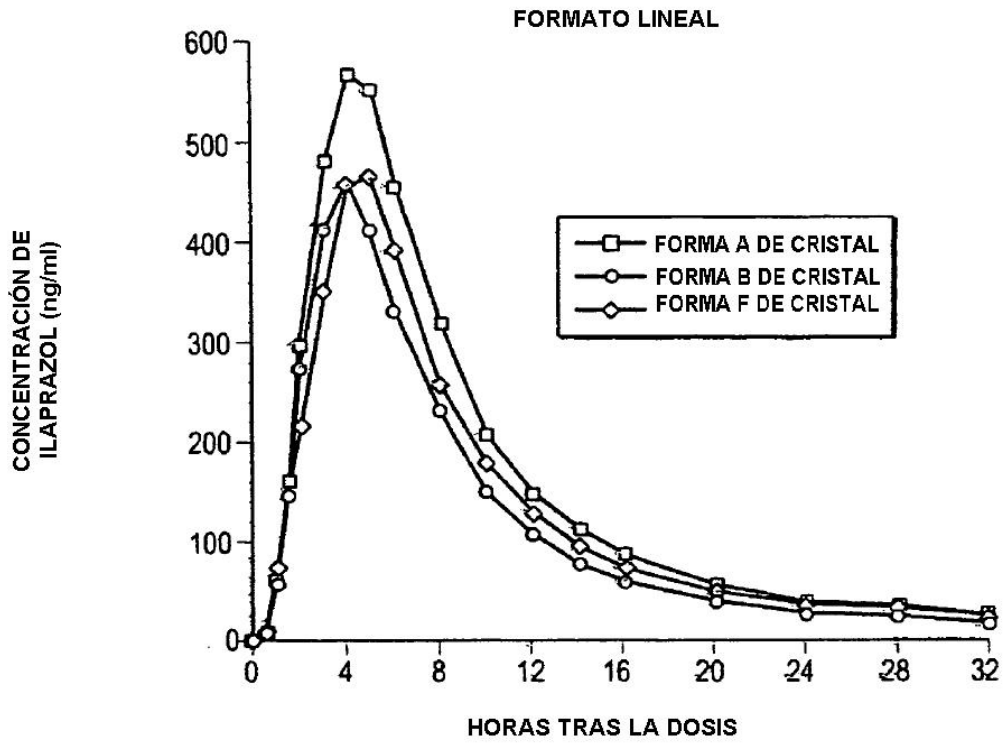
**FIG. 53**



**FIG. 54**

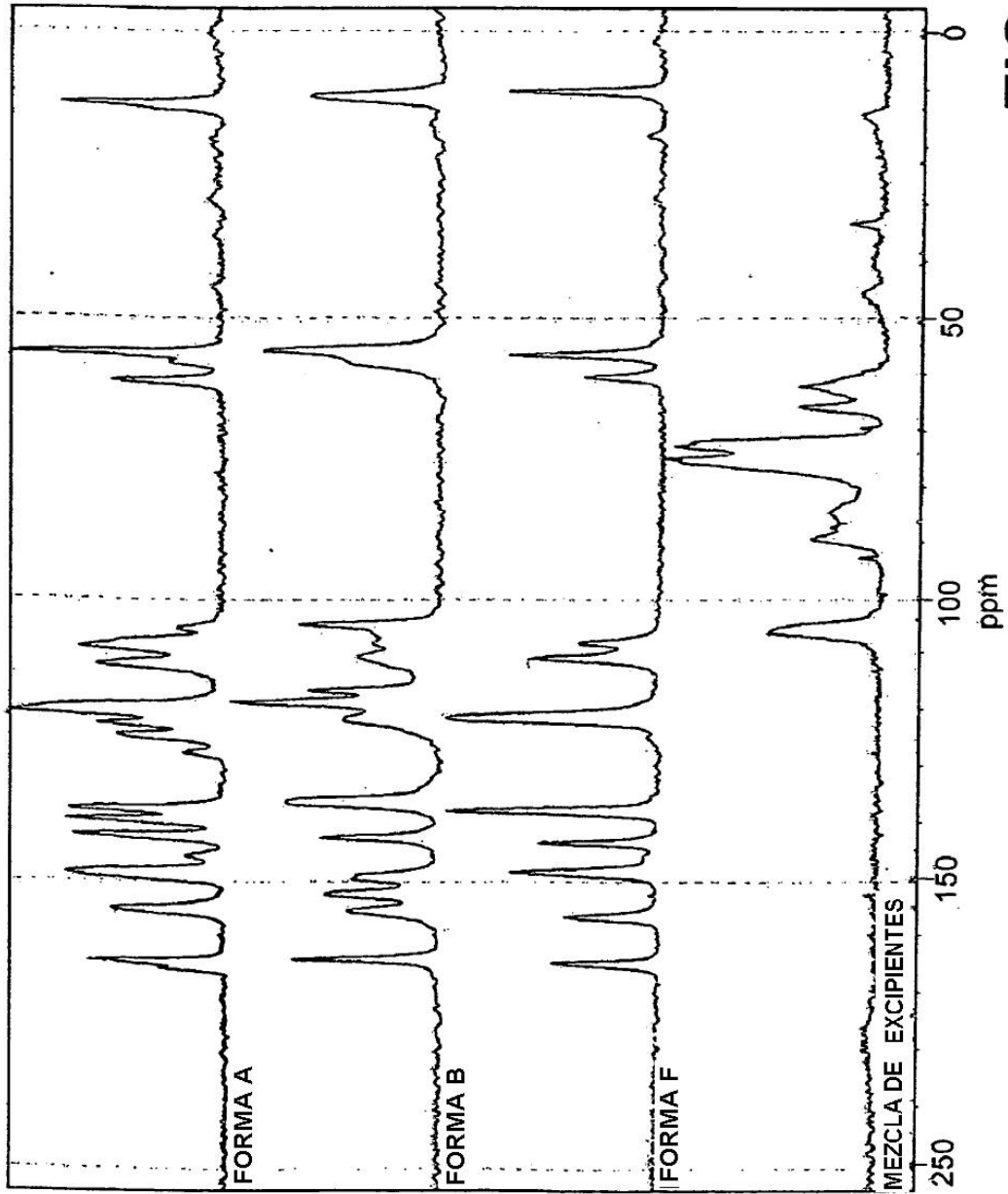


**FIG. 55**



**FIG. 56**





**FIG. 57**